

الجمهورية العربية السورية

رئاسة الجمهورية

هيئة الموسوعة العربية

الموسوعة الطبية المتخصصة



المجلد السادس

أمراض الغدد الصم والاستقلاب



الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد السادس

أمراض الغدد الصم والاستقلاب

إلى الزميل الكريم

تؤلف العلوم الطبية بمجموعها وحدةً متكاملةً تكامُلَ الجسم البشري من النواحي التشريحية والفيزيولوجية. وما وُضِعت العلوم الطبية في أقسام وشُعب إلاَّ لتسهيل دراستها والتعمُّق فيها نظراً لما تتصف به من اتساع وترابط في آن واحد.

يطيب للموسوعة الطبية المتخصصة أن تقدم مجلَّدها السادس الذي يبحث في أمراض الغدد الصمّ والاستقلاب، وتفخر بالقول إنَّ أجزاء هذه الموسوعة ما كان لها أن تتوالى على هذا النهج الحسن لولا الدعم والتشجيع اللَّذان تحظى بهما من سيادة الرئيس الدكتور بشار الأسد.

تتفاوت نسب انتشار أمراض الغدد الصمّ والاستقلاب تفاوتاً كبيراً؛ فنسبة حدوث القزامة والعَمْلَقة مختلفة عن نسبة أمراض الغدة الدرقية كفرط النشاط أو القصور أو غير ذلك؛ وهي كلها تختلف عن نسبة انتشار الداء السكري بنمطيْه. ويعي كلُّ مهتمّ بالعلوم الطبية ما لهذه المجموعة من الأمراض من أهمية بالغة وتأثير كبير في حُسْن قيام الجسم البشري بوظائفه. ولذا كان من الطبيعي إعطاؤها مكانتها التي تستحقها في الدراسات الطبية.

بلغ عدد موضوعات هذا المجلد واحداً وعشرين موضوعاً أسهم في إعدادها سبعة عشر طبيباً متخصصاً. وقد تولّى الإشراف عليها ومراجعتها وتدقيقها علمياً الأستاذ الدكتور نبيل عسّه؛ كما أعاد النظر فيها الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي والأستاذ الدكتور زياد درويش ابتغاء توحيد المصطلحات الطبية وإزالة نواحي الغموض التي قد لا يلاحظها الطبيب المختص ويتعثر بها الطبيب الممارس. وتبع ذلك عرضها على مدقّقي اللغة العربية لتصحيح أخطاء ربما وردت فيها.

ولا بد لي من إسداء خالص الشكر للمدير العام لهيئة الموسوعة العربية الأستاذ الدكتور محمد عزيز شكري الذي يبذل قصارى الجهد لتحقيق الغايات المرجوّة من هذا العمل الموسوعي الكبير.

كما لا يسعني إلاّ أن أشكر العاملين في هيئة الموسوعة العربية كافة لحرصهم على أداء العمل على أفضل وجه.

وأخيراً، أرجو أن نكون قد وُفِّقْنا في هذا الإصدار ونجحنا في خدمة الزملاء الأطباء وطلاب الدراسات العليا وكلّ مهتم بأمراض الغدد الصمّ والاستقلاب.

والله الموفق

رئيس الموسوعة الطبية المتخصصة
الأستاذ الدكتور عدنان تكريتي

أمراض الغدد الصم والاستقلاب

منيف مرعي

تعود بدايات تميز علم الغدد الصم إلى النصف الثاني من القرن العشرين وإن كانت بعض أطرافه قد ظهرت قبل ذلك، حين لاحظ بعض الباحثين شأن الأخلاط في تنظيم وظائف الجسم. وكان لكلود برنار C. Bernard الفرنسي مؤسس الفيزيولوجيا الطبية الفضل في إدخال مفهوم الإفراز الداخلي internal secretion.

يعمل جهاز الغدد الصم بالتنسيق مع الجهاز العصبي على التحكم في وظائف أجهزة الجسم لتحقيق الاستتباب homeostasis والتكيف adaptation والتوالد reproduction لحفظ النوع.

وتعرّف الغدة الصماء **endocrine gland** بأنها غدة متخصصة بإفراز مواد كيميائية حيوية - تدعى الهرمونات - في الدم مباشرة، أي في الوسط الداخلي؛ للتأثير في الخلايا الأخرى وذلك لتمييزها من الغدد الأخرى خارجية الإفراز كالغدد اللعابية والعرقية وغدة الثدي.

ومع نهايات القرن العشرين - وبفضل التقدم الهائل في التقنية الطبية والكيميائية والاستقصائية - تم اقتحام مجال جديد في علم الغدد الصم هو علم الغدد الصم العصبي neuroendocrinology الذي يدرس العلاقات والتآثر بين جهازي التحكم في العضوية، وهما الجهاز العصبي بسيالاته العصبية وجهاز الغدد الصم بمفرزاته الخلطية؛ إذ يلتقي هذان الجهازان على مستوى الوطاء hypothalamus الذي يتلقى الإشارات من الجهاز العصبي وينقلها إلى الغدد الصم المحيطية عبر النخامى مشكلاً ما يعرف بالمحور الوطائي العصبي النخامي.

والاكتشافات الأولى في هذا الحقل تبشر بالكثير مما يمكن معرفته عن عمل الدماغ وعن الأمراض والعلل النفسية؛ إضافة إلى كشف آليات الكثير من الأمراض الغدية الصماوية.

ولعلم الغدد الصم قربى لا يمكن تجاهلها باعتلالات المناعة الذاتية autoimmunity؛ إذ يسمح تطور هذا العلم بالكشف عن الآليات المرضية لكثير من الأمراض الغدية الصماوية.

وجاء تطور علم الوراثة والهندسة الوراثية ليضيف دفعاً جديداً لتقدم هذا العلم وتطبيقاته السريرية، ويؤمل أن ينعكس ذلك خيراً على صحة البشر.

مدخل:

قد تصاب الغدد الصم كلها بالمرض **وأكثر اضطرابات الغدد الصم شيوعاً**- إذا استثني الداء السكري- **هي:**

١- **اضطرابات الغدة الدرقية**؛ إذ إن كل طبيب ممارس يمكن أن يكشف ٤ إلى ٨ حالات مرضية درقية جديدة كل سنة، (وأكثرها شيوعاً قصور الدرق والانسمام الدرقي والدراق goitre).

٢- **اضطرابات الطمث والشعرانية** لدى الإناث الشابات، وأهمها المبيض عديد الكيسات.

٣- **تخلخل العظام** ولا سيما بعد سن الإياس.

٤- **فرط نشاط الدريقات الأولي** ويصيب نحو واحد بالألف من السكان.

٥- **ضعف الخصوبة** ويصيب نحو ٥-١٠٪ من الأزواج.

٦- **اضطرابات النمو** والبلوغ.

ومع أن هناك اضطرابات أخرى غير شائعة فإنها غالباً تصيب الشباب من الجنسين، وهي قابلة للشفاء أو التدبير بالعلاج المناسب إذا تم كشفها.

أعراض اضطرابات الغدد الصم:

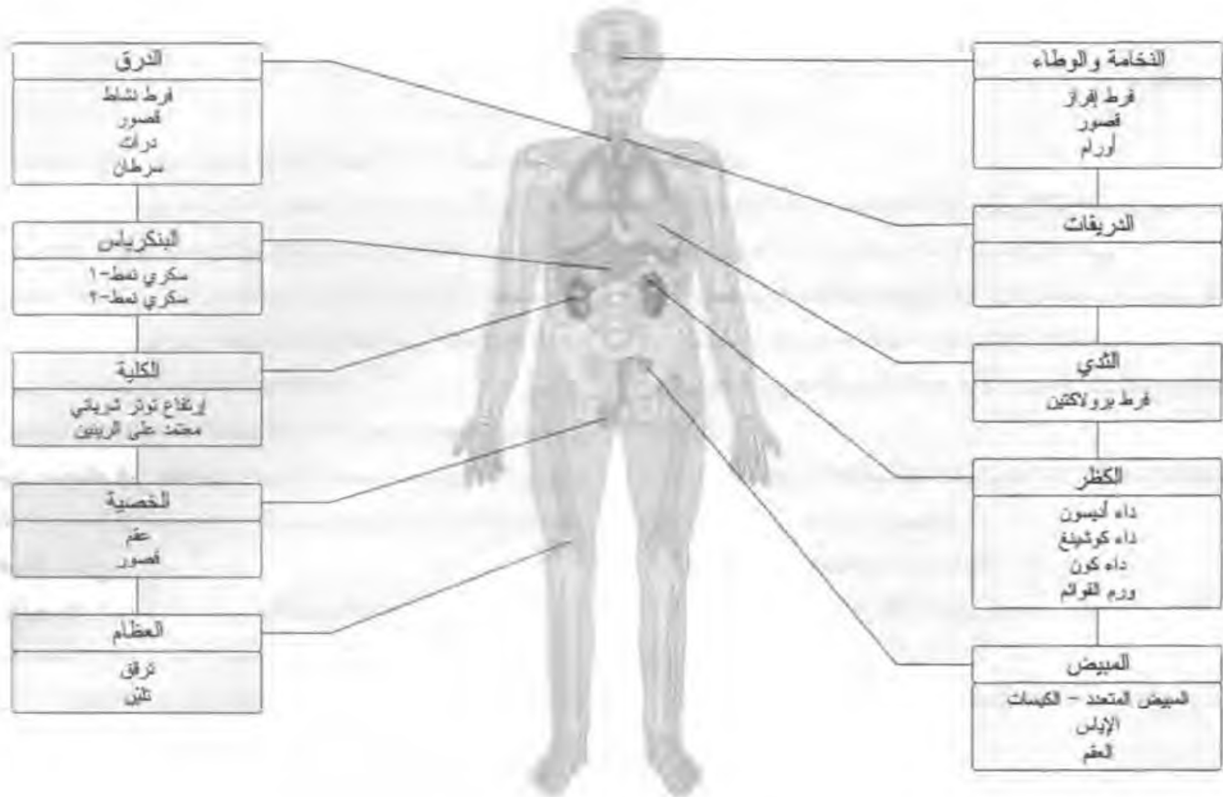
للهرمونات تأثيرات واسعة في مختلف أنسجة العضوية، ولذا فإن الأعراض الناجمة عن نقص مفرط أو زيادة مفرطة في مستوى هرمون ما: ستكون شاملة لأكثر من عضو من أعضاء البدن، ومن هذه الأعراض يُستدَل على الغدة الصماء المعتلّة أكثر من الأعراض الموضعية الناجمة عن إصابة هذه الغدة.

أغلب أعراض المرض الغدي الصماوي **غير نوعية وغامضة**، وساحة تشخيصها التفريقي واسعة، وثمة أمثلة عليها هي: التعب والوهن ونقص الشهية والعطش.

وهناك **أعراض نموذجية** للإصابة الغدية الصماوية مثل تغير شكل الجسم وتصبغات الجلد وفرط التعرق وزيادة أشعار الجسم التي يجب أن تستدعي التفكير بخلل هرموني.

القصة السريرية والفحص السريري:

- يجب استقصاء قصة عائلية دقيقة: هل وجدت أمراض مناعية ذاتية في العائلة أو أورام أو الداء السكري أو أمراض قلبية وعائية، وكيفية سير البلوغ والنمو وطول القامة لدى أقرباء الدرجة الأولى.
- يجب السؤال عن سوابق العمليات الجراحية أو



الشكل (١) الغدد الصم المهمة واضطراباتها

العلاجات الإشعاعية أو الأدوية.

● الفحص الفيزيائي يجب أن يشمل كل أجهزة الجسم وتصنف العلامات المكتشفة تبعاً لكل عضو.

سببيات المرض الغدي الصماوي:

قد تؤدي كل من الآليات السببية التالية إلى اعتلال عدة غدد صماء:

١- الآلية المناعية الذاتية: قد يصيب المرض المناعي الذاتي أياً من الغدد الصم الرئيسية، ويتميز بظهور الأضداد النوعية الموجهة ضد المكونات الخلوية للغدة الصماء المعنية على نحو يمكن كشفها في المصل وذلك قبل سنوات من ظهور الأعراض السريرية.

تشاهد هذه الأمراض المناعية الذاتية للغدد الصم لدى الإناث أكثر من الذكور، ويتدخل فيها العامل الوراثي الذي يرتبط ببعض زمر (HLA) النسيجية ويظهر لدى التوائم الحقيقية بنسبة تطابق تصل إلى ٥٠٪.

٢- الآلية الورمية: تحدث الأورام المفرزة للهرمونات في كل الغدد الصم ولاسيما في النخامى والدرق والدريقات، ومعظم هذه الأورام سليمة لكنها تكتسب صفة الإفراز الذاتي غير الخاضع لآليات الضبط الفيزيولوجي. أما الأورام غير المفرزة التي تحدث في الغدد الصم فأكثر شيوعاً، وقد تكشف اتفاقاً في أثناء التصوير الشعاعي لسبب مرضي آخر.

٣- الأسباب الإنزيمية: يتم تركيب الهرمونات وإفرازها عبر عدة مراحل تتدخل فيها عدة إنزيمات. يؤدي عوز إنزيم ما أو خلل في بنيته إلى نقص إنتاج الهرمون، فإذا كان العوز شديداً فإن نتائجه السريرية تظهر في مرحلة مبكرة من العمر (لدى الرضع والأطفال)، أما إذا كان العوز أو الخلل جزئياً فقد يتأخر تكامل الصورة السريرية إلى مرحلة البلوغ أو الكهولة.

المثال على العوز الإنزيمي هو: «فرط تنسج قشر الكظر الخلقي» الناجم عن عوز بعض الإنزيمات الذي ثبت أن سببه طفرات أو خبن deletion في الجينات التي تشفر لهذه الإنزيمات.

٤- المستقبلات الشاذة: تقوم الهرمونات بعملها عبر تفعيل مستقبلات نوعية على مستوى خلايا النسيج الهدف، فإذا وجد خلل في هذه المستقبلات أدى إلى خلل في عمل الهرمون. والأمثلة على الأمراض الغدية الصماوية الناجمة عن خلل المستقبلات كثيرة: كالخصية المؤنثة (حيث تغيب مستقبلات الإندروجينات) والداء السكري من النمط الثاني والبوال التفه كلوي المنشأ.

٥- الأدوية الهرمونية: تستخدم الهرمونات أيضا كأدوية لعلاج كثير من الأمراض غير الأمراض الغدية **منها:**

أ- مانعات الحمل الفموية (٢٠-٣٠٪) من النساء يستعملنها في الأعمار بين (١٨-٣٥).

ب- الكورتيزونات الصنعية: في علاج الربو وأمراض الجلد والمفاصل والتحسس.

تأثير الهرمونات:

الهرمونات رسائل كيميائية تنتجها خلايا مفرزة متخصصة مختلفة وتنتقل في الدم إلى خلايا بعيدة لتؤثر فيها (الأثر الغدي الصماوي)، ويتم التأثير في بعض الحالات محلياً في الخلايا المجاورة للخلايا المفرزة (الإفراز نظير الصماوي paracrine).

والهرمونات المدرسية المعروفة تفرز من الغدد الصم الرئيسية: النخامى والدرق والكظر والأقناد (مبيض وخصية) والدريقات والمعثكلة وتذهب في الدوران لتؤثر في أماكن أخرى من العضوية. وإضافة إلى هذه الغدد هناك الكثير من الخلايا التي تفرز هرمونات مثل الوطاء (الهيبوتالاموس)، وبعض النويات الدماغية وخلايا الأنبوب الهضمي. وتعمل هذه الخلايا بصفة خلايا غدية صماء (هرمونية) أو بصفة خلايا إفراز جنينية أو تعمل بصفة نواقل عصبية أو معدلات عصبية neuromodulators.

على المستوى الجزيئي داخل الخلايا يبدو أنه ليست هناك فروق كبيرة في الطريقة التي تتم بها عملية تنظيم النشاط الخلوي بين الهرمونات والنواقل العصبية، والسيتوكينات، وعوامل النمو، فقد كشف التقدم في علم بيولوجيا الخلية، التشابه الكيميائي في الرسائل الخلوية والمستقبلات وما بعد المستقبلات التي تفسر آليات عمل مختلف الوسائط المذكورة.

إنشاء الهرمونات وخزنها وإفرازها:

تصنف الهرمونات من الناحية الكيميائية إلى:

١- هرمونات ببتيدية: وقد تكون:

- **عديدة ببتيد:** مثل الإنسولين والغلوكاكون والبرولاكتين.
- **بروتينية سكرية:** مثل حاثات الأقناد النخامية وحاثة الدرق والهرمون المشيمي.

٢- الهرمونات الأمينية: وتتركب من عدد قليل من الحموض الأمينية مثل: التيروكسين (الهرمون الدرقي) والأدرينالين والهرمونات العصبية الوطائية.

٣- الهرمونات الستروئيدية: وكلها تشتق من الكولسترول، وهي الهرمونات الكظرية القشرية مثل الكورتيزول والألدوسيترون) والهرمونات الجنسية مثل الإستراديول والتستوستيرون.

وفيما يلي الخطوط العريضة لكيفية إنشاء الهرمونات:

١- إنشاء الهرمونات الببتيدية والبروتينية السكرية: يتم إنشاء هذه الهرمونات من قبل الخلية المختصة بالطريقة التي تركب فيها أي بروتين بالمراحل المعروفة كنسخ (RNAm الرنا المرسال) وترجمته على مستوى الشبكة الهيولية الباطنة ثم على جهاز غولجي حيث تتشكل حبيبات الإفراز التي تلتصق بالغلاف الخلوي ثم تلقي بمحتواها في الدوران.

وتكون معظم الهرمونات الببتيدية حين طرحها على شكل (سليفة هرمون prohormon) ثم تخضع لتأثير إنزيمات نوعية لتصير بشكلها الفعال، مثال طليعة الإنسولين وانشطاره إلى إنسولين فعال وببتيد وصل يسمى ببتيد C.

٢- أنشاء الهرمونات الأمينية: تتكون بعض الهرمونات من عدد محدد من الحموض الأمينية (مثل الكاتيكولامينات وهرمونات الدرق وبعض الهرمونات العصبية الوطائية) ويتم تركيبها بوساطة إنزيمات نوعية تؤمن الاتحاد بين هذه الحموض الأمينية ثم تختزن بشكل حبيبات خاصة في الخلايا المختصة أو ترتبط ببروتين كبير (مثل الغراء الدرقي).

٣- إنشاء الهرمونات الستروئيدية: يتم اشتقاق الهرمونات الستروئيدية (وهي القشرانيات الكظرية السكرية ويمثلها الكورتيزول، والقشرانيات الكظرية المعدنية ويمثلها الألدوسيترون والهرمونات الجنسية الكظرية والقندية) من الكولسترول وذلك بفعل إنزيمات نوعية موجودة في الخلايا المتخصصة. والستروئيدات لا تختزن بل تطرح مباشرة في الدم.

نقل الهرمونات:

تطلق الغدد الصم هرموناتها في الدم مباشرة، وترتبط أغلب هذه الهرمونات ببروتينات ناقلة بشكل ارتباط عكوس: بحيث يتحرر جزء من الهرمون هو (الجزء الحر) الفعال الذي يفعّل المستقبلات في الخلايا الهدفية، ويفيد هذا الارتباط في الوقاية من التبدلات الحادة في مستوى الهرمون في الدم.

كانت المقايسات المخبرية للهرمونات تقيس غالباً القسم المرتبط، لكنّ تطور التقنيات المخبرية مكّن الآن من مقايسة الجزء الحر من الهرمون، وهذه المقايسة هي التي تُعتمد اليوم من قبل الأطباء السريريين: وذلك لأن البروتينات الناقلة عرضة لمؤثرات كثيرة فيزيولوجية ومرضية ودوائية.

البروتينات الناقلة للهرمونات منها ما هو **لا نوعي** وسعة

ارتباطه واسعة كالألبومين، ومنها ما هو **نوعي**، وتتميز بميل شديد إلى الارتباط بهرمون معين، وسعتها أضيق،لكنها هي التي تتحكم بنسبة الهرمون الحر، ومن أمثلتها: الغلوبيولين الرابط للثيروكسين T.B.G والغلوبيولين الرابط للكورتيزول C.B.G.

تأثير الهرمونات والمستقبلات:

يمارس الهرمون تأثيره عبر الارتباط بمستقبل نوعي في الخلية الهدف، وينقسم المستقبل عادة إلى وحدتين وظيفيتين الأولى تختص بتعرف الهرمون والارتباط به؛ والثانية تختص بتفعيل آثار هذا الارتباط في مكونات الخلية.

وعلى نحو عام **يمكن تصنيف المستقبلات كالتالي:**

١- المستقبلات السطحية أو الغلافية: وهي تتوضع ضمن غلاف الخلية وتركيبها الكيميائي نفور من الماء. وتقوم من موضعها بتفعيل الرسائل داخل الخلوية.

٢- المستقبلات النووية (داخل الخلوية): وهي ترتبط بالهرمون داخل الخلية وتنتقل معه إلى النواة لتترجمه عبر "DNA" إلى سلاسل من الحموض الأمينية.

آليات عمل المستقبلات:

١- المستقبلات المرتبطة بالبروتين G: ترتبط هذه المستقبلات الغلافية بالهرمون على مستوى سطحها الخارجي، وتفعّل المعقد البروتيني (G) عبر سطحها الداخلي.

ويؤدي المعقّد G المفعل إلى:

أ- تنشيط تركيب الأدينوزين أحادي فوسفات الحلقي (cAMP) بوساطة إنزيم أدينيلات الحلقي adenylate cyclase المسؤول عن الفسفرة (الفسفتة) phosphorylation.

ب- إنزيم تنشيط فوسفوليباز- سي phospholipase C الذي يؤدي إلى توليد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات المسؤول عن إطلاق الكلسيوم داخل الخلوي وتحريض كيناز الكالموديولين والفسفرة.

ج- تفعيل كيناز- سي C- Kinase بالغليسرول ثنائي الأسيل diacylglycerol والفسفرة التالية للبروتينات.

وتعمل معظم الهرمونات الببتيدية عبر هذه الآلية.

٢- تفعيل المستقبلات المثنوية dimeric عبر الغلافية: وهي مستقبلات غلافية لها جزء خارجي يرتبط بالهرمون ومن ثم يفعل الجزء الداخلي الذي يفسفر مباشرة رُسُلاً داخل خلوية تؤدي إلى سلسلة من التفاعلات الخلوية.

الهرمونات التي تعمل عبر هذا النموذج هي: هرمون النمو، والبرولاكتين، وعوامل النمو الشبيهة بالإنسولين.

٣- الارتباط بالمستقبلات داخل الخلوية: الهرمونات المنحلة في الدسم (كالهرمونات الدرقية) والهرمونات الستيروئيدية تجتاز الغلاف الخلوي وترتبط بمستقبلها النووي في سيتوبلازما الخلية لينتقل هذا المعقد المؤلف من الهرمون والمستقبل المفعّل إلى النواة - حيث يرتبط بالـ DNA النووي - غالباً مع معقد آخر مؤلف من عدد من المحرضات والمثبطات والناسخات للجين المطلوب إنتاجه.

إن **تفعيل كل هذه الأنماط من المستقبلات** لما يسمى الرسول الثاني (كالكيناز، والمركبات المفسفرة، والكلسيوم) وتفعيل استنساخ الـ(DNA) **يؤدي إلى بعض النتائج التالية أو كلها:**

أ- إطلاق الهرمونات المختزنة من حبيبات الخزن.

ب- تفعيل إنشاء هرمونات ومركبات خلوية أخرى.

ج- فتح قنوات شوارد الماء أو غلقها.

د- تفعيل البروتينات المسؤولة عن استنساخ الـ DNA أو تثبيطها.

وإن ارتباط الهرمون بمستقبله النوعي في كل الحالات هو المرحلة الأولى في شلال من الحوادث الخلوية التي ستؤدي إلى إنتاج العمل الخلوي المطلوب.

إن حساسية المستقبلات أو عددها أو كليهما معاً غالباً ما تتناقص بعد التعرض المديد لتركيز عالٍ من الهرمون، وبالعكس فإن نقص المتوافر من الهرمون أو غيابه يؤدي إلى رفع حساسية المستقبلات وزيادة عددها.

وخلل المستقبلات هو من الأسباب المعروفة الآن لبعض الأمراض الغدية الصماوية، ويزداد اكتشاف هذا الخلل مع تقدم علم الغدد الصم الجزيئي.

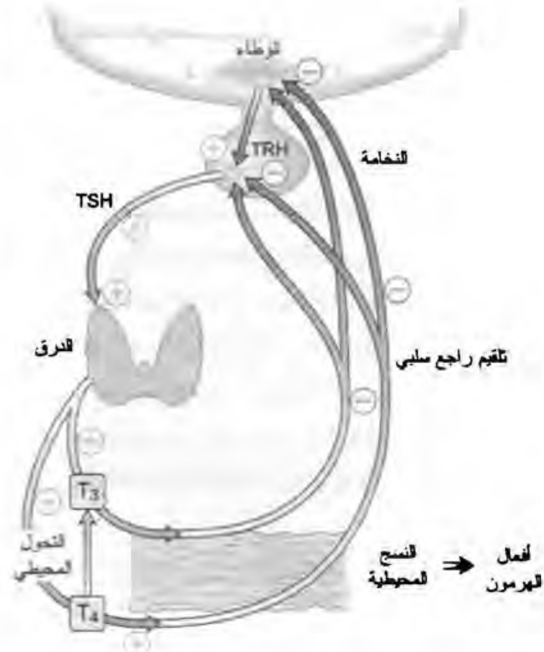
التحكم والتلقيم الراجع control and feed - back:

معظم الجمل الهرمونية يتم التحكم بها بآلية التلقيم الراجع. و**المثال** النموذجي لهذه الآلية **هو: المحور الدرقي - النخامي - الوطائي:**

١- العامل المطلق (المحرر) لـ TSH ويدعى **T.R.H** يفرز من خلايا الوطاء ليذهب في الدوران البابي - النخامي لتحريض إطلاق الـ TSH.

٢- المنبهة (الحاثة) الدرقية TSH تذهب في الدوران العام لتحرض قبض اليود من الدرق وتركيب هرموني الدرق T4 وT3 وإطلاقهما.

٣- عندما يصل مستوى الهرمونين الدرقيين إلى العتبة الفيزيولوجية العليا تتحسس مستقبلات نوعية في النخامى وربما في الوطاء لـ T3 (المفرز أو المتحول من T4) فيحدث



الشكل (٢) المحور الوطاني النخامي الدرقي
يتم إفراز TSHفي النخامى استجابة لإفراز TRH الوطائي. تقوم TSH بتحريض إفراز T3، T4 في الدرق

تثبيط لإفراز TSH أو TRH، وبالتالي تعود مستويات الهرمونين الدرقيين إلى الحدود الطبيعية.

٤- تسمى هذه الظاهرة التلقيم الراجع السلبي، لكن يوجد أيضاً - وإن كان أقل حدوثاً بكثير- التلقيم الراجع الإيجابي. ومثاله تحريض ارتفاع الإستراديول في المرحلة الجريبية لإفراز LH النخامي.

أنماط الإفراز الهرموني:

● تفرز بعض الهرمونات على نحو **متواصل** ويفرز بعضها الأخر على نحو **متقطع**.

مثال الهرمونات ذات الإفراز المتواصل: الهرمونات الدرقية، والفروق في مستواها المصلي ضئيلة جداً على مدار اليوم والشهر والسنة. في حين يتم إفراز الهرمونات الحاثة للأقناد (LH وFSH) على نحو نابض pulsatile، وتتغير سعة النبضات وارتفاع مستواها كل ساعة أو ساعتين بحسب مرحلة الطمث، لذا فإن التسريب المستمر للـ LH (الهرمون الملوتن) الذي يحافظ على سوية ثابتة منه لا يؤدي إلى تحريض الإباضة، لا بل قد يكون له فعل عكسي مثبط للمبيض. ويستفاد من هذه الظاهرة في التطبيقات السريرية: إذ إن مضاهيات الهرمون المطلق لمنبهات (حاثات) الأقناد GnRH المديدة مثل goserelin يمكن أن تستخدم من خلال تسريبها المتواصل لنزع حساسية مستقبلات الخلايا الوطائية المفرزة للـ GnRH، وبالتالي تثبيط الإباضة أو تثبيط إفراز الإندروجينات لدى الرجال المصابين بسرطان البروستات.

● يفرز هرمون النمو أيضاً بشكل **نابض** حيث تصعب معايرة كميته إذا أخذت العينة بين نبضتين، لذا ينصح دائماً بأخذ عدة عينات بفارق ساعة وتكوين جميعة pool من أجل معايرة معبرة عن مستوى GH القاعدي.

النُّظم الحيوي biological rhythm:

يتغير مستوى كثير من الهرمونات وفق نظم يومي (أي تتغير بين الليل والنهار) مثل الكورتيزول الذي يصل أعلى مستوى له صباحاً (نحو ٨-٩) وينخفض إلى أدنى مستوى له في منتصف الليل؛ بعكس الميلاتونين (المفرز من الغدة الصنوبرية) الذي يفرز ليلاً وينخفض بشدة نهاراً.



الشكل (٣) كورتزول المصل خلال ساعات اليوم
يرى أعلى معدل للكورتزول صباحاً وينخفض إلى أدنى مستوى له بعد منتصف الليل

أما النظم الشهري فتحققه هرمونات المبيضين وموجهات المناسل خلال تنظيم الدورة الشهرية.

عوامل تنظيم أخرى:

● **الكرب stress:** تؤدي حالة الكرب الفيزيولوجية أو المرافقة لمرض حاد إلى ارتفاع سريع وشديد في المنبهة الكظرية ACTH والكورتيزول وهرمون النمو والبرولاكتين والأدرينالين والنورأدرينالين.

● **النوم:** يزداد إفراز هرمون النمو والبرولاكتين خلال النوم ولاسيما في مرحلة حركة العين السريعة (R.E.M).

● **حالة الصيام والإطعام feeding and fasting:** تسهم عدة هرمونات في تنظيم استقلاب الطاقة فهي تتأثر في حالتي الصيام وتناول الطعام.

فمثلاً يتحرض إفراز الإنسولين بعد تناول الوجبة ويتثبط إفراز هرمون النمو، كما يتراجع مستوى الإنسولين بشدة في

حالة الصيام ويزداد إفراز الغلوكاكون وهرمون النمو والكاتيكولامينات.

تفيد هذه المعطيات من الناحية السريرية لدى إجراء مقايسة لمستوى هرمون ما: إذ يجب أن تؤخذ بالحسبان، ولا يُغفل أيضاً تأثير المرض الشديد أو المزمن في مستويات بعض الهرمونات.

الدراسة المخبرية للغدد الصم:

تقوّم وظائف الغدد الصم بمقايسة مستويات الهرمونات في الدم (وعلى نحو أدق في المصل) وفي بعض سوائل العضوية الأخرى كالبول واللعاب. وغالباً ما يحتاج التقويم الصحيح إلى إجراء اختبارات تحريض وتثبيط، ولا يكتفى بالقيم القاعدية.

١- المستويات القاعدية للهرمونات basal blood levels: يمكن الآن مقايسة مستويات الهرمونات النخامية وهرمونات الغدد الصم المحيطية، أما الهرمونات الوطائية فلا تجرى مقايستها في الممارسة السريرية وذلك بسبب كمياتها الزهيدة ومدة نصف حياتها القصيرة جداً وتأثيرها الموضعي.

● مقايسة المستوى القاعدي للهرمون تفيد سريرياً إذا كان نصف حياة الهرمون طويلاً وإذا أخذت بالحسبان شروط أخذ العينة (وفق النظم اليومي أو الشهري أو العوامل الأخرى المؤثرة المذكورة في الفقرة السابقة).

● وهكذا فإن معايرة TSH أو T3 أو T4 يمكن أن تتم في أي وقت من اليوم، في حين يجب أن يقاس الكورتيزول صباحاً.

● أما موجهات (حاثات) الأقناد النخامية FSH وLH أو الإستراديول والبروجيسترون فيجب أن يُحدد اليوم من الدورة الطمثية الذي أخذت فيه العينة.

هرمونات الكرب stress-related hormones: كالكاتيكولامينات والبرولاكتين، وهرمون النمو وموجهة الكظر ACTH، والكورتيزول.

لدى مقايسة هذه الهرمونات يجب استخدام إبرة غير مؤلمة أو أخذ العينة بعد تراجع الألم.

ويجب أن يكون المريض في حالة راحة منذ أكثر من نصف ساعة.

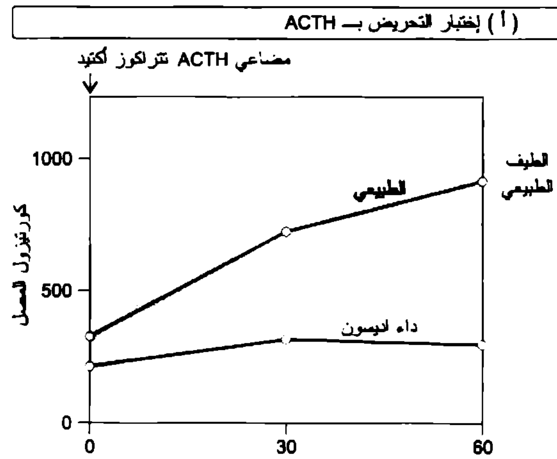
جمع البول: لمقايسة كمية هرمون أو أحد مستقبلاته في بول ٢٤ ساعة ميزة تقويم كمية الهرمون المفرزة يومياً، لكن عملياً لا يتم الجمع بشكل كامل أو بالتوقيت المناسب. كما أن كمية البول تختلف بحسب الجنس وحجم الجسم والعمر. ويجب شرح طريقة جمع البول على نحو مفصل للمريض.

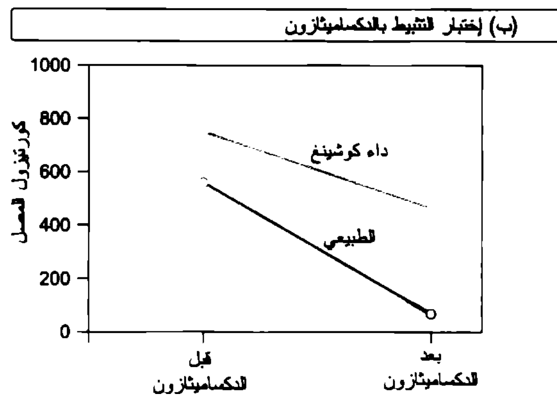
اللعاب saliva: يستفاد من مقايسة الهرمونات الستيروئيدية في اللعاب ولاسيما لدى الأطفال؛ لأن الوخز بالإبرة لأخذ العينة يمثل حالة كرب لدى الأطفال، كما يصعب أخذ العينة الدموية ليلاً، علماً أن الكثير من الممارسين صاروا يعتمدون مستوى الكورتيزول في اللعاب في منتصف الليل (الساعة ٢٤,٠٠) لتشخيص متلازمة كوشينغ.

٢- اختبارات الكبت والتنبيه stimulation and suppression: يُلجأ عادة إلى اختبارات الكبت أو التنبيه عندما تكون القيم القاعدية (الأساسية) للهرمونات غير كافية للتشخيص بسبب التباس القيمة المرضية والقيمة الطبيعية.

وعموماً تستخدم اختبارات التنبيه لتشخيص حالة عوز مشتبهة، في حين تستخدم اختبارات الكبت في حالة الاشتباه بفرط إفراز.

تفيد هذه الاختبارات في كثير من الحالات: فمثلاً عندما يتخرب جزء كبير من غدة صماء بسبب آفة ما: فإن اختبار التنبيه بالهرمون الحاث في حده الأقصى يعطي جواباً ضعيفاً. (مثال عملي: اختبار التحريض بمضاهي الـ ACTH:





الشكل (٤) اختبار التحريض والتثبيط في الإنسان الطبيعي وفي داء أديسون (أ) وفي متلازمة كوشينغ (ب).

تتراكوزاكتيد لدى مصاب بداء أديسون، حيث تفشل الغدة الكظرية في زيادة إفراز الكورتيزول).

بالمقابل فإن إصابة غدة صماء بورم مفرز سيخرجها من الخضوع لآلية التلقيم الراجع: إذ يصبح إفرازها ذاتياً لذا فإن اختبار الكبت لا يؤدي إلى تثبيط إفرازها، مثال: اختبار الكبت بالديكساميتازون في متلازمة كوشينغ.

قياس تركيز الهرمون في الدم: إن كمية معظم الهرمونات في الدم زهيدة جداً (10^{-12} - 10^{-3} مول/ليتر) ولا يمكن مقايستها بالطرق الكيميائية البسيطة، لذا تتم مقايستها في الدم بطريقة المقايسة المناعية immunoassay التي تعتمد على الأضداد النوعية (عديدة أو غالباً وحيدة النسيلة) التي ترتبط انتقائياً بالهرمون حيث يقاس المركب (هرمون - ضد) باستخدام الوسم الشعاعي. هذه الطريقة حساسة بيد أن لها حدودها ولاسيما أن الفعالية المناعية للهرمون قد لا تتطابق مع الفعالية البيولوجية، لكن تبقى هذه الطريقة هي الشائعة في الممارسة السريرية وهنالك الآن طرائق أخرى إنزيمية أو لونية.

أمراض النخامى

أمراض النخامى

علي شاهين

نظرة تشريحية:

ينظم الوطاء والنخامى معظم الأنظمة الهرمونية المحيطية. يتوضع الوطاء hypothalamus في قاعدة الدماغ بالقرب من البطين الثالث فوق السويقة النخامية التي تحمل الدوران الدموي الوطائي - النخامي البابي. تتوضع الغدة النخامية hypophysis في تجويف عظمي، ويسبب كل امتداد جانبي أو أمامي أو خلفي لها تآكل جدران هذا التجويف العظمي.

نظرة فيزيولوجية:

١- الوطاء:

يحتوي الوطاء مراكز حيوية عديدة مثل: الشهية والعطش وتنظيم الحرارة والنوم/الاستيقاظ. ويعمل بوصفه مركز استقبال مركزي للعديد من الإشارات الغدية والعصبية لضبط إفراز العوامل المحرضة لإفراز الهرمونات النخامية، كما أن له شأناً في النظم الدورية للنوم والدورة الطمثية والاستجابة للشدة والتمرين والمزاج (الحالة النفسية).

تفرز عصبونات الوطاء العوامل المحرضة والمثبطة لإفراز الهرمونات النخامية ضمن الجهاز البابي الذي ينقلها عبر السويقة إلى النخامى. وإضافة إلى الهرمونات التقليدية المذكورة في (الجدول١) يحتوي الوطاء كميات كبيرة من الببتيدات العصبية الأخرى والنواقل العصبية، مثل: الببتيد العصبيY، والببتيد المعوي الوعائي VIP، وحمض النتريك، ووظيفتها تعديل إفراز هرمونات النخامى.

تتوافر حالياً هرمونات الوطاء التركيبية و ضوادها من أجل اختبار وظائف غدية عديدة، ومن أجل المعالجة أيضاً.

٢- النخامى الأمامية:

تنظم الهرمونات الوطائية المثبطة أو المحرضة الإفراز الهرموني من النخامى، **على سبيل المثال:**

- يتنبه تحرر هرمون النمو بوساطة الهرمون المحرر لهرمون النمو GHRH، لكنه يتثبط بوساطة السوماتوستاتين (الهرمون المثبط لتحرر هرمون النمو، GHRIH).
- يتنبه تحرر TSH بوساطة TRH، ولكن يتثبط جزئياً بوساطة السوماتوستاتين.

تفرز النخامى الهرمونات التالية:

أ- البرولاكتين prolactin (PRL): وهو عديد الببتيد polypeptide، وحيد السلسلة يفرز على نحو نبضاني، مع نظم ليلي نهاري نحو ١٤ نبضة إفرازية خلال الـ ٢٤ ساعة، وله ذروة إفرازية ليلية خلال النوم وذروة مسائية أقل حجماً.

ب- هرمون النمو growth hormone (GH): عديد الببتيد، وحيد السلسلة نمط إفرازه نبضاني، وتحدث النبضات الإفرازية على الأكثر في أثناء الليل.

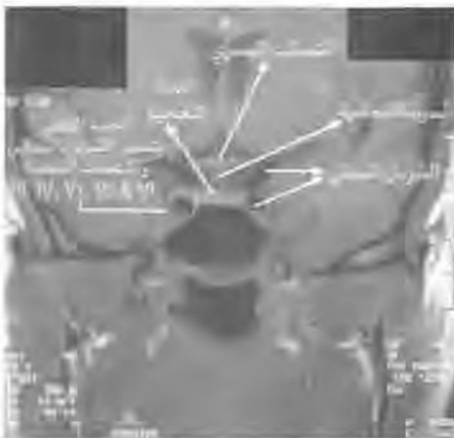
ج- الهرمون الملوتن luteinizing hormone (LH)؛ والهرمون المنبه للجريب follicle stimulating h. (FSH): هي هرمونات بروتينية سكرية.

د- الهرمون المنبه للدرقية thyroid stimulating h. (TSH): إفرازه نبضاني بمعدل ٩ ± ٣ نبضات/ ٢٤ ساعة مع تزايد حجم النبضات الإفرازية ليلاً.

هـ- الهرمون الموجه لقشرة الكظر adrenocorticotropic h. (ACTH): عديد الببتيد، وحيد السلسلة - له نظم إفراز ليلي - نهاري. يبدأ ارتفاع الإفراز من الساعة ٣،٠٠ صباحاً ليصل للذروة قبل الاستيقاظ صباحاً ثم يهبط معدل الإفراز.



تشريح النخامى



مجاورات النخامى شعاعياً

الهرمون	المصدر	مكان العمل
محورالنخامى- النمو:		
GHRH	الوطاء	النخامى
السوماتوستاتين (GHRIH الهرمون المثبط)	الوطاء	النخامى
هرمون النمو	النخامى	الكبد وأنسجة أخرى
عامل النمو الشبيه بالإنسولين -١ (IGF1)	الكبد وموضعياً في الأماكن الأخرى	أنسجة عديدة
المحور النخامي - الدرقي:		
TRH	الوطاء	النخامى
TSH	النخامى	الدرق
T4 و T3	الدرق	كل الأنسجة
المحور النخامي - القندي:		
GnRH:LHRH	الوطاء	النخامى
LH	النخامى	الأقناد
FSH	النخامى	الأقناد
إستراديول	المبيض	الرحم- الثدي- العظم - الأوعية
تستوستيرون	الخصي	أنسجة عديدة
إنيبين وأكتيفين	الأقناد	النخامى- الوطاء
محور البرولاكتين:		
دوبامين	الوطاء	النخامى
برولاكتين	النخامى	ثدي- أنسجة أخرى
المحورالنخامي - الكظري:		
CRH	الوطاء	النخامى
ACTH	النخامى	الكظر
كورتيزول	الكظر	كل الأنسجة
محور الفازوبرسين:		
فازوبرسين	الوطاء ← النخامى	الكلية
	الوطاء ← النخامى	الأوعية
	الوطاء ← الأوردة البابية	النخامى (إفراز ACTH)
الجدول (١) هرمونات المحور الوطائي - النخامي ومستقبلاته		

الورم أو الحالة	الحجم المعتاد	التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً
البرولاكتينوما	الغالبية ١٠> ملم (برولاكتينوما صغيرة microprolactinoma)	ثر الحليب، انقطاع الطمث، قصور جنسي، اضطراب الوظيفة الانتصابية.
	منها > ١٠ ملم (برولاكتينوما كبيرة macroprolactinoma)	كما في السابق إضافة إلى الصداع وعيوب الساحة البصرية وقصور النخامى.
ضخامة النهايات	من عدة ميليمترات الى عدة سنتيمترات	تغير المظهر، عيوب الساحة البصرية وقصور النخامى.
داء كوشينغ	غالبيتها صغيرة- عدة ملم (بعض الحالات فرط تنسج).	بدانة مركزية، مظهر كوشينغ (أعراض موضعية نادرة).
متلازمة نيلسون	غالباً كبيرة - > ١٠ ملم	بعد استئصال الكظر، تصبغات، أحياناً أعراض موضعية.
الأورام غير الوظيفية	عادةً كبيرة - > ١٠ملم	عيوب الساحة البصرية وقصور النخامى (الأدينومات الصغيرة يمكن أن تكتشف مصادفة)
الورم القحفي البلعومي	غالباً كبير الحجم وكيسي (صورة الجمجمة البسيطة غير طبيعية في أكثر من ٥٠٪، التكلسات شائعة).	صداع، عيوب الساحة البصرية وفشل النمو (٥٠٪ تحدث تحت سن الـ ٢٠، نحو ١٥٪ تنشأ من ضمن السرج).

الجدول (٢) السمات المميزة لأورام النخامى ومنطقة السرج التركي

٣- النخامى الخلفية:

تعمل النخامى الخلفية بصفة مستودع على نحو كامل.

الهرمون المضاد للإدرار ADH (ويدعى أيضاً الفازوبرسين vasopressin) والأوكسيتوسين oxytocin، ببتيدان يتركبان في الوطاء، ثم يُنقلان ويُخزنان في النخامى الخلفية. يسبب الأوكسي توسين إفراز الحليب وتقلص العضلة الرحمية.

المظاهر السريرية للمرض النخامي أو الوطائي:

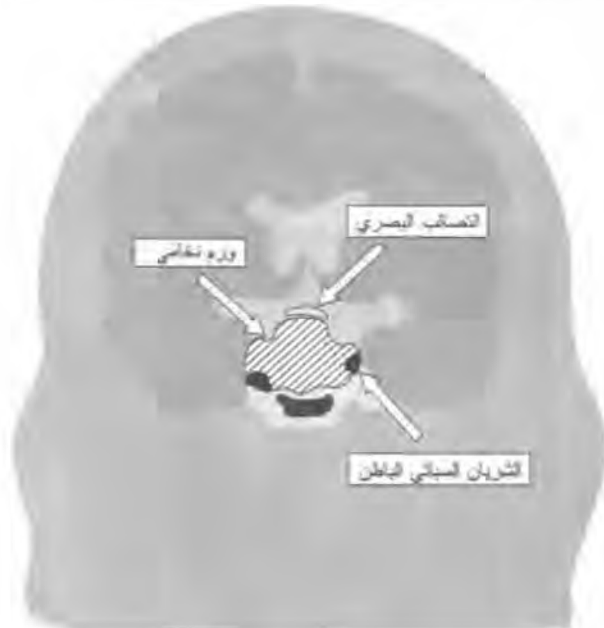
تسبب أمراض النخامى فرط نشاط أو قصوراً في وظيفة أي محور من محاور الوطاء - النخامى - العضو الهدف الذي يخضع لسيطرة هذه الغدة.

أولاً- الآفات والأورام النخامية الشاغلة للحيز:

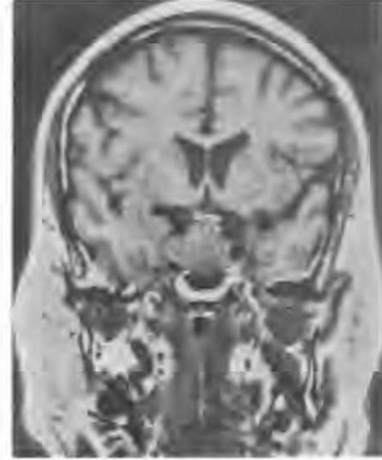
السبب الأكثر شيوعاً لأمراض النخامى هو أورام النخامى (**الجدول٢**)، وغالبية هذه الأورام أورام غدية نخامية سليمة.

وتنجم المظاهر السريرية لهذه الأورام عن:

- إفراز هرمون زائد.
- تأثيرات موضعية للورم.



رسم تفصيلي - ورم نخامي عرطل ممتد من الأعلى ضاغطاً التصالب البصري



ورم نخامي عرطل ممتد من الأعلى ضاغطاً التصالب البصري

● إفراز هرمون غير كافٍ من النخامى السليمة المتبقية، أي: قصور النخامى.

١- الاستقصاءات «لكتلة محتملة أو مثبتة»:

أ- هل يوجد ورم؟

قد تسبب الآفات الشاغلة للحيز أعراضاً بالضغط، أو بالارتشاح إلى:

(١)- السبل البصرية، مع عيوب الساحة البصرية وفقدان البصر (الأكثر شيوعاً).

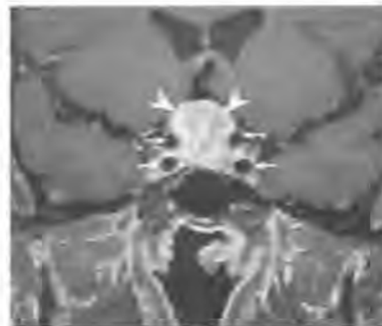
(٢)- الجيب الكهفي، مع آفات الأعصاب القحفية III وIV و VI.

(٣)- التراكيب العظمية والسحايا المحيطة بالحفرة، مسببة الصداع.

(٤)- مراكز الوطاء: تسبب تغير الشهية وبدانة وعطاشاً ونعاساً أو أرقاً أو بلوغاً مبكراً.

(٥)- البطينات، مسببة تعويق جريان السائل الدماغي الشوكي (CSF) مؤدية إلى استسقاء الدماغ.

(٦)- الجيب الوتدي مسببة سيلان السائل الدماغي الشوكي من الأنف.



ورم نخامي عرطل يضغط البنى المحيطة بالنخامة

الاستقصاءات الشعاعية للنخامى: يعد المرنان (MRI) حالياً الوسيلة الشعاعية المثلى لكشف الآفات النخامية. ولكن ما يزال التصوير المقطعي المحوسب (CT) مفيداً في إظهار التكلسات في الأورام (مثال الورم القحفي البلعومي)، أو إظهار التخرب العظمي في البنى العظمية المحيطية.

وقد تظهر الصورة الشعاعية البسيطة للقحف دليلاً على توسع الحفرة النخامية.

الساحة البصرية: يجب أن تُخطط ترسيمياً بوساطة حاسوب مؤتمت أو مقياس Goldmann. لكن التقييم السريري بوساطة المجابهة باستخدام دبوس أحمر صغير - بصفته هدفاً- حساس وقيم أيضاً. العيوب الشائعة هي عمى ربعي صدغي علوي وعمى نصفي صدغي.

ب- هل يوجد إفراز هرموني زائد؟

توجد **ثلاث حالات رئيسية** ناجمة عن إفراز الأورام الغدية النخامية.

● زيادة البرولاكتين (ورم برولاكتيني prolactinoma).
● زيادة هرمون النمو: ضخامة النهايات أو العملقة.
● زيادة إفراز ACTH (داء كوشينغ ومتلازمة نيلسون).

هناك العديد من الأورام قادرة على تركيب عدة هرمونات نخامية، وأحياناً يُفرز أكثر من هرمون واحد بكميات كبيرة سريرياً في الوقت نفسه، ووُصفت أورام منتجة لـ LH وFSH أو TSH ولكنها نادرة جداً.

بعض الأورام النخامية الشائعة **لا** تسبب زيادة هرمونية واضحة سريرياً وتدعى أوراماً **لا وظيفية** (non-functioning). تُظهر الدراسات المخبرية (كيميائية وخلوية مناعية أو تهجين في الموضع) أن هذه الأورام غالباً ما تنتج كميات قليلة من LH وFSH وTSH وأحياناً ACTH.

جـ- هل يوجد عوز هرمون ما؟

قد يؤدي الفحص السريري بعض الدلائل:

● من المحتمل أن يُعزى قصر القامة لدى طفل لديه ورم نخامي إلى عوز في هرمون النمو.

● من المحتمل أن تُعزى حالة بالغ بطيء وكسول ولا مبالٍ مع جلد شاحب إلى عوز في الـ TSH أو ACTH أو في كليهما.

● أما الأعواز الخفيفة فقد لا تُلاحظ وتحتاج إلى فحص نوعي (الجدول ٤).

٢- المعالجة:

تعتمد المعالجة على نمط الورم وحجمه. تهدف المعالجة إلى **ثلاثة أمور:**

أ- استئصال الورم: المعالجة المختارة هي الجراحة عبر

الوتدي، وأحياناً تستأصل الأورام الكبيرة جداً عبر منفذ جبهي.

● **المعالجة الشعاعية:** تستخدم عادةً حين تكون الجراحة غير ممكنة أو غير شافية (وذلك بالمعالجة الشعاعية التقليدية، أو المعالجة الشعاعية الموجهة، أو نادراً عن طريق زرع إبر الإتريوم) وهي تضبط الورم، ولكن نادراً ما تقضي عليه.

تشمل المعالجة الشعاعية التقليدية جرعة 45 GY، تُعطى عن طريق ثلاثة حقول.

● **المعالجة الدوائية** بمماثلات السوماتوستاتين أو مقلدات الدوبامين أو كليهما معاً، تؤدي أحياناً إلى تراجع أنواع معينة من الأورام.

ب- إنقاص زيادة إفراز الهرمون: يتم الإنقاص بالجراحة الاستئصالية أو أحياناً بالمعالجة الدوائية.

يمكن الوصول إلى ضبط المفيد بمقلدات الدوبامين في البرولاكتينومات أو بمماثلات السوماتوستاتين في ضخامة النهايات، لكن إفراز الـ ACTH لا يُضبط عادةً بالوسائل الدوائية الطبية.

وضواد مستقبل هرمون النمو مفيدة أيضاً في ضخامة النهايات.

جـ- المعالجة التعويضية للعوز الهرموني: المعالجة التعويضية للعوز الهرموني، أي قصور النخامى (**الجدول٥**).

٣- التشخيص التفريقي للكتل النخامية أو الوطائية:

مع أن الأورام الغدية النخامية هي الآفات الأكثر شيوعاً في النخامى (٩٠٪)، قد توجد أيضاً حالات أخرى متنوعة، تشكل جزءاً من التشخيص التفريقي لكتلة نخامية أو وطائية.

أ- الأورام: إضافة إلى الأورام الغدية قد يحدث:

● **الورم القحفي البلعومي (١-٢٪):** وهو ورم وطائي متكلس، يقلد غالباً آفة نخامية مهمة. وهو الورم النخامي الأكثر شيوعاً لدى الأطفال إلا أنه يوجد في كل عمر.

● **أورام غير شائعة:** منها: الورم السحائي والورم الدبقي وورم الغدة الصنوبرية. وتبدو النقائل الثانوية إلى النخامى والوطاء أحياناً بشكل أورام نخامية واضحة، تتجلى نموذجياً بصداع وبيلة تفهة.

ب- التهاب النخامى وكتل التهابية أخرى: تحدث في النخامى أو الوطاء كتل التهابية متنوعة. تتضمن حالات نخامية نوعية نادرة، مثل: التهاب النخامى بعد الوضع، والتهاب النخامى اللمفاوي، والتهاب النخامى بالخلية العرطلة.

أو تتضمن تظاهرات نخامية لمرض عام جهازي، مثل: الساركوئيد وكثرة المنسجات بخلايا لانغرهانس Langerhans cell histiocytosis.

جـ- آفات أخرى: أمهات دم الشريان السباتي، وكيسات عنكبوتية، وكيسات جيب راتكه.

ثانياً- قصور النخامى:

الفيزيولوجيا المرضية:

قد يكون عوز الهرمونات المحررة الوطائية أو عوز الهرمونات النخامية وحيداً أو متعدداً: لذلك تُشاهد أعواز معزولة لـ GH وLH / FSH وACTH وTSH والفازوبرسين. تكون بعض

١- **الخلقية:** عوز هرمونات النخامى المعزول (متلازمة كالمان). ٢- **خمجية:** التهاب السحايا القاعدية (مثال: التدرن)، والتهاب الدماغ والسفلس. ٣- **وعائية:** السكتة النخامية ومتلازمة شيهان (تنخر بعد الوضع) وأمهات دم الشريان السباتي. ٤- **ورمية:** أورام النخامى أو الوطاء والورم القحفي البلعومي والورم السحائي، ونقائل ثانوية ولاسيما من الثدي. ٥- **رضية:** كسر قاعدة الجمجمة وجراحة خاصة عبر الجبهي ورض في فترة حول الولادة. ٦- **ارتشاحية:** الساركوئيد وكثرة المنسجات بخلايا لانغرهانس والتهاب النخامى: ● بعد الوضع. ● اللمفاوي. ٧- **أسباب أخرى:** أذية شعاعية ومعالجة كيميائية ومتلازمة السرج التركي الفارغ. ٨- **وظيفية:** القهم العصابي والمخمصة والحرمان العاطفي.
الجدول (٣) أسباب قصور النخامى

الحالات وراثية وخلقية، والأخرى فرادية معزولة ومناعية أو مجهولة السبب بالأصل.

تنجم الأعواز المتعددة عادةً عن الأورام أو عن آفات مخربة أخرى، ويحدث فقد وظيفة النخامى الأمامية على نحو مترقٍ متسلسل. وأول ما يتأثر GH والموجهات القندية، وفرط برولاكتين الدم (أكثر من نقصه) يحدث باكراً نسبياً بسبب فقد وظيفة الدوبامين المثبطة، وآخر ما يتأثر TSH وACTH.

يشير قصور النخامى الشامل إلى عوز كل هرمونات النخامى الأمامية وهو الأكثر شيوعاً. وينجم عن أورام النخامى، والجراحة أو المعالجة الشعاعية. يتأثر إفراز الفازوبرسين والأوكسي توسين إذا تأثر الوطاء بورم وطائي فقط أو بامتداد آفة نخامية امتداداً كبيراً فوق السرج، أو في الآفات الالتهابية الارتشاحية.

قصور النخامى الخلفية نادر في الأورام الغدية النخامية غير المتضاعفة.

هناك جينات نوعية مسؤولة عن تطور النخامى الأمامية تمنع تمايز خلاياها، وقد تم تحديد طفرات متعددة قد تفسر أسباب عوز هرمونات النخامى. ومع كل التقدم في البحث فإن معظم حالات قصور النخامى ليس لها أسباب جينية محددة نوعية.

الأسباب:

تبدو الاضطرابات المسببة لقصور النخامى في (الجدول٣). وتعد أورام النخامى والوطاء والمعالجة الشعاعية أو الجراحية أكثر الأسباب شيوعاً.

المظاهر السريرية:

تعتمد الأعراض والعلامات السريرية على درجة قصور النخامى أو الوطاء أو قصورهما معاً، وربما لا يؤدي العوز الخفيف إلى أي شكاية لدى المريض.

تشابه أعراض عوز هرمون محرض نخامي ما أعراض العوز الأولي للغدة الصماوية المحيطية، مثال: يسبب عوز TSH وقصور الدرق الأولي أعراضاً متشابهة تُعزى إلى نقص إفراز الهرمون الدرقي.

١- يؤدي كل من قصور الدرق الثانوي وقصور الكظر إلى تعب وتوعك الصحة العامة.

٢- يسبب قصور الدرق زيادة في الوزن وبطئاً في العمل والتفكير وجلداً جافاً، وعدم تحمل البرد.

٣- يسبب قصور الكظر هبوط ضغط خفيفاً ونقصاً في صوديوم الدم، ووهطاً قلبياً دورانياً خلال مرض طارئ شديد.

٤- يؤدي عوز كل من الموجهة القندية إلى فقد الرغبة الجنسية (الشبق) والصفات الجنسية الثانوية وإنقطاع الطمث واضطراب الوظيفة الانتصابية.

٥- قد يسبب فرط برولاكتين الدم ثر الحليب وقصوراً جنسياً.

٦- يسبب عوز GH فشل النمو لدى الأطفال وضعف الشعور بالصحة والعافية الجيدة لدى بعض البالغين.

٧- قد يزداد الوزن (يعزى إلى قصور الدرق)، أو ينقص في عوز مشترك شديد (دنف النخامى - قصورها).

٨- يبدي قصور النخامى الشامل الطويل الأمد صورة مدرسية للجلد تتجلى بالشحوب مع فقدان الشعر (الجلد المرمري alabaster skin).

متلازمات خاصة مرتبطة مع قصور النخامى:

١- متلازمة كالمان: تنجم عن عوز معزول للهرمون المطلق للموجهة القندية (GnRH).

٢- خلل تنسج الحاجز البصري: متلازمة خلقية نادرة تتظاهر في الطفولة بثالوث سريري:

- شذوذات الدماغ المُقدم على الخط المتوسط.
- نقص تنسج العصب البصري.
- قصور نخامى.

٣- **متلازمة شيهان:** تُعزى إلى احتشاء نخامى تالٍ لنزف بعد الوضع، وهي نادرة في البلدان المتقدمة.

٤- **السكتة النخامية:** قد يتضخم ورم نخامي أحياناً بسرعة بسبب احتشاء أو نزف مما يؤدي إلى صداع شديد



رسم تفصيلي - نزف ضمن ورم نخامي كبير (سكتة نخامية)


نزف ضمن ورم نخامي كبير (سكتة نخامية)

وفقد رؤية شديد مفاجئ يتلوه أحياناً قصور نخامى حاد مهدد للحياة.

٥- متلازمة السرج التركي الفارغ: شوهدت حالات من السرج التركي الفارغ في أثناء الاستقصاءات الشعاعية للنخامى. تكون غالبية السرج التركي أو كله خالية من نسيج نخامي واضح، وتكون الوظيفة النخامية مع ذلك طبيعية؛ لأن النخامى تكون منزاحة ومسطحة بالقرب من قاعدة السرج أو سقفه.

الاستقصاءات:

يحتاج كل محور من محاور الجهاز الوطائي - النخامي

المحور	الاستقصاءات القاعدية			
	الهرمون النخامي	وظيفة العضو النهائي	الاختبارات الديناميكية الشائعة	اختبارات أخرى
النخامى الأمامية:				
المحور الوطائي - النخامي - المبيضي	LH FSH	إستراديول بروجيسترون (في اليوم ٢١ للدورة)	——	صدى المبيض اختبار LHRH
المحور الوطائي - النخامي - الخصوي	LH FSH	تستوستيرون	——	تعداد النطاف اختبار LHRH
النمو	GH	IGF -1 IGF -BP3	اختبار تحمل الإنسولين اختبار الغلوكاكون	استجابة GH للنوم والشدة أو تسريب الارجينين اختبار LHRH
البرولاكتين	البرولاكتين	البرولاكتين	——	——
المحور الوطائي - النخامي - الدرقي	TSH	Free T4 و T3	——	اختبار TRH
المحور الوطائي - النخامي - الكظري	ACTH	الكورتيزول	اختبار تحمل الإنسولين اختبار التحريض بال ACTH القصير	اختبار الغلوكاكون اختبار CRH اختبار الميترابون
النخامى الخلفية:				
العطش وتنظيم التناضح	——	أوسمولية البول/ البلازما	الاختبار الحرمان من الماء	تسريب ملحي مفرط التوتر

الجدول (٤) اختبارات الوظيفة الوطائية - النخامية (HP)


متلازمة السرج التركي الفارغ

إلى استقصاءات منفصلة. على كل حال يستبعد وجود عيوب متعددة في وظيفة النخامى الأمامية بوجود وظيفة جنسية (قندية) طبيعية (إباضة/طمث طبيعية أو كرع Libido/ انتصاب طبيعي).

تراوح الاختبارات من عيار المستويات القاعدية البسيطة للهرمونات الغدية الهدفية (مثال: FT4 للمحور الدرقي) إلى الاختبارات التحريضية للنخامى واختبارات التلقيم الراجع للوطاء (**الجدول٤**).

ويبقى تقييم المحور الوطائي - النخامي - الكظري مُثاراً للجدل:

تشير مستويات الكورتيزول القاعدية التي تكون في الساعة التاسعة صباحاً فوق الـ 400 nmol/L إلى احتياطي كافٍ، في حين تشير المستويات التي تحت الـ 100 nmol/L إلى استجابة غير كافية للشدة.

تكون المستويات القاعدية مشتبهة في حالات عديدة، لذلك من الضروري إجراء اختبار ديناميكي. يعد اختبار تحمل الأنسولين معياراً ذهبياً، ومع أن اختبار التحريض بالـ ACTH اختبار غير مباشر فإنه يُجرى من قبل العديد

المحور	المعالجات المعيضة المعتادة
الكظري	هيدروكورتيزون ١٥ -٤٠ ملغ يومياً (نبدأ بجرعة ١٠ ملغ حين الاستيقاظ /٥ ملغ مع الغداء / ٥ ملغ مساءً) (طبيعياً لا حاجة إلى إعاضة الستيروئيدات المعدنية)
الدرقي	ليفوتيروكسين ١٠٠ - ١٥٠ µg يومياً
القندي	
• الذكور	تستوستيرون عضلياً أو فموياً أو عن طريق الأدمة أو زرع غرسة
• الإناث	إستروجين / بروجيستوجين دوري فموياً أو لصاقة
• الإنجاب	(مُنقى أو مأشوب) FSH مع HCG أو GnRH نبضاني ليؤدي إلى تطور الخصى وتوليد النطاف أو الإباضة
النمو	يُستخدم منوالياً GH إنساني مأشوب للوصول إلى نمو طبيعي عند الأطفال يُنصح أيضاً بالمعالجة المعيضة عند البالغين إذ إن GH يؤثر في الكتلة العضلية والصحة.
العطش	ديسموبريسين ١٠-٢٠ µg مرة إلى ثلاث مرات باليوم عن طريق إرذاذ أنفي أو ١٠٠- ٢٠٠ µg فموياً ثلاث مرات باليوم أحياناً يُستخدم الكاربامازيبين والتيازيدات والكلوربروباميد في البيلة التفهة الخفيفة
الثدي (تثبيط البرولاكتين)	ناهضات شادات الدوبامين (مثال: كابيركولين ٥٠٠ µg أسبوعياً)

الجدول (٥) المعالجة المعيضة لقصور النخامى

كاختبار منوالي للحالة الوطائية - النخامية - الكظرية.

المعالجة:

١- الهرمونات الدرقية والستيروئيدية ضرورية للحياة. تُعطى كل منهما بوصفها أدوية معيضة فموية في قصور الكظر والدرقية الأولي، والهدف هو الوصول إلى حالة سريرية وكيميائية حيوية طبيعيتن (**الجدول٥**)، وتُضبط المستويات بمعايرات هرمونية منوالية.

٢- ويجب ألا يُبدأ بإعاضة الهرمون الدرقي إلا بعد البدء بالمعالجة المعيضة الستيروئيدية: لأن ذلك قد يُعجل في حدوث الأزمة الكظرية.

٣- تُعوض الهرمونات الجنسية بالأندروجينات والأستروجينات، كلاهما من أجل ضبط الأعراض وللوقاية من المشاكل طويلة الأمد المرتبطة بالعوز (مثال: ترقق العظام).

٤- عند الرغبة بالإنجاب تُنبه الوظيفة القندية:

أ- مباشرة بالموجهة القندية الميشيمائية الإنسانية (HCG التي تعمل كما يعمل LH)، أو بموجهات قندية تركيبية حيوية أو مُنقاة.

ب- أو على نحو غير مباشر بالهرمون المطلق للموجهة القندية النبضاني (GnRH - الذي يعرف أيضاً بالهرمون المطلق للهرمون الملوتن - LHRH).

٥- تُعطى المعالجة بهرمون النمو في مرحلة نمو الطفل. وبإشراف اختصاصي الغدد الصم لدى الأطفال.

وفي البالغين المصابين بعوز هرمون النمو تؤدي المعالجة بهرمون النمو أيضاً إلى تحسن تركيب الجسم وتحمل العمل والصحة النفسية، وإلى تراجع اضطرابات الشحوم التي يرافقها خطورة قلبية وعائية عالية، وقد يؤدي هذا إلى فائدة عرضية مهمة في بعض الحالات.

كل هذه العلاجات باهظة الثمن وتحتاج إلى فترة علاج طويلة، ويجب أن تُجرى في وحدات اختصاصية.

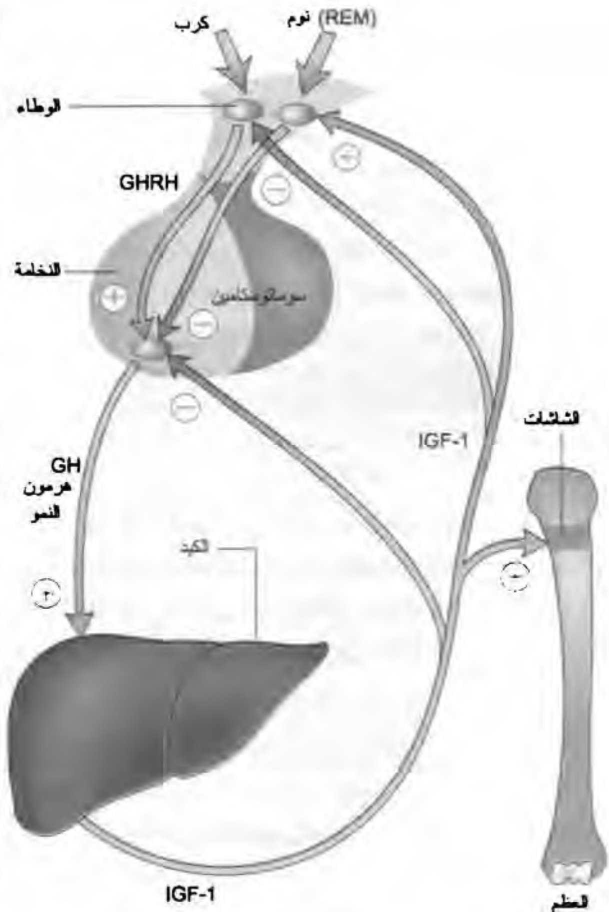
أمراض النخامى - اضطرابات النمو

عماد حمودة

فيزيولوجيا هرمون النمو ومراقبته:

هرمون النمو (GH) هو عامل الغدة النخامية المسؤول عن تحريض نمو جسم الإنسان. يُحرَّض إفرازه من قِبَل الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH)، المنطلق من الوطاء hypothalamus إلى الجهاز البابي portal system؛ كما أنه يقع تحت مراقبة مثبطة له عبر هرمون السوماتوستاتين.

يفرز هرمون النموّ على نحو متقطع، في الليل على نحو رئيسٍ وخاصة في أثناء مرحلة نوم الريم rapid eye movement (REM)، ويزداد تواتر نبضات إفرازه



الشكل (١) ضبط هرمون النمو (GH) وعامل النموّ المشابه للإنسولين ١ (IGF-1).

يُفرز هرمون النمو النخامي بضابط مزدوج مؤلف من GHRH والسوماتوستاتين. ينبه هرمون النمو إفراز (IGF-1) في الكبد وفي أماكن أخرى. يؤثر (IGF-1) محيطياً في نمو العظم، ويمارس ارتجاعاً سلبياً على الوطاء والنخامى.

وحجمه في مرحلة تعاظم النمو growth spurt في أثناء المراهقة، ثم يهبط بعد ذلك. ينبه كلٌ من الإجهاد الحادّ والتمارين الرياضية إطلاق هرمون النمو، في حين يثبط فرط سكر الدم إفرازه في الشخص السوي.

١- النمو الطبيعي normal growth:

تشارك في نمو الإنسان الخطي linear growth **عوامل أخرى غير هرمون النمو، وهي:**

أ- العوامل الوراثية: فأطفال الأبوين القصيرين سيكونون غالباً قصيري القامة، والعكس صحيح.

ب- العوامل الغذائية: المغذيات يجب أن تكون متوافرةً بكمية كافية. قد يحدث اختلال في النمو بسبب الحمية غير الكافية أو بسبب مرض في الأمعاء الدقيقة كالداء البطني coeliac disease.

جـ- الصحة العامة: من الأرجح أن يضعف النمو بسبب أي مرضٍ جهازيّ متقدمٍ في أثناء الطفولة (كأمراض الكلى المزمنة أو الأخماج المزمنة).

د- تخلف النمو داخل الرحم intrauterine growth retardation: ينمو هؤلاء الأطفال غالباً نمواً سيئاً على المدى البعيد، في حين ينمو أطفال الخداج البسيط simple prematurity عادةً نمواً طبيعياً، وهناك بعض الدلائل على أنّ انخفاض وزن الولادة قد يُؤهب لاحقاً خلال الكهولة لفرط الضغط الشرياني والداء السكري ومشكلات صحية أخرى.

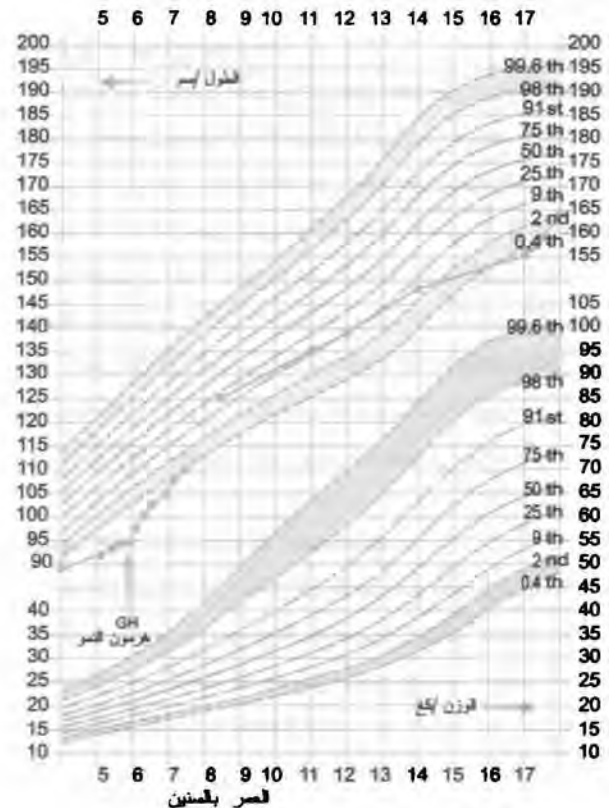
هـ- الحرمان الانفعالي emotional deprivation والعوامل النفسية: هذه العوامل تضعف النمو بآلياتٍ معقدةٍ وغير مفهومة تماماً، يُحتمَل أنها ترتبط بنقصٍ مؤقتٍ في إفراز GH.

تقييم النمو assessment of growth:

توجد في عدد من الدول خرائط نمو تُظهر قيم طول الأطفال الطبيعيين وأوزانهم. ويجب أن يقاس الطول على نحو مثالي، في الوقت نفسه من اليوم، وبالميزان نفسه، ومن قبل الشخص نفسه (الجدول ١).

هناك على العموم ثلاثة أطوار متداخلة للنمو: المرحلة الطفلية (٠-٢ سنة)، التي يبدو أنها تعتمد على نحو كبير على الركائز (الغذاء)؛ مرحلة الطفولة (من ٢- إلى البلوغ)، التي تعتمد إلى حدّ كبيرٍ على هرمون النمو؛ ومرحلة المراهقة -(هبّة النمو growth spurt)- التي تعتمد على هرمون النمو

١- السوابق: - سجلات الحمل. - معدل النمو (السجلات المنزلية والمدرسية). - المقارنة مع الأقران في المدرسة أو العائلة. - تغيّر المظهر (صور قديمة). - تغيّر مقاس الحذاء، القفازات، القبعة أو تكرار مراحل النمو السريع. - سن ظهور شعر العانة، والأثداء، وبَدْءُ الإحاضة.
٢- العلامات الجسمية، وهي: - دلائل مرض جهازي systemic disease. - قياسات الجسد، والحجم، والوزن النّسبيّ، وتناسب مدى الباع مع الطول. - ثخانة الجلد، تباعد ما بين الأسنان interdental separation. - الملامح الوجهية. - أيادٍ وأقدامٌ مِسْحاتيّة spade hands/feet. - درجة الصفات الجنسية الثانوية.
الجدول (١) تقويم مشكلات النمو والتطور development



الشكل (٢)

خريطة الطول للصبية. الطفل (أ) يمثل مسار طفلٍ مصاب بقصور النخامى، عولج بداية بالكورتيزول والثيروكسين، لكنه أبدى تحسن النمو فقط بعد المعالجة بهرمون النمو. الطفل (ب) يمثل مسار طفل مصاب بتأخر نمو بنيوي constitutional growth delay غير معالج.

والهرمونات الجنسية.

إنّ قياس سرعة الطول height velocity أكثر فائدةً من قياس الطول الحالي، فهي تتطلب إجراء قياسين على الأقل، متباعدين ببضعة أشهر، والأمثل أخذ عددٍ من القياسات المتتابعة. تدل سرعة الطول على معدل النمو الجاري (سم بالسنة)، في حين يتعلق الطول المأخوذ الآن إلى حد كبير بالنمو السابق.

تُستخدم أحراز الانحراف المعياري standard deviation scores القائمة على مدى الانحراف عن المعيار المثالي بالنسبة إلى العمر- الجنس age-sex norms، على نطاقٍ واسع، فهي تعد- إضافةً إلى سرعات النمو- أكثر دقةً من الخرائط البسيطة في تقويم النمو. كما تسمح برامج الحاسوب في حساب كثيرٍ من هذه المَناسب indices.

ومن الممكن توقع ما سيكون عليه طول طفل ما على نحو تقريبي بمعرفة طول أبويه استناداً إلى المعادلتين التاليتين:

للصبي: $\left[\frac{\text{(طول الأم + ١٤ سم (٥.٥ إنش) + طول الأب)}}{٢}\right] =$

للبنت: $\left[\frac{\text{طول الأب - ١٤سم (٥.٥ إنش) + طول الأم}}{٢}\right]$

لذلك، مع أبٍ طوله ١٨٠سم وأم ١٥٤سم، فإنّ الأطوال المتوقعة هي: للصبي ١٧٤سم، و١٦٠سم للبنت.

٢- فشل النمو: قصر القامة:

حينما يشتكي الأطفال أو آباؤهم من قصر القامة، فيجب تركيز الانتباه على ما يلي:

أ- تأخر النمو داخل الرَّحم، الوزن والعمر الحملي حين الولادة.

ب- احتمال وجود مرضٍ جهازي، أيّ جهاز: ولاسيما أمراض المعي الدقيق.

ج- بيّنة على وجود شذوذات هيكلية، أو صبغية، أو أي شذوذاتٍ خلقيةٍ أخرى.

د- الحالة الصماوية وخاصة الغدة الدرقية.

هـ- المدخول القوتي dietary intake واستخدام الأدوية، وخاصة الستيرويدات للربو.

و- مشكلاتٌ انفعالية أو سيكولوجية أو عائليةٌ أو مدرسية.

يجب جمع سجلات الطول والوزن من المدرسة ومن عيادة المدارس العام ومن المنزل إذا أمكن: لتسمح بحساب سرعة النمو. وحين عدم توافر هذه السجلات، يجب إعدادها في الفترة القادمة. ومن المستبعد لطفلٍ ذي نموٍ طبيعيٍ أن يكون لديه إصابةٌ بمرضٍ صماوي مهم، والسبب الأكثر شيوعاً لقصر القامة في مثل هذه الحالة هو تأخر بلوغي أو بنيويpubertal or constitutional delay. ومع ذلك، فإنّ انخفاض سرعة النمو- من دون وجود سبب جهازيّ واضح- يستدعي استقصاءً أكثر. ويشير انقطاع النمو المفاجئ إلى مرض جسمي مهمّ: وإذا لم تكن هناك شذوذاتٌ معديةٌ معويةٌ أو تنفسيةٌ أو كلوية أو هيكليةٌ واضحةٌ، يكون الورم الدماغيّ أو قصور الدرقية هو الاحتمال الأرجح.

وعلى كل حال يجب إجراء تقييم صماوي كامل للأطفال بطيئي النمو. في **الجدول ٢** تبدو ملامح أكثر الأسباب شيوعاً لفشل النمو.

وحين يكون التأخير البنيوي ظاهراً على نحو واضح في زمن البلوغ، وتتطلب الأعراض تدخلاً طبياً: يمكن تسريع النمو بإعطاء جرعاتٍ منخفضةٍ جداً من الستيروئيدات الجنسية في مسافاتٍ من ٣ إلى ٦ أشهر.

الاستقصاءات:

حين استبعاد الأمراض الجهازية، يجب أن يتضمن الاستقصاء:

أ- اختبارات وظائف الدرق: مستوى TSH في المصل وT4 الحر لاستبعاد قصور الدرقية.

ب- حال هرمون النمو GH status: المستويات الأساسية basal levels قليلة الفائدة، مع أنّ قياس هرمون النمو في البول قد تكون له قيمة في المسح screening. تشمل الاختبارات الديناميكية استجابة هرمون النمو للأنسولين (المعيار الذهبي)، وللغلوكاغون، وللأرجينين، وللتمارين الرياضية وللكلونيدين. يجب أن تُجرى هذه الاختبارات في مراكز خبيرة بإجرائها وقراءة نتائجها. تعتمد الاستجابات الطبيعية على الاختبار وعلى مقايسة هرمون النمو (GH assay) المستخدمة.

ج- مستويات الدم لعامل النمو المشابه للأنسولين١ (IGF-1) والبروتين الرابط ٣ (IGF-BP3) التي تدل على وجود نقصٍ في إفراز هرمون النمو.

د- تقييم عمر العظم assessment of bone age: يسمح التصوير الشعاعيّ لليد وللمعصم بتقييم عمر العظم مقارنةً بالمخططات المعيارية.

هـ- التنميط النوويّ في الإناث karyotyping in females: حيث تترافق متلازمة تيرنر Turner's syndrome مع قصر قامة يُعتقد أنّه ناجمٌ عن عيبٍ في جين قصر القامة short stature homeobox gene **(SHOX)** الذي له شأن في النمو غير المرتبط بهرمون النمو.

المعالجة:

يجب معالجة العلل الجهازية، كما يجب معالجة قُصور الدَّرَقِيَّة الأوَّلِيّ بالليفوثيروكسين levothyroxine. في قصور هرمون النمو يعطى هرمون النمو المأشوب recombinant GH سوماتروبين somatropin بشكل حقناتٍ ليليةٍ بجرعات (٠,١٧-٠,٣٥ ملغ/كغ) أسبوعياً. المعالجة مكلفة، لذا وجب الإشراف عليها من قبل مراكز خبيرة.

أما المعالجة بهرمون النمو لمن يسمون بأطفال القصر الطبيعي short normal: فلم يثبت أنها تؤدي إلى زيادة ذات شأن على الطول النهائي. في متلازمة تيرنر، يفيد إعطاء جرعات كبيرة من هرمون النمو في زيادة الطول النهائي، ولاسيما بالترافق مع جرعاتٍ منخفضةٍ جداً ومناسبة من هرمون الإستروجين المعاوض.

السبب	القصة العائلية	نموذج النمو، الملامح السريرية والبلوغ	العمر العظمي	الملاحظات
التأخر البنيوي	موجودة غالباً	بطيء منذ الولادة، غير ناضج، لكنه مناسب مع بلوغ متأخر ولكن تلقائي.	متأخر على نحو متوسط.	غالباً من الصعب تفريقه عن قصور الهرمون.
قصر القامة العائلي	إيجابية	بطيء منذ البداية، سريرياً طبيعي مع بلوغ طبيعي.	طبيعي	يحتاج إلى قياس أطوال أفراد العائلة. سرعة النمو طبيعية.
قصور هرمون النمو	نادرة	نمو بطيء، غير ناضج، غالباً فرط الوزن مع بلوغ متأخر.	متأخر على نحو متوسط، يزداد مع الوقت.	الاستقصاء والمعالجة المبكرة أمر أساسي. ازدياد الشك حين يكون الطفل مترهلاً.
قصور الدرقية الأوَّليَ	نادرة	نمو بطيء، غير ناضج مع بلوغ متأخر.	متأخر على نحو متقدم.	قياس THS، T4، في جميع حالات قصر القامة. العلامات السريرية الوصفية غير واضحة.
أمراض المعي الدقيق	أحياناً	بطيء، غير ناضج، غالباً نحيل نسبة إلى الطول، بلوغ متأخر.	متأخر	إسهال و/أو فقر الدم كبير الكريات. لا توجد أعراض هضمية أحياناً.

الجدول (٢) الملامح السريرية لأكثر الأسباب شيوعاً لقصر القامة

وهناك حالاتٌ عائلية من المقاومة لهرمون النمو بسبب شذوذٍ في مستقبلة هرمون النمو (قزامة نمط لارون Laron-type dwarfism)، وصفت بدقة. هي حالات نادرة جداً، لكنها قد تستجيب إلى المعالجة بعامل النمو المشابه للإنسولين ١ الاصطناعي (synthetic IGF-1).

٣- طول القامة:

أكثر الأسباب شيوعاً لطول القامة هي الأسباب الوراثية (الوالدان طويلان)، ومجهولة السبب (البنيوية)، أو النمو المبكر early development. وقد يكون السبب أحياناً ناجماً عن فرط الدرقية.

ومن الأسباب الأخرى: شذوذاتٌ صبغية (مُتَلازِمَةُ كلاينفيلتر، متلازمة مارفان)، أو شذوذاتٌ استقلابية. تُعدّ زيادة إفراز هرمون النمو سبباً نادراً جداً، وعادة ما يكون واضحاً سريرياً.

أمراض النخامى - متلازمات فرط إفراز النخامى

نزار الباش

أولاً- ضخامة النهايات والعملقة acromegaly & gigantism:

يفرز هرمون النمو growth hormone (GH) من الفص الأمامي للنخامى، وهو ينشط عمليات النمو (الهيكل العظمي والأنسجة الرخوة)، ولكي يؤثر في الخلية يحتاج إلى وسيط يسمى الـ somatomedins C أو ما يعرف بعوامل النمو الشبيهة بالإنسولين insulin- like growth factors (IGF)، وهي مجموعة من البروتينات يتم تركيبها في الكبد والعظام، ومن أهمها الـ IGF1 الذي له شأن رئيس في تحريض الخلايا؛ وبالتالي ظهور تأثير هرمون النمو.

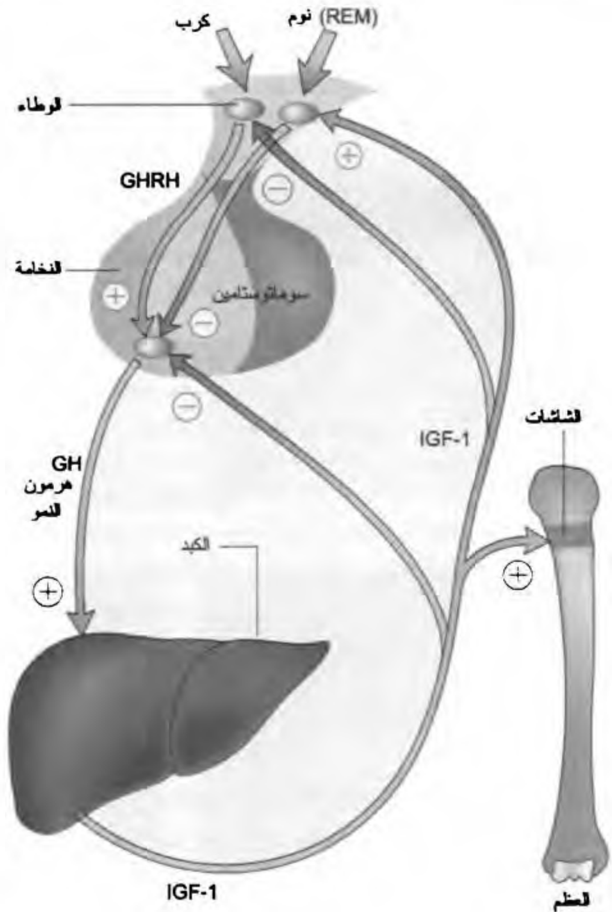
إن إفراز هرمون النمو وعمله على نحو طبيعي ضروري لنمو جسم الأطفال، كما أن له شأناً فيزيولوجياً مهماً في البالغين؛ إذ يساعد على المحافظة على الكتلة العضلية والحيوية والحالة النفسية.

ضخامة النهايات والعملقة: تؤدي زيادة إفراز هرمون النمو قبل انغلاق المشاشات العظمية (أي في الأطفال) إلى مرض العملقة. وتؤدي زيادة إفرازه بعد انغلاق المشاشات العظمية (أي في البالغين) إلى مرض ضخامة النهايات. وتعزى كلتا الحالتين إلى ورم نخامي في ٩٩٪ من الحالات، ونادراً ما يكون السبب فرط التنسج النخامي الشامل. وتقدر نسبة حدوث ضخامة النهايات بـ ٣-٤ حالات/مليون/سنة، وتقدر نسبة الانتشار العالمية بـ ٥٠-٦٠ حالة بالمليون.

الأعراض والعلامات السريرية:

يوضح الجدول (١) أعراض ضخامة النهايات وعلاماتها:

يؤدي تطور المرض البطيء إلى التأخير في تشخيصه (إذ قد تمضي عشر سنوات على بدء المرض قبل أن يشخص). ويتظاهر المرض في ثلث المرضى بتغيرات المظهر الخارجي، ولدى ربعهم بإصابة الساحة البصرية أو الصداع، وقد



الشكل (١) آلية عمل هرمون النمو



الشكل (٢) العملقة

الأعراض السريرية	العلامات
تغيرات الشكل	زيادة بروز الجبين والذقن
ضخامة اليدين والقدمين	ضخامة اللسان
صداع	شعرانية
فرط التعرق	جلد سميك ومدهن
الوهن	يدان مثل المجارف
زيادة الوزن	قدمان عريضتان
تباعد الطمث أو انقطاعه	متلازمة نفق الرسغ
ثر الحليب	رتوج قولونية
عنانة أو نقص الشبق (كرع libido)	ثر الحليب
بحة الصوت	وذمة
السلعة الدرقية	تحدد الساحة البصرية
ضيق النفس	فرط الضغط الشرياني
الألم الواخز في اليدين	قصور القلب
البوال والسهاف	إصابة مفصلية
الضعف العضلي	اعتلال عضلي داني
الآلام المفصلية	بيلة سكرية
أعراض قصور النخامى	علامات قصور النخامى

الجدول (١) أعراض ضخامة النهايات وعلاماتها

يشخص المرض أحياناً بسبب وجود تظاهرات سريرية أخرى مثل: الاضطرابات الهضمية، والداء السكري، وفرط الضغط الشرياني، والإصابة السنية، والإصابة الجلدية، وتوقف التنفس في أثناء النوم. لذلك يجب حين الاشتباه بهذا التشخيص استكمال الدراسة؛ ولاسيما حين تترافق تلك العلامات وأعراض موجهة نحو المرض مثل: فرط التعرق، والصداع، ووذمة الأنسجة الرخوة، وهي علامات تدل على فرط إفراز هرمون النمو. ومن الشائع حدوث الصداع وحده في ضخامة النهايات، وقد يكون شديداً جداً حتى في الأورام صغيرة الحجم، ولكنه غالباً ما يتحسن بعد المعالجة الجراحية أو الدوائية.

الاستقصاءات المخبرية:

يبقى إفراز هرمون النمو نبضانياً، لكن شدة النبضات وتواترها تصبح أكبر وأشد، كما أن الاستجابة لاختبارات التثبيط تصبح غير طبيعية:

١- **معايرة هرمون النمو القاعدي:** قد يسمح المستوى شديد الانخفاض (غير قابل للقياس) من هرمون النمو بنفي مرض ضخامة النهايات. لكن المستوى الطبيعي أو المستوى الذي يمكن قياسه - ولو كان على الحد الأدنى - لا يسمح بنفي التشخيص؛ لأن مستوى هرمون النمو في البالغين



(الشكل ٣) وجه شخص مصاب بضخامة النهايات

يكون طبيعياً بين النبضات (أقل من ١ ميكرو وحدة/ل) طوال اليوم عدا في أثناء النبضة الفيزيولوجية أو الشدة.

٢- معايرة هرمون النمو بعد اختبار تحمل السكر: يعد عدم حدوث تثبيط الـ GH بعد الاختبار مشخصاً (ما لم ينخفض هرمون النمو إلى ما دون ١ ميكرو وحدة/ل). وفي بعض الحالات تكون الاستجابة معاكسة: أي يحدث ارتفاع الـ GH عوضاً عن التثبيط. وهناك ٢٥٪ من حالات ضخامة النهايات يكشف فيها السكري في أثناء اختبار تحمل السكر.

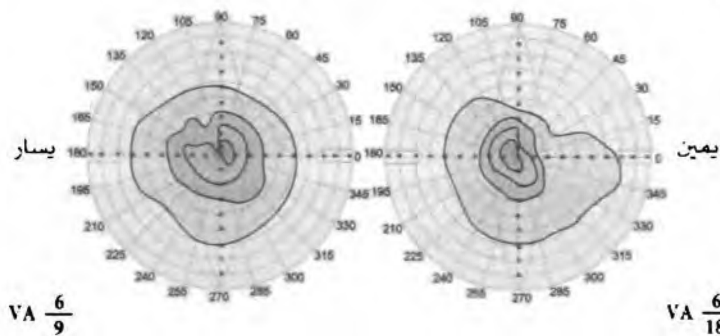
٣- مستوى عامل هرمون النمو المشابه للإنسولين (IGF-1): يكون مرتفعاً دائماً في ضخامة النهايات، ومعايرة الـ IGF-1 في المصل مرة واحدة تعكس متوسط مستوى الـ GH خلال الـ ٢٤ساعة. أما حين وجود مستوى طبيعي من الـ IGF-1 ومستوى دون الـ ٥ ميكرو وحدة/ل (٢,٥ نانو غرام/ل) من GH فيمكن نفي مرض ضخامة النهايات حين يكون احتمال وجوده ضعيفاً سريرياً.

٤- فحص الساحة البصرية: تكشف فيه الإصابة بالعمى الشقي hemianopsia الشائعة.

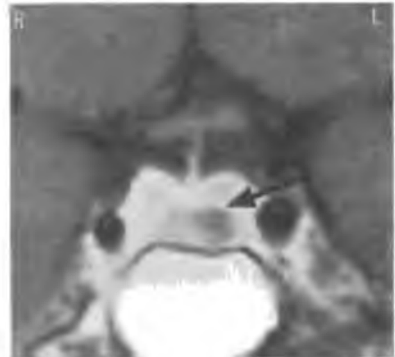
٥- تصوير النخامى بالمرنان: إذا كانت الفحوص السابقة غير طبيعية: فإن التصوير بالمرنان يظهر الورم النخامي في أغلب الأحيان.

٦- وظيفة النخامى: من الشائع حدوث قصور نخامى أمامي شامل أو جزئي، ويتظاهر ذلك بإصابة المحاور النخامية الأخرى.

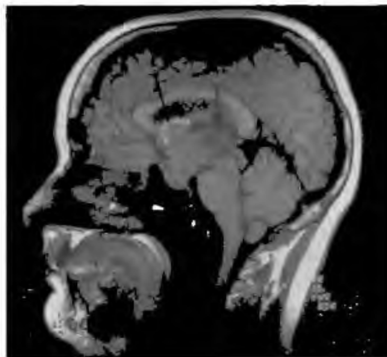
٧- البرولاكتين prolactin: قد يشاهد ارتفاع البرولاكتين



الشكل (٤) فحص الساحة البصرية







الشكل (٥) ورم نخامي عرطل بالمرنان

في ٣٠٪ من الحالات ارتفاعاً طفيفاً أو متوسطاً. وفي بعض الأحيان قد يكون الورم مختلطاً (يفرز الـ GH والبرولاكتين معاً).

التدبير والعلاج:

إن عدم معالجة ضخامة النهايات يخفض البقيا على نحو ملحوظ. وتحدث معظم الوفيات بسبب قصور القلب الناجم عن أمراض الأوعية الإكليلية وارتفاع الضغط الشرياني. وهنالك عدا ذلك زيادة في نسبة الوفيات الناجمة عن الأورام السرطانية، ومنها على نحو خاص أورام الأمعاء الغليظة، ولذلك تستطب المعالجة في جميع الحالات عدا المسنين أو المرضى الذين يشكون من تغيرات مرضية ضئيلة جداً.

والهدف العلاجي هو الوصول إلى مستوى هرمون النمو دون الـ ٥ ميكرو وحدة/ل (٢,٥ نانو غرام/ل) ومستوى طبيعي من الـ IGF1، وهما المشعران الرئيسيان لمتابعة المرضى ومعرفة حدوث الشفاء، وهو أمر بطيء، وقد لا يتحقق في جميع المرضى. ويؤدي الشفاء - إن حصل - إلى خفض مستوى الوفيات إلى المستوى الطبيعي بحسب ما أظهرته العديد من الدراسات.

وحين يوجد قصور النخامى يجب أن يعوض علاجياً بالدواء المناسب، وكذلك الأمر حين وجود سكري أو فرط ضغط شرياني مرافقين؛ فإنه يجب معالجتهما بالطريقة المناسبة، وهما يتحسنان عادة حين تعالج ضخامة النهايات.

تنصح بعض المراكز المتخصصة بإجراء تنظير الأمعاء الغليظة متوالياً في جميع المصابين بضخامة النهايات لاستئصال السلائل polyps ولإنقاص خطر حدوث سرطان القولون.

١- الجراحة: الجراحة عبر الجيب الوتدي هي الخط العلاجي الأول والأفضل، وينجم عنها هجوع سريري في ٦٠-٩٠٪ من حالات الأورام الغدية المجهرية microadenoma، و٥٠٪ من حالات الغدومات العيانية macroadenoma. والمستويات العالية من الـ GH والـIGF1 تعدّ مؤشراً سلبياً لمدى نجاح العمل الجراحي. وتختلف أيضاً نسبة نجاح العمل الجراحي بحسب خبرة الجراح. أما التداخل الجراحي عبر الطريق الجبهي فنادراً ما يلجأ إليه (في حالات الغدوم الكبير).

وتستعمل الجراحة التنظيرية للدخول عبر الجيب الوتدي عن طريق الأنف في أكثر من ٩٠٪ من حالات ضخامة النهايات. ويعدّ هذا المدخل من الجراحات الأقل إحداثاً للرض والأكثر راحة للمريض والأفضل من حيث النتائج.

أهداف العلاج الجراحي:

أ- الحصول على نسب طبيعية من هرمون النمو المفرز بأسرع وقت. ويؤدي استئصال الأورام المفرزة لهرمون النمو استئصالاً كاملاً في الوقت الحالي إلى أفضل النتائج المرجوة وأسرعها.

ب- الحفاظ على وظيفة الغدة النخامية: وقد أصبح من الممكن الحفاظ على هذه الوظيفة الغدية بنسبة تتجاوز الـ ٩٠٪ من المرضى وبوساطة التقنيات الحديثة.

ج- الوقاية من النكس هو هدف آخر في تدبير ضخامة النهايات، وهو يحدث بنسبة ٠-١٩٪.

٢- المعالجة الدوائية: هناك ثلاثة مستقبلات هي هدف معالجة ضخامة النهايات: مستقبلات السوماتوستاتين النخامية ومستقبلات الدوبامين (D2) ومستقبلات هرمون النمو المحيطية:

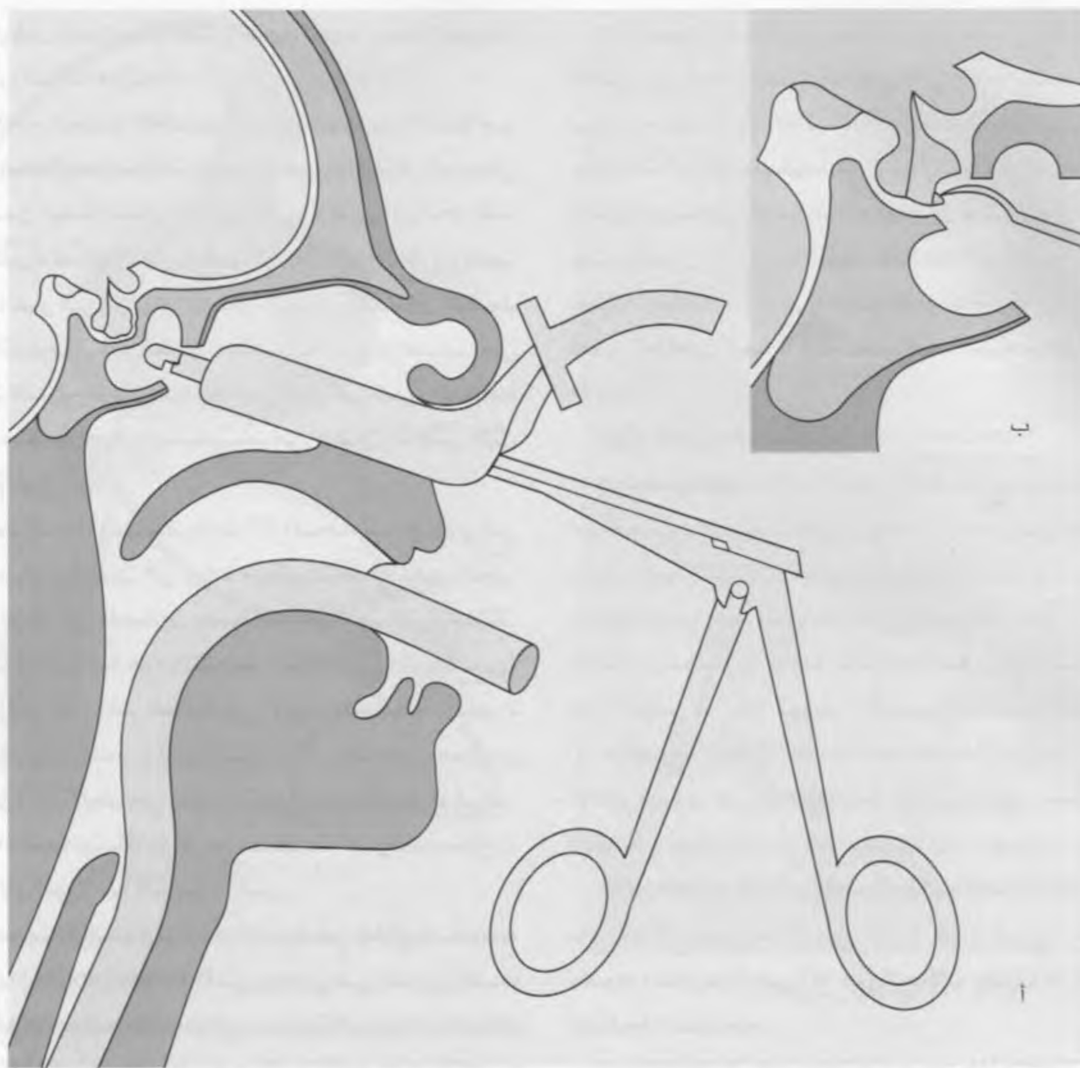
أ- ناهضات روابط مستقبلات السوماتوستاتين (SRLS): somatostatin receptor ligands agonists الـ octreotide والـ lanreotide مضاهيات تركيبية للسوماتوستاتين، وتعمل على نحو انتقائي في مستقبلات السوماتوستاتين. تستخدم هذه المركّبات على نحو واسع لمعالجة ضخامة النهايات دوائياً.

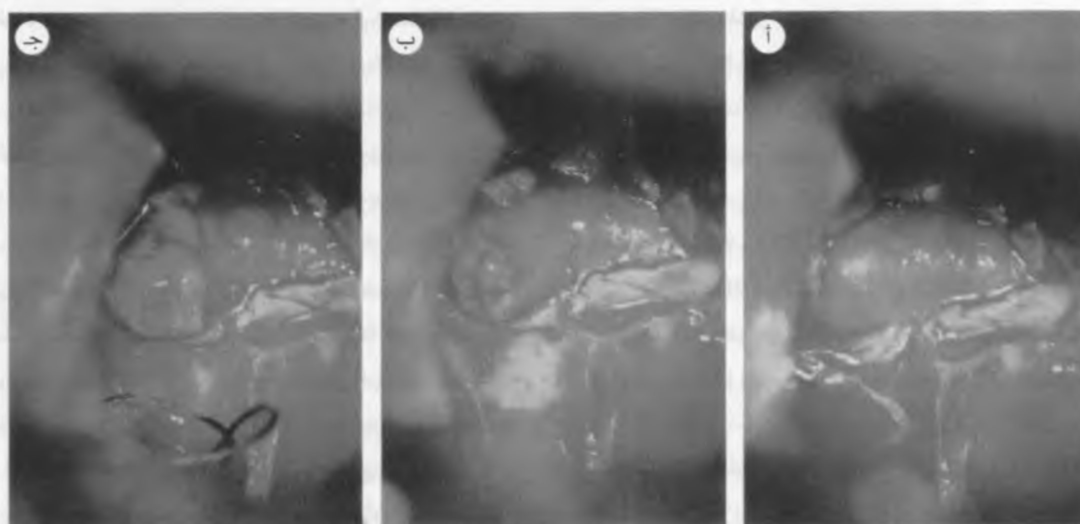
وقد صُنّع مركّب مديد التأثير يدعى **octreotide LAR** ذروة تأثيره بعد الحقن بين اليومين السابع والرابع عشر، وتستمر مستوياته مرتفعة ٢٠-٣٠ يوماً تقريباً؛ مما يسمح بإعطائه كل ٤ أسابيع في معظم المرضى بجرعة عضلية ١٠-٣٠ ملغ، ويعطى أحياناً بفواصل أكثر من ٤ أسابيع في بعض المرضى الذين تكون مستويات GH لديهم منخفضة.

lanreotide: وهو مركّب مشابه للمركّب السابق، ويستعمل كثيراً في أوربا.

فعالية العلاج: تتحسن الأعراض السريرية، وينكمش الورم بعد المعالجة، وقد أدى ذلك مع سهولة إعطاء المستحضرات المديدة المفعول إلى انتشار استخدام هذه المركّبات بصفة معالجة دوائية مساعدة قبل المعالجة الجراحية ومعالجة تالية بعد الجراحة لحالات استمرار ضخامة النهايات أو نكسها، أو معالجة أولية في المرضى الذين يرفضون الجراحة أو في المرضى الذين يصعب إجراء الجراحة لهم. وتعدّ SRLS جيدة التحمل، مع وجود بعض التأثيرات الجانبية التي تعدّ شائعة نسبياً مثل الاضطرابات الهضمية واضطراب سكر الدم.

ب- ناهضات (شادات) الدوبامين dopamine (DA) agonists: تؤثر ناهضات الدوبامين في المستقبل D2.





الشكل (٦)
التداخل الجراحي عبر الجيب الوتدي وشكل الورم قبل نزعه

ويستعمل قبل الجراحة لخفض حجم الورم أو بعد الجراحة حين يبقى الـ GH مرتفعاً.

تنشأ أورام الخلايا الجسمية المفرزة لهرمون النمو من الخلايا المحبة للحمض ذات الخلايا عديدة الإفراز الهرموني والتي تشمل أيضاً الخلايا المفرزة للبرولاكتين. إن نحو ثلث الأورام المفرزة لـ GH تفرز أيضاً الـ PRL ولو أن إفرازه فيها أقل مما هو في الأورام المفرزة للبرولاكتين فقط (البرولاكتينوما). شجعت هذه الحقيقة إجراء العديد من الدراسات السريرية على شادات الدوبامين في تدبير ضخامة النهايات منذ منتصف السبعينيات من القرن الماضي قبل استخدام الـ SRLS.

ترتبط الـ DA بمستقبلات D2 النخامية، وتؤدي في الأشخاص الطبيعيين إلى زيادة مستويات الـ GH في المصل، في حين تؤدي في المصابين بضخامة النهايات إلى تثبيط مستويات GH، وآلية هذا التثبيط التناقضي (العجائبي) غير معروفة، وهي أكثر فعالية في الأورام المختلطة (المفرزة لكل من هرمون النمو والبرولاكتين). نادراً ما يصل مستوى الـ GH إلى الحد الطبيعي حين تستعمل هذه الأدوية بمفردها بل يجب استعمالها بالمشاركة مع مضاهيات السوماتوستاتين. وتجرب الآن أدوية لها التأثيران معاً.

أكثر ما يستخدم من هذه الأدوية في علاج ضخامة النهايات الـbromocriptine الذي يعطى عن طريق الفم. والكابيرغولين cabergoline الذي يتميز بتأثيره المديد: لذلك يعطى مرة أو مرتين أسبوعياً عن طريق الفم.

ج- مضادات مستقبلات هرمون النمو: الـ **pegvisomant** هو جزيء هرمون النمو معدل وراثياً. وينافس الـ GH بارتباطه بالمستقبل الخاص به، ويمنع بذلك حدوث تأثير هرمون النمو في الخلية الهدف. فهو إذاً لا يخفض مستوى الـ GH أو حجم الورم، ولكن يخفض مستوى الـ IGF1 أي وسيط عمل هرمون النمو في ٩٠٪ من الحالات. ويمنع بذلك ظهور تأثيره المحيطي. يعطى هذا الدواء بجرعة ١٠-٣٠ ملغ/ يومياً حقناً تحت الجلد، ويظهر تأثيره بعد عدة أسابيع بانخفاض مستوى الـ IGF1، في حين يبقى مستوى الـ GH مرتفعاً، وقد يزداد ارتفاعاً بسبب آلية التلقيم الراجع: مما قد يزيد من احتمال زيادة حجم الورم، ولهذا السبب لا يستحب استعماله في المرضى المصابين بأورام ملاصقة للتصالب البصري خشية انضغاطه. يستطب هذا العلاج فقط في الحالات التي يخفق فيها العلاج بمضادات السوماتوستاتين أو بعد الجراحة أو بعد المعالجة الشعاعية.

٣- تشعيع النخامى: تستطب المعالجة الشعاعية حين تخفق الجراحة بإيصال المريض إلى حالة الشفاء (أي حين يبقى مستوى الـ GH والـ IGF1 مرتفعين). ولا تستعمل عادة خط علاج أول، وغالباً ما تشارك والمعالجة بشادات السوماتوستاتين أو شادات الدوبامين على المدى المتوسط حتى ظهور الاستجابة لتلك المعالجة الشعاعية التي تعدّ بطيئة، وقد تمتد حتى ١٠ سنوات أو أكثر. وغالباً ما يرافقها قصور نخامي: مما لا يستطب معه استعمالها في سن الإنجاب.

أنواع الجراحة الشعاعية radiosurgery:

● **مبضع الغاما gamma knife (K.G)**: وهي تقنية حديثة استحدثت بالاعتماد على التوضيع التجسيمي stereotaxy، يعطى فيها الكوبالت بجرعة عالية ومركزة بدقة كبيرة وخلال جلسة واحدة. من الخواص التي يتميز بها الكوبالت هي أن الأشعة المنبعثة عنه قليلة النفوذية: مما يجعله مثالياً لعلاج أورام الرأس من دون تعرض الأنسجة المجاورة للإشعاع.

● **المسرع الخطي linear accelerator**: تعدّ هذه التقنية الأكثر شيوعاً في العلاج الشعاعي، يتم فيها تسريع شكل الطاقة وتحديده، ومن ثم إيصالها إلى الهدف.

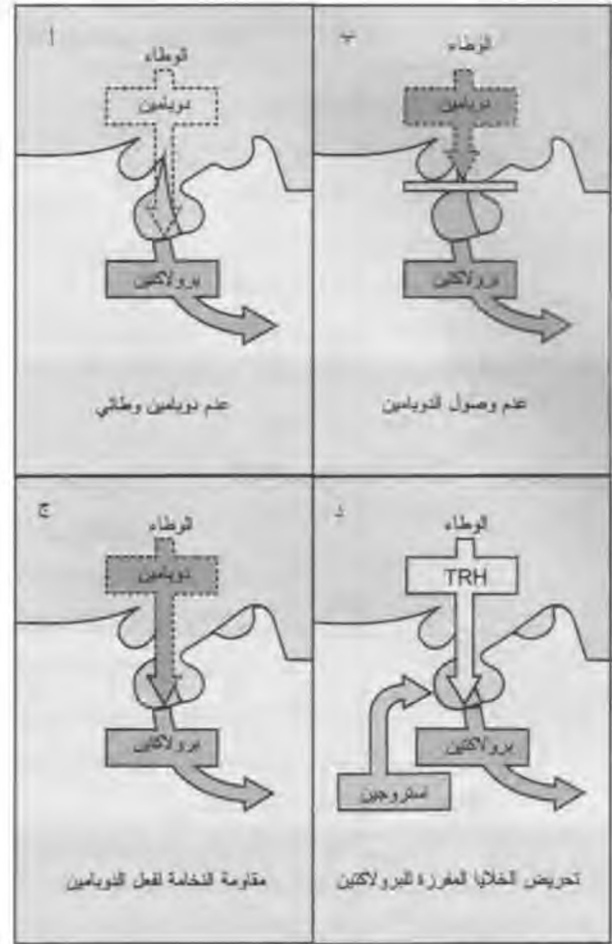
نتائج العلاج الشعاعي لضخامة النهايات: تظهر الدراسات بالـ (K.G) (بجرعة ٣١ جي- Gy3) عودة هرمون النمو إلى حدوده الطبيعية في ٩٦٪ من الحالات خلال ٢٤ شهراً بعد المعالجة الشعاعية.

يعدّ القصور النخامي الشامل من أهم المضاعفات الناجمة عن العلاج الشعاعي لضخامة النهايات، إذ إن ٢٩٪ من المرضى سيحتاج إلى علاج معيض بعد ٥ أعوام من المعالجة الشعاعية، و٥٨٪ منهم سيحتاج إلى هذه المعالجة بعد ١٥عاماً. كما تصاب الأعصاب القحفية: وأهمها إصابة العصب البصري، ويزداد هذا الاحتمال مع ازدياد جرعة الأشعة المعطاة. أما إصابة الأعصاب القحفية الأخرى: فهي عادة عابرة.

ثانياً- فرط البرولاكتين hyperprolactinemia:

البرولاكتين هرمون متعدد الببتيدات كبير الحجم، تفرزه النخامى. ويعمل بوساطة مستقبل عبر الغشاء (JAK2) وبوساطة آليات أخرى. ويخضع إفراز البرولاكتين إلى تثبيط دائم من الدوبامين المفرز من المهاد، ويعدّ الـ TRH من محرضات إفراز البرولاكتين: ولكن بدرجة أقل.

للبرولاكتين شأن في تحريض إفراز الحليب. ولكن ليس له شأن في نمو نسيج الثدي الغدي، كما أنه يخفض من نشاط المناسل: إذ يؤثر في إفراز الـ GH-RH النبضي، ويثبط

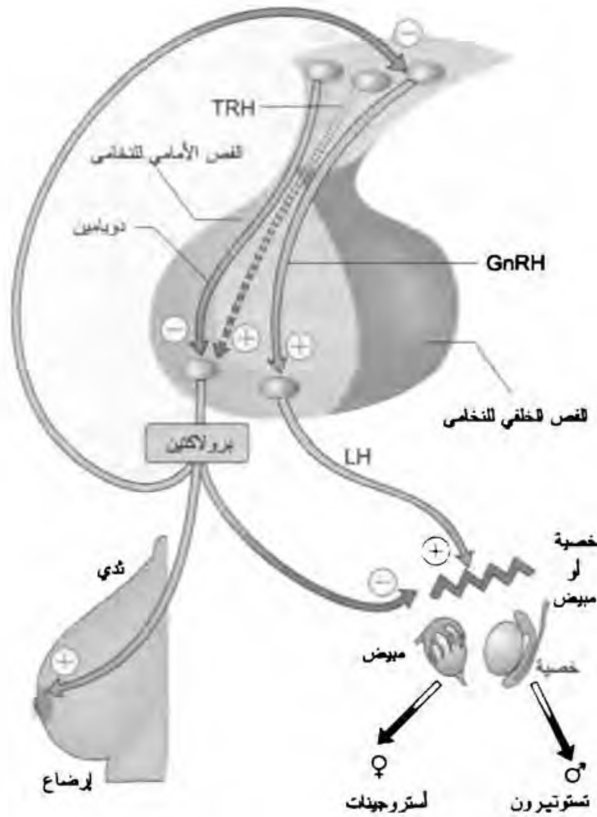


الشكل (٧) آلية إفراز البرولاكتين

بدرجة أقل التأثير المبيضي أو الخصيوي لـ LH؛ مما قد يحدث قصوراً قندياً حتى لو كان المحور النخامي القندي سليماً. يحدث فرط البرولاكتين الفيزيولوجي في أثناء الحمل والإرضاع وحين الشدة الكبيرة، وكذلك في أثناء النوم أو الجماع، ويختلف مستوى فرط البرولاكتين بحسب السبب. شأن البرولاكتين خارج الحمل والإرضاع غير معروف بدقة حتى الآن. وهناك بعض الدراسات التي تشير إلى وجود علاقة بين مستوى البرولاكتين المرتفع واحتمال حدوث سرطان الثدي؛ مما أدى إلى الاهتمام بمحاولة تطوير مضادات لمستقبلات البرولاكتين.

أسباب فرط البرولاكتين:

هناك أسباب عديدة تشمل الأورام الغدية المفرزة للبرولاكتين والأورام الغدية المشتركة التي تفرز البرولاكتين وهرمون النمو مثل: انضغاط سويقة النخامى بسبب الأورام الغدية النخامية والكتل الأخرى والمبيض متعدد الكيسات وقصور الدرق، وهناك أسباب أخرى نادرة مبينة في الجدول ٢).



الشكل (٨) آلية إفراز البرولاكتين

يعدّ الارتفاع الضعيف واللاعرضي للبرولاكتين ٤٠٠-٦٠٠ /ميكرو وحدة/ل فيزيولوجياً. أما المستويات التي تزيد على ذلك فتحتاج إلى تشخيص السبب. وحين يبلغ مستوى البرولاكتين الـ ٥٠٠٠/ميكرو وحدة/ل؛ فيجب التفكير بوجود ورم غدي نخامي مفرز للبرولاكتين وتحريه.

العلامات السريرية:

فرط البرولاكتين يحرض إنتاج الحليب بالثدي، ويثبط الـ Gn-RH وإفراز موجهات القند (FSH، LH) بالتحديد. ووجوده يرافقه عادة العلامات المبينة في (الجدول ٣).

الاستقصاءات:

يجب تأكيد حالة فرط البرولاكتين بمعايرات متكررة، وبعد نفي الأسباب الفيزيولوجية والدوائية قد يُحتاج لاحقاً إلى إجراء فحوص إضافية:

١- فحص الساحة البصرية.

٢- نفي قصور الدرق.

٣- دراسة وظيفة النخامى الأمامية جيداً حين وجود مؤشرات لقصور النخامى أو علامات شعاعية لوجود ورم نخامي.

٤- حين احتمال وجود ورم نخامي من الضروري تصوير

١- تحريض مباشر للخلايا النخامية المفرزة للهرمون: **أ- زيادة الإستروجينات:** ● الحمل. ● موانع الحمل الفموية. ● متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOs). **ب- التحريض العصبي:** ● تحريض حلمة الثدي. ● رضوض الصدر وجراحته. ● الحلأ النطاقي herpes zoster. **٢- التحريض بالـ TRH:** أ- قصور الدرق الأولي. ب- اضطراب بتثبيط الدوبامين لتحرر البرولاكتين. ج- نقص الدوبامين بالمهاد: أدوية مثل: reserpine - α methyldopa. د- لجم مستقبلات الدوبامين على الخلايا المفرزة للبرولاكتين: أدوية: phenothiazine ومضادات الاكتئاب. ● مضاهيات الدوبامين ●sulpiride. metoclopramide **٣- اضطراب مهادي نخامي أولي:** **أ- مهادي:** ● ورم قحفي بلعومي. ● الساركوئيد والأمراض الحبيبية. **ب- نخامي:** ● فرط برولاكتين مجهول السبب. ● ورم نخامي مجهري. ● ورم نخامي عياني. ● انقطاع سويقة النخامى. ● متلازمة السرج التركي الفارغ. **٤- أسباب متفرقة:** ● قصور الكلية. ● بعض الأدوية: verapamil - cimetidine - المورفينات.
الجدول (٢) أسباب نادرة لفرط البرولاكتين

النخامى بالمرنان، وهو فحص مرغوب في كل الحالات التي يكون فيها مستوى البرولاكتين أعلى من ١٠٠٠/ميكرو وحدة/ل. ويشخص الورم الغدي العياني بالمرنان حين يتجاوز حجم الورم ١٠ملم، ويشخص الورم الغدي المجهري حين يكون حجمه أقل من ذلك.

٥- حين تكشف كتلة في النخامى مصادفة بالمرنان: يساعد مستوى البرولاكتين على تحديد طبيعة هذه الكتلة أورم غدي مفرز للبرولاكتين هي أم لا. وفي الأورام غير المفرزة يكون ارتفاع البرولاكتين أقل، ويضغط في هذه الحالة سويقة النخامى (مما يسبب انقطاع وصول الدوبامين للنخامى).

٦- قد يكون مستوى البرولاكتين مرتفعاً في بعض الأشخاص: لكن من دون أعراض سريرية، وفي هذه الحالة

الرجال	النساء
● تثدٍّ. ● ثر حليب نادر. ● عنانة ونقص الكرع. ● قلة الخصوبة أو العقم. ● نقص الكتلة العظمية. ● صداع. ● اضطراب الرؤية **. ● اضطراب وظيفة النخامى الأمامية.	**١- قبل انقطاع الطمث:** ● ثر حليب ٣٠-٨٠٪ *. ● نقص الكرع libido. ● عدم انتظام الطمث. ● انقطاع طمث أو عقم. ● تأخر البلوغ أو توقف البلوغ في اليافعين. ● انخفاض الكثافة العظمية. **٢- بعد سن الضهى:** ● أعراض غير وصفية. ● صداع. ● اضطراب الرؤية. ● ثر الحليب نادر.

الجدول (٣) العلامات السريرية لفرط البرولاكتين

*** ليس كل حالات ثر الحليب ناجمة عن فرط البرولاكتين، بل هناك أسباب أخرى لثر الحليب غير معروفة جيداً أو ما يسمى بثر الحليب مع برولاكتين طبيعي وكذلك حالات إصابات القنوات الغدية المفرزة للحليب بالثدي.**

**** بسبب تأخر التشخيص وإصابة الساحة البصرية.**

يجب التفكير بفرط الـ macroprolactin: وهو هرمون ذو وزن جزئي عالٍ ناجم عن مركّب البرولاكتين المرتبط بالـ IgG وهو غير فعال. ويتم تشخيص الحالة بترسيب الـIgG بإضافة الـ polyethylene glycol، وتصبح معايرة البرولاكتين بعدها صحيحة.

العلاج:

يجب أن يعالج فرط البرولاكتين حتى لو كان انقطاع الطمث مقبولاً (حين عدم وجود رغبة بالحمل) لتفادي التأثيرات على المدى الطويل. وكذلك الحال بالنسبة إلى الرجال. باستثناء الحالات التي يكون فيها مستوى البرولاكتين بين ٤٠٠-١٠٠٠ ميكرو وحدة/ل: والطمث طبيعياً في الإناث: ومستوى التستوستيرون طبيعياً في الذكور. وفي النساء بعد سن الضهى اللواتي لا يتناولن معالجة بالإستروبروجيسترون.

١- المعالجة الدوائية:

أ- مضاهيات الدوبامين:

● **الكابيرغولين cabergoline**: ٠,٥ ملغ مرّة أو مرتين بالأسبوع (بحسب الاستجابة السريرية ومستوى هرمون البرولاكتين)، هو أكثر الأدوية تحملاً إضافة إلى تأثيره المديد.

● **البروموكريبتين bromocriptine**: أقدم معالجة معروفة: لذلك يفضل استخدامه إذا كان هناك احتمال حدوث حمل.

● quinagolide: وهو حل بديل ممكن.

ب- المراقبة في أثناء الحمل: يرتفع مستوى البرولاكتين في أثناء الحمل على نحو طبيعي في جميع النساء، وكذلك في النساء اللواتي يشكين من ورم غدي مفرز للبرولاكتين. لذلك يجب مراقبة مستواه منذ بداية الحمل. ونادراً ما يزداد حجم الورم في أثناء الحمل: مما قد يؤدي إلى حدوث صداع واضطراب في الساحة البصرية، وعند ارتفاع مستواه على نحو سريع و فوق المعدل: يجب إجراء تقييم جديد ولاسيما للأورام الكبيرة، بالتصوير بالمرنان أو فحص الساحة البصرية، ويمكن بدء المعالجة إن لزم الأمر.

المعالجة بشبيهات الدوبامين كافية وحدها في معظم الحالات، ويمكن استعمالها على نحو مديد. ويتقلص (أو ينكمش) الورم عادة في حالات الورم العياني، وتنخفض تأثيرات الكتلة الورمية.

٢- المعالجة الجراحية: باتت استطبابات التداخل الجراحي في هذا النوع من الأورام الغدية النخامية محدودة: نظراً للاستجابة الدوائية الكبيرة، وأصبحت تجرى فقط

في الحالات التي يكون فيها الورم عرطلاً، ولا يتجاوب مع المعالجة المحافظة، أو حين وجود علامات انضغاط العصب البصري على نحو لا يسمح فيه بانتظار فعالية المعالجة الدوائية.

تجرى الجراحة عبر الجيب الوتدي التي توصل المريض إلى حالة سواء البرولاكتين في الأورام المجهرية. ولكنها نادراً ما تكون ناجحة كلياً في الأورام العيانية، مع وجود خطر حدوث إصابة النخامى الطبيعية: وبالتالي حدوث خلل في وظيفتها.

٣- تشعيع النخامى: تجرى حين وجود ورم عرطل استؤصل جزء منه جراحياً، وبقي جزء لا يمكن استئصاله أو علاجه دوائياً أو في حالات النكس التي يصعب التداخل الجراحي فيها. تأثيرها بطيء؛ ولكنه فعال في خفض البرولاكتين، وقد تسبب قصوراً نخامياً تدريجياً. وتستطب حين عدم وجود رغبة بالإنجاب. ولكن معظم الدراسات تنصح بالاستمرار بالمعالجة الدوائية: ولاسيما حين يستجيب للعلاج ولو جزئياً.

ثالثاً- أورام النخامى المفرزة للهرمون المنبه للدرق (T.S.H) thyroid stimulating hormone:

وصفت أول حالة من الأورام المفرزة لـ TSH عام ١٩٦٠، وذكر بعدها أكثر من ٣٥٠ حالة في العالم.

الفيزيولوجيا المرضية:

تفرز هذه الأورام TSH الفعال حيوياً بدرجة متفاوتة، وتراوح تراكيز TSH في المصل من التركيز الطبيعي إلى المرتفع على نحو واضح. وتفرز هذه الأورام في ٢٥٪ من الحالات هرمونات نخامية أخرى مثل هرمون النمو.

الأعراض السريرية:

تعكس تأثير الكتلة الموضعي وفرط نشاط الدرق مع مشكلة التشخيص التفريقي من داء غريف، وتتميز هذه الحالات بوجود مستويات مرتفعة من الهرمونات الدرقية مع وجود تركيز TSH مصلي طبيعي أو مرتفع.

الاستقصاءات الشعاعية:

يجب تصوير النخامى بالمرنان أو بجهاز التصوير الطبقي المحوري في مريض لديه فرط نشاط درق مع تركيز TSH طبيعي أو مرتفع.

العلاج:

الهدف من العلاج هو: تجنب التأثيرات الموضعية للكتلة أو إزالتها والعودة إلى السواء الدرقي، ويكون ذلك **بالوسائط التالية:**

١- **الجراحة:** استئصال الورم عبر الجيب الوتدي: مما يؤدي إلى الشفاء في نحو ثلث المرضى والتحسن في ثلث في حين لا يحدث تبدل في الثلث الأخير.

٢- **تشعيع النخامى:** قد لا يؤثر الحد الأعظمي للإشعاع في مستويات الهرمون الدرقي لعدة سنوات، مع احتمال حدوث قصور نخامي.

٣- **العلاج الدوائي:**

أ- **مضاهيات الدوبامين:**

- **البروموكريبتين** bromocriptine يكون فعالاً في بعض المرضى: ولاسيما فيمن لديهم فرط برولاكتين مرافق.
- **الكابيرغولين:** تحمله أفضل، ويعطى فموياً مرّة أو مرتين أسبوعياً.
- octreotide: مماثل للسوماتوستاتين، وهو فعال تقريباً في جميع المرضى.
- lanreotide: مماثل للسوماتوستاتين، بطيء التحرر، وفعله جيد.

ب- **حاصرات بيتا:** يعطى البروبرانولول propranolol لتحسين الأعراض والعلامات الودية لفرط نشاط الدرق.

أمراض الدرقية

ماهر خضر

تقوم الحاثات الدرقية بوظيفة ضبط الاستقلاب في جميع الخلايا المنوّاة في مختلف الأنسجة. وتعد اضطرابات الوظيفة الدرقية أكثر أمراض الغدد الصم شيوعاً.

أولاً- لمحة تشريحية:

تتألف الغدة الدرقية من فصين جانبيين يصل بينهما البرزخ الدرقي. ويعد موضع الغدة الدرقية الملصيق بالغضروف الدرقي والقسم العلوي من الرغامى سبباً في تحرك الدرق في أثناء البلع. وفي أغلب الحالات يمكن جس الغدة الدرقية لدى النساء الطبيعيات.

من الناحية الجنينية يبدأ تشكل الغدة الدرقية من قاعدة اللسان لتهاجر بعد ذلك إلى منتصف العنق. ويمكن أن توجد بقايا من الدرق في قاعدة اللسان وتسمى الدرق اللساني أو على مسار هجرة الغدة نحو الأسفل. توعية الغدة الدرقية غزيرة بالشريانين الدرقيين السفلي والعلوي.

ومجهرياً تتألف الغدة الدرقية من أجربة تبطنها خلايا ظهارانية مرفقية، تحتوي على الغراء (وهو البروتين السكري - والتيروغلوبولين - والميودن) المركب من قبل الخلايا الجرابية. يحيط بكل جريب غشاء قاعدي، تتخلله الخلايا نظيرة الجرابية المفرزة للكالسيتونين أو خلايا C.

ثانياً- فيزيولوجيا الدرقية:

١- التركيب: تقوم الغدة الدرقية بتركيب حاثتين، التيروكسين (T4)، وثالث يود التيرونين (T3)، ويعد الـ(T3) الهرمون الفعال على المستوى الخلوي، في حين يعد الـ(T4) طليعة الهرمون. تقوم الغدة الدرقية بوساطة إنزيمات معينة بتركيز اليود اللاعضوي ضمن خلاياها ثم أكسدة هذا اليود وربطه بوحدات التيروزين في جزيئات التيروغلوبولين لتشكيل تيروزين أحادي اليود وثنائي اليود. يلي ذلك تركيب جزيئات الـ(T3) والـ(T4).

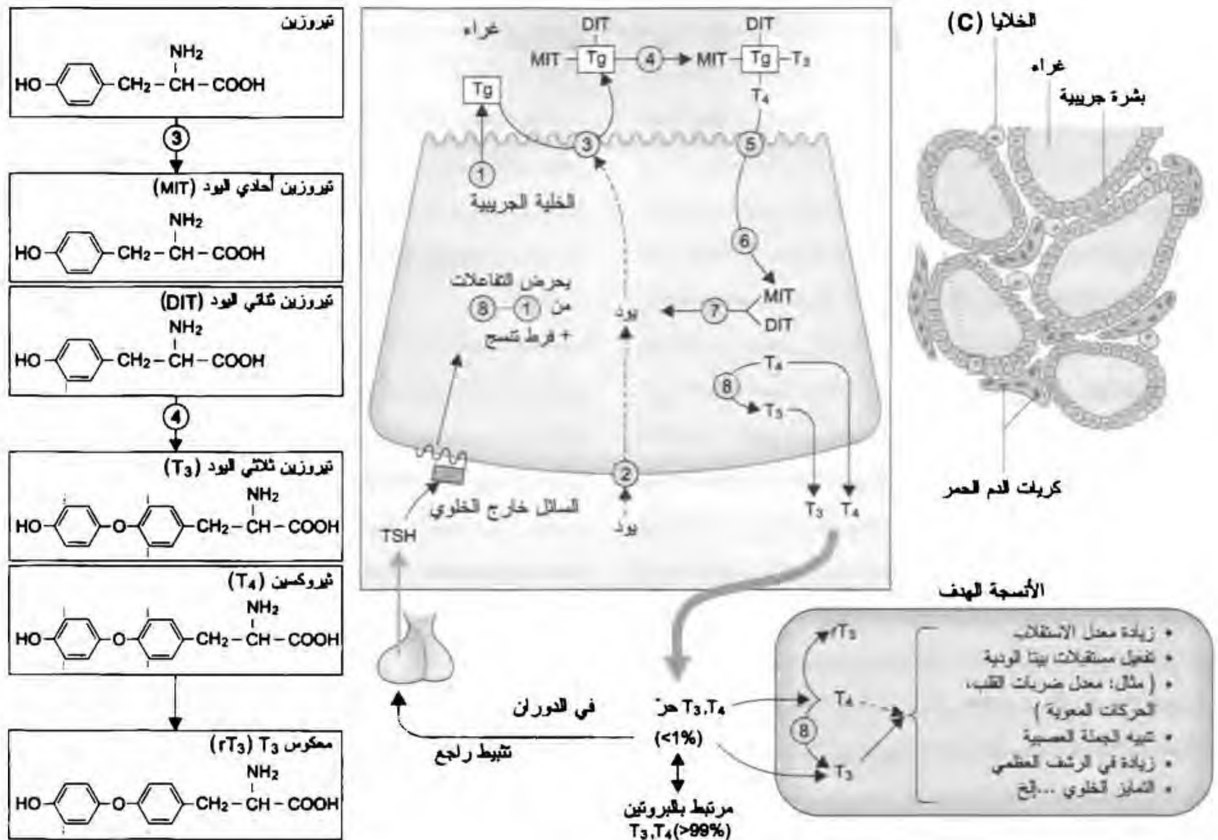
ينتج الـ(T4) بكميات أكبر من الـ(T3)، إلا أنه يتحول في بعض النسج المحيطية (كالكبد، والكلية والعضلات) إلى الـ(T3) الفعال بوساطة الأنزيم النازع لليود الوحيد على الموقع D: يقوم أنزيم آخر هو نازع اليود الوحيد على الموقع ٣ بإنتاج الـ T3) المعكوس غير الفعّال. تحدث هذه الخطوة الأخيرة في الأمراض غير الدرقية الشديدة كما سنرى.

تقوم البروتينات الرابطة للهرمون في المصل (الغلوبولين الرابط للتيروكسين، ما قبل الألبومين الرابط للدرق، والألبومين) بربط أكثر من ٩٩٪ من الـ(T3) والـ(T4). ويبقى الهرمون الحرّ متوافراً للعمل على الأنسجة، إذ يتحد الـ(T3) مع مستقبلات نووية خاصة داخل الخلية. ويتأثر الغلوبولين الرابط للتيروكسين بكثير من العقاقير وعوامل أخرى قد تؤدي إلى بعض الإرباك في تفسير مستويات الـ(T4) الكلي في المصل، مما حدا كثيراً من المخابر على اعتماد معايرة الـ(T4) الحر.

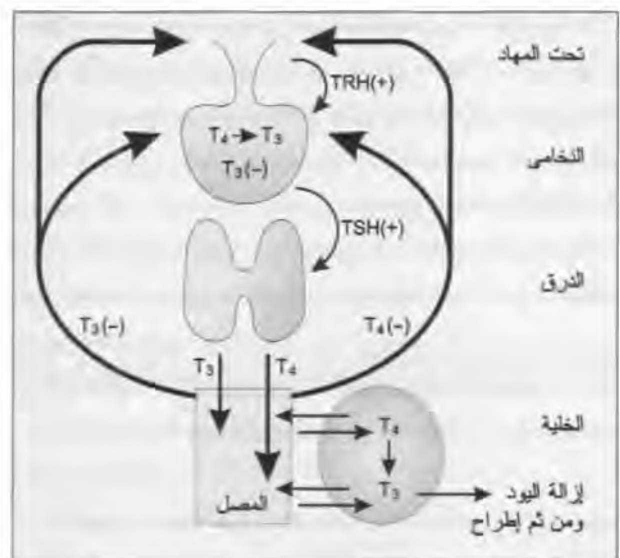
٢- آلية ضبط المحور الوطائي- النخامي- الدرقي: يوضح (الشكل ١) آلية الضبط والتلقيم الراجع في المحور الدرقي حيث يعمل الهرمون المطلق للتيروتروبين أو الـthyrotropin releasing hormone (TRH) وهو ببتيد يُركَّبُ في منطقة الوطاء (تحت المهاد)، يعمل على تحريض إفراز التيروتروبين أو الموجهة الدرقية thyroid stimulating hormone (TSH)، من الغدة النخامية التي تقوم بتحريض نمو الخلايا الجرابية ونشاطها عن طريق مستقبل الـ TSH الغشائي المرتبط بالبروتين G. يتم نزع اليود عن جُزَيء الـ(T4) في الدوران للحصول على (T3) الذي يرتبط بمستقبله النووي في الخلايا الهدف ليتم بعد ذلك تعديل النسخ الجيني في تلك الخلايا حيث يوجد نوعان من المستقبلات ألفا وبيتا (TR alpha، TR beta). ويبقى التأثير النوعي للـ(T3) على النسج رهناً بوجود هذين المستقبلين. وتبدي الفئران مسلوبة الـ TR alpha نمواً بطيئاً، وبُطْءَ ضربات القلب وانخفاض حرارة الجسم، في حين تبدي الفئران مسلوبة الـ TR beta فرط تصنع الدرق، ومستويات عالية من الـ T4 مع مستويات TSH غير ملائمة، مما يشير إلى شأن هذه المستقبلات في متلازمة مقاومة الهرمون الدرقي.

٣- التأثيرات الفيزيولوجية للهرمونات الدرقية:

- **الجملة القلبية والوعائية:** زيادة معدل ضربات القلب والنتاج القلبي.
- **الهيكل العظمي:** زيادة معدل الاستقلاب والارتشاف العظمي.
- **الجهاز التنفسي:** يحافظ على الباعث الطبيعي لفرط الكربمية ونقص الأكسجة في مركز التنفس.
- **الجهاز الهضمي:** زيادة حركة الأمعاء.
- **الدم:** زيادة في مستوى ٢،٣ ديفوسفوغليسيرات 2,3 diphosphoglycerate ضمن الكريات الحمر لتعزيز تحرير



الشكل (١)



الشكل (٢) العلاقة المتداخلة بين الوطاء والنخامى والغدة الدرقية

الأكسجين إلى الأنسجة.

● **الجهاز العصبي العضلي:** زيادة سرعة تقلص العضلات واسترخائها وكذلك استقلاب البروتين العضلي.

● **استقلاب الكربوهيدرات:** زيادة استحداث الغلوكوز الكبدي، واحتراق الغلوكوز، وكذلك تسريع امتصاص الغلوكوز من الأمعاء.

● **استقلاب الدسم:** زيادة تحلل الدسم، وتركيب الكولستيرول وتقويضه.

● **الجهاز العصبي الودي:** زيادة التحسس للكاتيكولامينات وكذلك زيادة عدد مستقبلات بيتا في العضلة القلبية، والعضلات الهيكلية، والنسيج الدهني والخلايا اللمفاوية.

اليود: يعد عوز اليود الغذائي من أهم أسباب الاضطرابات الدرقية عالمياً، إذ إن اليود عنصر أساسي في عملية تركيب الهرمون الدرقي. والحاجة اليومية الموصى بها من اليود هي ١٤٠مكغ، وقد تقلص عدد المناطق المصابة "بالسلعة المتوطنة" بعد تدعيم الملح والخبز بمادة اليود.

ثالثاً- معايرة وظائف الدرق:

تتوافر المقايسة المناعية لكل من الـ(T4) الحر والـ(T3) الحر والموجهة الدرقية TSH على نحو واسع. يمكن معايرة هذه الهرمونات في أي وقت لأن النظم اليومي لا يتأرجح كثيراً، ويظهر الجدول (رقم١) استخدامات هذه المعايرة والنتائج المتوقعة في الحالات الشائعة.

١- معايرة الموجهة الدرقية TSH: تميز مستويات الموجهة الدرقية بين حالات فرط النشاط الدرقي والقصور الدرقي والسواء الدرقي. هناك محاذير يجب الانتباه لها في حالة القصور النخامي. ومتلازمة الدرق السوي في الأمراض غير الدرقية، والاعتلال العيني المرافق لاضطراب الدرق: إذ ينخفض مستوى الحاثة الدرقية ناقلاً الانطباع الخاطئ بوجود فرط نشاط درق. ومع ذلك يبقى هذا الاختبار الأكثر حساسية بصفته اختباراً وحيداً لوظيفة الدرق، مع طلب الـ(T4) الحر أو الـ(T3) الحر لتعزيز دقة التشخيص في حين الشك بفرط النشاط الدرقي، أو الحاثة الدرقية مع الـ(T4) الحر في حين الشك بالقصور الدرقي.

٢- اختبار الهرمون المطلق للموجهة الدرقية TRH: stimulation test يمكن القول إن انتشار المعايرة الحساسة للموجهة الدرقية TSH قد أبطل استخدام اختبار الـ TRH تقريباً، إلا لتقصي اضطراب المحور الوطائي- النخامي. ويستخدم الـ TRH في حالات نادرة للتمييز بين المقاومة للهرمون الدرقي والورم المفرز لـ TSH إذ يظهر في الحالتين ارتفاع مستويات كل من الـ TSH والـ(T4) الحر. حين التحريض بالـ TRH يرتفع مستوى الحاثة الدرقية TSH في حالة المقاومة للهرمون الدرقي، في الوقت الذي لا يتغير مستواه في الورم المفرز للحاثة الدرقية TSH وذلك بسبب الإفراز الذاتي غير الخاضع أصلاً لسيطرة الـ TRH.

رابعاً- المشكلات في تفسير اختبارات وظائف الدرق:

قد تطرأ بعض الصعوبات في **الحالات الثلاث التالية:**

١- الأمراض الخطرة والحادة أو المزمنة: تتأثر الوظيفة الدرقية **بعدة عوامل:**

- انخفاض مستوى البروتينات الرابطة وولعها.
- نقص التحول المحيطي من (T4) إلى (T3) مع زيادة في الـ (T3) المعكوس.
- نقص إنتاج الحاثة الدرقية TSH من المحور الوطائي النخامي.

ينجم عن ذلك انخفاض مستويات الـ(T4) والـ(T3) الكليّة، مصحوبة بمستوى موجهة درقية TSH طبيعي أو منخفض لدى الذين يعانون أمراضاً جهازية، وهو ما يسمى متلازمة الدرق السوي المريض. يلاحظ أن هذا الانخفاض يبقى طفيفاً ويُعتقد أن الأنترلوكين-١ والأنترلوكين-٦ يسببان هذا التغير: يجب تكرار المعايرة بعد زوال الحالة المرضية.

٢- الحمل واستخدام مانعات الحمل الفموية: في هذه الحالة يرتفع مستوى الغلوبولين الرَّابط للهرمون الدرقي، ويرتفع بالتالي الـ(T4) الكلي، في الوقت الذي يبقى فيه الـ(T4) الحر سوياً. أما في مراحل الحمل المختلفة فتتغير مستويات الـ(T4) والحاثة الدرقية TSH على نحو طبيعي، مع ميل إلى تثبيط الحاثة الدرقية TSH في أثناء الثلث الأول من الحمل، ويندُر أن يتسبب بأيّ أعراضٍ سريرية.

٣- تأثيرات دوائية: يقلل الأميودارون من تحويل (T4) إلى (T3)، مما قد يسبب مستوى (T4) حر مرتفع أو على الحدود العليا الطبيعية لدى مريض سواء درقي: وقد يحرض الأميودارون فرط النشاط أو القصور الدرقي، وفي هذه الحالة

	TSH (٠,٣ – ٣,٥ ميكرو وحدة/ليتر)	ت٤ حر (١٠– ٢٥ بيكومول/ميتر)	ت٣ حر (٣,٥–٧,٥ بيكومول/ليتر)
الانسمام الدرقي	**مثبط (< ٠,٠٥م و/ليتر)**	**مرتفع**	**مرتفع**
قصور الدرق الأولي	**مرتفع (> ١٠م و/ليتر)**	على الحدود الدنيا أو منخفض	طبيعي أو منخفض
نقص الـ TSH	على الحدود الدنيا أو تحت الطبيعي	**منخفض أو بالحدود الدنيا**	طبيعي أو منخفض
انسمام بالـ(T3)	**مثبط (< ٠,٠٥م و/ليتر)**	طبيعي	**مرتفع**
قصور الدرق المعاوَض	**ارتفاع طفيف (٥-١٠م و/ليتر)**	طبيعي	طبيعي

الجدول (١) الاختبارات المميزة لوظائف الدرقية في الاضطرابات الدرقية الشائعة
(أشير إلى الاختبار الأكثر أهمية من الناحية السريرية بالخط الغامق)

يمكن الاعتماد على اختبار الموجهة الدرقية TSH.

تتداخل أدوية أخرى في معايرة وظائف الدرق عن طريق التأثير في الارتباط بالبروتينات، ولكن هذا يندر أن يؤثر في المقايسات الحديثة للـ(T4) الحر.

خامساً- أضداد الغدة الدرقية:

تعد أضداد الدرق شائعة ويمكن أن تكون أضداداً محرضة أو مخربة؛ وقد يوجد النوعان في المريض الواحد.

الأضداد المخربة موجهة ضد الجسيم الصغري microsome أو التيروغلوبولين thyroglobulin. المستضد بالنسبة إلى أضداد الجسيم الصغري هو إنزيم البيروكسيداز الدرقي thyroperoxidase. وتنتشر أضداد الـ thyroperoxidase في ٢٠٪ من البشر الطبيعيين، ولاسيما الإناث المسنات، ولكن لا يحدث قصور درق سريري إلا في ١٠-٢٠٪ فقط من هؤلاء.

تقوم أضداد مستقبلات الموجهة الدرقية TSH من نوع IgG بتحريض المستقبل، ونادراً ما تقوم بحصر المستقبل. **يمكن معايرة هذه الأضداد بطريقتين:**

١- طريقة تثبيط ارتباط الموجهة الدرقية TSH بالمستقبل الخاص بها (الغلوبولين المناعي المثبط لارتباط الـ TSH).

٢- طريقة إثبات إطلاق هذه الأضداد للأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cyclic AMP)، أو الغلوبولين المحرض للموجهة الدرقية TSH.

سادساً- القصور الدرقي:

الآلية الإمراضية:

المعتاد أن يكون القصور الدرقي أولياً، بسبب اعتلال الغدة الدرقية، وقد يكون ثانوياً لاضطراب وطائي- نخامي (نقص التحريض بالـ TSH). ويعد قصور الدرق الأولي من أكثر الاضطرابات الغدية شيوعاً: نسبة انتشاره في المملكة المتحدة تصل إلى أكثر من ١٪ لدى النساء وأقل من ٠,١٪ لدى الرجال. أما الانتشار التراكمي خلال فترة حياة الإناث فقد يصل إلى ٩٪، و١٪ لدى الذكور ويكون متوسط العمر عند التشخيص ٦٠ عاماً. ويراوح الانتشار العالمي لقصور الدرقية تحت السريري بين ١-١٠٪.

أسباب قصور الدرق الأولي:

١- أسباب مناعية:

أ- القصور الدرقي الضموري (المناعي): وهو السبب الأكثر شيوعاً، يرتبط بوجود أضداد الدرق وترافقه رشاحة لمفاوية يليها ضمور نسيج الدرق وتليفه. يبلغ احتمال إصابة الإناث ستة أضعاف إصابة الذكور، ويزداد حدوث الإصابات مع تقدم العمر. تترافق الحالة أدواء مناعية أخرى كفقر الدم الوبيل والبهاق وقصورات غدية أخرى. ويحدث أحياناً قصور درق متردد ينتهي باستعادة الغدة الدرقية وظيفتها الطبيعية، ومن المحتمل أن تكون الأضداد الحاصرة لمستقبل الموجهة

أسباب قصور الدرقية	
آفات الدرقية الأولية	**- الخمجية**
- الولادية	• قصور الدرقية التالي للالتهاب تحت الحاد
• عدم تخلق الدرقية أو غيابها	**- التالي للجراحة**
• بقايا درق هاجر	**- التالي للتشعيع**
- آفات تركيب الهرمون	• بعد المعالجة باليود المشع
• عوز اليود	• بعد التشعيع الخارجي لمنطقة العنق
• عسر تصنيع الهرمونات	**- الارتشاحية**
• الأدوية المضادة للدرقية	**- الأورام**
• أدوية أخرى (ليثيوم، أميودارون، انترفيرون)	**- أسباب ثانوية (آفات نخامية/ وطائية)**
- أدواء المناعة الذاتية	**- القصور النخامي**
• التهاب الغدة الدرقية الضموري	• نقص الموجهة الدرقية (TSH) المعزول
• التهاب درقية هاشيموتو	**- المقاومة المحيطية للهرمون الدرقي**
• التهاب الدرقية التالي للولادة	

الجدول (٢)

الدرقية (TSH) هي السبب.

ب- التهاب درق هاشيموتو: ينتشر هذا النوع من التهاب الدرقية المناعي الذاتي لدى الإناث ولاسيما في منتصف العمر. تنجم عنه تغيرات ضمورية يليها إعادة تشكيل، الأمر الذي يسبب سلعة درقية. والعادة أن تكون الضخامة الدرقية مطاطية القوام مائلة إلى القساوة في بعض الأحيان، وتكون أضداد البيروكسيداز مرتفعة جداً (أكثر من ١٠٠٠ وحدة دولية/ ليتر). وقد يكون المرضى بحالة سواء درقي أو قصور درقي، مع احتمال مرورهم بمرحلة انسمام درقي مؤقتة (تسمى انسمام هاشيموتو). قد يسهم العلاج بالثيروكسين بخفض حجم الغدة الدرقية حتى في حالات السواء الدرقي.

ج- التهاب الدرقية التالي للولادة: تكون هذه الحالة مؤقتة تتلو الولادة، وقد تسبب الانسمام الدرقي أو القصور الدرقي، أو الحالتين على التوالي. يعتقد أن سبب هذه الحالة التغيرات التي تطرأ على جهاز المناعة في أثناء الحمل. من الناحية النسيجية تكون الرشاحة لمفاوية، وتكون الحالة الالتهابية محددة لذاتها، ولكنها - وبوجود أضداد درقية - قد تتحول إلى قصور درق دائم. وقد تشخص هذه الحالة خطأً على أنها اكتئاب ما بعد الولادة، مما يؤكد أهمية إجراء وظائف الدرق في مثل هذه الحالة.

٢- آفات تركيب الهرمون الدرقي:

أ- عوز اليود: ما تزال حالة عوز اليود تتظاهر في بعض المناطق على هيئة "سلعة متوطنة" حيث تنتشر الضخامة الدرقية، وقد تكون أحياناً ضخامة عرطلة، على نحو شائع. واعتماداً على شدة العوز اليودي يمكن للأفراد أن يكونوا أسوياء من الناحية الدرقية أو لديهم قصور درقي. يعتقد أن الآلية تعود إلى التحريض المستمر بالموجهة الدرقية (TSH) بوجود قصور درقي حدّي، مع استمرار حالة العوز باليود مما يسبب الضخامة الدرقية. ما تزال حالة عوز اليود قائمة في كل من هولندا وغربي المحيط الهادئ وجنوب شرقي آسيا (المناطق الجبلية في الهيمالايا) وإفريقيا. وقد اتخذت بعض البلدان المتأثرة بعوز اليود ككازاخستان والصين الإجراءات اللازمة بإضافة اليود إلى ملح الطعام، إلا أن بلداناً أخرى كروسيا مثلاً لم تقم بأي إجراء حتى الآن. ومن بين خمسمئة مليون مصاب بعوز اليود في الهند هناك مليونان يعانون الفدامة cretinism.

ب- اضطراب اصطناع الهرمون: تنجم هذه الحالات النادرة عن خلل وراثي في اصطناع الهرمون الدرقي، مما يؤدي إلى قصور درقي مع ضخامة درقية. يرتبط نمط معين من هذه الأمراض بنقص سمع عصبي ناجم عن طفرة في الصبغي ٧، مما يؤدي إلى خلل في البروتين الناقل "بندرين" **pendrin** (متلازمة بندريد Pendred's syndrome). ويبين (الجدول رقم٢) أهم أسباب القصور الدرقي.

الملامح السريرية:

يسبب القصور الدرقي أعراضاً عدة. يستخدم الاسم البديل **"الوذمة المخاطية"** للإشارة إلى تراكم عديدات السكريد المخاطية تحت الجلد. وتأخذ الصورة السريرية شكل المريض البطيء ذي الشعر الجاف والجلد المتسمك والصوت الأجش، الذي يشكو من زيادة الوزن، وعدم تحمل الجو البارد وبطء القلب والإمساك، ويصبح التشخيص سهلاً بذلك. إلا أن الأعراض المبكرة قد تختلط مع أسباب أخرى للتعب المجهول السبب. ولذلك يتم تشخيص الكثير من الحالات مخبرياً (انظر الجدول٣).

وقد تظهر بعض الصعوبات في حالات معينة:

١- ربما لا يبدي الأطفال الأعراض التقليدية بقدر ما يظهرون بطئاً في النمو، وتأخراً في الأداء المدرسي وتأخراً في البلوغ أحياناً.

٢- ربما لا تظهر العلامات على نحو واضح لدى الفتيات المصابات، ويجب نفي القصور الدرقي في كل حالات تباعد الطمث أو انقطاعه، أو غزارة الطمث، أو العقم أو فرط برولاكتين الدم.

٣- في المسنين قد تشابه أعراض القصور الدرقي كثيراً من مظاهر الشيخوخة.

استقصاء القصور الدرقي:

تبقى معايرة الموجهة الدرقية (TSH) **الخيار الأول**: يؤكد الـ **TSH** المرتفع قصور الدرق الأولي. إلا أن انخفاض مستوى الـ T4 الحر يؤكد الحالة (إضافة إلى أنه ضروري في تشخيص حالات نقص الـ TSH ولاسيما إذا اقترنَ القصور الدرقي بـ(TSH) طبيعي أو منخفض). وقد توجد أضداد الدرق أيضاً، إضافة إلى أضداد موجهة إلى أعضاء أخرى. **ويتضمن قصور الدرقية العلامات المخبرية التالية:**

١- فقر الدم سوي المناسب، مع إمكانية وجود كريات عرطلة megaloblast (فيما إذا اقترنت الحالة بفقر الدم الوبيل)، أو كريات حمر صغيرة microcyte (لدى الإناث في حالة غزارة النزف الطمثي).

٢- ارتفاع مستوى الإنزيم ناقل الأمين AST، من مصدر عضلي أو كبدي أو من المصدرين معاً.

٣- ارتفاع مستوى الكرياتين كيناز مرافقاً اعتلال

الأعراض السريرية		العلامات السريرية	
تعب ووهن		**بطء ذهني**	وذمة ما حول الحجاج
زيادة الوزن		عصاب/عته	خشونة الصوت (سلعة)
نقص الشهية		رنح	**جفاف الجلد**
عدم تحمل البرد		بطء حركي	بدانة خفيفة
تراجع الذاكرة		الصمم	تأتّر عضلي
تغير الملامح		لون البشرة (كريما مع دراق)	فرط تصنع عضلي
اكتئاب		**شعر جاف ورقيق**	وهن عضلي داني
نقص الشهوة الجنسية		فقدان أشعار الحاجبين	**بطء المنعكسات**
سلعة درقية		فرط ضغط شرياني	فقر الدم
انتفاخ حول العينين		انخفاض حرارة الجسم	
شعر جاف متكسر		**بطء ضربات القلب**	
جلد جاف وخشن		انصباب تأمور	
آلام مفصلية		برودة أطراف	
آلام عضلية		تناذر نفق الرسغ	
وهن عضلي مع تشنج		وذمات	
إمساك			
غزارة الطمث أو تباعد			
طموث			
عصاب			
غيبوبة			
الصمم			

الجدول (٣) قصور الدرق: الأعراض والعلامات السريرية - أهمها المبينة بخط غامق.

العضلات.

٤- فرط كولستيرول وشحوم الدم الثلاثية.

٥- نقص صوديوم الدم بسبب زيادة الهرمون المضاد للإدرار مع اضطراب إفراغ الحمل من الماء الحر.

المعالجة:

١- العلاج المعيض: يعطى الليفوثيروكسين (أي ثيروكسين أو T4) مدى الحياة. وتعتمد جرعة البداية على شدة النقص، وعلى عمر الشخص المعالج ولياقته ولاسيما الأداء القلبي. يقترح البدء بـ ١٠٠مكغ يومياً للشباب الأصحاء، و٥٠ مكغ (مع رفع الجرعة إلى ١٠٠مكغ بعد ٢-٤ أسابيع) للأطفال، والمسنين والمعمرين. أما المرضى الذين يعانون الداء الإكليلي فيجب البدء بجرعات قليلة ولاسيما في القصور الدرقي الشديد والمزمن. ويفضل معظم الأطباء المعالجين البدء بجرعة ٢٥ مكغ يومياً مع مراقبة دورية لتخطيط القلب الكهربائي، ثم رفع الجرعة تدريجياً بفاصل ٣-٤ أسابيع إذا لم يحدث خناق الصدر أو لم تظهر علامات تخطيطية لنقص التروية القلبية.

٢- المراقبة: هدف العلاج هو إعادة كل من T4 والموجهة الدرقية (TSH) إلى المجال الطبيعي. يتم تقييم كفاية الجرعة بناءً على السريريات واختبار وظائف الدرق بعد ٦ أسابيع على الأقل من البدء بجرعة ثابتة، وإذا ارتفعت الموجهة الدرقية (TSH) يجب رفع جرعة الـ(T4) بمقدار ٢٥-٥٠ مكغ مع إعادة المعايرة كل ٦-٨ أسابيع حتى تصبح الحاثة الدرقية ضمن المجال الطبيعي. يجب تجنب التثبيط الكامل للموجهة الدرقية (TSH) وذلك لارتباطه بالرجفان الأذيني وتخلخل العظام. تستقر جرعة الصيانة عادة بحدود ١٠٠-١٥٠مكغ تعطى جرعة وحيدة يومياً، ويوصى بمعايرة الحاثة الدرقية سنوياً للمراقبة طويلة الأمد.

ربما لا يطرأ التحسن السريري على العلاج بالـ T4 إلا بعد أسبوعين أو أكثر، وقد تمضي ستة أشهر حتى تراجع الأعراض على نحو كامل. يجب تأكيد استمرار المعالجة مدى الحياة، مع احتمال ظهور قصورات غدية مناعية أخرى، كداء أديسون أو فقر الدم الوبيل. تزاد جرعة (T4) بمقدار ٢٥-٥٠ مكغ في أثناء الحمل وذلك للحفاظ على مستوى طبيعي للموجهة الدرقية (TSH)، مع تأكيد أهمية الإعاضة المثالية بسبب تراجع القدرة الذهنية لأبناء الأمهات اللواتي ارتفعت فيهن الموجهة الدرقية (TSH) في أثناء الحمل.

قد تكون استجابة بعض المرضى المصابين بالقصور الدرقي الأولي استجابة غير تامة للهرمون الدرقي T4. وقد تفيد هنا المشاركة بين T4 وT3، إلا أنّ الدراسات العشوائية لم تظهر تحسناً في نوعية الحياة لدى هؤلاء المرضى.

قصور الدرقية الحدّي أو قصور الدرقية المعاوض:

تكثر الحالات التي يكون فيها مستوى T4 على الحد الأدنى للمجال الطبيعي مع ارتفاع مستوى الموجهة الدرقية (TSH) ارتفاعاً طفيفاً، قد تشاهد هذه الحالة بعد جراحة درقية أو بعد العلاج باليود المشع وعندها يوصف التغير الحادث بأنه "معاوض". يوصى بالعلاج بالثيروكسين (T4) حين بلوغ الموجهة الدرقية (TSH) حداً أعلى من ١٠ميكرو وحدة/ليتر، أو لدى ظهور أعراض ذات علاقة محتملة بقصور الدرق، أو وجود أضداد درق إيجابية، أو اضطراب في شحميات الدم. وحين حدوث ارتفاع طفيف في الحالة الدرقية يجب إعادة التحليل بعد ٣-٦ أشهر. وتطور الحالة إلى قصور سريري شائع لدى الذكور أو في ايجابية أضداد التيروبيروكسيداز (Anti-TPO). وعملياً قد تستجيب الأعراض المبهمة - التي يرافقها ارتفاع طفيف في الموجهة الدرقية (TSH) - للمعالجة. من المستحسن أيضاً إعادة الموجهة الدرقية (TSH) إلى القيم الطبيعية قبل حدوث الحمل وذلك لتجنب الآثار السلبية على الجنين.

سبات الوذمة المخاطية:

يتظاهر قصور الدرق الشديد أحياناً - ولاسيما لدى المسنين - بأعراض عصبية كالتخليط الذهني أو السبات. والواقع أن سبات الوذمة المخاطية أمر نادر الحدوث: من أهم ملامحه انخفاض حرارة الجسم وقصور القلب المتقدم وبطء التنفس وهبوط سكر الدم وكذلك صوديوم الدم. وقد بلغت نسبة الوفيات في هذه الحالات ٥٠٪ على الأقل مع ضرورة قبول المرضى في العناية المشددة. تبقى المعالجة المثالية لمثل هذه الحالات مثار جدل مع نضوب المعلومات المتوافرة: معظم الأطباء يفضلون إعطاء الـ(T3) فموياً أو وريدياً بجرعة ٢,٥-٥,٠ مكغ كل ٨ ساعات مع زيادة الجرعة تدريجياً والانتباه إلى عدم إعطاء جرعة وريدية كبيرة.

هناك إجراءات إضافية يمكن القيام بها على الرغم من عدم التأكد من جدواها:

١- الأكسجين (عن طريق المنفاس إذا دعت الضرورة).

٢- مراقبة نتاج القلب والضغط الشرياني.

٣- عودة التدفئة التدريجية.

٤- هيدروكورتيزون وريدي ١٠٠ملغ كل ٨ ساعات.

٥- تسريب محلول سكري لمنع هبوط السكر.

"جنون الوذمة المخاطية" أو **الاكتئاب** أمر شائع الحدوث في قصور الدرق، وقد يبدي المريض المسن المصاب بالقصور الدرقي الشديد أعراض العته أو العصاب الصريحة، إضافة إلى الهذيان. وقد تظهر هذه الأعراض بعد بدء العلاج بالـ(T4) بفترة قصيرة.

اختبار النخل لقصور الدرقية:

● يقدر حدوث القصور الدرقي **الولادي** بحالة واحدة لكل ٣٥٠٠ ولادة. ينجم عن القصور الدرقي الشديد غير المعالج خلل عصبي وعقلي دائم (الفدامة). يعد النخل المنوالي للولدان- باستخدام البقعة الدموية **blood- spot**، للكشف عن ارتفاع موجهة الدرقية TSH- طريقة فعالة وذات جدوى اقتصادية تمكننا من توقي الفدامة إذا ما بدئ العلاج بالـ(T4) في أثناء الأشهر الأولى من العمر.

● أما اختبار النخل لدى **كبار السن** فمثار جدل ولم يتفق على العمر المناسب لبدء النخل. إلا أنه من الواجب إجراء اختبار وظائف الدرق بانتظام في حالات الجراحة السابقة على الغدة الدرقية، أوالعلاج باليود المشع، إضافة إلى الذين يتلقون علاجي الليثيوم أو الأميودارون.

سابعاً- فرط النشاط الدرقي:

يعد فرط نشاط الدرقية أو الانسمام الدرقي أمراً شائعاً، ويبلغ انتشاره بين الإناث تحديداً ٢-٥٪ ونسبة إصابة الإناث إلى الذكور ٥:١، في فئة العمر ٢٠-٤٠ عاماً. ويبقى السبب الدرقي- أو الأولي- هو الأكثر شيوعاً (> ٩٩٪) ويعد السبب النخامي نادراً جداً. (انظر الجدول٤).

١- داء غريف Graves' Disease: وهو السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الدرق ويعزى إلى أسباب مناعية. ترتبط أضداد الـ IgG في المصل بمستقبلات الموجهة الدرقية (TSH) في النسيج الدرقي، لتحرض إنتاج الهرمون الدرقي: أي إنها تقلد الـ TSH. وتتميز أضداد الـ TSH هذه بأنها نوعية لداء غريف،

أسباب فرط النشاط الدرقي
أسباب شائعة: - داء غريف (مناعي ذاتي). - السلعة السمية متعددة العقد. - العقدة السمية الوحيدة.
أسباب غير شائعة: - التهاب الدرقية الحاد: • بالفيروسات (مثال: دي كيرفان). • مناعي ذاتي. • تال للأشعة. • تال للولادة. - فرط نشاط الدرقية المحرض بالحمل (عن طريق الـ HCG). - الانسمام الدرقي عند الولدان (أضداد درقية من الأم). - تناول خارجي لليود. - تأثير دوائي - الأميودارون. - فرط النشاط الصنعي (تناول الثيروكسين بالخفاء).
أسباب نادرة: - أورام نخامية مفرزة للموجهة الدرقية ((TSH). - سرطان درقية متمايز مع انتقالات. - أورام مفرزة للـ human chorionic gonadotropin (HCG). - ورم مسخي مبيضي مفرط النشاط (hyperfunctioning ovarian teratoma- struma ovarii)
الجدول (٤)

ويمكن معايرتها في المصل، إضافة إلى أنها موجودة في ٨٥-٩٠٪ من الحالات وتتراجع في أثناء المعالجة. إن بقاء هذه الأضداد بمستويات عالية ينبئ بشدة احتمال انتكاس المرض حين إيقاف العلاج. هناك ارتباط مع مستضدات الكريات البيض البشرية (human leucocyte antigen) HLA-B8، DR3، وDR2 إضافة إلى نسبة توافق ٤٠٪ بين التوائم متماثلة اللواقح homozygotic twins، و٥٪ بين التوائم ثنائية اللواقح. كما يوجد ارتباط ضعيف مع المستضد المتعلق بالمفاويات T السامة للخلايا (CTLA-4)، ومع مستضد الكريات البيض البشرية DRB*08، DRB3*0202 على الصبغي ٦.

تحتوي كل من الإشريكية القولونية واليرسينية الملهبة للمعي والقولون على مواقع رابطة للموجهة الدرقية TSH، مما يحتمل معه أن تكون الأخماج بهذه الجراثيم هي العامل المحرض بسبب "تشابه جزيئي" محتمل لدى شخص مؤهب وراثياً، والحقيقة أن الآليات المحرضة ليست معروفة بدقة حتى الآن.

يترافق الاعتلال العيني مع فرط النشاط في كثير من الحالات، إلا أن العناصر الأخرى من داء غريف تبقى نادرة جداً كاعتلال الجلد. نادراً ما تحدث ضخامات لمفاوية مع ضخامة طحال. يرتبط داء غريف أيضاً بالاضطرابات المناعية الذاتية الأخرى كفقر الدم الوبيل والبهاق والضعف العضلي الوخيم.

يتأرجح السير الطبيعي للمرض فيتناوب بين النكس والهجوع؛ ويصاب ٤٠٪ من المرضى بهجمة واحدة فقط، وتنتهي بالقصور الدرقي في نهاية المطاف لدى كثير من المرضى.

٢- الأسباب الأخرى لفرط النشاط الدرقي/الانسمام الدرقي:

أ- العقدة الوحيدة السمية: تسبب خمسة بالمئة من كل

حالات فرط النشاط، ولا تهجع الآفة بعد فترة من المعالجة بمضادات الدرق.

ب- السلعة السمية متعددة العقد: تنتشر هذه الحالة بين الإناث الأكبر سناً، ونادراً ما تنجح مضادات الدرق بالحث على الهجوع بالرغم من سيطرتها على فرط النشاط الدرقي.

جـ- التهاب الدرقية "دي كيرفان" De Quervain: تتميز هذه الحالة بفرط نشاط درق عابر ناجم عن التهاب حاد يصيب الغدة الدرقية قد يكون سببه خمجاً فيروسياً. إضافة إلى الانسمام الدرقي ترتفع الحرارة، مع إعياء وخفقان وألم في العنق وألم موضعي في الدرقية. تبدي وظائف الدرق في المراحل الأولى فرط نشاط درقي، مع زيادة سرعة التثفل ولزوجة المصل، إضافة إلى تثبيط قبط اليود في المرحلة الحادة. بعد بضعة أسابيع تلي هذه المرحلة حالة قصور درقي عابرة. تعالج المرحلة الحادة بضادات الالتهاب كالأسبيرين، مع استخدام البريدنيزولون مدة قصيرة في الحالات التي تبدي أعراضاً شديدة.

د- التهاب الدرقية التالي للولادة.

هـ- الانسمام الدرقي المحرض بالأميودارون: يُصنَّف الأميودارون مضاد اضطراب نظم من الصنف الثالث، ويتسبب **بنمطين** من فرط النشاط الدرقي.

النمط الأول يرتبط بإصابة سابقة بداء غريف أو سلعة متعددة العقد، وفي هذه الحالة من المحتمل أن يكون المحتوى العالي من اليود في الأميودارون هو المحرض الأساسي لفرط النشاط الدرقي.

الأعراض السريرية		العلامات السريرية	
نقص وزن **زيادة شهية** **عصبية** وهن عام وهن عضلي **رجفان** كنع رقصي زلة تنفسية **خفقان** **عدم تحمل الحرارة** حكة عطش قياء إسهال أعراض عينية (في داء غريف فقط) سلعة درقية شح الطموث نقص الشهوة الجنسية تثدٍ انفكاك الأظفار تسارع النمو (الأطفال) تعرق		**رجفان** **فرط حركية** عصاب **تسرع النبض أو رجفان أذيني** **نبض ممتلئ** **أطراف دافئة** فرط الضغط الشرياني الانقباضي قصور قلب **جحوظ العين (فقط في داء غريف)** **تراجع الجفن وحملقة** وذمة أجفان شلل عضلات العين (فقط في داء غريف) وذمة حول الحجاج **سلعة درقية مع حفيف** نقص وزن	وهن عضلات داني ضمور عضلات داني انفكاك الأظفار احمرار راحة الكف اعتلال الجلد بداء غريف ثخن النهايات الدرقي وذمة مخاطية على الساقين

الجدول (٥) فرط نشاط الدرقية، الأعراض والعلامات السريرية، أهمها مبين بخط أسود

أما **النمط الثاني** فلا يشترط حدوثه وجود مرض درقي سابق، ويعتقد أنه ينجم عن تأثير مباشر للأميودارون في خلايا الدرق الجرابية يؤدي إلى التهاب درق مخرب مع إطلاق هرموني الـ(T4) والـ(T3). قد يرتبط النمط الثاني بحالة قصور درقي قد تمتد عدة أشهر. يلاحظ أن نسبة الـ(T4) إلى الـ(T3) تكون مرتفعة في النمطين وذلك بسبب تأثير الأميودارون المثبط للتحول المحيطي من T4 إلى T3.

الملامح السريرية لفرط نشاط الدرقية:

تتأثر الكثير من الوظائف بفرط النشاط الدرقي، وتتفاوت الأعراض تبعاً للعمر والسبب (انظر الجدول رقم٥).

١- تلاحظ الوذمة المخاطية على الساقين، والاعتلال العيني، والتغيرات المحيطية في داء غريف فقط. تتظاهر الوذمة المخاطية بشكل ارتشاح جلدي في مقدم الساقين وتشاهد على نحو أساسي مع الاعتلال العيني. أما التغيرات المحيطية فتتمثل بتعجر الأصابع وتورمها إضافة إلى تشكل عظم جديد في منطقة ما حول السمحاق.

٢- لدى كبار السن يكثر تواتر الإصابة بالرجفان الأذيني، أو تسرع النبض الذي قد يرافقه قصور القلب، وقلة العلامات السريرية الأخرى. يجب تحري وظائف الدرق في أي حالة رجفان أذيني.

٣- كثيراً ما يشكو الأطفال من النمو الزائد أو من اضطرابات سلوكية كفرط الحركية. وقد يبدي الأطفال زيادة الوزن بدلاً من نقصه.

٤- يتصف أحد أشكال الانسمام الدرقي لدى بعض المسنين باللامبالاة مع لوحة سريرية أقرب إلى القصور منها إلى فرط النشاط الدرقي، وتتطلب ندرة العلامات المرضية درجة عالية من الشك السريري.

التشخيص التفريقي:

غالباً ما يكون تشخيص فرط النشاط الدرقي واضحاً لا شك فيه إلا أنّ التأكيد المخبري مطلوب دائماً قبل البدء بالمعالجة. قد يصعب التمييز بين بعض الحالات الطفيفة وبين حالة التوتر: من المفيد الانتباه إلى العلامات العينية، ووجود السلعة الدرقية، وضعف العضلات الداني المترافق والضمور. يعد نقص الوزن بالرغم من شهية طبيعية أو مزدادة عرضاً مهماً من أعراض فرط النشاط الدرقي. أما الأطراف الدافئة المشاهدة في فرط النشاط الدرقي وبسبب فرط نشاط الدوران فتتناقض كلياً مع الأطراف الباردة والرطبة التي تلاحظ في حالات القلق والتوتر.

الاستقصاءات:

١- تكون الموجهة الدرقية الدرقية (TSH) مثبطة (< ٠,٠٥ ميكرو وحدة/ليتر) في فرط النشاط الدرقي، ما عدا بعض الحالات النادرة التي يكون فيها الإفراز زائداً.

٢- يؤكد التشخيص بارتفاع الـ (T3) أو الـ (T4). يرتفع الـ(T4) دائماً، ويكون الـ(T3) أكثر حساسية بسبب وجود حالات الانسمام بالـ(T3) المعزول.

٣- إيجابية أضداد الـ thyroperoxidase وتيروغلوبولين thyroglobulin في أغلب حالات داء غريف. لا تتم معايرة أضداد الـ TSH على نحو متوالي، إلا أن وجودها شائع: والأضداد الغلوبولينية المحرضة للـ TSH إيجابية في ٨٠٪، والأضداد الغلوبولينية المثبطة للارتباط بالـ TSH إيجابية في ٦٠-٩٠٪ من حالات داء غريف.

المعالجة: هناك **ثلاثة خيارات:** الأدوية المضادة للدرقية واليود المشع والجراحة.

١- الأدوية المضادة للدرقية:

مثل الكاربيمازول واسع الانتشار في المملكة المتحدة، والبروبيل تيوراسيل. أما في الولايات المتحدة فيستخدم الثيامازول (ميثيمازول)، وهو المستقلب الفعال من الكاربيمازول. تقوم هذه الأدوية بتثبيط تركيب الهرمونات الدرقية إضافة إلى تأثيرات ثانوية أخرى: الكاربيمازول/ ثيامازول مثبط كذلك للمناعة. يبين الجدول المرفق الجرعات والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

وبالرغم من السرعة في تثبيط تركيب الهرمون الدرقي، فإنّ نصفَ عمر الـ(T4) الطويل (٧ أيام) يعني عدم ظهور التحسن السريري إلا بعد ١٠-٢٠ يوماً. وإذا كانت معظم التظاهرات تأتي عبر تفعيل الجملة الودية فإن حاصرات مستقبلات البيتا تسهم في تحسن الأعراض تحسناً سريعاً وجزئياً: كما تسهم حاصرات بيتا بتثبيط التحول المحيطي من الـ(T4) إلى الـ(T3). وتفضل حاصرات البيتا الخالية من أي خواص مقلدة للودي (مثال: البروبرانولول)، على ألا تستخدم علاجاً وحيداً لفرط النشاط الدرقي إلا في الحالات المحددة كالتهاب الدرقية تحت الحاد.

يستمر التدبير الدوائي بطريقة المعايرة التدريجية للجرعة أو باستخدام طريقة **"الحصر والإعاضة"** block and replace. وقيمة الطريقتين واحدة. تبقى الحاثة الدرقية TSH مثبطة عدة أشهر حتى بعد التحسن السريري وعودة الـ(T4) والـ(T3) إلى مستواهما الطبيعيين.

أ- معايرة الجرعة التدريجية:

(١)- البدء بالكاربيمازول ٢٠-٤٠ ملغ يومياً.

(٢)- إعادة التقييم بعد ٤-٦ أسابيع مع تخفيض الجرعة تبعاً للحالة السريرية ومستويات الـ(T4) أو الـ(T3). تبقى الموجهة الدرقية الـTSH مثبطة عدة أشهر: ولذلك فهي ليست ذات جدوى في تلك المرحلة.

(٣)- لدى بلوغ السواء الدرقي السريري والمخبري توقف حاصرات بيتا.

(٤)- يعاد التقييم مرة أخرى بعد ٢-٣ أشهر، وفي حالة الضبط الجيد تخفض جرعة الكاربيمازول.

(٥)- تخفض الجرعة تدريجياً بعد ذلك حتى الوصول إلى ٥ ملغ يومياً مدة ٦-٢٤ شهراً إذا استمر ضبط حالة فرط النشاط الدرقي.

(٦)- وأما إذا بقي المريض في حالة سواء درقي على جرعة ٥ ملغ يومياً فيمكن إيقاف العلاج.

يستخدم البروبيل تيوراسيل بالطريقة نفسها (انظر الجدول رقم٦).

ب- طريقة "الحصر والإعاضة": في هذه الطريقة تعطى جرعات قصوى من مضادات الدرقية، أي كاربيمازول ٤٠ملغ يومياً، بهدف تثبيط الغدة الدرقية تثبيطاً كاملاً، والتعويض عن الوظيفة الدرقية بجرعة ١٠٠مكغ ليفوثيروكسين يومياً لدى بلوغ السواء الدرقي. ويستمر العلاج بهذه الطريقة مدة ١٨ شهراً، والفوائد المفترضة هي تجنب التأرجح في وظائف الدرقية في أثناء المعالجة إضافة إلى الاستفادة من تأثير الكاربيمازول المثبط للمناعة. يعد الحمل مضاد استطباب لهذه الطريقة لأن مرور الـ(T4) عبر المشيمة أقل من عبور الكاربيمازول.

ج- نكس المرض: ينكس المرض في نحو ٥٠٪ من المرضى بعد فترة علاجية بالكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل، خلال عامين من إيقاف الدواء وأحياناً بعد ذلك بفترة طويلة. يمكن اللجوء في هذه الحال إلى علاج مطول بمضادات الدرقية أو التفكير بإمكانية الجراحة أو اليود المشع. يصاب معظم المصابين بفرط النشاط الدرقي بسلعة درقية منتشرة (٩٠٪)، ومن غير المحتمل حدوث هجوع العقدة الدرقية الوحيدة أو السلعة المتعددة العقد، لذلك غالباً ما تحتاج إلى معالجة حاسمة. يقل احتمال الهجوع أيضاً كلما كانت درجة فرط النشاط الدرقي شديدة من الناحية المخبرية.

د- سمية الأدوية: أكثر ما يخشى من الأعراض الجانبية للأدوية هو نقص المحببات الذي يحدث في ١ من كل ١٠٠٠ مريض، في أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج. يجب تنبيه جميع المرضى إلى ضرورة طلب تعداد خلايا الدم عاجلاً حين حدوث حمى غير مفسرة أو التهاب البلعوم الحاد- مع

الدواء	جرعة البداية	التأثيرات الجانبية	ملاحظات
الأدوية المضادة للدرق:			
- كاربيمازول	٢٠-٤٠ملغ يومياً، كل ٨ ساعات أو جرعة واحدة	طفح جلدي، غثيان، قياء، آلام مفصلية، نقص محببات (٠,١٪)، يرقان.	المستقلب الفعال هو ثيامازول (ميثيمازول)
- بروبيل تيوراسيل	١٠٠-٢٠٠ملغ كل ٨ ساعات	طفح جلدي، غثيان، قياء، نقص محببات	تأثير إضافي بمنع تحول T3 إلى T4
حاصر بيتا للسيطرة على الأعراض: احتمال تطلب الحالة جرعات أكبر من المعتاد. - بروبرانولول	٤٠-٨٠ ملغ كل ٦-٨ ساعات	تجنب استخدامه في حالات الربو	تستخدم الأدوية الخالية من أي نشاط مقلد للودي، بسبب الحساسية العالية للمستقبلات

الجدول (٦) الأدوية المستخدمة في معالجة فرط النشاط الدرقي

ضرورة توثيق ذلك كتابياً. والعرض الجانبي الأكثر شيوعاً هو الطفح الجلدي الذي يتطلب تغيير الدواء. وحين حدوث التسمم من الكاربيمازول يُبَدَل العلاج إلى بروبيل تيوراسيل، وكذلك العكس، مع ندرة التقاطع بين الدواءين من ناحية الأعراض الجانبية (انظر الجدول رقم ٦).

٢- اليود المُشعُ:

يعطى اليود المشع للمرضى من الفئات العمرية كافة، باستثناء الحوامل والمرضعات فهو فيهن مضاد استطباب مطلق. وهو أكثر طرائق المعالجة في الولايات المتحدة.

يعطى اليود ١٣١ بجرعة تراوح بين ٢٠٠ و٥٥٠ ميغابيكيريل MBq بسبب تنوع حساسية كل غدة وقبطها. يتراكم اليود في الدرق ويسبب تخريبها بالتشعيع الموضعي، وقد تمر أشهر قبل ظهور الفعالية الكاملة له. يستمر العلاج حتى الوصول إلى السواء الدرقي، ثم توقف الأدوية ٤ أيام على الأقل قبل تناول جرعة اليود المشع، وتستأنف بعد ٣ أيام من تناول الجرعة. والفترة التي يوقف فيها العلاج قبل استعمال اليود المشع يجب أن تكون أطول في الذين يعالجون بالبروبيل تيوراسيل من الذين يعالجون بالكاربيمازول وذلك بسبب فعل البروبيل تيوراسيل في الحماية من الإشعاع. ولا يحتاج العديد من المرضى للعودة إلى الدواء بعد تناول اليود المشع.

قد يحدث إزعاج أو عدم ارتياح في مقدم العنق مع اشتداد أعراض الانسمام الدرقي مباشرة بعد الجرعة: ويجب العلاج بالبروبرانولول، وبالكاربيمازول. ويعود المرضى إلى حالة السواء الدرقي في مدة ٢-٣ أشهر. يميل المصابون بالاعتلال العيني نحو سوء الحالة بعد جرعة اليود المشع مقارنة بالعلاج الدوائي: ما يجعل الإصابة العينية مضاد استطباب نسبي لليود المشع ولكن يمكن الوقاية من ذلك بإعطاء الستيروئيدات القشرانية corticosteroids .

يحدث القصور الدرقي لدى غالبية المرضى خلال الأعوام العشرين التالية للجرعة. ويعود نحو ٧٥٪ من المرضى إلى السواء الدرقي خلال فترة قصيرة مع بقاء نسبة صغيرة منهم في حالة فرط نشاط، الأمر الذي يتطلب إعطاء جرعة ثانية من اليود المشع. من الضروري مراقبة وظائف الدرقية فترة طويلة بإجراء عدة تحاليل في أثناء العام الأول، ثم إجراء تحليل واحد كل عام على الأقل.

بقي دور اليود المشع المسرطن مثار جدل فترة طويلة من الزمن، إلا أنَ الأغلبية الساحقة من الأدلة تشير إلى عدم زيادة حدوث السرطان أو الوفيات على نحو عام بعد العلاج باليود المشع (لا بل تشير بعض التقارير إلى انخفاض كبير في هذه الحالات)، إلا أن نسبة سرطان الدرقية قد تزداد على نحو كبير، مع بقاء هذا الاحتمال قليلاً جداً إذا ما نظر إلى الأرقام المطلقة.

٣- الجراحة:

استئصال الدرق تحت التام: تجرى الجراحة للمرضى الأسوياء درقياً، وتقتضي إيقاف الدواء المضاد للدرق ١٠-١٤ يوماً قبل الجراحة مع إعطاء يوديد البوتاسيوم (٦٠ملغ ثلاث مرات يومياً) وذلك للتخفيف من توعية الغدة.

ويجب أنْ يُجريَ الجراحة جراحٌ خبير للتقليل من **المضاعفات المحتملة** وهي:

أ- النزف المبكر الذي قد يؤدي إلى انضغاط الرغامى أو الاختناق، ويتطلب نزع الغرز سريعاً للسماح بمرور الدم أو تفجير الورم الدموي الضاغط.

ب- إصابة العصب الحنجري الراجع في ١٪ من الحالات. يجب فحص حركة الحبال الصوتية قبل العمل الجراحي. قد تحدث بحة خفيفة في الصوت وينصح بتجنب استئصال الدرق لدى المغنين المحترفين.

ج- قد يحدث هبوط عابر في كلسيوم المصل في ١٠٪ من الحالات، مع حدوث قصور جارات درق دائم في ١٪.

د- من المحتمل عودة فرط نشاط الدرقية في ١-٣٪ من المرضى في العام الأول بعد الجراحة، ثم ١٪ كل عام.

هـ- يحدث قصور درق في فترة عام من الجراحة لدى ١٠٪ من المرضى، مع ازدياد هذا الاحتمال فيما بعد. ويزداد هذا الاحتمال بوجود أضداد الدرق من نمط Anti-TPO. وفي الأماكن التي تحتفظ بسجلات مؤتمتة للنتائج السنوية للموجهة الدرقية الـ TSH يظهر القصور الدرقي لدى نسبة عالية من المرضى في الأعوام التي تلي الجراحة.

اختيار العلاج:

تعتمد استطبابات كل من الجراحة أو اليود المشع على:

- رغبة المريض.
- الأعراض الجانبية المستمرة للدواء.
- عدم الالتزام بالمعالجة.
- تكرر نكس فرط النشاط حين إيقاف الدواء.
- هناك حالات خاصة تتطلب الجراحة تحديداً: السلعة الدرقية الكبيرة، وقلة احتمال هجوع فرط النشاط الدرقي بالمعالجة الدوائية.

حالات خاصة من فرط النشاط الدرقي:

١- **العاصفة الدرقية:** هذه الحالة نادرة، إلا أن نسبة الوفيات منها ١٠٪. تتصف بتدهور سريع لحالة فرط النشاط

الدرقي مصحوباً بفرط حرارة، وتسرع قلب شديد، وهياج، وقصور قلب واضطراب وظائف الكبد. والعادة وجود عامل مؤثر لذلك كالشدة، أو الخمج أو الجراحة على مريض غير محضر جيداً، أو المعالجة باليود المشع. يقلل التدبير الجيد من فرص حدوث هذه المضاعفة ومعظم الحالات التي توصف "بالنوبة الدرقية" هي حالات شديدة وغير معقدة من فرط النشاط الدرقي.

العلاج إسعافي: يجب البدء على الفور بجرعات قصوى من البروبرانولول إضافة إلى يوديد البوتاسيوم، ومضادات الدرق، والستيروئيدات القشرانية (التي تكبت الكثير من مظاهر فرط النشاط الدرقي)، ومع كل الإجراءات الداعمة من الضروري السيطرة على اضطراب النظم وقصور القلب أيضاً.

٢- فرط نشاط الدرقية في الحمل والحياة الجنينية: يعدّ المستوى المرتفع لموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (beta-human chorionic gonadotropin) في الحمل محرضاً ضعيفاً لمستقبل الموجهة الدرقية (TSH)، ينجم عنه تثبيط لـ (TSH) مع ارتفاع طفيف في كل من الـ(T4) والـ(T3) في الثلث الأول من الحمل وقد يرتبط بالقياء المفرط الحملي. إلا أن فرط النشاط الحقيقي لدى الأم في أثناء الحمل هو أمر غير شائع وعادة ما يكون طفيفاً. قد يكون التشخيص صعباً بسبب تقاطع الأعراض مع أعراض الحمل إضافة إلى وظائف الدرق المضللة، ومع إمكان الاعتماد على الموجهة الدرقية (TSH) لوضع التشخيص غالباً ما يكون السبب هو داء غريف. تستطيع أضداد الدرق المحرضة لـ TSH عبور المشيمة لتحرض الدرق لدى الجنين، ويقوم الكاربيمازول بعبور المشيمة أيضاً، وفي الوقت نفسه تعبر كميات قليلة جداً من الـ(T4) ولذلك لا تستطب المعالجة بطريقة "الحصر والإعاضة". ينصح باستخدام أصغر جرعة ممكنة من الكاربيمازول مع مراقبة الجنين. ويجب إخبار اختصاصي الأطفال كي يجري فحصاً دقيقاً مباشرة بعد الولادة: فالمعالجة الزائدة بالكاربيمازول قد تسبب سلعة درقية لدى الجنين. والكلمة متفقة على سلامة الإرضاع في أثناء المعالجة بجرعات عادية من الكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل.

وعند الضرورة (الحاجة إلى استخدام جرعات كبيرة، أوعدم التزام المريضة، أو أعراض جانبية للدواء) يفضل إجراء الجراحة في الثلث الثاني من الحمل. ويبقى الحمل مضاد استطباب مطلق لليود المشع.

٣- الجنين وداء غريف الأمومي maternal Graves disease: إن وجود قصة داء غريف لدى أي أم يعني احتمال وجود أضداد محرضة للدرقية thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) في الدوران. حتى لو تمت المعالجة (جراحة على سبيل المثال) يبقى احتمال قيام الغلوبولين المناعي الوالدي بتحريض الغدة الدرقية لدى الجنين: ما يجعل الجنين في حالة فرط نشاط في حين تكون الأم في حالة سواء درقي.

يجب مراقبة هذه الحالات في أثناء الحمل، ويعد معدل ضربات قلب الجنين نوعاً من المقايسة البيولوجية المباشرة لوضع الدرق لدى الجنين، وينصح بالمراقبة مرة كل شهر على الأقل. ويعد ارتفاع معدل ضربات القلب فوق ١٦٠/دقيقة مؤشراً قوياً على وجود فرط نشاط درق جنيني، ويستطب عندها البدء بالكاربيمازول مع إعطاء الأم البروبرانولول أو من دون ذلك. قد تفيد المعايرة المباشرة للأضداد المحرضة لـ TSH في التنبؤ بإصابة الجنين بالانسمام الدرقي. ويجب إعطاء الأم الثيروكسين منعاً من حدوث القصور الدرقي لديها، ولاسيما أن الثيروكسين لا يعبر المشيمة بسهولة. وتعد الأدوية المقلدة للودي، والمستخدمة في الوقاية من المخاض المبتسر مضاد استطباب لأنها قد تحرض على تسرع قلب الجنين.

قد يظهر فرط النشاط الدرقي في الوليد لأن نصف عمر الأضداد المحرضة لـ TSH نحو ٣ أسابيع. ويتظاهر ذلك بالتهيج وتأخر النمو ونقص الوزن والإسهال وبعض العلامات العينية. يصعب أحياناً تفسير نتائج الاختبارات بسبب تغير المجال الطبيعي مع تغير العمر في هذه المرحلة. وقد يرتبط فرط النشاط الدرقي غير المعالج في الولدان بفرط الحركية في مرحلة الطفولة.

٤- مقاومة الهرمون الدرقي: مقاومة الهرمون الدرقي حالة وراثية تنجم عن خلل مستقبل الهرمون الدرقي. تصيب الطفرات المستقبل (TR beta) مؤدية إلى مستويات أعلى من الهرمون الدرقي لإحداث التأثير الخلوي نفسه. وتؤدي آليات التلقيم الراجع الطبيعية إلى مستويات مرتفعة من الـ(T4) مع موجهة درقية (TSH) طبيعية للحفاظ على حالة سواء درقي. **ينجم عن هذا عاقبتان:**

● **أولاً-** تبدو وظائف الدرق غير طبيعية حتى بوجود مريض سوي درقياً، ولا حاجة إلى المعالجة، إلا أن استشارة الاختصاصي ضرورية لتمييز فرط النشاط الناجم عن إفراز غير طبيعي لـ TSH.

● **ثانياً**- تختلف مستقبلات الهرمون الدرقي باختلاف النسج، وفي بعض العائلات المصابة قد تكون الاستجابة طبيعية في مستقبلات بعض النسج. في هذه الحالة تؤدي مستويات الهرمون الدرقي المرتفعة إلى استمرار حالة السواء الدرقي على مستوى النخامى والوطاء (المسؤول عن تنظيم إفراز TSH)، وتؤدي إلى حالة فرط نشاط درقي على مستوى القلب والعظام حيث المستقبلات الهرمونية طبيعية، بالرغم من مستوى موجهة درقية (TSH) طبيعي. حالة "المقاومة الجزئية للهرمون الدرقي" هذه يصعب تدبيرها على نحو فعال.

العواقب طويلة الأمد لفرط نشاط الدرقية:

تدل المتابعة المديدة لحالة فرط النشاط الدرقي على زيادة الوفيات زيادة طفيفة على نحوعام، تتأثر بها جميع الأعمار، وهي غير مفسرة على نحو كامل وتميل للحدوث في العام الأول بعد التشخيص. وقد تزداد خطورة الإصابة بتخلخل العظام في مرضى فرط النشاط الدرقي المعالجين. يزداد احتمال الإصابة بالرجفان الأذيني في المرضى الذين تكون لديهم مستويات الحاثة الدرقية (TSH) منخفضة، الأمر الذي يحمل بدوره مخاطر الإصابة بالخثار أو الصمات.

سابعاً- الاعتلال العيني بالأمراض الدرقية:

يعرف أيضاً بداء **غريف العيني**.

الآلية الإمراضية:

يعود الاعتلال العيني في داء غريف إلى استجابة مناعية نوعية تؤدي إلى التهاب الأنسجة خلف الحجاج. ويؤدي التورم والوذمة التي تصيب العضلات العينية إلى تحدد حركتها وإلى الجحوظ الذي غالباً ما يكون ثنائي الجانب وقد يكون أحادي الجانب. ويؤدي ضغط العصب البصري الشديد إلى ضموره في المراحل المتقدمة.

من الناحية النسيجية تشاهد وذمة بؤرية مع ترسب مواد الغليكوزأمينوغليكان glycosaminoglycans. يليها التليف fibrosis. وتبقى هوية المستضد الذاتي المحرض لهذه الاستجابة المناعية مجهولة، ولكن يبدو أنه مستضد موجود في الأنسجة خلف الحجاج ويحمل تفاعلية مناعية مشابهة لمستقبل الحاثة الدرقية TSH.

يبقى الاعتلال العيني محصوراً بداء غريف، وقد يظهر في طور فرط النشاط، أو السواء الدرقي أو في طور القصور الدرقي أيضاً. والعادة أن يفصل بين ظهور أحد هذين الحادثين - الاضطراب الدرقي والاعتلال العيني - والحادث الآخر نحو عامين، إلا أن أعواماً يمكن أن تفصل بين ظهورهما. وتظهر أضداد مستقبلات الموجهة الدرقيةTSH في الغالبية الساحقة من هذه الحالات إلا أنَّ شأنها في الآلية الإمراضية غير واضح. ومن الملاحظ أنَّ الاعتلال العيني أكثر انتشاراً وشدة بين المدخنين.

الملامح السريرية:

تعد المظاهر السريرية وصفية، إلا أنَّ الاعتلالَ العيني يبدي طيفاً واسعاً من الوخامة. معظم مرضى داء غريف يعانون من الألم، والدّماع أو جحوظ العين، و"الحملقة" بسبب تراجع الجفن العلوي. يحدث الجحوظ الأكثر شدة في قليل من الحالات، ويرافقه عدم الارتياح وتحدد حركة العين، إضافة إلى تراجع القدرة البصرية بسبب انضغاط العصب البصري وهي حالة غير شائعة نسبياً. يؤدي كل من الجحوظ وتراجع الجفن إلى عدم إغلاق العين إغلاقاً كاملاً وقد يتسبب بإصابة القرنية. وقد تشاهد وذمة حول الحجاج ووذمة الملتحمة مع علامات التهابية.

لا تتناسب شدة الأعراض العينية مع شدة فرط النشاط الدرقي أو الحاجة إلى الأدوية المعالجة، إلا أنَّ تدهور الأعراض العينية يشاهد بعد استعمال اليود المشع (١٥٪ مقارنة مع ٣٪ بالعلاج الدوائي). تتراجع القدرة البصرية في ٥-١٠٪ من الحالات فقط، إلا أن الإزعاج الناجم وكذلك الناحية التجميلية تسببان القلق للمريض المصاب.

الاستقصاءات:

ليس هناك حاجة إلى كثير من الاستقصاءات لأن الحالة وصفية وثنائية الجانب غالباً. تتم معايرة الموجهة الدرقية وكذلك الـ (T3) والـ (T4).

هناك عدة طرائق لتصنيف الاعتلال العيني إلا أنها ليست معتمدة على نطاق واسع. ولكن لا بد من طريقة لتوثيق حركة العين، ودرجة الوذمة والالتهاب. يجب قياس الجحوظ العيني للتمكن من مراقبة تطور الحالة. تُطلب الاستقصاءات الشعاعية كالرنين المغنطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب لنفي أورام الحجاج الشاغلة للحيز، ومشاهدة العضلات العينية المتضخمة أو العصب البصري المشدود بسبب ارتفاع التوتر داخل الحجاج.

المعالجة:

يجب معالجة الانسمام الدرقي إذا كان موجوداً، ولن تؤدي المعالجة إلى تحسن الأعراض العينية مباشرة، مع تأكيد تجنب القصور الدرقي لأنه قد يؤثر سلباً في الأعراض العينية. يجب إيقاف التدخين. قد يكون علاج الاعتلال العيني جهازياً أو موضعياً، مع ضرورة التعاون الوثيق بين

مختص الغدد والأمراض العينية:

١- توصف قطرات الميثيل سيللوز العينية للمساعدة على ترطيب العين والشعور بالراحة.

٢- ينام بعض المرضى بوضعية الجلوس لأن ذلك يحسن أعراضهم.

٣- يمكن استخدام شريط لاصق على الأجفان للتأكد من إغلاق العينين في أثناء النوم، وفي حالات نادرة يمكن اللجوء إلى تقطيب الأجفان جراحياً.

٤- تقلل الستيروئيدات القشرانية (بردنيسولون ٣٠-١٢٠ملغ يومياً) من الالتهاب في حال اشتداد الأعراض، أو الميثيل بردنيسولون الوريدي بجرعات عالية للأعراض الشديدة.

٥- المعالجة الشعاعية بجرعة 20 Gy (مجزأة) قد تُحَسِّن الالتهاب وحركة العين ولكن ما من تأثير يذكر في الجحوظ، ويبقى دور التشعيع مثار جدل.

٦- جراحة الأجفان بهدف حماية العين حين عدم القدرة على إغلاقها.

٧- قد يلجأ إلى الجراحة لإزالة الضغط الحجاجي، ولاسيما في حالات تدهور القدرة البصرية الناجم عن انضغاط العصب البصري، أو لأغراض تجميلية في مرحلة لاحقة أكثر استقراراً.

٨- الجراحة التصحيحية لمعالجة الشفع الناجم عن تحدد حركة العضلات العينية، ويجب تأجيل هذه الجراحة حتى استقرار الحالة لمدة ٦ أشهر على الأقل، على أنْ تَلِيَ جراحة إزالة الضغط عن الحجاج. يمكن للجراحة التجميلية حول العينين أنْ تُحَسِّنَ الشكل.

ثامناً- السلعة (ضخامة الدرقية):

تنتشر السلعة لدى الإناث أكثر من الذكور وقد تكون فيزيولوجية أو مرضية.

المظاهر السريرية:

توجد السلعة في ٩٪ من السكان المفحوصين سريرياً. وتلاحظ عادة من المريض نفسه أو أصحابه وأقاربه بتغير شكل العنق، ومعظمها غير مؤلم مع احتمال حدوث الألم في الحالات الحادة. تتسبب السلعة كبيرة الحجم بعسر البلع أو التنفس، وهذا يدل على انضغاط الرغامى أو المريء.

قد تكون السلعة صغيرة الحجم مرئية (في أثناء البلع) أكثر من أن تكون مجسوسة. ويجب على الفاحص السريري أن يقيّم حجم الغدة الدرقية وشكلها وقوامها إضافة إلى تحركها، وتحديد حدودها السفلية (لنفي الدرق الغاطس أو تأكيده). وقد يسمع بالإصغاء حفيف أو لغط. يجب البحث عن ضخامات العقد اللمفية وتحديد وضعية الرغامى إن أمكن، كما يجب تقييم حالة المريض الدرقية السريرية .

يجب السؤال تحديداً عن الأدوية المستخدمة ولاسيما إذا كان أحدها يحتوي على اليود، كذلك السؤال عن قصة تعرض سابق للأشعة.

بعض النقاط الخاصة:

١- ترافق كلاً من فترتي البلوغ والحمل زيادة منتشرة في حجم الغدة الدرقية.

٢- الضخامة الدرقية المؤلمة قد تمثل التهاب الدرقية أو عقدة كيسية نازفة أو ورماً درقياً نادراً.

٣- تؤدي الجرعات الزائدة من الكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل إلى ظهور السلعة.

٤- قد تحدث الضخامة عن نقص اليود أو أدواء تركيب الهرمون الدرقي.

التقييم:

يجب التفكير في ناحيتين أساسيتين: الطبيعة الإمراضية للسلعة، وحالة الدرق لدى المريض.

يمكن الحكم على طبيعة السلعة سريرياً حيث تقسم إلى سلعة منتشرة وسلعة عَقِدة، مع اختلاف أسباب كل منهما (الجدول رقم٧).

١- السلعة المنتشرة:

أ- السلعة البسيطة: لا يوجد هنا سبب واضح للضخامة التي تكون منتظمة ومطاطية القوام. قد ترتبط مع أضداد محرضة لنمو الدرق.

ب- **الأدواء الدرقية المناعية الذاتية:** يرافق داء هاشيموتو فرط النشاط الدرقي مع ضخامة منتشرة وقاسية الملمس، ووجود حفيف مرافق لحالة فرط النشاط.

ج- **التهاب الدرقية:** يشير وجود إيلام حاد في سلعة درقية منتشرة إلى التهاب فيروسي (دي كيرفان). قد تترافق الحالة مع انسمام درقي عابر وارتفاع مستوى الـ(T4).

٢- السلعة العقدة:

أ- **السلعة عديدة العقد:** تعد السلعة عديدة العقد الأكثر شيوعاً ولاسيما بين المرضى المتقدمين في السن. يكون المريض سوياً درقياً، وقد يكون بحالة فرط نشاط صريح أو طفيف (أي الموجهة الدرقية -TSH- مثبطة مع T4 وT3 طبيعيين). تعد السلعة العقدة أكثر أسباب انضغاط الرغامى أو المريء شيوعاً، وقد تكون السبب في شلل العصب الحنجري الراجع. وقد تمتد هذه السلعات باتجاه الجوف الصدري.

السلعة - الأنواع والأسباب
السلعة المنتشرة: - البسيطة: × الفيزيولوجية (البلوغ، الحمل) - المناعية الذاتية: ● داء غريف ● داء هاشيموتو - التهاب الدرقية: ● الحاد (دي كيرفان) عوز اليود (السلعة المتوطنة) عسر تركيب الهرمون الدرقي مولدات السلعة (مثال: السلفونيليوريا)
السلعة العقدة: - العديدة العقد - العقدة الوحيدة - المتليفة (ريدل) - عقد كيسية
الأورام: - الغدومات (الأورام الغدية) - الكارسينوما - اللمفومة
أسباب متنوعة: - الساركوئيد - التدرن
الجدول (٧)

تبقى السلعة العقدة ذات ملامح سريرية واضحة، ومع تطور التصوير بالأمواج فوق الصوتية العالي الدقة تكشف عقد صغيرة ومتعددة ضمن سلع درقية تبدي ضخامة معممة بالفحص السريري وتكون غالباً مناعية المنشأ. وقد تنتشر هذه العقد في ٤٠٪ من السكان الطبيعيين.

ب- العقدة الدرقية الوحيدة: تمثل العقدة الدرقية الوحيدة معضلة في التشخيص، إذ يجب التفكير باحتمال الخباثة في كل عقدة درقية وحيدة، مع العلم أن معظم العقد الدرقية إما كيسية وإما سليمة، وقد تكون العقدة الكبرى ضمن سلعة متعددة العقد. يكمن التحدي في الكشف عن الأقلية الخبيثة من العقد لتعالَج بالجراحة من بين الأكثرية الحميدة من هذه العقد التي لا تحتاج إلى إجراء جراحي. وقد يشير إلى احتمال كارسينوما درقية نمو العقدة السريع، أو ضخامات عقد لمفاوية مجاورة، أو ألم في بعض الأحيان. أما عوامل الخطورة لسرطان الدرق فهي التعرض السابق للأشعة، وعوز اليود المزمن وآفات عائلية نادرة.

العقدة الوحيدة السمية أمرٌ نادرٌ، وقد ترتبط بانسمام الـ(T3).

ج- السلعة المتليفة: تليف الدرق (التهاب درقية ريدل Riedel's thyroiditis) حالة نادرة، تنجم عنها سلعة "خشبية" الملمس. ترتبط هذه الحالة ببؤر تليف على الخط المنَصِّف، ويصعب التمييز بينها وبين سرطان الدرق لأنها قاسية وغير منتظمة الملمس. تتضمن المؤشرات السريرية أعراضاً التهابية جهازية وارتفاع الواسمات الالتهابية.

د- الخباثة: إضافة إلى سرطانة الدرقية تشكل الدرقية موقعاً نادراً للانتقالات الثانوية أو اللمفومة الأولية.

الاستقصاءات:

تطلب الاختبارات المناسبة بتوجيه من الموجودات السريرية:

١- اختبار وظائف الدرق: الموجهة الدرقية TSH، والـ(T4) الحر أو الـ(T3) الحر (الجدول رقم١).

٢- أضداد الدرقية: لنفي الأسباب المناعية الذاتية.

٣- التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الصدى): يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية وسيلة حساسة لفحص العقيدات الدرقية إذ يمكن من التفريق بين العقد الصلبة والكيسية. إضافة إلى أنهُ يمكن من الكشف عن وجود عقيدات متعددة إلى جانب العقدة المجسوسة سريرياً. إلا أن هذه الوسيلة محدودة الفائدة: إذ إن العقيدات الكيسية قد تكون خبيثة، وقد تنشأ أورام خبيثة ضمن سلعة متعددة العقد: لهذا السبب يفضل أخذ الرشافة بالإبرة الرفيعة غالباً، بتوجيه الصدى.

٤- تصوير شعاعي لمدخل الصدر والصدر: لتحري انضغاط الرغامى، أو السلعة الغاطسة لدى مرضى الضخامة الدرقية الشديدة مع وجود أعراض سريرية للسلعة الغاطسة.

٥- الرشافة بالإبرة الرفيعة fine needle aspiration: يقدر احتمال الخباثة في العقدة الدرقية الوحيدة أو المسيطرة في سلعة عديدة العقد بـ ٥٪. ولهذا السبب يجب إجراء الرشافة بالإبرة الرفيعة لكشفها. يمكن أن تؤخذ الرشافة في العيادة الخارجية، ويستطيع مختص خبير بعلم الخلايا cytopathology أن يميز بين العقدة السليمة والعقدة الخبيثة.

تقلّل الرشافة الدرقية من الحاجة إلى الجراحة، ولكن هناك نسبة سلبية كاذبة ٥٪ يجب أن تبقى بالحسبان (يُعلم بها المريض). ويُنصح بمتابعة كل عقدة درقية تم تقييمها عقدة سليمة من دون استئصال جراحي.

٦- التفريسة الومضانية للدرقية: (باليود ١٣١ أو ١٢٥) قد تكون مفيدة للتمييز بين عقدة وظيفية (حارة) وغير وظيفية (باردة). ونادراً ما تكون العقدة الحارة خبيثة، مع احتمال ١٠٪ خباثة في العقدة الباردة. وقد حلت الرشافة بالإبرة الرفيعة محل النظائر المشعة في كثير من الحالات لتشخيص العقد الدرقية.

المعالجة:

١- السلعة السوية درقياً: تتّصف الكثير من السلعات الدرقية بأنها صغيرة الحجم لاعرضية، ويمكن مراقبتها (من قبل المريض نفسه على المدى الطويل). إنّ ظهور سلعة درقية بسيطة مع سواء درقي في فترة البلوغ أو الحمل نادراً ما يحتاج إلى أي تداخل، وبالإمكان التأكيد للمريض تراجع هذه الضخامة غالباً. يستطب العلاج حينما تكون اختبارات وظائف الدرق مضطربة بهدف العودة إلى السواء الدرقي.

أما استطبابات التداخل الجراحي فهي:

أ- احتمال الخباثة: مايدعو للقلق النمو السريع، والألم، وضخامة العقد اللمفية الرقبية، وتغير الصوت والتعرض السابق للأشعة، وتصبح الجراحة ضرورية حين تكون نتيجة الرشافة بالإبرة الرفيعة إيجابية أو مشتبهة، أو إذا كان مشعر الشك عالياً حتى بوجود نتيجة سلبية للرشافة (ولاسيما حين يكون المريض قلقاً من احتمال السلبية الكاذبة للرشافة).

ب- أعراض انْضغاط الرغامى أو المري: يجب نفي احتمال السلعة الغاطسة خلف القص.

ج- أسباب تجميلية: قد تكون الضخامة الدرقية مصدر قلق للمصاب بها بالرغم من سلامتها وظيفياً وتشريحياً.

و قد حُدُدَت التدابيرُ الناظمة للحالات المحتملة لاستخدام اليود المشع في بعض السلعات الدرقية السوية حين لا تكون الجراحة خياراً مرغوباً فيه.

٢- العقدة السمية: تعالج العقدة السمية بالبداية دوائياً، مع الحاجة إلى الجراحة أو اليود المشع في أغلب الحالات.

عاشراً- سرطان الدرقية:

يبين (الجدول رقم ٨) أنواع السرطانات الدرقية، وأهم ملامحها وعلاجها. ومع عدم شيوعها تعدّ السبب بأربعمئة وفاة سنوياً في المملكة المتحدة، أما في الولايات المتحدة فيبلغ وقوع هذا السرطان ٣٠٠٠٠ حالة سنوياً. أكثر من ٧٥٪ من الحالات يحدث في الإناث، تظهر في ٩٠٪ على شكل عقدة درقية وحيدة، وقد تظهرَ على شكل ضخامات عقدية لمفاوية رقبية (٥٪)، أو انتقالات إلى الرئة أو الدماغ أو الكبد أو العظام.

قد تكون السرطانات المشتقة من الظهارة الدرقية حليمية papilliform أو جريبية follicular (متمايزة)، أو كشمية anaplastic (غير متمايزة). أما السرطان اللبيmedullary (٥٪ من مجموع سرطانات الدرق) فمشتق من الخلايا C المفرزة للكالسيتونين. إن نشوء السرطانات الظهارية الدرقية أمر غير مفهوم تماماً، ما عدا حالات الكارسينوما الحليمية العائلية، وتلك التي تلي التعرض للأشعة أو تناول اليود المشع (مثال: ما بعد حادثة تشيرنوبيل). وتعد هذه السرطانات خاملة هرمونياً، إذ يندر جداً ارتباطها بفرط نشاط الدرق؛ إلا أن أكثر من ٩٠٪ منها يفرز الثيروغلوبولين، الذي يستخدم واسماً ورمياً (الجدول رقم ٨).

١- السرطان الحليمي والجريبي: تبقى الجراحة الخط الأول للعلاج، وهي استئصال الحالات المحدودة ضمن الدرقية استئصالاً تاماً أو قربَ تام. ويجري تجريف العنق الناحي أو الموسع في انتشار المرض إلى العقد أو الأنسجة المجاورة.

تقوم غالبية هذه الأورام جيدة التمايز بضبط اليود، وتُنصحُ معظم الهيئات الطبية بالمعالجة باليود المشع بعد العمل الجراحي بهدف القضاء على ما تبقى من النسيج الدرقي. يُمكّن هذا من الكشف عن نسيج سرطاني متبقٍ من خلال المسح الومضاني بجرعات منخفضة من اليود المشع، والمعالجة بجرعات كبيرة إذا اقتضت الحاجة (٥,٥-٧,٥ غيغابيكيريل).

وإذا حدث النكس غالباً ما يكون موضعياً وفي العقد المجاورة، وتبقى الرئتان والعظام الهدف الأول للانتقالات البعيدة.

يعالج المرضى بجرعات مثبطة من الهرمون الدرقي الثيروكسين (بهدف تخفيض الموجهة الدرقية TSH إلى ما دون الحد الطبيعي) للتقليل من احتمال النكس. يراقب المريض سريرياً ومخبرياً باستخدام الثيروغلوبولين واسماً ورمياً. ويكون الثيروغلوبولين أكثر حساسية حين ارتفاع الحاثة الدرقية، الأمر الذي يتطلب سحب المعالجة بالثيروكسين. ويمكن إعطاء الـ TSH المأشوب، أو recombinant human TSH (rh- TSH)، بجرعة ٩٠٠ مكغ (جرعتان خلال ٤٨ ساعة) لتحريض الثيروغلوبولين من دون الحاجة إلى إيقاف الثيروكسين. وارتفاع الثيروغلوبولين يوجه نحو احتمال نكس

نوع السرطان	التواتر	السلوك	الانتشار	الإنذار
الحليمي	٪٧٠	ينتشر في الأعمار المبكرة	موضعي. أحياناً انتقالات إلى الرئة والعظام	جيد ولاسيما لدى الشباب
الجريبي	٪٢٠	أكثر شيوعاً لدى الإناث	انتقالات إلى الرئة والعظام	جيد، إذا كان قابلاً للاستئصال
اللامتمايز	< ٪٥	عدواني	ينتشر موضعياً	سيئ جداً
اللمفوما	٪٢	متغير		يستجيب أحياناً للأشعة
اللبي	٪٥	عائلي عادة	موضعي مع انتقالات	سيئ، مع سير سريري بطيء

الجدول (٨) أنواع السرطانات الدرقية وأهم ملامحها.

الإصابة، مما يستدعي إجراء ومضان كامل الجسم باليود ١٣١.

ويعد الإنذار جيداً جداً إذا ما استؤصلت هذه الأورام في مرحلة وجودها داخل الغدة الدرقية، مع بقاء الإنذار جيداً حتى بوجود الانتقالات وقت التشخيص بفضل المعالجات النوعية المتوافرة الآن. العوامل المنبئة بإنذار سيئ هي العمر > ٤٠ عاماً، وحجم الورم الأساسي > ٤سم، والانتشار العياني لمحفظة الدرق والأنسجة المجاورة.

٢- السرطان غير المتمايز (الكشمي)anaplastic thyroid carcinoma واللمفومة: لا تستجيب هذه الأورام لليود المشع، مع استجابة بسيطة للمعالجة الشعاعية الخارجية.

٣- السرطان اللبي: ينشأ السرطان اللبي بصفة ورم غدي صماوي من الخلايا C الدرقية المفرزة للكالسيتونين. غالباً ما ترتبط هذه الحالة بالنمط الثاني من الأورام الغدية المتعددة multiple endocrine neoplasia 2 (MEN 2)، وبالرغم من غياب العناصر الأخرى لـ MEN2. يبدي نحو ٢٥٪ من المرضى المصابين بهذا السرطان طفرة في طليعة الجين الورمي RET، مما يعطي المجال لتقديم المشورة الوراثية واختبارات النخل في العائلات. يوصى باستئصال الدرق التام وتجريف العقد اللمفاوية المجاورة تجريفاً واسعاً. ويكثُرُ الانتشار الموضعي والانتقالات، بالرغم من أن سير المرض بطيء.

أمراض الكظر - محور القشرانيات السكرية

زينب العرفي

تشريح الكظر وفيزيولوجيته:

تقع غدتا الكظر في قطبي الكليتين العلويين، تتألف كل منهما من قشر يفرز الستيروئيدات ولب يصنع الكاتيكولامينات ويختزنها ويفرزها.

ينتج قشر الكظر **ثلاثة أصناف** من الهرمونات الستيروئيدية صُنفت اعتماداً على أفعالها الفيزيولوجية المسيطرة:

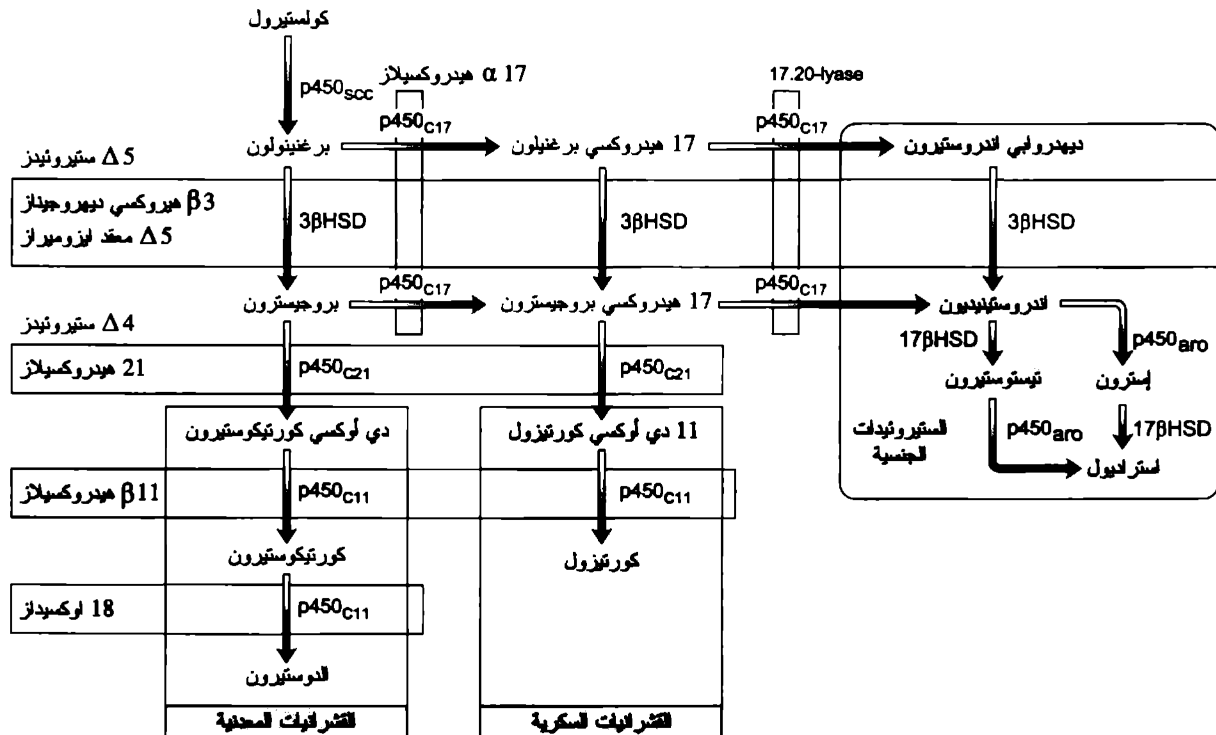
- **القشرانيات السكرية** glucocorticoids: ويعد الكورتيزول الهرمون القشراني السكري المسيطر.
- **القشرانيات المعدنية** mineralocorticoids: ويعد الألدوستيرون aldosterone أقواها.
- **الأندروجينات** androgens: يبدأ إنشاء هرمونات قشر الكظر من الكولستيرول، وبعيد تصنيعها تنقل القشرانيات السكرية إلى البلازما حيث يجول الكورتيزول في البلازما بشكلين:

١- **الشكل الحر** وهو يمثل الجزء الفعال حيوياً من الكورتيزول.

٢- **الشكل المرتبط** بالبروتين البلازمي المسمى الغلوبولين الرابط للستيروئيدات القشرية corticosteroid-binding globelin (CBG) وهو ينتج في الكبد.

يعد الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) adrenocorticotropic hormone المنظم الرئيس لإنتاج الكورتيزول والأندروجينات الكظرية. ينظم الهرمون الوطائي المسمى الهرمون المحرر (المطلق) للموجه القشري corticotropin releasing hormone (CRH) عمل هرمون ACTH. ويمنع الكورتيزول المُنتج داخلياً (أو الكورتيزول الصناعي المعطى خارجياً للمريض) الوطاء والنخامى من إطلاق CRH/ACTH آلية التلقيم الراجع السلبي.

أما تنظيم إفراز القشرانيات المعدنية فيجري بطريقة مختلفة: إذ يعد جهاز الرينين - أنجوتنسين والبوتاسيوم المنظمين الرئيسين لإنتاجها. تقوم هرمونات قشر الكظر بأفعالها الحيوية بارتباطها بمستقبلات خلوية خاصة بكل واحد منها. وينتج من الارتباط ما يسمى الأفعال البيولوجية للهرمون.



الشكل (١) يبين سبل تصنيع هرمونات قشر الكظر

زيادة أو تحريض	إنقاص أو تثبيط
استحداث السكر	بناء البروتين (في المستويات العالية)
توضع الغليكوجين في الكبد	الاستجابة للأخماج
تحلل الشحم ولا سيما في الأطراف	تحول اللمفاويات
تعزيز استقلاب البروتين والرنا RNA	فرط التحسس المتأخر
توضع الدَسم	اللمفاويات في الدوران
حبس الصوديوم	الحمضات في الدوران
فقد البوتاسيوم	
تصفية الماء الحر	
إنتاج حمض البول	
العدلات في الدوران	

(الجدول (١) التأثيرات المختلفة للقشرانيات السكرية

الستيروئيد	التأثير السكري	التأثير المعدني
كورتيزول (هيدروكورتيزون)	١	١
بريدنيزولون	٤	٠,٧
ديكساميثازون	٤٠	٢
ألدوستيرون	٠,١	٤٠٠
فلودروكورتيزون	١٠	٤٠٠

الجدول (٢) القوة النسبية للقشرانيات السكرية والمعدنية الطبيعية والصنعية

التقييم المخبري لاضطرابات قشر الكظر:

سمحت الإجراءات التشخيصية المتقدمة بالوصول إلى تشخيص اضطرابات قشر الكظر على نحو دقيق جداً.

١- معايرة ACTH البلازما:

هو اختبار مفيد في تشخيص اضطرابات المحور النخامي الكظري. تبلغ التراكيز الطبيعية نحو ٩-٥٢ بيكوغرام/مل. تكون تراكيز ACTH مثبطة في متلازمة كوشينغ التالية لأورام الكظر؛ في حين تكون التراكيز طبيعية أو مرتفعة في متلازمة كوشينغ الناجمة عن ورم نخامي (داء كوشينغ).

٢- معايرة كورتيزول البلازما:

تراوح القيم الطبيعية لكورتيزول البلازما في الساعة الثامنة صباحاً بين ٣-٢٠ مكروغرام/دل. في حين تبلغ القيم في البلازما المأخوذة في الساعة الرابعة بعد الظهر نصف القيم السابقة، وتبلغ القيم البلازمية لكورتيزول البلازما قيماً دون ٣ مكروغرام/دل بين الساعة العاشرة ليلاً والثانية صباحاً.

يزداد إفراز الكورتيزول في سياق الكرب كما هو الحال في الأمراض الحادة وفي أثناء الجراحة وعقب الرضوض. وتكون التراكيز مرتفعة أيضاً في المصابين بالاكتئاب والقمه العصبي والكحولية وقصور الكلية المزمن.

٣- كورتيزول اللعاب المأخوذ في آخر الليل:

يوجد الكورتيزول في اللعاب بشكله الحر (غير المرتبط) ومعايرته في اللعاب طريقة سهلة وموثوقة. يبدي معظم المصابين بمتلازمة كوشينغ نظماً يوماوياً غير طبيعي يتميز بعدم انخفاض قيمه في الليل المتأخر.

٤- معايرة الكورتيزول الحر في البول:

طريقة ممتازة لتشخيص متلازمة كوشينغ. يعاير الكورتيزول البولي الحر في بول ٢٤ ساعة وتختلف القيم

الطبيعية باختلاف طريق المعايرة.

٥- اختبارات التثبيط بالديكساميتازون:

يؤدي إعطاء الديكساميتازون للشخص السليم إلى تثبيط CRH و ACTH بآلية التلقيم الراجع وبالتالي تثبيط إفراز الكورتيزول الداخلي. يستخدم هذا الاختبار للتشخيص والتشخيص التفريقي بين داء كوشينغ النخامي ومتلازمة إفراز ACTH المنتبذ ومتلازمة كوشينغ الناجمة عن أورام الكظر. **ولهذا الاختبار عدة أشكال أهمها:**

أ- اختبار الجرعة المنخفضة: يستعمل هذا الاختبار كاختبار نخل أو تقصي لمتلازمة كوشينغ. يعطى المريض ١ملغ ديكساميتازون في الساعة الحادية عشرة ليلاً ويعاير كورتيزول البلازما في الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. وتنفى الإصابة بمتلازمة كوشينغ إذا كانت تراكيز كورتيزول البلازما دون ١,٨ مكروغرام/دل. ولهذا الاختبار العديد من الإيجابيات الكاذبة .

ب- اختبارات الجرعة العالية: يجرى الاختبار بإعطاء المريض ٢ملغ من الديكساميتازون في الساعة الحادية عشرة ليلاً ويعاير الكورتيزول البلازمي في الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. ويبدي المصابون بداء كوشينغ (النخامي) مستويات كورتيزول أقل بنسبة ٥٠٪ من مستوياته المأخوذة في صباح يوم الاختبار، في حين لا تتثبط مستويات الكورتيزول في المصابين بمتلازمة إفراز ACTH المنتبذ. ويفشل التثبيط أيضاً في معظم المصابين بأورام الكظر.

٦- اختبارات التحريض بـ ACTH:

يستعمل هذا الاختبار لتقييم احتياطي المحور النخامي الكظري.

يقيس اختبار التحريض السريع بـ ACTH الصنعي استجابة الكظرين لـ ACTH استجابة حادة. وهو مفيد لتشخيص كل من قصور الكظر الأولي والنخامي المنشأ.

تؤخذ عينة من دم المريض لمعايرة الكورتيزول ثم يعطى ٠,٢٥ ملغ cosyntropin عضلياً أو وريدياً، ثم تؤخذ عينة دم بعد ٣٠ أو ٦٠ دقيقة من الحقن لمعايرة الكورتيزول.

ينبغي أن تتجاوز استجابة الكورتيزول بعد ٣٠ دقيقة من الحقن تراكيز ١٨-٢٠ مكروغرام/دل. إذا لم تكن الاستجابة كافية يوضع تشخيص قصور الكظر. والاستجابة الطبيعية لاختبار ACTH تستبعد كلاً من قصور الكظر الأولي والثانوي في معظم الحالات.

أولاً- قصور قشر الكظر الأولي primary adrenocortical insufficiency:

يسمى هذا المرض **داء أديسون** ويخرب فيه كامل القشر وينقص إنتاج الستيروئيدات السكرية والمعدنية والجنسية، وهو ما يميزه من قصور قشر الكظر الثانوي التالي لمرض الوطاء - النخامي حيث يبقى إفراز الستيروئيدات المعدنية سليماً.

يؤدي نقص الكورتيزول في داء أديسون إلى زيادة إنتاج ACTH وCRH بآلية التلقيم الراجع، وارتفاع مستويات ACTH هو المسؤول المباشر عن زيادة التصبغات.

الوقوع:

داء أديسون مرض نادرٌ يحدث بنسبة تراوح بين ٥٠ و١٠٠ حالة لكل مليون شخص. يصيب الإناث أكثر من الذكور بنسبة ١:٣ تقريباً. ومنذ سنة ١٩٥٠ أصبح التهاب الكظر منيع الذات السبب الرئيس لداء أديسون، في حين كان السل أحد أهم

المناعة الذاتية
الأخماج: التدرن (أقل من ١٠٪)- الفطور - الفيروس المضخم للخلايا - الإيدز.
النزف الكظري.
الأدوية: كيتوكونازول - ميتيرابون - تريلوستان - ميتوتان.
فرط تنسج الكظر الخلقي.
الارتشاح: الانتقالات الخبيثة واللمفومات - الداء النشواني - داء الصباغ الدموي.
داء شيلدر Schilder's disease (حثل المادة البيضاء والكظر adrenoleukodystrophy).
الجدول (٣) أسباب قصور الكظر الأولي

الأسباب لحدوث المرض قبل ذلك التاريخ.

ينتج التهاب الكظر المناعي الذاتي عن تخرّب القشر الكظريّ بأضدادٍ ذاتيةٍ موجهة؛ و٢١ هيدروكسيلاز هو المستضد الشائع. ويترافق وحالات مناعة ذاتية أخرى في متلازمات الأمراض المناعية الغديّة المتعددة نمط I وII (السكري نمط I، فقر الدّم الخبيث، التهاب الدرقية، قصور الدّريقات، قصور المبيض الباكر).

الملامح السريرية:

يؤدي عوز الكورتيزول إلى حدوث الضعف والتعب والقهم والغثيان والقياء وهبوط الضغط ونقص صوديوم الدم ونقص سكر الدم، في حين يؤدي عوز القشرانيات المعدنية إلى ضياع الصوديوم عن طريق الكلى واحتباس البوتاسيوم، ويمكن أن يؤدي ذلك إلى حدوث تجفاف شديد وهبوط الضغط وفرط بوتاسيوم الدم ونقص صوديوم الدم والحماض.

وهناك ثلاث حالات:

١- **قصور الكظر الأولي المزمن:** تشتمل الأعراض الرئيسة في هذه الحالة على فرط التصبغ (في ٩٢٪ من الحالات) والضعف والتعب ونقص الوزن والقهم عند جميع المرضى.

إن فرط تصبغ الجلد والأغشية المخاطية هو من التظاهرات المبكرة لداء أديسون، ووجوده مع الأعراض الآنفة الذكر يوحي بالإصابة بقصور الكظر الأولي. يزداد فرط التصبغ في مناطق الجسم المعرضة للشمس ومناطق الضغط كالمرفقين والركبتين والبراجم والأباخس. كما يحدث فرط التصبغ أيضاً في الطيات الراحية وسرير الأظافر وحلمتي الثديين وهالتيهما، ويجب أن يثير وجودها الشبهة بوجود داء أديسون.

تحدث الاضطرابات المعدية المعوية - ولا سيما الغثيان والقياء - في معظم المرضى، ويحدث هبوط الضغط في نحو ٩٠٪ من المرضى، وقد يحدث نقص سكر الدم الشديد في الأطفال لكنه نادراً ما يحدث في البالغين.

ومن الشائع انقطاع الطمث في المصابات بداء أديسون وكذلك ينقص شعر الإبطين والعانة في النساء نتيجة لنقص إفراز أندروجينات الكظر.

٢- **الأزمة الكظرية الحادة:** وهي تمثل حالة عوز الهرمونات الكظرية عوزاً حاداً وتحدث في المرضى المصابين بداء أديسون الذين تعرضوا لكرب كالخمج أو الرض أو الجراحة أو التجفاف الناجم عن الحرمان من الملح أو القياء.

تشتمل أعراض الأزمة الكظرية الحادة وعلاماتها على تفاقم القهم والقياء والغثيان، ومن الشائع حدوث هبوط الضغط وصدمة نقص الحجم.

يحدث الألم البطني في نحو ٧٥٪ من المرضى ويمكن أن يحاكي حالة بطن حاد، وقد يحدث تخليط ذهني وعدم تركيز وكذلك الحمى التي تنجم عن الخمج أو عن قصور الكظر بنفسه.

ومخبرياً يوحي بتشخيص الأزمة الكظرية الحادة وجود نقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم ونقص سكر الدم وكثرة اللمفاويات وكثرة الحمضات.

قد تؤدي الصدمة والسبات إلى الوفاة بسرعة في المرضى غير المعالجين.

٣- **النزف الكظري الحاد:** يحدث النزف الكظري ثنائي الجانب في المصابين بأمراض شديدة ولا سيما الذين يتناولون مضادات التخثر.

تشتمل الأعراض والعلامات على الألم البطني أو الظهري وهبوط الضغط والصدمة والحمى والغثيان والقياء وتسرع القلب ونقص سكر الدم. يتطور المرض بسرعة ويفضي إلى الموت في معظم الحالات.

معالجة قصور الكظر الأولي:

تشتمل معالجة الأزمة الكظرية الحادة على:

١- تصحيح نقص الحجم والتجفاف بإعطاء المحاليل الملحية والسكرية وريدياً.

٢- يعطى المريض ١٠٠ ملغ هيدرو كورتيزون صوديوم فوسفات أو صوديوم سوكسينات وريدياً، يلي ذلك ١٠٠ ملغ كل ٦ ساعات مدة ٢٤ ساعة.

٣- حين استقرار حالة المريض يعطى ٥٠ ملغ كل ٦ ساعات.

٤- بعد ٤-٥ أيام من المعالجة الوريدية تستبدل بها المعالجة الفموية بالهيدروكورتيزون وتضاف القشرانيات المعدنية في معظم الحالات.

٥- ينبغي تقييم الحاجة إلى إعطاء المضادات الحيوية حين وجود خمج مع مراعاة تصحيح العوامل المؤهبة الأخرى لحدوث الأزمة الكظرية.

تشتمل معالجة الصيانة لداء أديسون على إعطاء القشرانيات السكرية والمعدنية مدى الحياة.

ويعد الهيدروكورتيزول المستحضر القشراني السكري الرئيس في تدبير المصابين بداء أديسون. وتبلغ جرعة الصيانة من هذا المستحضر ١٥-٣٠ملغ يومياً مقسمة على جرعتين ثلثاها في الصباح والثلث الباقي في المساء المبكر. يستعمل الفلودروكورتيزون معالجة معيضة بالقشرانيات

المعدنية ويعطى بجرعة ٠,٠٥-٠,٢ ملغ يومياً بجرعة واحدة صباحية.

ثانياً- قصور قشر الكظر الثانوي secondary hypoadrenalism:

يعد قصور الكظر التالي لتناول القشرانيات السكرية أكثر الأسباب شيوعاً لقصور الكظر الناجم عن عدم كفاية إفراز ACTH، يلي ذلك قصور الكظر الناجم عن أمراض النخامى والوطاء.

تختلف الملامح السريرية للقصور الثانوي عن الملامح المشاهدة في القصور الأولي؛ إذ تغيب التصبغات في القصور الثانوي، كما تغيب مظاهر عوز القشرانيات المعدنية كنقص الحجم والتجفاف وفرط بوتاسيوم الدم بسبب سلامة إفراز القشرانيات المعدنية.

كما تشاهد في سياق قصور الكظر الثانوي الناجم عن قصور النخامى الشامل المظاهر السريرية لأعواز هرمونات الدرقية وهرمونات الأقناد.

وقد تشاهد علامات الأورام النخامية المفرزة لهرمون النمو أو البرولاكتين وأعراضها.

ولا حاجة إلى الفلودروكورتيزون في معالجة قصور الكظر النخامي المنشأ ويكتفى بالمعالجة المعيضة بالهيدرو كورتيزون.

ثالثاً- متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome:

يستخدم تعبير متلازمة كوشينغ لوصف الحالة الناجمة عن فرط القشرانيات السكرية المزمن.

تصنف المتلازمة عادة إلى:

١- **متلازمة كوشينغ المعتمدة** على ACTH وتشتمل على الورم النخامي المفرز لـ ACTH، وقد كان يدعى سابقاً داء كوشينغ أو زيادة إفراز ACTH المنتبذ.

٢- **متلازمة كوشينغ غير المعتمدة** على ACTH وتشتمل على فرط الستيروئيدات السكرية العلاجي المنشأ iatrogenic وأورام الكظر وفرط تصنع الكظر.

وإذا ما استُثني السبب العلاجي المنشأ؛ فإن داء كوشينغ النخامي يؤلف نحو ٧٠٪ من حالات متلازمة كوشينغ.

يحدث داء كوشينغ النخامي في كل الأعمار لكنه أكثر حدوثاً بين سن ٢٠-٤٠ عاماً، وهو يصيب النساء أكثر من الرجال بنحو ثماني مرات. أما زيادة إفراز ACTH المنتبذ فإنه يؤلف نحو ١٥٪ من حالات كوشينغ التلقائية، وهو يصيب الرجال أكثر من النساء.

تؤلف أورام الكظر الأولية ما نسبته ١٠٪ من أسباب متلازمة كوشينغ، وهي عموماً أورام حميدة ما عدا الأطفال الذين تكون فيهم الأورام خبيثة في نحو ٥٠٪ من الحالات.

الملامح السريرية:

تشتمل الملامح السريرية لمتلازمة كوشينغ على:

١- **البدانة:** وهي أكثر التظاهرات شيوعاً وتشاهد في نحو ٩٥٪ من المرضى. البدانة مركزية وتتركز في الوجه والعنق والجذع والبطن وتعف عادة عن الأطراف.

يؤدي تراكم الشحم في الوجه إلى مظهر الوجه البدري (الشكل ٢)، كما يؤدي تراكمه في منطقة الرقبة الخلفية إلى ظهور ما يسمى بسنام الجاموس.



الشكل (٢) الوجه البدري في داء كوشينغ

٢- **التغيرات الجلدية:** تشتمل على ضمور البشرة والنسيج الضام المبطن لها، مما يؤدي إلى حدوث رقة الجلد وظهور فرط الامتلاء الدموي من خلاله ولا سيما في الوجنتين واليدين.

الجلد سهل التكدم في نحو ٥٠٪ من المرضى، كما تشاهد سطور stria عند نحو ٥٠٪ من المرضى تتوضع على البطن عادة (الشكل ٣)، وقد تشاهد أيضاً على الفخذين والإبطين والثديين.

يراوح عرض السطور بين ٠,٥ و٢سم ويميل لونها إلى اللون



الشكل (٢) السطور الأرجوانية في داء كوشينغ

الأحمر أو الأرجواني، وهذا ما يميزها من السطور التالية للحمل أو زيادة الوزن السريعة حيث يميل اللون فيها إلى الأبيض القرنفلي.

الأخماج الجلدية وأخماج الأغشية المخاطية شائعة وأكثرها شيوعاً داء المبيضات والسعفة المبرقشة.

٣- **الشعرانية:** توجد في نحو ٨٠٪ من المريضات المصابات بمتلازمة كوشينغ التلقائية، وتنجم عن فرط إفراز أندروجينات الكظر. تتوضع الشعرانية على الوجه والبطن والثديين والفخذين، وتترافق عادة والعد والمث seborrhea.

٤- **فرط ضغط الدم:** يعدّ مظهراً تقليدياً من مظاهر متلازمة كوشينغ التلقائية، ويوجد في نحو ٨٥٪ من الحالات.

٥- **اضطراب وظائف الأقناد:** وهي شائعة جداً تنجم عن ارتفاع مستويات الأندروجينات الكظرية في الإناث والكورتيزول في الرجال. ينقطع الطمث في نحو ٧٥٪ من النساء ويترافق والعقم. ومن الشائع نقص الشبق libido في المصابين من الرجال.

٦- **الاضطرابات العصبية والنفسية:** تحدث الاضطرابات النفسية عند معظم المصابين بمتلازمة كوشينغ وتشتمل على تقلقل المزاج والهيوجية والقلق والاكتئاب وضعف التركيز. كما يمكن ملاحظة حدوث الشمق euphoria وقد يبدي بعض المرضى سلوكاً هوسياً صريحاً، وتشاهد اضطرابات النوم في معظم المرضى.

٧- **الضعف العضلي:** يحدث في نحو ٦٠٪ من المرضى وهو يصيب العضل القريب أكثر من البعيد والطرفين السفليين أكثر من العلويين.

٨- **تخلخل العظام:** يشيع حدوث تخلخل العظام وتلينها في متلازمة كوشينغ، وقد يتظاهر على شكل كسور غير مفسرة ولا سيما في الأضلاع والفقرات والأقدام.

٩- **البوال والعطش:** السبب الأكثر شيوعاً لحدوثهما هو تثبيط القشرانيات السكرية للهرمون المضاد للإدرار وتعزيزها لتصفية الماء الحر من الكلى.

الموجودات المخبرية:

إضافة إلى الاختبارات النوعية لتشخيص اضطرابات فرط القشرانيات السكرية التي ذكرت قبل قليل قد تشاهد بعض الموجودات المخبرية في سياق متلازمة كوشينغ، وهي ارتفاع تراكيز الرسابة والهيموغلوبين ونقص اللمفاويات ومحبات الحمض ونقص البوتاسيوم وارتفاع سكر الدم (عند نحو ١٥٪ من المرضى) وارتفاع كلس الدم عند نحو ٤٠٪ منهم.

تمثل معظم الأعراض والعلامات الآنفة الذكر الصورة السريرية التقليدية لداء كوشينغ النخامي. في حين تتميز متلازمة كوشينغ الناجمة عن أورام الكظر الغدية بوجود فرط القشرانيات السكرية فقط ولا تشاهد الشعرانية عند المصابات.

أما في متلازمة زيادة إفراز ACTH المنتبذ فإن الأعراض محصورة فقط بالضعف وفرط ضغط الدم واضطراب تحمل السكر، ونقص بوتاسيوم الدم والتصبغات وفقر الدم. وتشاهد علامات المرض المسبب للمتلازمة وأعراضه (كسرطان الرئة ذي الخلايا الصغيرة والكارسينوئيد وسرطانات جزيرات المعثكلة والسرطان اللبي في الدرقية وورم القواتم).

الموجودات الشعاعية:

- **التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغنطيسي للكظرين:** تكون الأورام الغدية والسرطانة الكظرية المسببة لمتلازمة كوشينغ بحجم يسمح بكشفها عادة بالتصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي للنخامى، وقد تُشاهد أورامٌ غديةٌ نخاميةٌ لكنها غالباً ما تكون صغيرة وغير مرئية في نسبة عالية من الحالات.

- **صورة الصدر البسيطة للبحث عن سرطانة الرئة أو كارسينوئيد القصبات:** قد تشاهد آفات الكارسينوئيد صغيرة جداً.

وحين الشك بإفراز منتبذ لـ ACTH يجب إجراء تصوير مقطعي محوسب للرئة والمنصف والبطن. وقد يفيد التصوير بالأوكتريوتايد الموسوم (In octreotide [111]) في تحديد مكان ACTH المنتبذ.

المعالجة:

إنذار متلازمة كوشينغ غير المعالجة سيئ، وتحدث الوفاة بسبب ارتفاع الضغط الشرياني واحتشاء العضلة القلبية والخمج أو قصور القلب.

ومهما كان السبب المستبطن يجب السيطرة على إفراز الكورتيزول الزائد قبل الجراحة أو المعالجة الشعاعية؛ وإلا فنسبة المراضة والوفيات عالية في المرضى غير المحضرين ولا سيما إذا أجريت الجراحة على البطن. الدواء المستخدم عادة هو الميتيرابون metyrapone (حاصر ١١ بيتا هيدروكسيلاز)، ويستخدم أيضاً الكيتوكونازول وهو مؤازر للميتيرابون، ونادراً ما يستخدم أمينوغلوتيتمايد وتريلوستانtrilostane .

يعتمد اختيار العلاج التالي على السّبب المُحدث لمتلازمة كوشينغ:

١- داء كوشينغ (فرط نشاط الكظر المعتمد على النخامى):

أ- استئصال الورم عبر الوتدي هو العلاج المختار: يؤدي استئصال الورم الانتقائي في معظم الحالات إلى نقص ACTH مباشرة بعد الجراحة ويكون الإنذار جيداً. وعموماً تؤدي الجراحة إلى هدأة في ٧٥-٨٠٪ من الحالات في أيدي الجراح الخبير، لكن النتائج متغايرة أحياناً.

ب- تشعيع النخامى الخارجي وحده بطيء الفعل، وهو فعّالٌ في ٥٠-٦٠٪ حتى بعد المتابعة طويلة الأمد وغالباً ما يُستخدم بعد فشل الجراحة.

٢- أورام الكظر:

أ- الأدينومات الكظرية: تعالج بنجاح باستئصال الكظر في جانب واحد والنتائج ممتازة عادة. ولأن المحور النخامي الكظري والكظر الآخر مثبطان: فإنه ينبغي معالجة المصابين بالقشرانيات السكرية خلال العمل الجراحي وبعده حتى شفاء الكظر المتبقي وتحرره من التثبيط.

ب- سرطانة الكظر: الإنذار فيها سيئ وتهدف الجراحة إلى تصغير حجم الورم والتقليل من فرط الهرمونات الكظرية. قد يؤدي الميتوتان إلى تثبيط نمو الورم وإطالة البقيا.

ج- فرط تنسج الكظر العقيدي: استئصال الكظرين هو المعالجة المختارة في فرط التنسج إذا لم يكن معتمداً على ACTH.

د- يجب استئصال الأورام المفرزة لـ ACTH بشكل منتبذ ما أمكن، أو تستخدم المعالجة الكيميائية/الشعاعية حسب الورم. والسيطرة على متلازمة كوشينغ بالميتيرابون أو كيتوكونازول مفيدٌ للأعراض، وكذلك استئصال الكظرين مفيد للسيطرة التامة على متلازمة كوشينغ إذا كان إنذار الورم نفسه جيداً.

إذا كان مصدر ACTH غير واضح يجب السيطرة على فرط إفراز الكورتيزول دوائياً حتى الوصول إلى التشخيص.

هـ- أورام الكظر المكتشفة مصادفةً (الصدفومات) incidental adrenal tumours (incidentalomas): تكشف - بالتّصوير المقطعي المحوسب للبطن وبالرّنين المغنطيسيّ وبتخطيط الصدى (الإيكو) عالي الدقة - كتل كظرية غير متوقعة في نحو ٣-١٠٪ من الصور (تزداد مع تقدم العمر). ويشمل هذا الأورام الكظرية التي وصفت سالفاً، وكذلك تُشاهد الكيسات والورم الشحمي النقوي والانتقالات. ومعظم الباحثين يوصون باستئصال الورم الكبير (أكثر من ٤- ٥ سم) والوظيفي في حين تُراقب الأورام الأصغر وغير الوظيفية. يجب نفي ورم القواتم pheochromocytoma قبل الجراحة وذلك لخطورة حدوث نوبة ارتفاع ضغط شرياني.

استخدامات المعالجة بالستيروئيدات ومشاكلها:

تستخدم الستيروئيدات الصنعية - إضافة إلى استخدامها للإعاضة في حالات العوز الغدية - في كثير من الحالات غير الغدية (الجدول رقم ٤). وخطورتها في الاستخدام قصير الأمد (كما في الربو الحاد) خطورة قليلة. وتكمن الخطورة العالية عادة في الاستخدام المستمر بسبب نسيان طبي أو خطأ المريض. وعلى نحو عام تسبب المعالجة مدة ٣ أسابيع أو أقل - أو جرعة بريدنيزولون أقل من ٥ملغ/يوم - تثبيط المحور النخامي - الكظري تثبيطاً طويل الأمد.

تحدث المعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات الصنعية أو الطبيعية ما يشبه تماماً متلازمة كوشينغ باستثناء غياب الشعرانية والعد وفرط الضغط الشرياني وحبس الصوديوم الشديد غياباً نسبياً: لأن الفعالية المعدنية للستيروئيدات الصنعية ضعيفة.

يؤدي الاستخدام المفرط للمركبات الجلدية الستيروئيدية إلى امتصاصها وحدوث متلازمة كوشينغ. أما الستيروئيدات الإنشاقية فنادراً ما تسببها مع أنها تثبط المحور النخامي - الكظري.

يبين (الجدول رقم ٥) تفاصيل المخاطر الكبيرة في الاستخدام طويل الأمد، ويكون العديد منها بدرجة من الشدة يجب فيها تقييم الحاجة إلى الجرعة العالية باستمرار. يجب أن تؤخذ بالحسبان العوامل الحافظة للستيروئيدات (مثل آزاثيوبرين azathioprine)، وكذلك إعطاء المعالجة الوقائية لتخلخل العظام. العلاجات الجديدة المستهدفة للحالات الالتهابية قد تنقص حدوث التثبيط الكظري الناتج من الستيروئيدات.

مراقبة المعالجة بالستيروئيدات:

يجب أن يحمل كل مريض بطاقة (steroid card) تُعرّف أنه مستخدم للستيروئيدات وأن ينبّه للنقاط التالية:

١- يجب عدم إيقاف الستيروئيدات على نحو مفاجئ بعد الاستخدام طويل الأمد.

٢- يجب تخفيض الجرعة تدريجياً على أنّ تكون جرعة الإيقاف صباحية وهذا ما يخفف من التثبيط الكظري، ويظن العديد من الأطباء أن الإعطاء المتناوب (كل يومين) يُنقص من إحداث التثبيط.

٣- يجب زيادة الجرعة في الحالات المرضية (وتعرف بوجود

الحمى) والحوادث والكروب، وتضاعف الجرعة عادة في مثل هذه الحالات.

٤- يجب إخبار الأطباء الآخرين المخدرين وأطباء الأسنان عن المعالجة بالستيروئيدات.

٥- يجب إخبار المرضى عن التأثيرات الجانبية كلها وأن يوثّق ذلك في السجل الطبي.

٦- إعطاء البيسفوسفونات وقائياً لمنع تطور تخلخل العظام أمر أساسي.

الستيروئيدات والجراحة:

يحتاج كل مريض قيد العلاج بالستيروئيدات أو سبق و عولج بها خلال الـ١٢ شهراً السابقة إلى دقة في ضبط جرعة الستيروئيدات ما حول الجراحة (التفاصيل في الجدول رقم ٦).

الأمراض التنفسية: الربو، والدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن، والساركوئيد، وحمى العلف (عادة موضعية)، وقاية/معالجة ARDS
الأمراض القلبية: متلازمة ما بعد احتشاء العضلة القلبية.
الأمراض الكلوية: بعض المتلازمات الكلائية (النفروزية)، وبعض التهابات الكبب والكلية.
الأمراض المعدية المعوية: التهاب الكولون القرحي، وداء كرون، والتهاب الكبد المناعي الذاتي.
الأمراض الروماتزمية: ذِئْبَةٌ حُمَامِيَّةٌ مَجْموعِيَّة، وأَلَمُ العَضَلاَتِ الرُّوماتزميّ، والتهاب شرايين القحف، والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب، والتهاب الأوعية، والتهاب المفاصل الرثياني.
الأمراض العصبية: الوذمة المخية.
الأمراض الجلدية: الفقاع، والأكزيما.
الأورام: لمفوما هودجكين، ولمفومات أخرى.
زرع الأعضاء: مثبط مناعي.
الجدول (٤) الاستخدامات العلاجية الشائعة للستيروئيدات السكرية.

- القلبية الوعائية: ارتفاع الضغط الشرياني. - المعدية المعوية: التهاب المعثكلة. - الكلوية: تعدد البيلات، والبوال الليلي. - العصبية المركزية: الكآبة، والشَمَق euphoria، والنفاس، والأرق. - الغدية: زيادة الوزن، والبيلة السكرية /وارتفاع سكر الدم/ سكري، وتأخر النمو، وانقطاع الطمث - العظمية والعضلية: تخلخل العظام، والاعتلال العضلي الداني، ونخرة الورك العقيمة، والكسور المرضية. - الجلدية: رقة الجلد، وسهولة التكدم. - العينية: ساد (بما فيها الأدوية الإنشاقية). - زيادة القابلية للإخماج (العلامات والحمى غالباً خفيّة): تجرثم الدم، والأخماج الفطرية، وتفعيل التدرن، والجلد (مثل الفطور).
الجدول (٥) التأثيرات الجانبية الكبيرة للمعالجة بالستيروئيدات السكرية

ما قبل الإجراء	قبل الجراحة	في أثناء المداخلة وبعدها	العودة للمعالجة الداعمة
الإجراءات البسيطة (مثل: تنظير المعدة، قلع السن البسيط).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	-	مباشرة في حال عدم وجود اختلاطات يمكن الأكل بشكل عادي.
جراحة صغرى (مثل: الجراحة التنظيرية، الأوردة، الفتوق).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	هيدروكورتيزون ٢٠ملغ فموياً كل ٦ ساعات أو ٥٠ملغ عضلياً كل ٦ ساعات في حال الحمية عن الطعام.	بعد ٢٤ ساعة حين عدم وجود اختلاطات.
جراحة كبرى مثل: تبديل الورك، والجراحة الوعائية).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	هيدروكورتيزون٥٠-١٠٠ملغ عضلياً كل ٦ ساعات مدة ٧٢ ساعة.	بعد ٧٢ ساعة في حال التطور الطبيعي ومن دون اختلاطات قد تضاعف الجرعة الاعتيادية في اليومين الثاني والثالث.
جراحة المعدة والأمعاء والجراحة الصدرية (حمية عن الطعام أو تهوية آلية).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً كل ٦ ساعات مدة ٧٢ ساعة أو أكثر إن كانت حالة المريض غير جيدة.	عندما يأكل المريض بشكل عادي وحتى ذلك الحين قد يحتاج إلى جرعات عالية (قد يحتاج حتى ٥٠ملغ كل ٦ ساعات).

الجدول (٦) التغطية بالستيروئيد في الإجراءات الجراحية

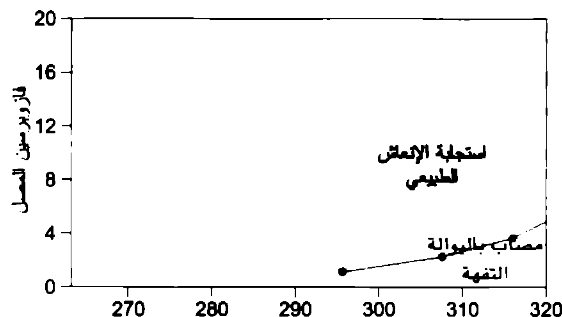
أمراض الماء والعطش

جورج سعادة

يتم تنظيم الماء والعطش على نحو أساسي بوساطة الفازوبرسين vasopressin الذي يعرف أيضاً بالهرمون المضاد للإدرار (ADH)، والذي يُصنع في الوطاء ثم ينتقل ضمن حبيبات إفرازية عصبية من خلال المحاوير العصبية إلى الفص الخلفي للغدة النخامية حيث يتم تخزينه: لذلك فإن أمراض الغدة النخامية بمفردها من دون إصابة الوطاء لا تؤدي إلى عوز الهرمون المضاد للإدرار إذ يبقى باستطاعة هذا الهرمون التسرب من النهايات المتضررة للمحاوير العصبية التي ما تزال سليمة.

يُشعر بالتغيرات الحادثة في الضغط التناضحي للبلازما بوساطة مستقبلات حلولية (تناضحية) موجودة في الوطاء الأمامي. يتثبط إفراز الفازوبرسين حين يصل ضغط البلازما التناضحي إلى تحت مستوى ٢٨٠مل أوسمول/كغ مؤدياً إلى إدرار مائي أعظمي. وفوق هذا المستوى يرتفع تركيز الفازوبرسين في البلازما على نحو يناسب ضغط البلازما التناضحي. وعلى الحدود العليا الطبيعية (٢٩٥ ملي أوسمول/كغ) يزداد إفراز الفازوبرسين لأعلى مستوى له ويبدأ الإحساس بالعطش حينما يصبح ضغط البلازما التناضحي (٢٩٨ملي أوسمول/كغ).

وهناك عوامل أخرى تؤثر في إفراز الفازوبرسين يوضحها الجدول (رقم١):



الشكل (١)

مخطط يظهر العلاقة بين ضغط البلازما التناضحي ومستوى الفازوبرسين عند الأشخاص الطبيعيين ومرضى البوالة التفهة.

تتضمن الاضطرابات الناجمة عن خلل إفراز الفازوبرسين أو نشاطه:

- عوز الفازوبرسين نتيجة مرض في الوطاء (البوالة التفهة القحفية).
- ازدياد الهرمون غير الملائم.
- البوالة التفهة الكلوية، وهي حالة نادرة تصبح فيها الأنابيب الكلوية غير حساسة للفازوبرسين نتيجة اضطراب في المستقبلات.

كل هذه الاضطرابات غير شائعة إلا أنه يجب التفريق بينها وبين حالة السهاف الأولي الشائعة الحدوث عند بعض المرضى، وبين الحالات التي تترافق باضطراب وظيفة الأنابيب الكلوية الناجمة عن اضطراب الشوارد، كما في نقص البوتاسيوم أو ارتفاع الكلسيوم.

يرتفع الإفراز في الحالات التالية:	ينخفض الإفراز في الحالات التالية:
- ارتفاع الضغط التناضحي. - نقص حجم الدم. - هبوط الضغط. - الغثيان. - قصور الدرق. - الأنجيوتنسين٢. - الأدرينالين (الإيبينفرين). - كورتيزول. - نيكوتين. - مضادات الاكتئاب.	- انخفاض الضغط التناضحي. - زيادة حجم الدم. - ارتفاع الضغط. - الإيثانول. - تحريض مستقبلات ألفا.

(الجدول (١) العوامل المؤثرة في إفراز الفازوبرسين)

أولاً- البوالة التفهة diabetes insipidus (DI):

المظاهر السريرية: يؤدي عوز الفازوبرسين أو نقص الحساسية له إلى البوال، والبوال الليلي، والسهاف المعاوض. وقد يصل حجم البول أحياناً إلى ١٠-١٥ لتراً في اليوم، مما قد يؤدي إلى التجفاف الذي قد يصبح شديداً إذا كانت آليات الشعور بالعطش أو بالوعي مضطربة، أو إذا حرم المريض من السوائل.

الأسباب: يضم **الجدول (رقم ٢)** أسباب البوالة التفهة، وأكثرها شيوعاً جراحة الوطاء والغدة النخامية، وتكون البوالة التفهة عابرة في هذه الحالات تدوم عدة أيام أو أسابيع ثم تتراجع ويحدث الشفاء.

الفحوص المخبرية:

- ضغط البلازما التناضحي مرتفع أو على الحدود العليا الطبيعية مع ضغط بول تناضحي منخفض (في البوالة الأولية يكون ضغط البلازما التناضحي منخفضاً).
- تركيز الصوديوم في البلازما يكون مرتفعاً أو على الحدود العليا الطبيعية.
- زيادة حجم البول/٢٤ ساعة (إذا كان أقل من ٢ لتر لا حاجة إلى استقصاءات إضافية).
- فشل تركيز البول عند الحرمان من السوائل.
- عودة تركيز البول بعد إعطاء الفازوبرسين أو أحد الشادات (الناهضات agonist المضاهية له).

تدرس النقطتان الأخيرتان بوساطة اختبار الحرمان من الماء.

اختبار الحرمان من الماء:

الاستطباب: تشخيص وجود بوالة تفهة أو نفيها:

يجرى الاختبار على الريق من دون تناول سوائل من الساعة ٧,٣٠ صباحاً (أو في أثناء الليل إذا كانت كمية البول معتدلة). يعاير ضغط البلازما والبول التناضحي، وحجم البول والوزن كل ساعة مدة ٨ ساعات. يوقف اختبار الحرمان إذا نقص الوزن أكثر من ٥٪. إذا ارتفع ضغط البلازما التناضحي فوق ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ و/أو انخفض ضغط البول التناضحي لأقل من ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ يحقن ديسموبرسين ٢ ميكروغرام عضلياً في نهاية الاختبار. يسمح بتناول السوائل بشكل حر ويعاير ضغط البول التناضحي بعد ساعتين إلى ٤ ساعات.

البوالة التفهة القحفية:
١- عائلية أو جزء من متلازمة DIAMOND. ٢- ذاتية (عادة مناعي ذاتي). ٣- أورام: الورم القحفي البلعومي، والورم الدبقي، والنقائل الورمية ولاسيما من سرطان الثدي، وسرطانات الدم، وأورام الغدة النخامية الممتدة فوق السرج التركي. ٤- الأخماج: التدرن، والتهاب السحايا، وخراجات الدماغ. ٥- الاندخالات: الساركوئيد، وكثرة المنسجات لخلايا لانغرهانس. ٦- الالتهاب: التهاب الغدة النخامية. ٧- الجراحة: عبر الوتدي وعبر الجبهة. ٨- التشعيع العلاجي. ٩- أسباب وعائية: نزف، وتخثر، ومتلازمة شيهان، وأم الدم.
البوالة التفهة الكلوية:
١- عائلية (اضطراب وراثي جيني لمستقبلات الفازوبرسين). ٢- مجهولة السبب idiopathic. ٣- المرض الكلوي (الحماض الكلوي الأنبوبي). ٤- اضطراب الشوارد: نقص البوتاسيوم، أو فرط الكلسيوم. ٥- الأدوية: (الليثيوم والكلوربروبامايد).
الجدول (٢) أسباب البوالة التفهة

في الأشخاص الطبيعيين يبقى ضغط البلازما التناضحي طبيعياً في هذا الاختبار في حين يرتفع ضغط البول التناضحي فوق ٦٠٠ ملي أوسمول/كغ.

في البوالة التفهة يرتفع ضغط البلازما التناضحي (أكثر من ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ) ويبقى البول ممدداً (ضغط البول التناضحي أقل من ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ)، ويحدث تكثيف البول فقط بعد إعطاء الفازوبرسين في البوالة التفهة القحفية، ويبقى البول ممدداً إذا كانت البوالة التفهة كلوية المنشأ.

العلاج: يعد الديسموبرسين (الشادة المضاهية للفازوبرسين) العلاج المختار. يمكن إعطاؤه بشكل إرذاذ أنفي بجرعة ١٠-٤٠ مكغ مرة أو مرتين في اليوم، ويمكن إعطاؤه عن طريق الفم بجرعة ١٠٠-٢٠٠ مكغ ٢-٣ مرات يومياً، أو بشكل عضلي ٢-٤ مكغ في اليوم. تختلف الاستجابة من مريض إلى آخر، ويجب مراقبة كمية السوائل الداخلة والمطروحة وضغط البلازما التناضحي.

تعالج الأسباب القابلة للشفاء بحسب نوعها، ففي الحالات الخفيفة من البوالة التفهة تستعمل الأدوية التي تزيد من حساسية الأنابيب الكلوية للفازوبرسين مثل مدرات الثيازايد أو الكاربامازيبين (٢٠٠-٤٠٠ ملغ يومياً)، ولكن نادراً ما تستعمل هذه المركبات.

ثانياً- البوالة التفهة الكلوية:

تكون الأنابيب الكلوية في هذه الحالة مقاومة للفازوبرسين سواء أكان بمستوياته الطبيعية أم المرتفعة. وهي تورث بوساطة جين مرتبط بالجنس مقهور أو بوساطة جين جسمي سائد. والأكثر من هذا تحدث نتيجة مرض كلوي، أو فقر دم منجلي، أو تناول بعض الأدوية (مثل الليثيوم) أو فرط الكلسمية أو نقص البوتاسمية. تعالج هذه الحالة بعلاج السبب ويمكن المساعدة باستعمال محسسات الفازوبرسين، مثل المدرات الثيازيدية لتخفيف البوال بعد نفي الداء السكري واضطرابات الشوارد.

ثالثاً- السهاف الأولي:

حالة شائعة نسبياً في أنه أحد أسباب السهاف والبوال، يتميز بشرب الماء بكميات كبيرة سببها اضطراب نفسي ويسمى أيضاً **«شرب الماء القهري»**. ينخفض تركيز الصوديوم وضغط البلازما التناضحي نتيجة لذلك، ويكون البول ممدداً وكميته كبيرة. يصبح تركيز الفازوبرسين في هذه الحالة منخفضاً جداً (غير معاير تقريباً)، ويؤدي استمرار هذه الحالة فترة طويلة إلى فقدان الكلية قدرتها على تركيز البول.

يتم التشخيص بوساطة اختبار الحرمان من الماء.

رابعاً- متلازمة الهرمون المضاد للإدرار غير الملائم SIADH:

المظاهر السريرية: يؤدي الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار ADH إلى حبس الماء وانخفاض الصوديوم. تكون المظاهر السريرية غامضة؛ إذ يشكو المريض من التخليط الذهني، والغثيان، والهيجان وأخيراً الاختلاجات والسبات. لا تحدث وذمة عند هؤلاء المرضى. والأعراض تكون خفيفة عندما يكون تركيز الصوديوم تحت ١٢٥ ملي مول/لتر وتصبح الأعراض شديدة حينما ينخفض تركيزه عن ١١٥ ملي مول/لتر. وتكون الأعراض أقل حدة عند المسنين.

تختلف هذه المتلازمة عن حالات نقص الصوديوم التمددي الناجم عن إعطاء كميات كبيرة من السوائل السكرية أو المدرات من صنف الثيازيدات أو الأميلورايد.

الأسباب الشائعة لمتلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار:

١- **الأورام:** سرطان صغير الخلايا في الرئة، وسرطانات الموثة والتوتة والمعثكلة، والأورام اللمفاوية.

٢- **الآفات الصدرية:** ذات الرئة، والتدرن الرئوي، وخراجات الرئة.

٣- **أمراض الجهاز العصبي المركزي:** التهاب السحايا، والأورام، ورضوض الرأس، ونزوف تحت الجافية، وخراجات الدماغ، والتهاب الأوعية الناجم عن الذئبة الحمامية SLE.

٤- **أسباب استقلابية:** سحب الكحول، والبورفيريا.

٥- **الأدوية:** كلوربروباميد وكاربامازيبين وسيكلوفوسفاميد وفانكريستين وفينوثيازين.

التشخيص:

١- نقص الصوديوم التمددي بسبب حبس الماء.

٢- انخفاض ضغط البلازما التناضحي مع ارتفاع غير ملائم لضغط البول التناضحي > ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ.

٣- ارتفاع نسبة طرح الصوديوم في البول فوق ٣٠ ملي مول/لتر.

٤- غياب نقص البوتاسيوم (أو انخفاض الضغط).

٥- وظيفة الكلية والكظر طبيعية.

نقص الصوديوم حالة شائعة في أثناء المرض عند الأشخاص المسنين نتيجة عوز الماء والصوديوم، وقد يصبح أحياناً من الصعب تمييزها من هذه المتلازمة. في هذه الحالة يؤدي إعطاء ١-٢ لتر من السوائل الملحية النظامية إلى

تحسين الأعراض ويعوض نقص الصوديوم.

العلاج: في البداية يعالج السبب أن أمكن، ويمكن تحسين الأعراض **بالطرق التالية:**

١- تحديد كمية السوائل بمعدل ٥٠٠-١٠٠٠ مل يومياً إذا كان ذلك ممكناً، وهو كفيل بتصحيح الاضطراب الشاردي في معظم الحالات.

٢- قياس ضغط البلازما التناضحي وتركيز الصوديوم والوزن على نحو متكرر.

٣- يعطى ديميكلوسيكلين demeclocycline بجرعة ٦٠٠-١٢٠٠ ملغ يومياً إذا كان تحديد السوائل غير ممكن. هذا الدواء يثبط عمل الفازوبرسين في الكلية، ويسبب حالة مشابهة للبوالة التفهة الكلوية قابلة للتراجع.

٤- مضادات مستقبلات الفازوبرسين V2. أي tolvaptan. وكانت النتائج الأولية لهذا العلاج جيدة.

اضطرابات كالسيوم الدم

وائل عبد المولى

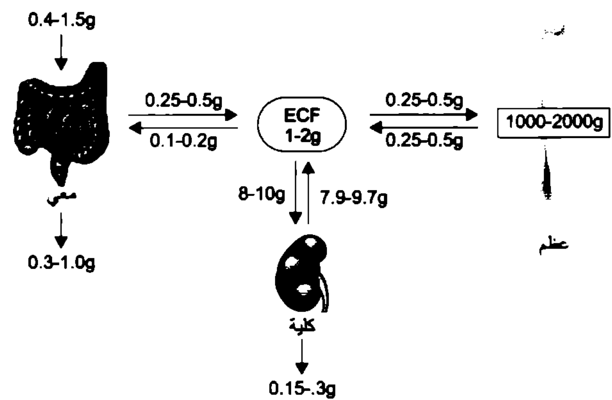
يعدّ الكالسيوم والفوسفور المكونين الرئيسين للعظم، ويشكلان معاً نحو ٦٥٪ من وزنه. يحتوي العظم معظم كالسيوم البدن وفوسفوره تقريباً ونحو نصف محتوى البدن من المغنزيوم. بيد أن للكميات الضئيلة نسبياً من هذه الشوارد الموجودة في السائل خارج الخلوي وضمن الخلايا شأناً كبيراً في الفيزيولوجيا الطبيعية.

وإضافة إلى أن الكالسيوم خارج الخلوي هو الركيزة الرئيسة لتمعدن العظم والغضروف، فإنه يخدم أيضاً بصفة تميم cofactor للعديد من الإنزيمات خارج الخلوية: ولاسيما إنزيمات شلال تخثر الدم: ومصدرٍ لشوارد الكالسيوم الضرورية للعديد من العمليات الخلوية المهمة والتي تشتمل على آلية (أوتوماتيكية) العصب والعضل وتقلص العضل القلبي والهيكلي والأملس، وتحرر النواقل العصبية وإفراز هرمونات الغدد الصم وهرمونات الغدد خارجية الإفراز.

يرتبط نحو ٥٠٪ من الكالسيوم الكلي في الدم بالبروتينات، وعلى نحو رئيس بالألبومين. كما يشكل نحو ١٠٪ منه معقدات مع بعض الشوارد كالسيترات والفوسفات، أما الباقي فيبقى حراً على شكل كالسيوم مؤين. تبلغ تراكيز الكالسيوم المؤين في المصل نحو ٥ ملغ/دل، وهذا الجزء المؤين هو الفعال حيوياً، وهو الذي يُضبط بإحكام بوساطة الآليات الهرمونية.

يعدّ العظم والكلى والأمعاء الأعضاء الرئيسة الناظمة لاستتباب الكالسيوم.

يستقر نحو ٩٩٪ من كالسيوم البدن الكلي في العظم، ويتوضع ٩٩٪ من ذلك المخزون ضمن البنية البلورية للطور المعدني. أما ما تبقى من كالسيوم العظم - أي ١٪- فإنه قابل للتبادل السريع مع الكالسيوم خارج الخلوي، وهذا الكالسيوم يتوزع على نحوٍ متساوٍ بين السائل داخل الخلوي والسائل خارج الخلوي.



الشكل (١) توازن الكالسيوم في الإنسان الطبيعي

يحرض هرمون الدريقات ارتشاف العظم: وبالتالي تحرر الكالسيوم. يسبب تقلب turnover العظم تدفق نحو ٥٠٠ملغ من الكالسيوم يومياً نحو الحيز خارج الخلوي.

يحدث امتصاص الكالسيوم في المعي على طول الأمعاء، لكن نحو ٩٠٪ من هذا الامتصاص يحدث في الاثني عشري والصائم. **تتم عملية الامتصاص بآليتين: الآلية الفاعلة** يحدث الامتصاص فيها عبر أقنية الكالسيوم البطانية التي تتحرض بالـ 1,25 (OH) V D، كما تتفعل هذه الآلية في سياق الحالات التي تتطلب احتياجات عالية من الكالسيوم في الحمل والإرضاع وفي أثناء النمو. والآلية **المنفعلة** بوساطة الانتشار عبر الخلوي ولها علاقة خطية مع تراكيز الكالسيوم داخل اللمعة. ويطرح نحو ٢٠٠ ملغ من الكالسيوم يومياً مع البراز.

تنظم الكلى كالسيوم البلازما. يعاد امتصاص معظم الكالسيوم المرتشح في الأنبوب القريب بنقل مرتبط بالصوديوم. تؤدي حالات نضوب الحجم إلى زيادة عود امتصاص الصوديوم، ويتعزز بذلك عود امتصاص الكالسيوم.

يؤثر هرمون الدريقات PTH في الجزء الصاعد الثخين القشري من عروة هانلة وفي الأنبوب المعوج البعيد حيث يعاد امتصاص نحو ١٥٪-٢٠٪ من الكالسيوم المرتشح عبرهما على التوالي.

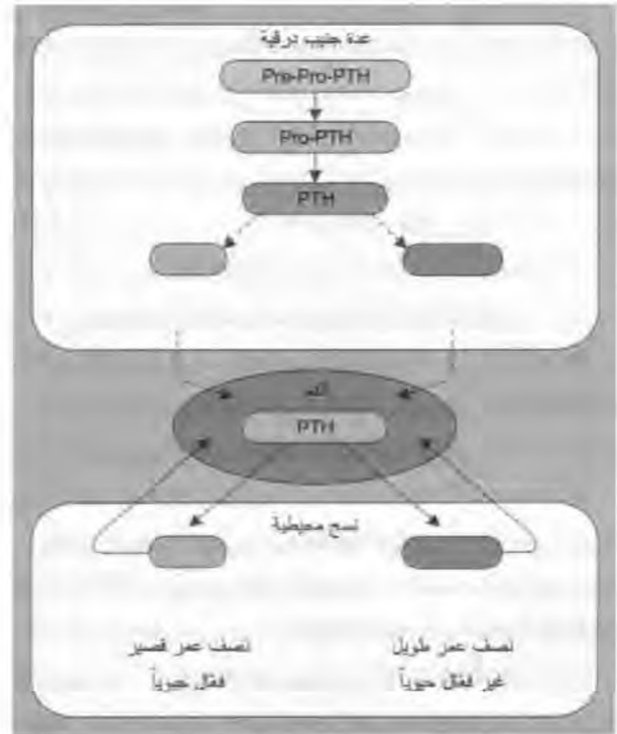
هرمون الدريقات parathyroid hormone (PTH):

هو الهرمون الببتيدي الذي ينظم مستوى الكالسيوم المؤين في الدم والسوائل خارج الخلوية على نحو مستمر، وهو ببتيد مكون من ٨٤ حمضاً أمينياً، ويتوضع جينه على الصبغي ١١.

ينشأ الهرمون على شكل طليعة هرمون، ثم يتحول في الشبكة الهيولية الداخلية إلى PTH. يفرز الهرمون من الخلايا الرئيسة للدريقات، وهي أربع غدد تتوضع قرب الغدة الدرقية، وتزن كل غدة نحو ٤٠ ملغ. يرتبط PTH بمستقبلات تتوضع على سطح الخلية في العظم والكلى معززاً الاستجابات التي تزيد كلس الدم كما أنه يحرض إنشاء 1,25 $(OH)_2V$ D في الكليتين، وهو الشكل الفعال من الفيتامين

D، والذي يعمل على الأمعاء معززاً امتصاص الكالسيوم القوتي إضافة إلى تحريضه تدفق الكالسيوم إلى الدم من العظم والكلى. وتؤثر زيادة كلس الدم والـ $1.25\ (OH)_2V\ D$ تأثيراً تلقيمياً راجعاً في الدريقات بغية تثبيط إفراز PTH.

ويتضح من خلال ما ذُكر أن الدريقات والكلى والعظم والأمعاء هي الأعضاء الحاسمة والرئيسة التي تسهم في استتباب الكالسيوم المتواسط بالـ PTH.



الشكل (٢) إفراز هرمون جنيب دريقية

● **إفراز PTH:**

كي ينجز PTH وظيفته في تنظيم تركيز الكالسيوم خارج الخلوي؛ ينبغي أن يكون تحت تنظيم دقيق من قبل تركيز كلس المصل.

ولكي تحس خلايا الدريقات بتركيز CA^{2+} خارج الخلوي وبالتالي تنظم إفراز PTH؛ فإن عليها أن تعوّل على محساس sensor للكالسيوم خارج الخلوي. يدعى هذا المحساس بالمستقبل المزاوج للبروتين G، «G protein- coupled receptor»، وهو ليس محساساً خاصاً بالدريقات وإنما يتوزع في الدماغ والجلد والمعى والمعدة وخلايا C والنسج الأخرى. تؤدي طفرات هذا المستقبل إلى حدوث مرض فرط كلس الدم مع نقص كلس البول السليم العائلي.

ينظم هذا المستقبل أيضاً استجابات الخلايا C الدرقية للكالسيوم؛ إذ تفرز الكالسيتونين استجابةً للمستويات العالية من الكالسيوم خارج الخلوي، كما ينظم استجابات النفرون (الكليون) الكلوي البعيد؛ إذ ينظم إطراح الكالسيوم.

إن الإشارة الخلوية الرئيسة التي يمكن لفرط الكالسيوم خارج الخلوي أن يثبط من خلالها إفراز PTH هي زيادة CA^{2+}.

والتأثير الأولي لتراكيز الكالسيوم خارج الخلوي المرتفعة هو تثبيط إفراز PTH المصنوع مسبقاً من الحبيبات التخزينية في الدريقات؛ وذلك بوساطة حصاره التحام الحبيبات التخزينية مع غشاء الخلية؛ وبالتالي منع الخلية من تحرير محتوياتها.

تحتاج عملية تنبيه الالتقاط exocytosis في معظم الخلايا إلى الكالسيوم، بيد أن الدريقات مستثناة من هذه القاعدة؛ لأن خلاياها تزيد إفراز الـ PTH حين تكون تراكيز الكالسيوم منخفضة. وبعيداً عن الكالسيوم، توجد عدة منظمات أخرى لإفراز PTH، فيثبط فرط مغنزيوم الدم إفرازه، في حين يحرض إفرازه عوز المغنزيوم الخفيف، ولكن عوز المغنزيوم الشديد يشل الإفراز.

ينظم فيتامين D أيضاً انتساخ جين PTH إذ تؤدي التراكيز العالية من $1.25\ (OH)_2V\ D$ إلى تثبيط هذا الانتساخ.

● **تصفية PTH واستقلابه ومعايرته:**

للـ PTH الذي يفرز من الدريقات عمر نصفي دوراني يقارب نحو ٢-٤ دقائق. يصفى الهرمون الكامل في الكبد والكلية.

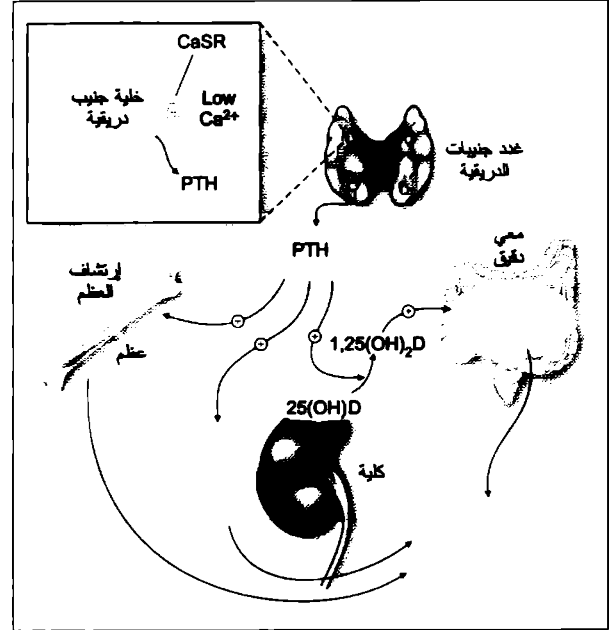
يعاير PTH الكامل بتقنيتي IRMA وICMA، وتبلغ تراكيزه الطبيعية نحو ١٠-٦٠ بيكوغرام/مل (١-٦ بيكومول/ لتر).

● **تأثيرات PTH البيولوجية:**

ينظم PTH مستويات كلس المصل بوساطة تأثيرات متناغمة في ثلاثة أعضاء رئيسة، هي العظم والكلية ومخاطية الأمعاء. يكون تأثير PTH في امتصاص الكالسيوم من الأمعاء تأثيراً غير مباشر، بمعنى أنه ينجم عن زيادة الإنتاج الكلوي من مستقلبات الفيتامين D الفعالة معوياً ($1.25\ (OH)_2\ V\ D$). يعمل PTH بتأثيره في تلك الأعضاء الثلاثة على زيادة تدفق الكالسيوم إلى السائل خارج الخلوي.

وللـ PTH في الكلى تأثيرات مباشرة في عود امتصاص الكالسيوم والفوسفات والبيكربونات من الأنابيب الكلوية. يحدث الإفراز المهم للكالسيوم في النفرون البعيد حيث يزيد PTH عود امتصاص الكالسيوم في ذلك الموضع، خصوصاً في الأنبوب المعوج البعيد.

يثبط PTH عود امتصاص الفوسفات في الأنبوب الكلوي القريب كما يثبط عود امتصاص البيكربونات؛ مما يفسر



الشكل (٣) دور جنيب دريقية في إفراز الكالسيوم

الحماض الاستقلابي الخفيف مفرط الكلور المشاهد في سياق فرط نشاط الدريقات. وتؤدي إزالة الدريقات جراحياً إلى حدوث نقص كلس دم عميق يؤدي إلى التكزز tetany الذي قد ينتهي بالموت.

● **آلية عمل PTH:**

هناك نوعان من مستقبلات PTH، الأول نوعي لـ PTH يدعى مستقبل PTH-2، وهو يتفعل بالـ PTH فقط، والثاني مستقبل للبروتين المرتبط بالـ PTH، ويدعى مستقبل PTHrP أو مستقبل PTH-1. يؤدي ارتباط الهرمون بمستقبله إلى توليد c AMP بصفة مرسال خلوي ثان. يتلو ذلك سلسلة من تفعيلات العديد من الإنزيمات التي تؤدي في النهاية إلى حدوث الأفعال البيولوجية لـ PTH الآنفة الذكر.

أولاً- فرط كالسيوم الدم:

المظاهر السريرية لفرط كالسيوم الدم:

يترافق فرط كالسيوم الدم والعديد من الأعراض والعلامات التي تشتمل على:

١- الأعراض والعلامات الناجمة عن تأثير فرط كالسيوم الدم في الجهاز العصبي المركزي، وتشتمل على الوسن lethargy والاكتئاب والنفاس والرنح والذهول stupor وأحياناً السبات.

٢- الأعراض والعلامات العصبية العضلية لفرط كالسيوم الدم، وتشمل الضعف العضلي واعتلال العضل الداني وفرط توتر hypertonia العضل.

٣- الأعراض والعلامات القلبية الوعائية الناجمة عن فرط كالسيوم الدم، وتشمل فرط ضغط الدم وبطء النبض وقصر مسافة QT على مخطط القلب الكهربائي.

٤- الأعراض والعلامات الكلوية، وتشمل زيادة تشكل الحصيات الكلوية ونقص الرشح الكبي والبوال والحماض مفرط الكلور.

٥- أعراض وعلامات هضمية، تشمل الغثيان والقياء والإمساك والقهم.

٦- تظاهرات عينية كاعتلال القرنية الشريطي.

٧- تظاهرات أخرى كالتكلسات الجهازية.

الآلية الإمراضية:

يمكن لفرط كالسيوم الدم أن يحدث بإحدى الآليات التالية:

١- زيادة ارتشاف العظم.

٢- زيادة الامتصاص المعدي المعوي للكالسيوم.

٣- نقص الإطراح الكلوي للكالسيوم.

ومع أن كلاً من هذه الآليات قد يكون سبباً في حدوث فرط كالسيوم الدم عند مريض ما؛ فإن زيادة ارتشاف العظم يمثل السبب الأكثر شيوعاً.

يكمن الدفاع الرئيس ضد فرط كالسيوم الدم في تثبيط إفراز PTH الذي يؤدي إلى إنقاص ارتشاف العظم وإنقاص الاصطناع الكلوي لـ 1.25 $(OH)_2$V D؛ وبالتالي تثبيط الامتصاص المعوي للكالسيوم، وزيادة الإطراح الكلوي له. وللكلى شأن كبير في الاستجابة التكيفية لفرط كالسيوم الدم؛ لأنها الطريق الوحيد للإزالة الصافية للكالسيوم.

من ناحية ثانية، يكون المريض الذي يعول على الكلى لإطراح الحمل الزائد من الكالسيوم تحت وطأة توازن محفوف بالمخاطر؛ إذ يُعطَب الرشح الكبي نتيجة فرط كالسيوم الدم، وتنقص القدرة الكلوية على تكثيف البول؛ مما يؤهب للتجفاف، كما أن للغثيان والقياء فعلاً إضافياً في زيادة التأهب للتجفاف والأزوتيميا الكلوية. ويؤدي القصور الكلوي إلى اضطراب تصفية الكالسيوم؛ مما يؤدي إلى زيادة كالسيوم الدم وحدوث دائرة معيبة.

إن السبيل الوحيد البديل للسبيل الكلوي لإزالة الكالسيوم من السائل خارج الخلوي هو ترسب فوسفات الكالسيوم والأملاح الأخرى في العظم والأنسجة الأخرى.

تلاحظ تكلسات الأنسجة الرخوة حين وجود حمل مفرط من الكالسيوم مع وجود حمل مفرط من الفوسفات (كما هو الحال في أذيات الهرس crush)، وحين وجود عطب كلوي

صريح.

أسباب فرط كالسيوم الدم:

١- أسباب ذات علاقة بـ PTH:

أ- فرط نشاط الدريقات الأولي:

- فرادي.
- عائلي.
- بعد زرع الكلية.

ب- الأشكال الأخرى لفرط نشاط الدريقات الأولي:

- فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول السليم العائلي.
- المعالجة بالليثيوم.
- القصور الكلوي المزمن.

٢- أسباب غير ذات علاقة بـ PTH:

- فرط كالسيوم الدم المترافق والخباثات.
- داء الساركوئيد والاضطرابات الحبيبية الأخرى.
- اعتلالات الغدد الصم.
- فرط كالسيوم الدم المحرض بالأدوية.
- عدم التحريك immobilization.
- القصور الكلوي الحاد.
- فرط كالسيوم الدم الأساسي في الولدان.
- فرط كالسيوم الدم في مرضى العناية المركزة.

فرط نشاط الدريقات الأولي:

يؤدي الإفراز المفرط لهرمون الدريقات PTH إلى فرط كالسيوم الدم، وهو مرض شائع، ويكون عادة لا عرضياً. يصيب النساء أكثر من الرجال، وتبلغ نسبة حدوثه في النساء اللواتي تجاوزن عمر الستين نحو ٤, ٠٪.

ينجم فرط نشاط الدريقات الأولي عن أدينوما الدريقات الوحيدة في نحو ٨٠٪ من الحالات في حين تكون نسبة فرط تنسج الدريقات نحو ١٥٪. أما كارسينوما الدريقات فتحدث بنسبة ١-٢٪، وتتميز الحالة الأخيرة بفرط كلس دم شديد، وغالباً ما تكون الكتلة الورمية مجسوسة.

قد يحدث فرط نشاط الدريقات الأولي في سياق ثلاثة اعتلالات غدية عائلية مختلفة، وهي MEN 1 وMEN 2Aوفرط نشاط الدريقات العائلي المعزول isolated.

الأعراض والعلامات:

نظراً لتطور تقنيات معايرة كالسيوم الدم والتقصي المنوالي لكالسيوم الدم في مرضى المستشفيات: فإن الأعراض التقليدية لفرط نشاط الدريقات الأولي عادت لا تشاهد كثيراً، وغالباً ما يكتشف المرض اتفاقاً في الوقت الحالي في نحو ٨٥٪ من الحالات. وفي الوقت نفسه: أصبح ممكناً تمييز التظاهرات الخفيفة لفرط نشاط الدريقات الأولي في بعض المرضى.

١- المرض العظمي في سياق فرط نشاط الدريقات: الآفة العظمية التقليدية لفرط نشاط الدريقات هي التهاب العظم الليفي الكيسي osteitis fibrosa cystica، يحدث هذا المرض في نحو ١٠٪ فقط من المصابين بفرط نشاط الدريقات المرضى حالياً.

سريرياً، يسبب المرض ألماً عظمياً وأحياناً كسوراً عظمية.

أكثر الموجودات المخبرية شيوعاً في سياق هذا المرض هي ارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية، ويدل هذا على زيادة التقلب turnover العظمي.

أكثر الموجودات الشعاعية حساسية لهذا المرض هي الارتشاف تحت السمحاقي في العظم القشري، وأكثر ما تشاهد في السلاميات phalanges. كما يبدو في صورة الجمجمة الشعاعية مظهر الفلفل والملح. وقد تشاهد كيسات عظمية كآفات حالة للعظم في سياق هذا المرض.

يعدّ تخلخل العظام osteoporosis من أهم مضاعفات فرط نشاط الدريقات. وعلى النقيض من اضطرابات تخلخل العظام الأخرى، يؤدي فرط نشاط الدريقات إلى ضياع مسيطر على مستوى العظم القشري.

٢- الآفة الكلوية في سياق فرط نشاط الدريقات: كانت الحصيات الكلوية موجودة شائعة في سياق فرط نشاط الدريقات إلا أنها أصبحت غير شائعة في الوقت الحالي إلا في نحو ١٥٪ من الحالات، وهي غالباً حصيات أو كسالات الكالسيوم. ومع أن التحصي الكلوي nephrocalcinosis عاد غير شائع: فإن تدهور وظائف الكلى ما زال موجوداً، وليس نادراً.

يؤدي فرط كلس الدم المزمن إلى نقص قدرة التكثيف الكلوي مما يسبب البوال والسهاف.

٣- المظاهر الأخرى لفرط نشاط الدريقات الأولي: مع حدوث الذهول والسبات في فرط كالسيوم الدم الشديد: فإن معظم الأعراض العصبية تكون معتدلة الشدة في فرط نشاط الدريقات، وهي تشتمل على الوسن والتعب والاكتئاب وضعف التركيز وتغيرات الشخصية، وتتحسن هذه الأعراض عادة بعد استئصال الدريقات. يحدث الضعف العضلي في نسبة كبيرة من المرضى، ويتحسن بعد معالجة فرط نشاط الدريقات جراحياً.

يعاني المرضى من عسر الهضم والغثيان والإمساك، أما

حدوث القرحة الهضمية فقليل.

ومن الشائع حدوث التظاهرات المفصلية في فرط نشاط الدريقات الأولي. وتشتمل على تكلس الغضاريف (٥٪ من الحالات). وقد تحدث في حالات نادرة هجمات من النقرس الكاذب.

الموجودات المخبرية:

فرط كالسيوم الدم ثابت في فرط نشاط الدريقات الأولي على الرغم من أن كالسيوم المصل يكون في الحد الأعلى الطبيعي في بعض الحالات. قد يكون من الضروري إعادة معايرة كالسيوم المصل أكثر من مرّة في بعض حالات فرط نشاط الدريقات الأولي الكامن بغية التأكد من فرط كالسيوم الدم المتقطع المشاهد في تلك الحالات. تكون مستويات فوسفات المصل منخفضة عادة في فرط نشاط الدريقات الأولي.

يمكن التأكد من تشخيص فرط نشاط الدريقات الأولي في المصابين بفرط كالسيوم الدم بمعايرة PTH الذي يكون مرتفعاً أو على الحد الأعلى الطبيعي.

ينبغي معايرة كالسيوم البول لنفي مرض فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول السليم العائلي FBHH.

التدبير:

إن العلاج الحاسم لفرط نشاط الدريقات الأولي هو الاستئصال الجراحي الذي يتطلب خبرة واسعة لصغر حجم الدريقات واختلاف مواضعها. وتعتمد خطة الجراحة على تحديد الدريقة أو الدريقات غير الطبيعية.

العملية المفضلة في المصابين بفرط تصنع الدريقات، هي استئصال ثلاث دريقات ونصف مع الإبقاء على نصف دريقة بغية تجنب نقص كالسيوم الدم. أما في حالات أدينوما دريقة أو دريقتين: فإن المقاربة الجراحية هي في استئصالها أو استئصالهما. تبلغ نسبة الشفاء نحو ٩٥٪ من الحالات إذا ما أجريت العملية بيد خبيرة. ولا تتجاوز عندها نسبة حدوث مضاعفات الجراحة التي هي أذية العصب الحنجري الراجع ١٪.

ليس هناك معالجة طبية حاسمة لفرط نشاط الدريقات الأولي، ويقتصر عمل المعالجة الطبية على حلول إسعافية مؤقتة لفرط كلس الدم.

الأشكال الأخرى لفرط نشاط الدريقات الأولي:

١- فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول السليم العائلي FBHH: هو مرض وراثي يورث وراثة جسدية سائدة، ويتظاهر بفرط كالسيوم دم لا أعراضي عادة، يمكن كشفه حتى في دم الحبل السري.

يكون فرط كالسيوم الدم خفيف الشدة (١٠,٥-١٢ملغ/دل) ويرافقه نقص فوسفات دم وارتفاع مغنزيوم دم معتدلا الشدة. تكون تراكيز PTH طبيعية أو مرتفعة قليلاً: مما يشير إلى أن الآفة شكل من فرط كالسيوم الدم المعتمد على PTH. وتكون الدريقات طبيعية الحجم عادة.

المظهر المخبري البارز لهذا المرض هو نقص كالسيوم البول الذي يكون أقل من ٥٠ ملغ/ في بول ٢٤ ساعة. ويستمر نقص كالسيوم البول حتى لو استؤصلت الدريقات.

تكمن أهمية المرض في ضرورة تمييزه من فرط نشاط الدريقات الأولي بغية تجنب التداخل الجراحي غير الضروري. يجب أن يشتبه بالتشخيص في الأشخاص الذين لديهم فرط كالسيوم دم خفيف الشدة لا أعراضي ولديهم نقص كالسيوم بول نسبي.

٢- متلازمات MEN: فرط نشاط الدريقات الأولي هو مظهر من مظاهر MEN 1 وMEN2A.

تشتمل معالجة فرط تنسج الدريقات في هاتين المتلازمتين على الاستئصال تحت التام، لكن نسبة النكس عالية، وتبلغ نحو ٥٠٪.

٣- المعالجة بالليثيوم: يستخدم الليثيوم في معالجة بعض الاضطرابات النفسية. تترافق المعالجة وفرط كالسيوم دم معتدل الشدة وارتفاع مستويات PTH ارتفاعاً معتدلاً ونقص كلس البول. يعتمد التشخيص على القصة المرضية، وينبغي مع ذلك نفي وجود فرط نشاط دريقات مقنع عند هؤلاء المرضى.

٤- فرط كالسيوم الدم المترافق والخباثات: هو ثاني أكثر الأسباب شيوعاً لفرط كلس الدم، ويحدث بنسبة ١٥ حالة لكل ١٠٠٠٠٠ حالة سنوياً، أي ما يعادل نصف حالات فرط نشاط الدريقات الأولي.

٥- داء الساركوئيد والاضطرابات الحبيبية الأخرى sarcoidosis & granulomatous disorders: يشاهد فرط كالسيوم الدم في نحو ١٠٪ من المصابين بالساركوئيد، وينجم ذلك عن ارتفاع غير متناسب في مستويات $1,25 (OH)_2V D$. توحي الدراسات بوجود اضطرابات استقلاب الفيتامين D عند هؤلاء المرضى.

تشتمل الأمراض الحبيبية الأخرى التي يرافقها فرط كالسيوم الدم على السل وداء التسمم بالبريليوم berylliosis والجذام والداء الحبيبي الرئوي بمحبات الحامض.

جدير بالذكر أن عدداً غير قليل من المصابين بلمفوما

هودجكن ولا هودجكن يحدث لديهم فرط كالسيوم دم مع ارتفاع غير متناسب في مستويات $1,25 OH_2 D_3$.

٦- **اعتلالات الغدد الصم:**

أ- **الانسمام الدرقي:** يوجد فرط كالسيوم الدم معتدل الشدة في نحو ١٠٪ من المصابين بالانسمام الدرقي thyrotoxicosis. لهرمونات الدرق تأثير مباشر حال للعظم؛ مما يسبب زيادة في تقلب العظم، ويؤدي لاحقاً إلى حدوث تخلخل العظام.

ب- **قصور الكظر:** يكون فرط كالسيوم الدم مظهراً بارزاً من مظاهر قصور الكظر الحاد، ويتحسن سريعاً بالعلاج بالستيروئيدات القشرية.

ج- **أورام الغدد الصم:** يوجد فرط كالسيوم الدم في المصابين بورم القواتم pheochromocytoma الموجود في سياق MEN 2A، لكنه قد يكون موجوداً في المصابين بورم القواتم الصرف، ويبدو أنه ناجم عن إفراز PTHrP من الورم.

يوجد فرط كالسيوم الدم في نحو ٤٠٪ من المصابين بالورم المفرز للببتيد المعوي الفعال في الأوعية vasoactive intestinal peptide (VIP).

٧- **فرط كالسيوم الدم المحرض بالأدوية:**

أ- **المدرات الثيازيدية:** يمكن أن تسبب المدرات الثيازيدية ارتفاع كالسيوم الدم وهو لطيف وعابر عادة.

ب- **التسمم بالفيتامين D:** يحدث فرط كالسيوم الدم في الأشخاص الذين يتناولون كميات كبيرة من الفيتامين D سواء كان التناول علاجياً أم عرضياً. تشتمل المعالجة على التوقف عن تعاطي الدواء والإماهة الكافية وإعطاء الستيروئيدات القشرية التي تعاكس عمل الفيتامين D في تحريضه امتصاص الكالسيوم من الأمعاء. إن التخلص من الفيتامين D بطيء، لذا قد تستغرق المعالجة أسابيع؛ وربما شهوراً.

ج- **التسمم بالفيتامين A:** يسبب تناول كميات كبيرة من الفيتامين A اضطرابات متعددة تشتمل على التهاب اللثة والتهاب الشفة ونقص الشعر. ويزداد ارتشاف العظم؛ مما يؤدي إلى تخلخل العظام وحدوث الكسور وفرط كالسيوم الدم.

٨- **عدم التحريك immobilization:** تحدث زيادة ملحوظة في ارتشاف العظم في المرضى الذين لا يتحركون أو قليلي الحركة؛ مما يؤدي إلى حدوث فرط كالسيوم الدم. تشتمل المعالجة على محاولة استعادة الحركة والفاعلية الفيزيائية، وإذا ما كانت المعالجة السريعة مطلوبة؛ فإن مركّبات البيفوسفونات هي الخيار الأول.

٩- **فرط كالسيوم الدم الأساسي في الولدان.**

١٠- **فرط كالسيوم الدم في مرضى العناية المركزة.**

معالجة فرط كالسيوم الدم:

تشتمل المعالجة الرئيسة لفرط كالسيوم الدم على تقييم حالة المريض والإماهة الكافية.

يجب أن يكون الهدف الرئيس استعادة الوظيفة الكلوية والمحافظة عليها.

يعطب فرط كالسيوم الدم مقدرة الكلية على تكثيف البول؛ مما يؤدي إلى البوال كما يعطب حس العطش. وحين تتم استعادة وظيفة الكلى، يمكن بعدئذ محاولة زيادة الطرح الكلوي للكالسيوم باستعمال الإدرار التالي لإعطاء المحلول الملحي. يزيد الإدرار طرح الكالسيوم كما أنه يؤدي إلى ضياع البوتاسيوم والمغنزيوم؛ وبالتالي يجب مراقبة مستويات هذه الشوارد وتعويضها حين اللزوم.

بعد هذه الخطوات الرئيسة؛ ينبغي الاهتمام بالمعالجة المناسبة طويلة الأمد.

من المهم البدء بهذه المعالجة من فور الانتهاء من الخطوة السابقة وفي المستشفى؛ لأن معظم الأدوية الفعالة تستغرق عدة أيام لظهور تأثيراتها المفيدة.

تعدّ مركّبات البيفوسفونات الوريدية الخيار الأول لمعظم المرضى. تعمل هذه المركّبات بتثبيطها ارتشاف العظم المحرض بكاسرات العظم. الجرعة الأولية من pamidronate هي ٦٠-٩٠ ملغ، تسرب وريدياً على مدى ٤ ساعات. أما جرعة الـ zoledronic acid فهي ٤ملغ، تسرب خلال ١٥ دقيقة. يحدث الألم العضلي والترفع الحروري في نحو ٢٠٪ من المرضى الذين يتلقون هذه المعالجة كما يحدث ارتفاع في كرياتنين المصل في نحو ١٥٪ منهم.

أما في المصابين بفرط كالسيوم الدم الشديد أو الذين لديهم قصور كلوي معند على إعادة الإماهة؛ فمن الممكن اللجوء إلى استعمال عامل ثانٍ مضاد للارتشاف بانتظار التأثيرات المفيدة للبيفوسفونات والتي قد تستغرق أياماً. ولهذه الغاية، يمكن إعطاء الكالسيتونين الصنعي بجرعة ٤-٨ وحدات/كغ حقناً تحت الجلد كل ١٢ ساعة. يصبح معظم المرضى معندين على المعالجة بالكالسيتونين بعد عدة أيام؛ ولذلك فإنه لا يصلح للمعالجة طويلة الأمد.

تعدّ الستيروئيدات القشرية خط العلاج الأول لفرط كالسيوم الدم المرافق لورم النقي المتعدد واللمفوما والساركوئيد والتسمم بالفيتامين D أو A.

ثانياً- نقص كالسيوم الدم:

يُعدّ هرمون الدريقات PTH والڤيتامين D كما ذُكر سابقاً حجر الأساس في المحافظة على استتباب كالسيوم الدم؛ لذا فإن نقص كالسيوم الدم المزمن قد ينجم عن نقص إفراز PTH أو نقص الاستجابة له، أو عوز الڤيتامين D أو عدم الاستجابة له.

جدير بالذكر أن نقص كالسيوم الدم الحاد يكون في معظم الحالات ناجماً عن عطب آليات الاستجابة كما في انحلال العضل المخطط الذي يغمر فيه الفوسفات المتدفق من الهيكل المتأذي إلى السائل خارج الخلوي.

وقد سبق أن استُعرض تركيب هرمون الدريقات وفيزيولوجيته، وسيُستعرض بإيجاز تركيب الڤيتامين D وفيزيولوجيته.

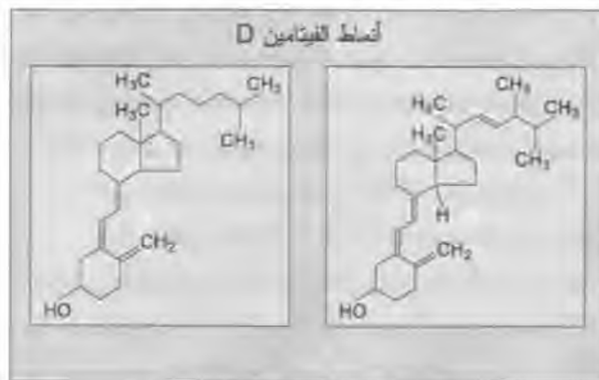
بعد إضافة ڤيتامين D إلى العديد من الأطعمة في بداية القرن العشرين في العديد من دول العالم الصناعي؛ اعتقد الكثيرون أنه قد تم القضاء على المشاكل الصحية الناجمة عن عوز ڤيتامين D، ولكن أظهرت الأبحاث العلمية التي تمت في العقدين الماضيين أن عوز ڤيتامين D في شكله المعتدل لا يزال شائعاً، وأظهرت أن لهذا الڤيتامين وظائف متعددة إضافة إلى وظيفته العظمية.

إن اكتشاف احتواء معظم أنسجة الجسم مستقبلات ڤيتامين D وقدرتها على صناعة الشكل الفعال من هذا الڤيتامين؛ أي: $1,25\ (OH)_2V\ D$ قد نبه إلى احتمال تأثير الڤيتامين D في العديد من الأمراض الورمية والمناعية والقلبية.

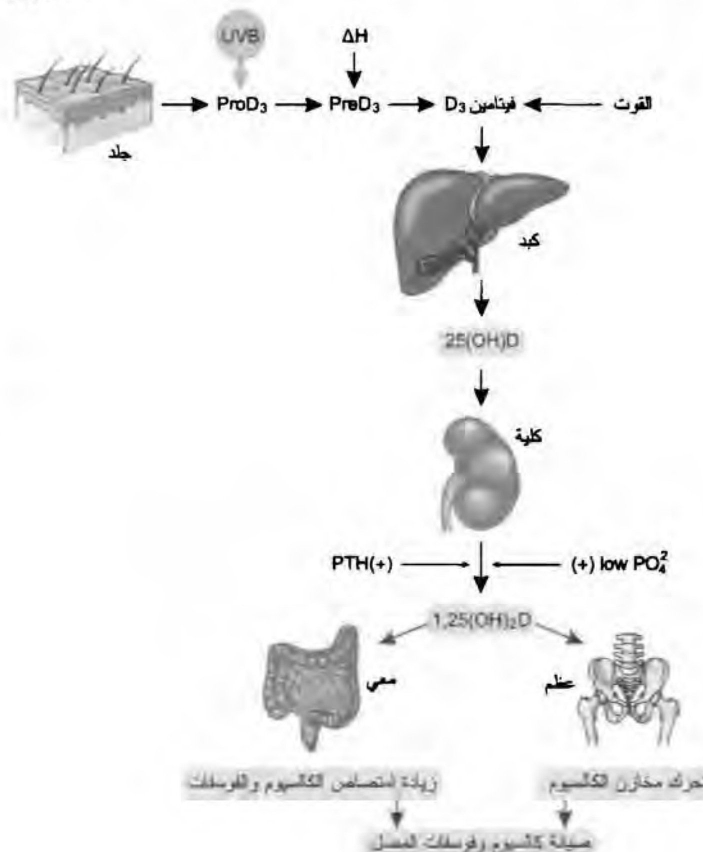
استقلاب ڤيتامين D:

يعد ڤيتامين D طليعة هرمون يحتاج إلى تفعيل.

يوجد ڤيتامين D بشكلين، يسمى الأول ڤيتامين D2 ergocalciferol، وهو موجود في النباتات وبعض الأسماك.



الشكل (٤) أنماط الفيتامين D



الشكل (٥) استقلاب الڤيتامين D

أما الثاني فيسمى فيتامين cholecalciferol D3" وهو يصنع في الجلد وموجود على نحو كثيف في زيت السمك وكبد السمك.

يستطيع الإنسان أن يلبي حاجته من الفيتامين D بزيادة التعرض للشمس: ليتاح للجلد تشكيل الكمية الكافية منه أو بزيادة تناول فيتامين D بشكله الدوائي؛ نظراً لأن مصادره الغذائية قليلة جداً.

يقوم فيتامين D بزيادة امتصاص الكالسيوم في الأمعاء، ويقوم بالتآزر مع هرمون الدريقات بتمعدن العظام والمحافظة على كالسيوم الدم ضمن الحدود الطبيعية.

يصنع فيتامين D3 في الجلد بتفعيل أشعة الشمس فوق البنفسجية للـ 7 dehydrocholesterol الموجود في بشرة الجلد. تعتمد الكمية المنتجة من فيتامين D بتفعيل الشمس على مدة التعرض ومقدار تصبغ الجلد وعمر الإنسان. تُنقص زيادة العمر وزيادة تصبغ الجلد الكمية المصنعة من فيتامين D في الجلد.

بعد أن يتم تصنيع فيتامين D ينتقل إلى الكبد بوساطة بروتينات ناقلة، حيث يتم تحويله إلى $25\ (OH)_2$V D الذي ينقل إلى الكلية حيث يتحول بوساطة ١- ألفا هيدروكسيلاز الكلوية إلى الشكل الفعال $1.25\ (OH)_2$V D.

وقد وجد حديثاً أن هذا الإنزيم موجود في العديد من النسج مثل الخلايا العظمية والجلد والقولون والدماغ والكريات البيض.

يبلغ نصف عمر فيتامين D في الكبد نحو ٣ أسابيع؛ مما يدل على ضرورة تناوله بفترات متقاربة.

المصادر الطعامية - الامتصاص المعوي:

مصادر التغذية لفيتامين D مهمة سريرياً؛ لأن التعرض للأشعة فوق البنفسجية قد لا يكون كافياً لتوفير كمية كافية من فيتامين D الجلدي. إن كثيراً من مشتقات الحليب مزودة بكميات من فيتامين D غير أن مشتقات الحليب غير المعدلة تحتوي القليل من هذا الفيتامين. يوجد فيتامين د بكثافة في زيت السمك وكبد السمك والبيض. وهو يُمتص في الأمعاء الدقيقة بمساعدة أملاح الصفراء. ينتقل أغلب فيتامين D إلى اللمف مع دقائق الكيلوس، ولكن كمية كبيرة منه تُمتص مباشرة إلى الجهاز البابي. ويعوق وجود الدسم في لمعة الأمعاء امتصاصه. يدخل فيتامين D بسرعة إلى الكبد، ويُستقلب إلى ٢٥ هيدروكسي D، ينتقل بعدها إلى الدم متحداً مع البروتين الرابط في حين تبقى كمية منه مخزونة في الكبد. أما الفائض من الفيتامين: فيُخزن في النسيج الشحمي والعضلات.

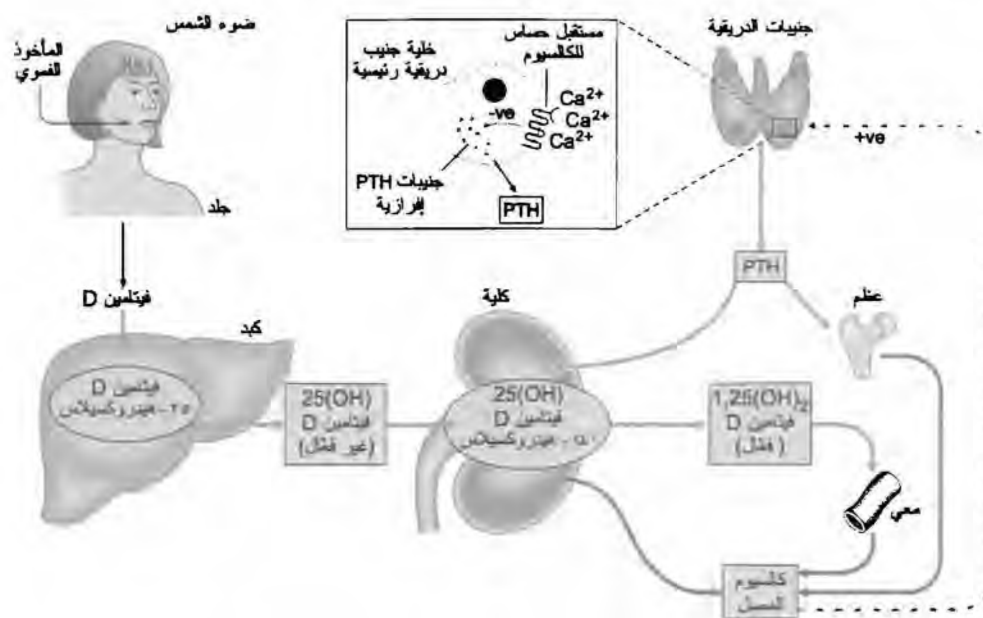
التشخيص التفريقي لنقص كالسيوم الدم:

١- **قصور الدريقات:** قصور أساسي أو جراحي أو عائلي أو وظيفي (نقص مغنزيوم الدم).

٢- **المقاومة للـ PTH:** قصور الدريقات الكاذب، قصور الكلى.

٣- **عوز فيتامين** D.

٤- **مقاومة الفيتامين** D.



الشكل (٦) تآزر الفيتامين D وهرمون الدريقية في استقلاب الكالسيوم

٥- أسباب أخرى: التهاب المعثكلة الحاد، والأذيات العضلية الكبيرة وتحلل الأورام السريع، ونقل الدم، والأدوية مثل البيفوسفونات والبليكامايسينز.

الأعراض السريرية لنقص كالسيوم الدم:

يتظاهر نقص كالسيوم الدم بفرط الإثارة العصبية العضلية وتظاهرات عصبية نفسية والخدر حول الفم والتنمل والتشنج والتوتر والتكزز، يتبعه الاختلاج وتشنج المريء والغطيط الحنجري.

ومن العلامات:

١- **علامة تروسو Trousseau**: التي تظهر التشنج العضلي في الساعد وظهور يد المولد بعد ضغط العصب في أعلى الذراع بوساطة كُم جهاز الضغط لـ ٢٠مم من الزئبق أعلى من الضغط الانقباضي ولمدة ثلاث دقائق.

٢- **علامة شفوستك Chvostek**: وهي تقلص العضلات الوجهية في زاوية الفم وفي الوجنتين استجابة للقرع فوق فرع العصب الوجهي على الوجه الأمامي للغدة النكفية، وتعدّ دليلاً على فرط الإثارة العصبية العضلية، وهذه العلامة قد تظهر في ١٠٪ من الأشخاص الطبيعيي الكالسيوم. قد يسبب نقص الكالسيوم الشديد وذمة حليمة العصب البصري وأحياناً تطاول موجة Q T في تخطيط القلب الكهربائي.

الاستقصاءات:

تعدّ القصة المرضية والفحص السريري عادة مشخصة، ويتم التثبت بنقص كالسيوم الدم بعد تصحيح نسبة الألبومين، ويمكن إضافة إلى ذلك:

١- معايرة كرياتينين المصل والبول للتأكد من الإصابة الكلوية.

٢- معايرة مستوى PTH في المصل. ويكون منخفضاً أو غائباً في قصور الدريقات ومرتفعاً في حالات نقص كالسيوم الدم الأخرى.

٣- معايرة أضداد الدريقات (موجودة في قصور الدريقات مجهولة السبب).

٤- عيار ٢٥ هيدروكسي فيتامين د (منخفض في نقص فيتامين D).

٥- القلاء.

٦- معايرة مستوى المغنزيوم: ينقص مغنزيوم الدم الشديد نتيجة قصور الدريقات الوظيفي.

٧- التصوير الشعاعي للسلاميات يظهر قصر السنع metacarpus الرابعة التي تحدث بقصور الدريقات الكاذب.

عوز الفيتامين D:

ينجم عوز فيتامين D عن عدة عوامل، كنقص التعرض لأشعة الشمس أو التغذية غير الملائمة أو سوء الامتصاص، إضافة إلى الأدوية التي تنشط تدرك فيتامين D ومستقلباته كالفينوتئين والفينوباربيتال. وعلى الرغم من أن الجلد البشري قادر على إنتاج كمية كافية من فيتامين د: فإن كبار السن لا يتعرضون لكمية كافية من أشعة الشمس، كما أن الخوف من سرطان الجلد قد أدى إلى تجنب الكثيرين التعرض لأشعة الشمس: أو استخدامهم مواد واقية تمنع الأشعة فوق البنفسجية من الوصول إلى أدمة الجلد حيث يتشكل معظم فيتامين D. لقد أنقص إضافة فيتامين D للحليب في العالم الصناعي من حدوث عوز فيتامين D الغذائي. علماً بأن حليب الثدي فقير بفيتامين D: ولاسيما في الأمهات النباتيات. يتعرض البالغون لخطورة النقص عند تجنب شرب الحليب المدعوم وتجنب الشمس، وقد تصل نسبة حدوث نقص فيتامين D في المسنين إلى ٥٠-٦٠٪. ينقص امتصاص فيتامين D في المصابين بأمراض المعثكلة والقنوات الصفراوية وبعد عملية قطع المعدة والمجازات



علامة تروسو



علامة شفوستك

الشكل (٧)

المعوية.

الأعراض السريرية:

يجب الشك بنقص فيتامين D حين الشكوى من النعاس والكسل وضعف العضلات الدانية والألم العظمي والذين يهبط لديهم مستوى الكالسيوم والفوسفات إلى ما تحت الطبيعي أو الطبيعي الحدي؛ وكذلك نقص كالسيوم البول. يُشخص 1,25 $(OH)_2$V D هذه الحالة.

● **الرخد المعتمد على فيتامين D: النمط الأول vitamin D-dependent rickets** يعرف أيضاً بنقص فيتامين D الكاذب، وهو مرض وراثي صبغي متنحٍ نادر، يشترك الرخد ومستوى منخفض من ١,٢٥ دي هيدروكسي D مع مستوى طبيعي لـ ٢٥ هيدروكسي D. يعود هذا المرض إلى طفرة في جين ٢٥ هيدروكسي D ١ هيدروكسيلاز تجعله غير فعال. لا يتجاوب المصابون بهذا المرض لجرعة فيتامين D ولكنهم يستجيبون لجرعة فيزيولوجية من الكالسيتريول calcitriol الذي يعدّ العلاج المفضل.

● **الرخد المعتمد على فيتامين D: النمط الثاني:** يعرف بوصفه مرضاً وراثياً مقاوم لـ ١,٢٥ دي هيدروكسي D، وهو مرض صبغي متنح نادر يظهر في سن الطفولة برخد مشابه لما يرى في المصابين بعوز فيتامين D. تظهر الحاصة alopecia في العديد من المرضى، وهي تعدّ من مظاهر عوز الفيتامين D. تتشابه التبدلات البيوكيميائية لما في عوز فيتامين D ما عدا الارتفاع الشديد بمستوى ١,٢٥ دي هيدروكسي D. يعالج هؤلاء المرضى بجرعات كبيرة من الكالسيتريول وكالسيوم التغذية، وقد يظهر تراجع جزئي أو كامل مع كبر أعمارهم.

العقابيل العظمية الناجمة عن عوز فيتامين د:

يؤدي عوز فيتامين D في الأطفال إلى حدوث الرخد، أما في الكهول فيؤدي إلى تلين العظام osteomalacia وإلى تدهور تخلخل العظام osteoporosis.

يؤدي عوز فيتامين د إلى نقص امتصاص الكالسيوم المعوي؛ وبالتالي إلى نقص كالسيوم الدم الحر المؤين. ويؤدي نقص الكالسيوم إلى زيادة إطلاق هرمون الدريقات PTH الذي يؤدي إلى زيادة ارتشاف العظم. كذلك تؤدي زيادة هرمون الدريقات إلى زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم في الأنابيب الكلوية وزيادة طرح الفوسفور؛ مما يؤدي إلى نقص فوسفور الدم وبالتالي إلى تلين العظم. يترافق تلين العظام في الكثير من الأحوال وآلام عظمية وعضلية وضعف عضلي. يؤهب هذا الضعف العضلي إلى زيادة حدوث التعثر والسقوط، ومنها زيادة حدوث الكسور.

يؤدي إعطاء مركّبات فيتامين D إلى زيادة الكثافة العظمية وإلى اختفاء الآلام العظمية والعضلية.

العقابيل الأخرى لعوز فيتامين D:

تحتوي جميع أنسجة الجسم وخلاياه مستقبلات نووية لفيتامين D، ولديها القدرة على تصنيع 1.25 $(OH)_2$V D. وهناك الكثير من الدلائل على أن لهذا الهرمون شأناً كبيراً في تنظيم نمو الخلايا وفي تنظيم الحوادث المناعية. كذلك يستطيع هذا المركّب الفعال أن يزيد من إفراز الإنسولين من المعثكلة، كما أنه يستطيع إنقاص إنتاج الرينين.

الشكل (٨) دور الفيتامين D غير العظمي في الجسم

إن هذه الأفعال المتعددة والانتشار الكبير لـ$1,25\ (OH)_2V$ D تفسر علاقة فيتامين D بالعديد من الأمراض، وهناك الآن دراسات متعددة تشير إلى أن عوز فيتامين D يرافقه وزيادة حدوث سرطان القولون والثدي والموثة والمبيض والمريء. وكذلك هناك العديد من الدلائل التي تشير إلى أن عوز فيتامين D يرافقه زيادة حدوث الداء السكري من النمط الأول والنمط الثاني. وفي دراسة فنلندية وجد أن إعطاء ٢٠٠٠ وحدة من فيتامين D قد أدى إلى إنقاص حدوث الداء السكري من النمط الأول في الأطفال بنسبة ٨٠٪. كما أن هناك العديد من الدلائل التي تشير إلى أن عوز فيتامين Dقد ترافقه زيادة حدوث فرط ضغط الدم وقصور القلب والتصلب اللويحي والتهاب المفاصل الرثياني.

تشخيص عوز فيتامين د:

إن معايرة 25 (OH) D هي الطريقة الوحيدة لتشخيص عوز فيتامين د، أما معايرة $1,25\ (OH)_2V$ D فغير مفيدة على الإطلاق في تشخيص هذا العوز.

يُشخَص عوز فيتامين D برأي معظم الخبراء إذا كانت مستويات 25 (OH) D أقل من ٢٠ ناغرام/مل، ويجب المحافظة على مستويات أعلى من ٣٠ ناغرام/مل لتكون وظيفة فيتامين D طبيعية.



الشكل (٩) تقييم حالة الفيتامين D

معالجة عوز فيتامين د:

يعالج عوز فيتامين D بإعطاء ٥٠ ألف وحدة من فيتامين D فموياً: أسبوعياً لمدة ٨ أسابيع، ثم شهرياً ولمدة طويلة. أما الطريق العضلي فيلجأ إليه فقط في حالات سوء الامتصاص، ويعطى الشكل الفعال من فيتامين D حين وجود قصور كلوي فقط.

إن معظم المستحضرات التي تحوي العديد من الفيتامينات لا تحتوي إلا على نحو ٤٠٠ وحدة من فيتامين D، وهذه الكمية لا تستطيع أن تفر الكمية اليومية المطلوبة التي يعتقد أنها يجب أن تكون نحو ١٠٠٠-٢٠٠٠ وحدة يومياً.

من الممكن توفير الحاجة اليومية من فيتامين D بتعريض الذراعين والساقين إلى الشمس في منتصف اليوم مرتين إلى ٣ مرات يومياً، ولكن الخوف من الشمس أو عدم التعرض لها بسبب شدة الحرارة أو بسبب نوعية الملابس يجعل هذا غير ممكن؛ ولذا يجب تناول فيتامين D عن طريق الفم بالكمية التي ذُكرت وهي ١٠٠٠-٢٠٠٠ وحدة يومياً.

قصور الدريقات:

١- قصور الدريقات الجراحي:

أهم أسباب قصور الدريقات هو جراحة العنق مع إزالة الدريقات أو تخريبها، وتعد جراحة الأورام في العنق واستئصال الدريقة التام واستئصال الدريقات أكثر الجراحات المسببة لقصور الدريقات. يحدث التكزز بعد يوم إلى يومين من العمل الجراحي، ولكن نصف المرضى المصابين بالتكزز عقب العمل الجراحي يشفون من غير حاجة إلى معالجة تعويضية طويلة، إذ إن بقايا الغدة تستعيد تغذيتها الدموية، وتستأنف إفراز هرمون الدريقات. قد لا تظهر أعراض نقص الكالسيوم في بعض المرضى إلا بعد سنوات من التدخل الجراحي. إن قصور الدريقات هو التشخيص الافتراضي لنقص الكالسيوم في أي مريض لديه ندبة جراحية في العنق. يشكو المصابون بفرط نشاط الدريقات المصابون كذلك بأمراض عظمية شديدة قبل العمل الجراحي من متلازمة عوز كالسيوم الدم عقب العمل الجراحي الناجح، ويسمى متلازمة العظم الجائع نتيجة امتصاص العظم الشره للكالسيوم والفوسفات. ترى هذه المتلازمة في مرضى لديهم ارتفاع في مستوى الفوسفاتاز القلوية قبل العمل الجراحي أو فرط الدريقات الثانوي عقب قصور كلوي شديد.

٢- قصور الدريقات الغامض:

يرى قصور الدريقات المكتسب أحياناً نتيجة اعتلالات الغدد الصماوية العديدة، مشاركاً غالباً لقصور الكظر الأولي وداء المبيضات الجلدي المخاطي وفي متلازمة اعتلال الغدد العديد المناعي الذاتي. العمر الوصفي لبدء قصور الدريقات هو بين ٥-٩ سنوات، وهنالك نوع مماثل لقصور الدريقات قد يحدث على نحو منعزل. تُرى أضداد الدريقات الجائلة في الشكلين.

٣- قصور الدريقات العائلي:

هو اضطراب نادر يظهر عائلياً إما بشكل خلة صبغية جسدية سائدة أو متنحية؛ وإما بشكل خلة صبغية جنسية متنحية. يكون قصور الدريقات جلياً في الوليد بسبب عدم تكوّن الدريقات.

أشكال أخرى لقصور الدريقات:

قد يكون قصور الدريقات في الوليد جزءاً من متلازمة دي جورج (تشوهات، وأخطاء قلبية، ونقص مناعة مع قصور الدريقات) عائداً لانشطاب مجهري على الصبغي 22 Q 11.2 ومتلازمة HDR (قصور جارات الدرق وصمم وشذوذ كلوي).

يتعرض الأشخاص المعتمدون على نقل الدم المصابون بالتلاسيميا- الذين يصلون إلى العقد الثالث من العمر- للإصابة بقصور الدريقات بسبب تخزين الحديد في الدريقات. وقد يؤدي تخزين النحاس أيضاً إلى هذا في داء ويلسون.

قصور الدريقات الكاذب:

اضطراب وراثي يؤدي إلى عدم تجاوب الأعضاء الهدفية لهرمون الدريقات، يشابه كيميائياً حالات نقص هرمون الدريقات مع نقص كالسيوم الدم وفرط الفوسفات. ولكن هرمون الدريقات يبقى مرتفعاً.

الأعراض السريرية: يمكن تمييز نوعين من القصور الكاذب:

١- **النمط الأول IB:** هو اضطراب منعزل لمقاومة هرمون الدريقات، يتظاهر كيميائياً حيوياً بنقص كالسيوم الدم وفرط الدريقات الثانوي.

٢- **النمط الثاني IA:** يضاف إلى ذلك وصفياً نمط ظاهري جسدي يُعرف بالحثل العظمي الوراثي (البرايت). يتظاهر بقصر القامة والوجه المدور وقصر الرقبة وقصر عظام اليدين والقدمين وتكلسات الأنسجة الرخوة وغالباً نقص مستوى الذكاء.

يطلق على المرضى الذين يبدون هذه الشذوذات -ولكن من غير نقص الكالسيوم - اسم قصور الدريقات الكاذب - الكاذب.

التشخيص: يظهر عدد من الشذوذات مع نقص كالسيوم الدم وفرط نشاط الدريقات الثانوي (كعوز فيتامين D) ولكن حين تشارك هذه الأعراض مع فرط فوسفات الدم والحثل العظمي الوراثي (البرايت)؛ فهذا يُشخّص قصور الدريقات الكاذب.

أسباب أخرى لنقص كالسيوم الدم:

يؤدي نقص الألبومين إلى نقص كالسيوم المصل بسبب نقص القسم المرتبط بالألبومين في حين يكون مستوى الكالسيوم المشرد طبيعياً، ويمكن تصحيح المستوى بحسب المعادلة التالية:

مستوى الكالسيوم الصحيح - مستوى الكالسيوم المقيس+ (٠,٨) (٤- مستوى الألبومين المقيس).

وهكذا فإن مستوى الكالسيوم عند مريض: ٧,٨ ملغ٪ ومستوى الألبومين ٢غ٪ يكون الكالسيوم الحقيقي المصحح هو ٧,٨ +(٠,٨) (٤-٢) =٩,٤ملغ٪ .

قد يؤدي الارتفاع الحاد لفوسفات الدم مع قصور كلوي إلى نقص كالسيوم الدم نقصاً عرضياً شديداً. كما أن نقل كمية كبيرة من الدم مع السيترات يؤدي إلى هبوط كالسيوم الدم هبوطاً حاداً بسبب تشكل سيترات الكالسيوم، علماً بأن مستوى الكالسيوم الكامل يبقى طبيعياً، وينقص الكالسيوم المشرد. وإن نقص الكالسيوم في التهاب المعثكلة الحاد يدل على إنذار مشؤوم.

معالجة نقص كالسيوم الدم:

يجب إعطاء المصابين بالتكزز الكالسيوم في الوريد ككلوريد الكالسيوم (٢٧٢ملغ كالسيوم/١٠مل) أو كلوكونات الكالسيوم (٩٠ملغ/١٠مل). يمكن إعطاء ٢٠٠ملغ من الكالسيوم خلال عدة دقائق. يجب مراقبة المريض خوفاً من تشنج الطرق التنفسية. كما يجب البدء بإعطاء الكالسيوم عن طريق الفم مع الفيتامين سريع المفعول. يمكن استعمال الكالسيوم بتسريب وريدي ٤٠٠-١٠٠٠ملغ/٢٤ ساعة حين يظهر التحسن.



الشكل (١٠) بعض الظواهر السريرية لقصور الدريقات الكاذب

نقص الكالسيوم المزمن:

الغاية العلاجية هو جعل المريض خالياً من الأعراض والمحافظة على كالسيوم دم بين ٨,٥-٩,٢ ملغ ٪.

في حال تدني مستوى الكالسيوم لا يعاني المريض من أعراض نقص الكالسيوم فقط، بل يتهيأ مع الوقت لتطور الساد؛ ولاسيما حين يرتفع مستوى الفوسفات، وإذا ارتفع مستوى كالسيوم الدم للحد الأعلى: يمكن ظهور البيلة الكلسية التي تحدث بسبب فقدان تأثير هرمون الدريقات الخافض لكالسيوم البول. وقد يهيئ ذلك لحدوث الحصيات الكلوية والتكلس الكلوي والقصور الكلوي المزمن.

الأساس بالمعالجة هو الكالسيوم وفيتامين D. ويمكن إعطاء الكالسيوم الفموي بجرعة ١,٥-٣غ يومياً.

فرط الضغط الشرياني غدي المنشأ

جورج سعادة

تنظيم الضغط الشرياني عملية معقدة تخضع لعدة آليات عصبية وقلبية وهرمونية واستقلابية. يعتمد الضغط الدموي على الصبيب القلبي والمقاومة المحيطية للشرايين. ومع أن الصبيب القلبي قد يرتفع في سياق بعض الأمراض الغدية (مثل فرط نشاط الدرقية) فإن الدور الرئيسي للآليات الهرمونية يكون عن طريق تنظيم المقاومة المحيطية وحجم الدم الدائر.

أولاً- متى يستقصى ارتفاع الضغط الثانوي:

يشكل ارتفاع الضغط الغدي نحو ٥-١٠٪ من أسباب ارتفاع الضغط. وليس هناك حاجة إلى البحث عن الأسباب الغدية الثانوية للضغط عند كل المرضى. هناك بعض المؤشرات توجه نحو وجود ارتفاع ضغط ثانوي:

١- الأشخاص تحت سن ٣٥ سنة، ولاسيما حين عدم وجود قصة عائلية لارتفاع الضغط.

٢- في الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط خبيث ومترق.

٣- في المرضى المصابين بمرض كلوي (وجود بيلة بروتينية أو عدم تساوي حجم الكليتين).

٤- وجود نقص بوتاسيوم قبل البدء بالعلاج بوساطة المدرات.

٥- عدم الاستجابة للمعالجة التقليدية بخافضات الضغط (حين استعمال أكثر من ثلاثة أدوية).

٦- وجود أعراض غير اعتيادية (أي نوب فرط تعرق أو ضعف شديد).

ثانياً- الأسباب الغدية لارتفاع الضغط:

١- ازدياد إنتاج الرينين - الأنجيوتنسين -٢-:

أ- تضيق الشريان الكلوي.

ب- أمراض كلوية موضعية أخرى.

ج- أورام مفرزة للرينين.

٢- ازدياد إنتاج الكاتيكولامينات: ورم القواتم.

٣- ازدياد إنتاج هرمون النمو: ضخامة النهايات.

٤- ازدياد إنتاج الألدوستيرون:

أ- غدوم كظري (متلازمة كون). ب- فرط تنسج قشر الكظر الذاتي. ج- فرط الألدوستيرونية القابلة للتثبيط بالديكساميثازون.

٥- ازدياد إنتاج ستيروئيدات معدنية أخرى:

أ- متلازمة كوشينغ (إنتاج كميات كبيرة من الكورتيزول الذي له خاصية الستيروئيد المعدني الضعيف).

ب- فرط تنسج قشر الكظر الولادي (في بعض الأشكال النادرة).

ج- أورام مفرزة لستيروئيدات معدنية أخرى، أي الكورتيكوستيرون.

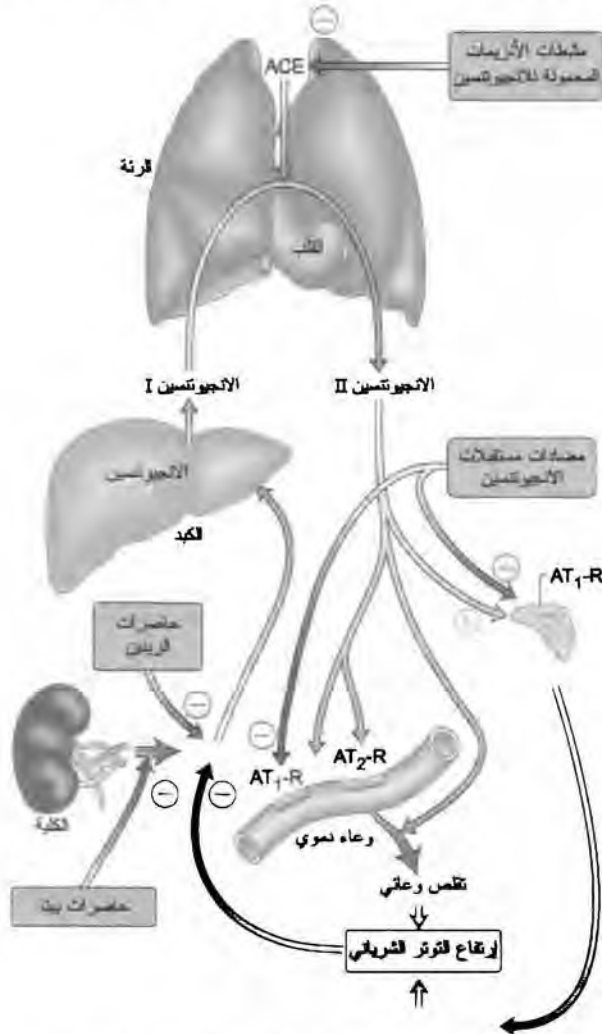
٦- ستيروئيدات معدنية خارجية أو مثبطات إنزيمات:

أ- تناول السوس (يثبط الأنزيم 11 beta-hydroxysteroiddehyrogenase-2-).

ب- سوء استعمال الستيروئيدات المعدنية وتناولها.

ثالثاً- محور الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون:

الكيمياء الحيوية وآلية العمل: يجول الأنجيوتنسينوجين



الشكل (١) الطرق المتعددة لحصار جهاز الرينين - أنجيوتنسين

- وهو غلوبولين من نوع alpha2 مصدره الكبد - في البلازما. يتم إفراز إنزيم الرينين بوساطة الكلية استجابة لنقص التروية أو الضغط فيها. يقوم الرينين بقطع جزيء الأنجيوتنسين-١ من الأنجيوتنسينوجين. إن الأنجيوتنسين-١ هو جزيء غير فعال، ويتم تحويله إلى الأنجيوتنسين-٢ الفعال بوساطة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE الموجود في الرئة وبطانة الأوعية.

يقوم الأنجيوتنسين-٢ بعملين:

١- يحرض مستقبلات AT١ الموجودة في القلب والأوعية الدموية والكلية وقشر الكظر والرئة والدماغ مؤدياً إلى حدوث التقبض الوعائي.

٢- يعمل على مستقبلات AT2 التي يعتقد أن لها علاقة بنمو الأوعية.

يمكن حصار جهاز الرينين - أنجيوتنسين في عدة نقاط بوساطة مثبطات الرينين ومثبطات الإنزيمات المحولة للأنجيوتنسين (ACEI) ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ (A-2RA). هذه المركّبات الدوائية مفيدة في علاج ارتفاع الضغط وقصور القلب.

رابعاً- الببتيدات والعوامل المدرة الأذينية والدماغية (ANP & BNP):

١- الببتيدات المدرة الأذينية: هي عائلة من الببتيدات تفرز من الأذينات القلبية استجابة لتمدد الأذينة. تؤثر على نحو واضح في الكلية، وتؤدي إلى زيادة طرح الصوديوم والماء وزيادة معدل الرشح الكبي GFR مؤدية إلى تخفيض الضغط الدموي وإنقاص نشاط الرينين في البلازما.

٢- **الببتيد المدر الدماغي:** موجود في البطينات الدماغية إضافة إلى الدماغ، وهو مشابه جزئياً للببتيد الأذيني.

خامساً- ارتفاع الضغط المعتمد على الرينين والأنجيوتنسين:

إن الكثير من أمراض الكلية - ثنائية أو أحادية الجانب - يرافقها ارتفاع الضغط. والمثال المدرسي الكلاسيكي عليها تضيق الشريان الكلوي، إضافة إلى الأورام المفرزة للرينين. يؤدي إفراز الرينين إلى ارتفاع الضغط عن طريق ارتفاع الأنجيوتنسين-٢.

إن مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ (أي لوسارتان، فالسارتان، كانديسارتان، ايربرسارتان) فعالة في علاج ارتفاع الضغط وقصور القلب الاحتقاني على نحو مشابه لمثبطات الخمائر المحولة للأنجيوتنسين (ACEI). تمتاز هذه المركّبات بأن آثارها الجانبية أقل (أي لا يحدث سعال ولا ارتفاع بوتاسيوم). هناك أيضاً مثبطات الرينين (أي آليسكرين aliskiren) التي تستعمل في علاج ارتفاع الضغط مرتفع الرينين.

سادساً- اضطرابات إفراز الألدوستيرون:

١- فرط الألدوستيرون الأولي:

الفيزيولوجيا المرضية: هذه الحالة سببها زيادة إنتاج الألدوستيرون: مما يؤدي إلى حبس الصوديوم، وضياع البوتاسيوم، وارتفاع الضغط المرافق لنقص البوتاسيوم .

الأسباب: يشكل الورم الغدي الكظري (متلازمة كون) نحو ٦٠٪ من أسباب فرط الألدوستيرون الأولي، ومع ذلك فهو سبب نادر لارتفاع الضغط. وقد أدى اللجوء إلى معايرة الألدوستيرون والرينين وحساب النسبة بينهما إلى زيادة تشخيص حالات فرط الألدوستيرون الناجمة عن فرط تنسج كظر ثنائي الجانب. ويعتقد بعضهم أن هذه الحالة قد تشكل حتى ١٠٪ من أسباب ارتفاع الضغط الأساسي في حين يشكل الورم الكظري نسبة أقل بصفته سبباً لارتفاع الضغط حين استخدام هذه الطريقة في الاستقصاء.

المظاهر السريرية: المظهر الاعتيادي هو ارتفاع الضغط. كان نقص البوتاسيوم يعد (mmol/L<3.5) حجر الأساس في تشخيص هذه الحالة. ولكن يبدو الآن أن وجوده ليس ضرورياً لتأكيد التشخيص.

الأعراض القليلة غير نوعية ونادرة مثل الضعف العضلي والبوال الليلي والتكزز. وقد يكون ارتفاع الضغط شديداً، وترافقه أذية كلوية وقلبية أو شبكية.

الاستقصاءات: قد تؤثر أدوية الضغط - من مجموعة حاصرات بيتا إضافة إلى سبيرونولاكتون ومثبطات ACE ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ - في نشاط الرينين؛ وبالتالي في نتائج الاستقصاءات، لذلك يستحسن إيقافها إن أمكن. والنتائج المخبرية المميزة هي كما يلي:

أ- نسبة ألدوستيرون/ رينين في البلازما (ARR) هي أكثر الاستقصاءات استخداماً وارتفاع هذه النسبة بمفردها قد لا يدل على وجود فرط ألدوستيرون أولي؛ وبالتالي فإن ارتفاعها لا يؤكد التشخيص بنسبة ١٠٠٪.

ب- نقص بوتاسيوم الدم، ولكن إذا كان طبيعياً لا ينفي التشخيص.

ج- ارتفاع البوتاسيوم في البول حيث يكون مستواه أكثر من ٣٠ مل مول في اليوم على الرغم من انخفاض بوتاسيوم الدم.

د- بعد تأكيد التشخيص بوجود فرط ألدوستيرون أولي

يجب التفريق بين الغدوم وفرط التنسج بوصفه سبباً للحالة. ويُلجأ من أجل ذلك إلى إجراء التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغنطيسي علماً بأن وجود غدوم صغير قد لا يظهر بهذه الطرائق.

العلاج: يعالج الغدوم الكظري بالاستئصال الجراحي الذي ينخفض الضغط بعده في ٧٠٪ من المرضى. أما المصابون بفرط تنسج قشر كظر فيعالجون بمضاد الألدوستيرون سبيرونولاكتون (١٠٠-٤٠٠ ملغ يومياً). وله بعض الآثار الجانبية: فقد يحدث غثيان أو طفح جلدي أو تثدي، وحينئذٍ يستعمل بديلاً منه مضاد مستقبلات الألدوستيرون Eplerenone. إن حاصرات أقنية الكلسيوم والأميلورايد فعالة على نحو معتدل في ضبط الضغط، ولكنها لا تصحح فرط الألدوستيرون.

٢- فرط الألدوستيرون الثانوي:

في هذه الحالة يكون ارتفاع الألدوستيرون تالياً لارتفاع الرينين؛ وبالتالي الأنجيوتنسين-٢ الذي يحرض المنطقة الحبيبية في قشر الكظر. من الأسباب الشائعة لهذه الحالة ارتفاع الضغط المتسارع وتضيق الشريان الكلوي. هناك أسباب يكون الضغط فيها طبيعياً، ومنها قصور القلب الاحتقاني وتشمع الكبد التي يؤدي فيها ارتفاع الألدوستيرون إلى حبس الصوديوم.

ومثبطات الأنزيم المحول ACEI (مثل الكابتوبريل أو البيرنيدوبريل) ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ (مثل لوسارتان، كانديسارتان) فعالة في علاج قصور القلب الاحتقاني، ويمكن إضافة السبيرونولاكتون بجرعة ٢٥ملغ يومياً لعلاج الحالتين. هذه الوسائل العلاجية تحسن من الأعراض وتطيل معدل البقيا في قصور القلب.

٣- متلازمة ازدياد الستيروئيد المعدني الكاذب syndrome of apparent mineralocorticoid excess:

تؤدي هذه الحالة إلى متلازمة سريرية مشابهة لفرط الألدوستيرون البدئي مع انخفاض في مستويات الألدوستيرون والرينين. تنجم هذه المتلازمة عن نقص نشاط الأنزيم 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (type2) (11β-HSD2) الذي يمنع تحول الكورتيزول (الذي له خاصية الستيروئيد المعدني) إلى الكورتيزون (الذي ليس له هذه الخاصية) داخل الكلية وبالتالي حدوث حبس للصوديوم وارتفاع الضغط. هذه المتلازمة نادرة، لكن تعاطي السوس يؤدي إلى حالة مشابهة بسبب تأثيره المثبط للأنزيم 11β-HSD2.

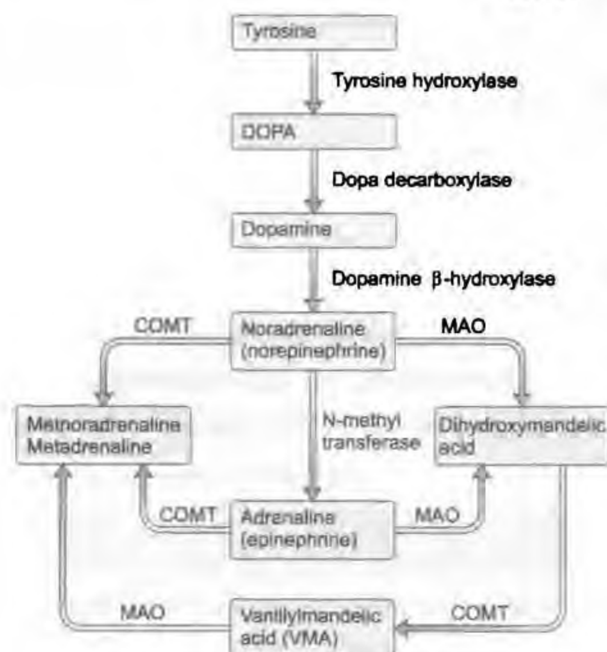
٤- نقص الألدوستيرونية:

هذه الحالة نادرة جداً باستثناء حدوثها في سياق قصور قشر الكظر الأولي (داء أديسون). من أسبابها الأخرى نقص الألدوستيرونية بنقص الرينين واضطراب تصنيع الألدوستيرون، والأدوية (مثل ACEI والهيبارين).

سابعاً- لب الكظر adrenal medulla:

ينتج لب الكظر معظم الكاتيكولامينات، بما فيها الأدرينالين (الإيبينفرين) والنور أدرينالين (نورابينفرين) إلا أن الجهاز العصبي الودي ينتج على نحو أساسي النور أدرينالين.

ومع أن تسريب الكاتيكولامينات يؤدي إلى ارتفاع الضغط، إن شأنها قليل في تنظيم ضغط الدم في الأشخاص الطبيعيين.



الشكل (٢) استقلاب الكاتيكولامينات

ورم القواتم phaeochromocytoma: هي أورام مفرزة للكاتيكولامينات تصيب لب الكظر والجهاز العصبي الودي وهي نادرة جداً (أقل من ١/ ١٠٠٠ من حالات ارتفاع الضغط). يحدث ٩٠٪ منها في لب الكظر؛ والباقي في الجهاز العصبي الودي، ويحدث بعضها في سياق (المتلازمة الغدية الورمية المتعددة) MEN2.

هذه الأورام تفرز نورأدرينالين وأدرينالين. غالباً ما تحدث الأشكال العائلية من ورم القواتم - والمرافقة لمتلازمة الأورام الغدية المتعددة - على شكل فرط تنسج لب الكظر ثنائي الجانب.

التشريح المرضي: تكون ٢٥٪ من أورام القواتم متعددة، وتكون ١٠٪ منها خبيثة: وهذه الأخيرة هي أكثر شيوعاً في الأورام خارج الكظرية.

المظاهر السريرية: قد تكون مستمرة أو نوبية متقطعة.

١- الأعراض:

● القلق ونوب الذعر والخفقان والرجفان والتعرق والصداع والتوهج والغثيان والقياء ونقص الوزن والإمساك أو الإسهال وظاهرة رينو والألم الصدري والبوال والبوال الليلي.

٢- العلامات:

● ارتفاع الضغط وتسرع القلب، واضطراب النظم وتباطؤ القلب أحياناً، وهبوط الضغط الانتصابي والتوهج أو الشحوب، والبيلة السكرية والترفع الحروري.

● علامات مضاعفات ارتفاع الضغط.

التشخيص:

● معايرة الكاتيكولامينات ومستقلباتها في البول. إن الميتانفرينات vanillylmandelic acid (VMA) هي أكثرها حساسية ونوعية في التشخيص، وينفى وجود ورم القواتم إذا كانت مستوياتها في بول ٢٤ ساعة - ولثلاث مرات - طبيعية. ويجب الانتباه إلى أن الكثير من الأدوية وتناول الفانيلا قد يؤثر في نتائج هذه التحاليل.

● ارتفاع الكاتيكولامينات في البلازما.

● ارتفاع الكروموغرانين chromogranin A في البلازما.

● اختبار التثبيط بالكلونيدين.

● التصوير المقطعي المحوسب CT scan.

● التصوير بالرنين المغنطيسي MRI.

● التخطيط الومضاني بوساطة 131I MIBG الذي يتم قبطه نوعياً من قبل الأنسجة ذات النشاط الودي، وهو إيجابي في ٩٠٪ من الحالات، ومفيد في تشخيص الحالات خارج الكظرية.

العلاج: الاستئصال الجراحي إن أمكن. ومعدل الحياة بعد الجراحة لمدة خمس سنوات ٩٥٪ في الأورام غير الخبيثة. والتحضير الدوائي قبل الجراحة وبعدها ضروري جداً، ويتضمن حصار مستقبلات ألفا وبيتا بوساطة فينوكسي بنزامين بجرعة ٢٠-٨٠ملغ يومياً في جرعات مقسمة، ثم البروبرانولول (١٢٠-٢٤٠ملغ)، إضافة إلى نقل دم كامل لتمديد حجم البلازما المتقلصة. يجب الانتباه إلى البدء بحاصرات ألفا قبل حاصرات بيتا لتجنب حدوث ارتفاع ضغط ارتكاسي. ويجب أن يقوم بالجراحة جراح متميز في علاج هذا النوع من الأورام مع مخدر خبير، كما يجب توافر دواء صوديوم نيتروبروسيد في أثناء الجراحة لاستعماله إذا حدث ارتفاع ضغط مفاجئ.

وحين عدم إمكان استئصال الورم يمكن استعمال حاصرات ألفا وبيتا على المدى الطويل.

يجب إبقاء المرضى بعد الجراحة تحت المراقبة: إذ إن ١٠٪ من الحالات يمكن أن تنكس، وتحتاج إلى استئصال جراحي آخر. ويجب معايرة الكاتيكولامينات دورياً وعلى الأقل مرّة كل سنة.

أمراض الخصيتين والجهاز التناسلي الذكري

سعد صقال

ينظم الجهاز التناسلي الذكري تميز الجنس ومظاهر الذكورة، والتغيرات الهرمونية التي ترافق البلوغ، وتكوين النطاف والإخصاب. تفرز خلايا ليديغ Leydig's cells التستوستيرون، وتنتج الخلايا الجنسية - المغذاة بخلايا سرتولي بعد الانقسام والتميز- النطاف وذلك بتأثير الموجهات (الحاثات) النخامية: الجرابية والملوتنة FSH/LH. في أثناء الحياة الجنينية يحرض التستوستيرون testosterone والديهيدروتستوسترون (DHT) dihydrotestosterone قناة وولف وذكورة الأعضاء التناسلية. وفي أثناء البلوغ يحرض التستوستيرون نمو الجسم، والمظاهر الجنسية الثانوية، وفي الكهول ينشط الرغبة الجنسية (الشبق libido) وتكوين النطاف والوظيفة الجنسية الطبيعية.

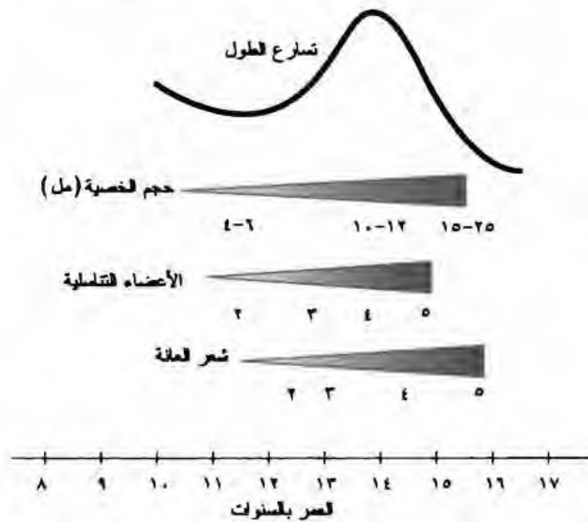
تشريح الخصيتين والتطور الجنيني:

تتطور الخصية الجنينية من الغدة التناسلية البدئية (غير المتميزة) بسلسلة وراثية يبدؤها الجين الجنسي على الكروموزوم Y (SRY: sex- related Y) الذي يحرض تميز خلايا سرتولي المحيطة بالخلايا الجنسية البدئية. أما خلايا ليديغ الجنينية فتفرز التستوستيرون الذي يدعم نمو وتطور عناصر قناة وولف إلى البربخ والأسهر، والحويصلات المنوية. ينقلب التستوستيرون إلى DHT الذي ينمي الموثة والأعضاء الجنسية الظاهرة: القضيب والإحليل، والصفن. أما نزول الخصية ضمن القناة المغبنية فتنظمه خلايا ليديغ بإفراز عامل نظير الإنسولين ٣ (INSL3) الذي يؤثر عن طريق مستقبل خاص. أما خلايا سرتولي فتفرز المادة الناهية لتكون عناصر مولر كالبوقين والرحم MIS (mullerian inhibiting substance)، والقسم الأعلى من المهبل.

البلوغ الطبيعي:

يتضمن مصطلح البلوغ نضوج الجملة التناسلية والمظاهر الجنسية الثانوية، ويتضمن أيضاً استجابة عدد من الغدد الهرمونية كالكظر وهرمون النمو استجابة منظمة.

فبداية تطور المظاهر الجنسية الثانوية تنشأ من ظاهرة "البلوغ الكظري" بين ٦-٨ سنوات من العمر حين يبدأ الكظر بإفراز الإندروجينات من الطبقة الشبكية zona.reticularis التي تعد مصدراً أساسياً لإفراز DHEA (ديهيدروايبيندروستيرون)، ثم يأتي التطور الأكبر والأسرع بتفعيل المحور الوطائي- النخامي وإفراز الهرمون المطلق للحاثات النخامية gonadotropin- releasing hormone (GnRH) من الوطاء بآليات ما تزال غامضة إلى حد ما ولكن القرائن الحديثة تشير إلى اشتراك GPR54 واللبتين في ذلك.



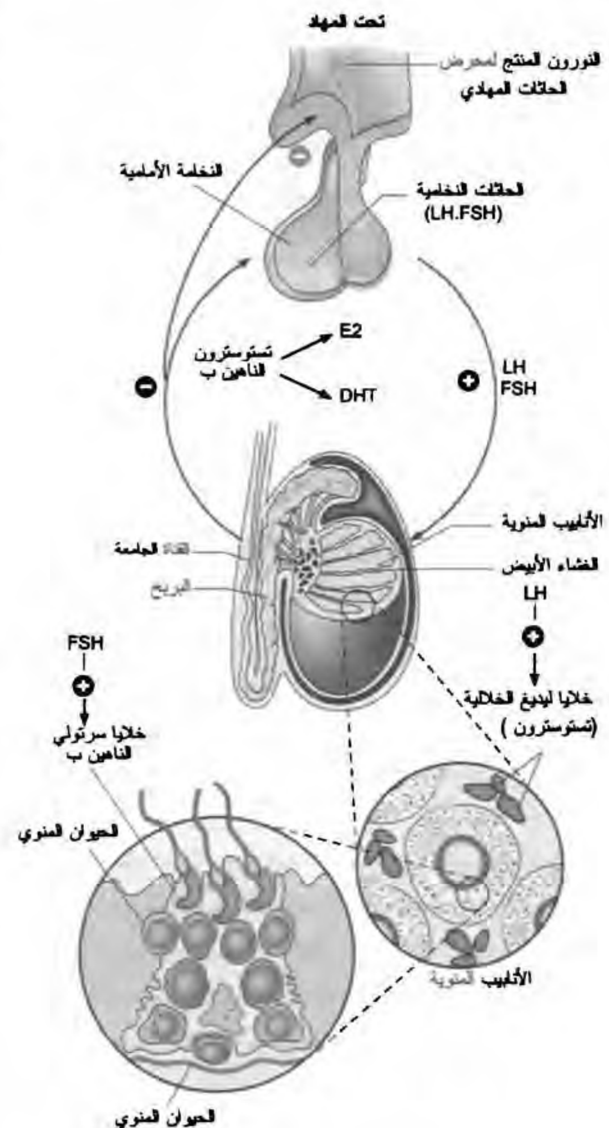
الشكل (١) تغيرات البلوغ في الذكور
تقسم عناصر النضوج الحنسي في الأعضاء التناسلية وشعر العانة إلى ٥ مراحل

تتميز المراحل الأولى للبلوغ بازدياد LH، FSH ليلاً، ويظهر زيادة حجم الخصيتين نتيجة ازدياد حجم الأنابيب المنوية، ومن ثم يؤدي ازدياد التستوستيرون إلى عمق الصوت وزيادة العضلات، كما أن انقلابه إلى DHT يؤدي إلى نمو الأعضاء التناسلية الظاهرة وشعر العانة، والموثة، وشعر الوجه، ويظهر ذلك كله عندما يكون حجم الخصيتين تقريباً ١٠-١٢مل. أما هرمون النمو فيتحرض جزئياً بازدياد الهرمونات التناسلية، ويزيد العامل نظير الإنسولين الأول insulin-like growth factor (IGF_1) الذي يدعم نمو طول العظام، ومع تزايد الهرمونات التناسلية ولاسيما الإستراديول أخيراً يغلق مشاش العظام فيتوقف نمو العظام طولاً.

تنظيم وظيفة الخصية، والمحور الوطائي النخامي الخصوي في الرجل:

ينظم الهرمون المطلق الوطائي GnRH إنتاج الحاثات

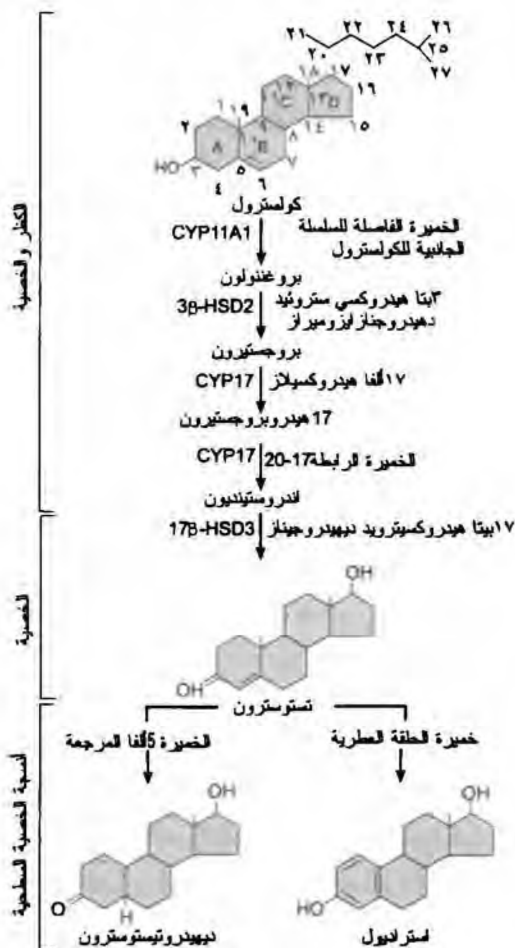
النخامية (FSH/LH) من النخامى، وهو يتحرر بنبضات مميزة كل ساعتين تقريباً، مما يؤدي إلى نبضات مماثلة في الحاثات النخامية. وتؤدي هذه النبضات إلى تغيرات مستوى التستوستيرون والحاثة اللوتينية في الشخص نفسه. يؤثر LH في خلايا ليديغ لتكوين التستوستيرون الذي يؤدي إلى تلقيم راجع سلبي negative feedback على إفراز الوطاء والنخامى. أما الحاثة الجرابية FSH فتنظم تكوين المني في خلايا سرتولي التي تفرز الإنهيبين ب inhibin B الذي يؤدي إلى تلقيم راجع سلبي على إفراز الحاثة الجرابية FSH في النخامى.



الشكل (٢) تنظيم وظيفة الخصية

خلية ليديغ: تكوين الهرمونات الذكرية (الإندروجينات): ترتبط الحاثة اللوتينية بمستقبلها ليفعل البروتين المنظم للستروئيد steroid acute regulatory protein (STAR) مع إنزيمات متعلقة بتكوين الستروئيدات الذكرية. هناك بعض الحالات التي يلاحظ فيها طفرة في مستقبل الحاثة اللوتينية تؤدي إلى عدم تكون خلية ليديغ أو نقص تنسجها، مما يبين أهمية هذا المسار الاستقلابي في تكون وظيفة خلية ليديغ.

نقل التستوستيرون واستقلابه: يتكون ٩٥٪ من التستوستيرون في الذكور في الخصية. وأما تحول الأندروستينديون androstenedione في المحيط أو تكون بعض التستوستيرون في الكظر فلا يزيد على ٠,٥ ملغ/باليوم. وبالمقابل ينجم معظم الديهيدروتستوستيرون عن تحول التستوستيرون في المحيط ما عدا قسم ضئيل جداً يفرز مباشرة من الخصية. ومعظم الإستراديول المكون يومياً في



الشكل (٣) تكوين (تخليق) الهرمونات الذكرية واستقلابها

الرجال مشتق من إضافة الحلقة العطرية في المحيط للتستوسترون والأندروستينديون.

يرتبط التستوستيرون في الدوران ببروتينين الغلوبولين الرابط للهرمونات التناسلية sex hormone- binding (SHBG) globulin والألبومين، ويبقى قسم ضئيل حراً ٥,٠-٣٪ فقط. وهذا القسم الحر هو الفعال حيوياً كما تدل المعلومات الحالية. ينقص SHBG بتأثير الهرمونات الذكرية والبدانة والإنسولين وفي المتلازمة الكلائية، وبالعكس فهو يزداد بتأثير الهرمونات المؤنثة وفرط نشاط الدرق وحالات الالتهاب المزمن والعمر.

يستقلب التستوستيرون في الكبد، وبعضه في الأنسجة المحيطية ولاسيما الموثة والجلد. في الكبد تقوم الإنزيمات المرجعة بتحويله إلى أندروستيرون وايتيوكولانولون وديهيدروتستوستيرون، و٣ ألفا أندروستيرين دايول، وترتبط هذه المركبات بعدها بحمض الغلوكورونيك أو حمض الكبريت لإطراحها في الكلية.

آلية عمل الهرمونات الذكرية:

يشبه مستقبل الهرمونات الذكرية مستقبلات الستروئيدات الأخرى، ويتوضع برنامجه على جين في الذراع الطويلة لكروموزوم X، وعندما يرتبط الهرمون بالمستقبل ينتقل إلى النواة ليلتصق بالـ DNA أو عناصر مكونة للبروتينات.

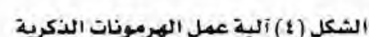
الأنابيب المنوية وتكوين النطاف: الأنابيب المنوية أنابيب مغلقة ملتوية تنتهي بسرة الخصية بشبكة من الأنابيب الأوسع التي تنتهي في البربخ، وتكون ثلثي حجم الخصية. تتكون جدرانها من خلايا سرتولي المقابلة لخلايا عضلانية myoid cell حول الأنابيب، وهناك مواصل محكمة tight junctions بين خلايا سرتولي تشكل حاجزاً بين الخصية والدم.

تشكل الخلايا الجنسية معظم ظهارة الأنبوب المنوي (٦٠٪) انغماساً وثيقاً بالامتدادات السيتوبلازمية لخلايا سرتولي التي تقوم بوظيفة "الخلية المغذية". تتطور الخلايا الجنسية خلال مراحل مميزة من انقسامات متعددة، ثم تتحرر من خلايا سرتولي كنطفة ناضجة وتستغرق هذه المرحلة بكاملها ٧٤ يوماً تقريباً. وتنقل النطاف إلى القنوات الجامعة المحيطة بالأنابيب بوساطة الحركات شبه الحوية للخلايا العضلانية، وتقضي النطاف ٢١ يوماً إضافية في البربخ حيث تزداد نضجاً وقدرة، وتنتج الخصية ما يقارب ١٠٠ مليون نطفة يومياً.

هناك بعض الطفرات التي تحصل عفوياً في جين FSH ومستقبله تدل على أهمية هذه الحاثة ومستقبلها في وظيفة تكوين النطاف، والرجال المصابون بهذه الطفرات تظهر لديهم درجات متباينة من اضطراب تكوين النطاف لإصابة وظيفة خلايا سرتولي. وعند تخرب خلايا سرتولي (بالأشعة مثلاً) ينقص إفراز الإنهيبين ب (inhibin B) فيزداد إفراز FSH على نحو انتقائي.

العقم في الرجل: ازدادت احتمالات معالجة العقم في الذكور في السنوات الأخيرة، فقصور الخصيتين الثانوي سهل المعالجة بالهرمون المطلق الوطائي GnRH بشكل نبضات أو بالحاثات النخامية. وأدت الطرق المخبرية إلى احتمالات نجاح العلاج في القصور الأولي أو أمراض انتقال النطاف، ويعتمد اختيار العلاج على درجة تركيز النطاف وحركتها.

وهكذا يعالج الذكر الذي ينقص فيه عدد النطاف نقصاً قليلاً مع حركة عادية أو مقبولة بالإلقاح ضمن الرحم intrauterine insemination مباشرة وحده أو مع معالجة المرأة بالكلوميفين أو الحاثات النخامية، وإن لم ينجح ذلك يجرى الإخصاب في الأنبوب in-vitro fertilization (IVF) أو حقن النطاف في السيتوبلازما intracytoplasmic sperm injection (ICSI)، أما المصابون بنقص شديد (عدد النطاف أقل من ١٠مليون أو الحركة أقل من ١٠٪) فيجرى لهم الزرع والـ ICSI؛ أو التبرع بالنطاف في البلاد التي تسمح تشريعاتها بذلك.



الشكل (٤) آلية عمل الهرمونات الذكرية

تقييم وظيفة الجهاز التناسلي الذكري سريرياً ومخبرياً: القصة والفحص السريري:

تشمل القصة مراحل التطور المعتادة كالبلوغ وطفرة النمو وما يعود تأثيره إلى الهرمونات الذكرية: كالانتصاب الصباحي وتكرار الأفكار الجنسية أو شدتها؛ والاستمناء؛ أو الجماع؛ ونقص الشهوة وتواتر الجماع في الرجال، ولو أن الشباب قد يحتفظون بالقدرة على الانتصاب أكثر عند الإثارة بالنظر، وعموماً تنقص الطاقة الحيوية والقدرة على أداء الأعمال العضلية ويضطرب النوم والمزاج وتزداد سرعة الانفعال بسبب تغير وظائف لوطاء.

ويتناول الفحص الفيزيائي المظاهر الجنسية الثانوية كنمو الشعر ونمو الثدي وحجم الخصيتين والموثة ونسبة الطول والجسم، ونسبة الطول في القصور الجنسي هي ازدياد الباع (طول الذراعين) ٢سم عن طول الجسم مما يوحي بأن نقص الهرمونات الذكرية حصل قبل انغلاق المشاش والبلوغ. ولا يظهر نقص نمو الشعر في الوجه والإبط والصدر والعانة إلا في الحالات الشديدة ولاسيما إن طالت. ويقاس حجم الخصية بمقياس "بريدر" للخصية، وطولها عادة ٣,٥-٥,٥ مما يعادل ١٢-٢٥مل حجماً، ولا يتأثر ذلك عادة بتقدم العمر ولو أن قوامها قد ينقص قليلاً. ويُبحث عن دوالي الخصية والمريض واقف، وتُرى عادة في الطرف الأيسر لانصباب الأوردة المنوية في الوريد الكلوي الأيسر. وتُرى الخصية ضامرة في متلازمة كلاينفلتر بحجم يقل عن ١-٢مل، وكذلك في نقص حاثات النخامى يكون حجم الخصيتين مشعراً جيداً لدرجة القصور واحتمال الاستجابة للعلاج. وتنقص كتلة وكثافة العظم والعضلات.

قياس المنبهات (الحاثات) النخامية والإنهيبين: تقاس الحاثة الجرابية واللوتينية (FSH، LH) بإحدى الطرق الحساسة منها: طريقة القياس المناعي الإشعاعي immunoradiometric وطريقة اللمعان الكيميائي chemiluminescence.

عندما ينقص التستوستيرون في الرجال يميز عيار LH بين القصور الأولي (LH مرتفع) والقصور الثانوي (LH منخفض أو طبيعي على نحو غير موافق). ولما كانت نبضات LH تتغير كل ساعة إلى ثلاث ساعات على نحو طبيعي: فمن المفضل أن يُجمع عدد من النماذج للفحص عند عدم وضوح التشخيص. أما FSH فعمره في الدم أطول ولذا لا تتغير مقاديره بسرعة ويدل ازدياده على تخرب الأنابيب المنوية الذي يترافق ونقص مستوى الإنهيبين ب Inhibin B المفرز من خلايا سرتولي والذي يقاس بطريقة مناعية.

اختبار التحريض بالهرمون المطلق الوطائي (GnRH): يفحص LH وFSH في البداية ثم بعد ٣٠ دقيقة و٦٠ دقيقة من حقن ١٠٠ميكروغرام من GnRH وريدياً. وتعد الاستجابة مقبولة إن تضاعف مستوى LH، أو ازداد FSH ٥٠٪، وفي مرحلة ما قبل البلوغ أو القصور الشديد لا يستجيب الجسم بجرعة واحدة ويحتاج إلى التهيئة والتحريض المديد.

عيار التستوستيرون:

عيار التستوستيرون يقصد به عيار كل مكوناته: الحر والمرتبط، وهو عادة أخفض في المساء وفي الأمراض الحادة، ويراوح في الشباب الأصحاء بين ٣٠٠-١٠٠٠نانو غرام/دل.

اختبار التحريض بموجهات الأقناد المشيمائية HCG:

تحقن حقنة واحدة ١٥٠٠-٤٠٠٠ وحدة من HCG بالعضل ويقاس التستوستيرون عند البداية، وبعد ٢٤ و٤٨ و٧٢ و١٢٠ ساعة من الحقنة. والاستجابة المقبولة هي تضاعف مستوى التستوستيرون في الرجال. أما في الصبيان قبل البلوغ فيعد ازدياد التستوستيرون فوق ١٥٠نانوغرام/دل دليلاً على وجود النسيج الخصوي، ويدل عدم الاستجابة على غياب الخصية أو تأذي وظيفة خلية ليديغ. وكذلك يمكن استعمال قياس MIS الذي يفرز من خلايا سرتولي لبيان وجود الخصيتين أو غيابهما في الأطفال المصابين بالخصية الهاجرة.

تحليل السائل المنوي: يعد أهم تحليل لتقييم العقم عند الذكر. يجمع النموذج بالتحريض الذاتي بعد فترة انقطاع عن الجماع ٢-٣ أيام. وينبغي فحص السائل خلال ٣٠-٦٠ دقيقة من الجمع على الأكثر. يراوح حجم السائل الطبيعي بين ٢ و٦ مل ويحوي أكثر من ٢٠ مليون نطفة/مل: مع حركة طبيعية في أكثر من ٥٠٪ منها وأشكال طبيعية أيضاً في أكثر من ٧٥٪ منها. ومع ذلك يكون بعض الرجال مخصبين مع نقص العدد. وهناك عدد من الاختبارات لوظائف النطاف التي تقوم بها بعض المختبرات المختصة ولو أن هذه الاختبارات لا تضيف الكثير إلى احتمالات المعالجة.

خزعة الخصية: تفيد في تقصي بعض المرضى المصابين بنقص النطاف أو غيابها في التشخيص وتحديد احتمالات العلاج. وتكون باستعمال رشافة إبرة رفيعة بتخدير موضعي وإرسال الرشافة إلى التحليل الخلوي. كما يمكن القيام بأخذ خزعة مفتوحة بتخدير موضعي أو عام عندما يحتاج إلى نسيج أكبر. وحين تكون الخزعة طبيعية في رجل غابت النطاف من سائله المنوي مع مستوى FSH طبيعي فإن ذلك يدل على انسداد القناة المنوية التي يمكن إصلاحها جراحياً. وكذلك تستعمل الخزعة لارتشاف النطاف وتهيئتها للحقن

ضمن البويضة ICSI، أو لتصنيف بعض الأمراض كنقص تكوين النطاف أو توقف نمو الخلايا الجنسية المنتشة (عادة عند مستوى الخلية البدئية)، أو متلازمة خلايا سرتولي فقط (غياب الخلايا التناسلية) أو تنكس الأنابيب (تصلب الأنابيب مع غياب العناصر الخلوية).

أمراض البلوغ:

١- البلوغ المبكر:

يُسمى البلوغ مبكراً عند الصبيان عندما يحدث قبل سن التاسعة. يعني التَبكُّر المماثلُ للجنْس البلوغ المبكر المتوافق مع الشكل الجنسي الظاهري، ويشمل تطور شعر الوجه والقضيب، وقد يكون ذلك ناجماً عن تأثير المنبهات النخامية (الحاثات) أو مستقلاً عنها بسبب ازدياد الهرمونات الذكرية من مصدر آخر. أما التَبكُّر المُغاير للجنْس فيعني البلوغ المبكر مع ظهور علامات تأثير الإستروجين في الصبيان كنمو الثدي.

أ- البلوغ المبكر المعتمد على المنبهات النخامية: يسمى البلوغ المبكر المركزي، وهو أقل حدوثاً في الصبيان من البنات. ويحصل بسبب آفة عصبية مركزية مثل الورم العابي hamartoma المهادي، ويجري عادة تصوير الرأس بالمرنان لنفي وجود كتلة أو خمج أو آفة التهابية.

ب- البلوغ المبكر المستقل عن المنبهات النخامية: تزداد الهرمونات الذكرية من مصدر آخر غير النخامى وتنقص الحاثات النخامية وينجم هذا عن **مجموعة من الأمراض:** متلازمة فرط الكظر الولادي، وأورام الخصية والكظر والمبيض المنتجة للهرمونات الجنسية، واستعمال الهرمونات النخامية الخارجي.

جـ- البلوغ المبكر العائلي المنحصر بالذكور: يورث على نحو سائد ناجم عن طفرة تؤدي إلى تفعيل إفراز التستوستيرون، فتبدو مظاهر الذكورة المبكرة في الصبيان ويتسارع النمو في أوائل الطفولة مع تسارع العمر العظمي الذي يتلوه انغلاق المشاش الباكر ونقص الطول النهائي. وتستعمل للعلاج مثبطات تكوين التستوستيرون (كتوكونازول)، وحاصرات مستقبل الهرمونات الذكرية (فلوتاميد flutamide) وحاصرات الأروماتاز (أناسترازول anastrazole).

د- متلازمة ماكيون- أُلبرايت McCune- Albright: مرض سببه طفرة صبغية جسدية تؤدي إلى تحريض تكوين التستوستيرون وتثبيط LH والبلوغ المبكر. المعالجة شبيهة بمعالجة المتلازمة السابقة.

هـ- البلوغ المبكر المغاير للجنس: ينمو الثديان في الصبيان بسبب ازدياد إنزيم الأروماتاز العائلي، أو بسبب أورام مفرزة للإستروجين في الكظر، أو ورم خلايا سرتولي، أو تدخين الماريهوانا، أو استعمال الهرمونات الجنسية الخارجي.

مقاربة مريض البلوغ المبكر: بعد التأكد من علامات البلوغ يقاس مستوى FSH، LH والتستوستيرون، فإن كانت مرتفعة يُبحث بالاستجواب والفحص السريري عن آفة عصبية مركزية؛ مع الاستعانة بتصوير الدماغ بالمرنان، فإن لم يثبت شيئ فهو بلوغ مبكر مجهول السبب idiopathic. أما إن كان التستوستيرون مرتفعاً وLH منخفضاً فالبلوغ المبكر مستقل عن المنبهات، وهنا يجب البحث عن وجود ورم كظري ويفيد حينئذ التصوير المقطعي المحوسب CT للكظرين، كما يجب فحص الخصيتين بالأمواج فوق الصوتية لنفي وجود ورم خلايا ليديغ.

علاج البلوغ المبكر: يعالج السبب حين يعرف (آفة الجملة العصبية المركزية أو ورم الخصية)، أما في الحالات مجهولة السبب فيستعمل GnRH مديد التأثير لتثبيط المنبهات وإنقاص التستوستيرون وإيقاف تغيرات البلوغ المبكر وإيقاف تسارع نمو العظم، ومنع انغلاق المشاش المبكر من دون حصول ترقق العظام. وتفيد المعالجة في الوصول إلى الطول الأنسب إن ابتدأ العلاج قبل عمر السنة السادسة، ويعود البلوغ إلى الظهور بعد إيقاف العلاج، وفي كل الأحوال يجب شرح طريقة العلاج للأهل.

أما الأطفال الذين يكون لديهم بلوغ مبكر مستقل عن المنبهات فتستعمل مثبطات الهرمونات الذكرية مثل كتوكونازول، وكذلك فإن العلاج الطويل الأمد بالسبيرونولاكتون (مضاد للاندروجين) والتستولاكتون (ناهٍ للأروماتاز) والكتوكونازول قد ادى إلى النمو الطبيعي للطول والعظم.

٢- تأخر البلوغ:

يعد البلوغ متأخراً في الصبيان إن لم يحدث حتى سن الرابعة عشرة، وهو أكثر انتشاراً في الصبيان من البنات. وهناك **أربعة أنواع:**

أ- تأخر النمو والبلوغ البنيوي (٦٠٪ من الحالات).

ب- قصور حاثات النخامى الناجم عن مرض جهازي أو سوء تغذية (٢٠٪ من الحالات).

ج- قصور حاثات النخامى الناجم عن آفات وراثية أو مكتسبة في المنطقة الوطائية النخامية (١٠٪ من الحالات).

د- قصور الأقناد البدئي مع فرط الحاثات النخامية (١٥٪ من الحالات).

هـ- مقاومة الهرمونات المذكرة.

أسباب البلوغ الباكر أو المتأخر في الصبيان

١- البلوغ المبكر:

أ- ناجم عن الموجهات (الحاثات) النخامية:

(١)- أولي.

(٢)- همارتوما مهادية أو آفة مشابهة.

(٣)- ورم عصبي مركزي أو التهاب.

ب- مستقل عن الموجهات النخامية:

(١)- فرط تصنيع الكظر الولادي.

(٢)- ورم مفرز للموجهات المشيمية.

(٣)- متلازمة ماكيون - البرايت.

(٤)- طفرة مفعلة لمستقبل الموجهة (الحاثة) اللوتئينية.

(٥)- استعمال الهرمونات المذكرة.

٢- تأخر البلوغ:

أ- تأخر النمو والبلوغ البنيوي.

ب - أمراض جهازية:

(١)- مرض مزمن.

(٢)- سوء التغذية.

(٣)- القهم العصبي.

ج- أورام الجملة العصبية المركزية وعلاجها (الأشعة والجراحة).

د- فشل البلوغ من آفات مهادية - نخامية. (نقص الموجهات).

(١)- أمراض ولادية:

- متلازمات مهادية (بريدر- ويللي).
- نقص الموجهة النخامية التناسلية الأولي.
- متلازمة كالمان.
- طفرات مستقبل محررة الموجهة النخامية التناسلية.
- نقص تصنع الكظر الولادي.
- طفرة PROP ١ وطفرات أخرى تؤثر على نمو النخامى أو وظيفتها.

(٢)- أمراض مكتسبة:

- أورام النخامى.
- فرط البرولاكتين.
- الأسباب الأولية القندية لفشل البلوغ (مع ارتفاع الموجهات).
  - متلازمة كلاينفلتر.
  - عدم هجرة الخصيتين.
  - التهاب الخصية.
  - العلاج الكيميائي أو الأشعة.

هـ- مقاومة الهرمونات المذكرة.

الجدول (١) أسباب البلوغ الباكر أو المتأخر في الصبيان

ويلاحظ أن قصور حاثات النخامى الوظيفي أكثر حدوثاً في البنات، كما يبدو أن الحالات الدائمة من القصور التناسلي تحدث عامة في ٢٥٪ من الصبيان مع تأخر البلوغ.

مقاربة المريض بتأخر البلوغ: ينبغي التدقيق في كل قصة لمرض جهازي، واضطراب الشهية، والتمرين المفرط، والمشاكل الاجتماعية، والنفسية، أو نماذج نمو غير طبيعية. وهؤلاء الصبيان يكون لديهم عدم نضج اجتماعي أو عاطفي مقارنة بأقرانهم مما قد يسبب لهم القلق.

يشمل الفحص الفيزيائي فحص الطول والباع (طول الذراعين) والوزن والساحة البصرية، والمظاهر الجنسية الثانوية كنمو الشعر وحجم الخصيتين وحجم القضيب واحمرار الصفن أو رقته. وحين يكون حجم الخصية أكثر من ٢,٥سم فذلك يعني أن الطفل ابتدأ في البلوغ، والعنصر الأساسي هو تشخيص التأخر البنيوي الذي يمكن تطوره طبيعياً فيما بعد. من مظاهر التأخر البنيوي وجود قصة عائلية، أو تأخر العمر العظمي وقصر القامة.

أمراض المحور التناسلي الذكري في الكهول:

قصور الأقناد مع نقص المنبهات النخامية:

لما كانت FSH، LH تقوم بعملها بصفة هرمونات مغذية ومنمية للخصية فإن كل اضطراب فيها يؤدي إلى قصور ثانوي يتميز بنقص التستوستيرون مع نقص FSH، LH. وفي الحالات الشديدة لا يحصل البلوغ وتبقى الطفولة الجنسية، ويشاهد أحياناً الإحليل التحتي أو عدم نزول الخصيتين. وأما الحالات الجزئية من نقص الحاثات فيحدث فيها تأخر التطور الجنسي أو توقفه.

يقسم قصور الحاثات النخامية إلى ولادي ومكتسب. تشمل الأمراض الولادية نقص الهرمون المطلق الوطائي GnRH، وأما المكتسبة فهي أكثر شيوعاً وتنجم عن آفات السرج التركي الورمية أو الارتشاحية في الوطاء النخامي.

١- الأمراض الولادية المترافقة ونقص المنبهات النخامية:

معظمها مجهولة السبب، ومنها قصور الأقناد العائلي مع نقص المنبهات الذي ينتقل على الصبغي X، وتحدث لدى بعضهم أيضاً طفرات في جينات تنتقل بعد ذلك وراثياً.

متلازمة "كالمان" .Kallmann syn تنتقل بالصبغي X وتنجم عن طفرة في الجين Kal1 الذي يرمز encode اصطناع الـ "أنوسمين" anosmin (الشمين) وهو البروتين المسؤول عن هجرة عصبونات البصلة الشمية وعصبونات GnRH، ولذا يكون هؤلاء الأشخاص مصابين بنقص GnRH ونقص الشم أو انعدامه مع آفات كلوية وعصبية. ويمكن إعادة إفراز المنبهات والإخصاب بحقن GnRH بشكل نبضي أو بتعويض الحاثات .

وهناك طفرات في الجين FGFR1 تسبب نوعاً من قصور الأقناد ينقل بشكل سائد جسدي مع نقص الحاثات، ويشبه تناذر كالمان من الناحية السريرية.

٢- أمراض نقص المنبهات المكتسب:

أ- المرض الشديد: الكرب وسوء التغذية والتمارين الشاقة هي أسباب عكوسة لنقص المنبهات، وقد وصفت جيداً في النساء، أما الرجال فلديهم مظاهر مشابهة ولكنها أقل حدة، فمعظم الرياضيين الذكور لديهم حاثات وهرمونات جنسية طبيعية بالرغم من نقص الشحوم في الجسم وشدة التمرين.

ينقص مستوى التستوستيرون في أول المرض الحاد ويزداد حين النقاهة مترافقاً وشدة المرض، وقد تعود الآلية إلى تأثير السيتوكينات أو الغلوكوكورتيكوئيدات. وترافق الكرب والتوتر أعراض التعب والآلام العضلية واضطراب الوزن والحرارة والنوم والمزاج ونقص الرغبة الجنسية الناجمة عن اضطراب وظيفة الوطاء وفرط البرولاكتين في ٤٠-٧٠٪من الحالات، وإذا غلبت مظاهر الألم المزمن مع وجود نقص التستوستيرون أدى ذلك إلى متلازمة الالتهاب الليفي العضلي fibromyalgia التي تشخص بنقاط الضغط الوصفية في أكثر الحالات.

ينقص التستوستيرون في الأمراض المزمنة كمرض نقص المناعة المكتسب بالفيروس HIV، وقصور الكلية المزمن وقصور الرئة المزمن والسرطان وتناول الستروئيدات العلاجي. ويترافق ذلك عادة وضمور العضلات والدنف، وسوء نوعية الحياة، وسوء إنذار المرض، وهناك اهتمام كبير حالياً لمحاولة عكس آثار نقص الهرمونات المذكرة وضمور العضلات المرافق للمرض المزمن .

يترافق استعمال المورفينات لتخفيف الألم في السرطان ونقص التستوستيرون وLH حسب الجرعة المتناولة، ويبدو أن المورفين يثبط إفراز GnRH، كما أن الأشخاص الذين يستعملون الماريهوانا بكثرة ينقص لديهم التستوستيرون والنطاف لنقص GnRH.

ب- البدانة: ينقص البروتين الحامل للهرمونات التناسلية SHBG مع البدانة، مما ينقص مقدار التستروسترون ولو أن التستوستيرون "الحر" يبقى عادة في المستوى الطبيعي. أما الإستراديول فيزداد في البدانة لزيادة تحول التستوستيرون إلى إستراديول في النسج الدهنية. وينقص الإستراديول مع نقص الوزن كما يزداد التستوستيرون.

جـ- فرط البرولاكتين: يؤدي إلى نقص الحاثات عن طريق

تثبيط الهرمون المطلق الوطائي GnRH مباشرة أو عن طريق الدوبامين. وقد يؤدي ورم مفرز للبرولاكتين إلى تخريب الخلايا النخامية المفرزة للمنبهات تخريباً مباشراً بضغط السويقة النخامية. ويعكس العلاج بشادات (ناهضات) agonist الدوبامين قصور الحاثات: مع تأخر الاستجابة أحياناً.

د- آفات السرج التركي: تؤثر الآفات الورمية أو غير الورمية في منطقة الوطاء أو النخامى على نحو مباشر أو غير مباشر في وظيفة الحاثات. وتؤلف أورام النخامى أكبر قسم من الآفات الورمية وإذا امتدت إلى فوق السرج التركي أثرت في إفراز الهرمون المطلق الوطائي GnRH وزادت إفراز البرولاكتين.

هـ- فرط حديد الجسم hemochromatosis: تتأثر النخامى والخصية من فرط الحديد في الجسم، وتكون إصابة النخامى أوضح وتترافق وتصبغ الجلد الوصفي وضخامة الكبد والداء السكري والتهاب المفاصل واضطراب النقل القلبي والقصور التناسلي.

الأسباب الخصوية لقصور الغدد التناسلية:

تشمل أسباب خلل وظيفة الخصيتين متلازمة كلاينفلتر، وهجرة الخصيتين غير المعالجة، والمعالجة الكيميائية للسرطان، والمعالجة الشعاعية للخصيتين، والرضوض والانفتال، والتهاب الخصيتين، وقد تكون هذه الأمراض مترافقة ونقص تكوين النطاف أو الهرمونات أو الاثنين معاً.

١- متلازمة كلاينفلتر: أكثر الأمراض الوراثية المترافقة وخلل وظيفة الخصية والعقم، تحدث في ١/ ١٠٠٠ من كل مولود ذكر. غياب النطاف هو القاعدة العامة في الرجال ذوي التكوين الكروموزومي 47XXY. وتبين خزعة الخصية تصلب الأنابيب وغياب النطاف، أما خلايا ليديغ فعددها طبيعي مع نقص وظيفتها. إفراز التستوستيرون ناقص والإستراديول مزداد: مع حصول ضخامة الثدي: ونقص مظاهر الذكورة، وازدياد خطر سرطان الثدي، ولذا ينصح بتصوير الثدي الدوري للمراقبة.

٢- اختفاء الخصية: يحدث حين عدم نزول الخصية التام من البطن إلى الصفن، ويلاحظ في ٣٪ من المولودين وفي٣٠٪ من الخدج عدم نزول إحدى الخصيتين حين الولادة، ولكنها تنزل خلال عدة أسابيع وفي الشهر التاسع تكون النسبة أقل من ١٪. يترافق اختفاء الخصية وازدياد خطر السرطان أو العقم.

آفات الخصية المكتسبة:

أ- التهاب الخصية الفيروسي: يحصل نتيجة التهاب بفيروس النكاف أو إيكوفيروس، أو التهاب السحايا اللمفاوي، أو مجموعة (ب اربوفيروس). إذا حدث النكاف في الكبار يصاب ربع المرضى بالتهاب الخصية الذي يكون وحيد الطرف في ثلثي المصابين ومزدوجاً في الباقي. ويحدث عادة بعد عدة أيام من التهاب الغدة النكفية وقد يسبقه نادراً. وتعود الخصية إلى الحجم والوظيفة الطبيعية أحياناً أو تضمر في حالات أخرى. وأما عدد النطاف فيصبح طبيعياً في ثلث الرجال المصابين بالتهاب مزدوج في الخصيتين وفي ثلاثة أرباع الرجال المصابين بطرف واحد.

ب- الرضوض: وتتضمن انفتال الخصية الذي يؤدي إلى ضمورها الثانوي، ومكان الخصيتين الظاهر في الصفن يجعلهما معرضتين للإصابات الحرارية والرض الفيزيائي ولاسيما في المهن الخطرة.

ج- الأذى الشعاعي: يحدث حين تعرض الخصيتين الحساستين جداً للأشعة إلى أكثر من ٢٠ راد فيزداد مستوى LH.FSH وتتأذى الخلايا النطفية البدئية. وحين التعرض لأكثر من ٨٠ راد تنقص النطاف أو تغيب، وقد يختفي النسيج الجنسي كاملاً . وعلى الرغم من أن تأثر إفراز الهرمونات الذكرية الدائم نادر الحدوث: فإن الصبيان الذين عولجوا بالأشعة المباشرة على الخصيتين في أثناء معالجة الابيضاض الحاد اللمفاوي ينقص لديهم التستوستيرون بوضوح. وهؤلاء الصبيان ينبغي أن تحفظ نطافهم ببنك النطاف قبل المعالجة الشعاعية أو الكيميائية.

د- الأدوية: تؤثر في وظيفة الخصية بآليات متعددة منها تثبيط تكوين التستوستيرون (كتوكونازول)، وحصار عمل الهرمونات المذكرة (سبيرونولاكتون) وازدياد الإستروجين (ماريهوانا)، أو تثبيط مباشر لتكوين النطاف (العلاج الكيميائي) فالعلاج الكيميائي للابيضاض الحاد وداء هودجكن وسرطان الخصية وسواها يحدث العقم، ويخرب وظيفة خلايا ليديغ. وتتعلق درجة نقص الوظيفة التناسلية بالعامل الكيميائي وجرعته وطول مدة العلاج. ويعد السيكلوفوسفاميد وبروكاربازين من أكثر العناصر أثراً في الخلايا الجنسية الأولية، و٩٠٪ من مرضى هودجكن الذين يعالجون بالعلاج الكيميائي يصابون بفقد النطاف أو نقصها، ولذا ينصح الآن باستعمال البرامج الأحدث التي تتجنب هذه العناصر مثل خطة ABVD التي تعد أقل سمية.

هـ- الكحول: ينقص التستوستيرون عند مدمني الكحول

بغض النظر عن سوء التغذية أو إصابة الكبد المرافقة، وكذلك ينقص التستوستيرون ويزداد الإستراديول في المرضى الذين يتناولون الديجتال.

و- العناصر الكيميائية الصناعية: قد تؤثر في الخصيتين في صناعة مبيدات الديدان المدورة (المسودات) والكادميوم والرصاص. ويلاحظ في بعض المجموعات البشرية تناقص كثافة النطاف ٤٠٪ خلال الخمسين سنة الأخيرة نتيجة وجود الإستروجين ومضادات الإندروجين في البيئة.

ز- الأمراض الجهازية: تترافق واضطراب وظيفة الخصية مع تثبيط الحاثات النخامية، ففي تشمع الكبد تضمر الخصية ويضخم الثدي في نصف الرجال المصابين.

وفي قصور الكلية المزمن ينقص تكون الهرمونات المذكرة والنطاف وتزداد الحاثات النخامية مع نقص إطراحها عن طريق الكلية. وربع هؤلاء الرجال لديهم أيضاً فرط برولاكتين الدم، ويتحسن بعضهم بغسيل الكلية الفعال بطريقة جيدة.

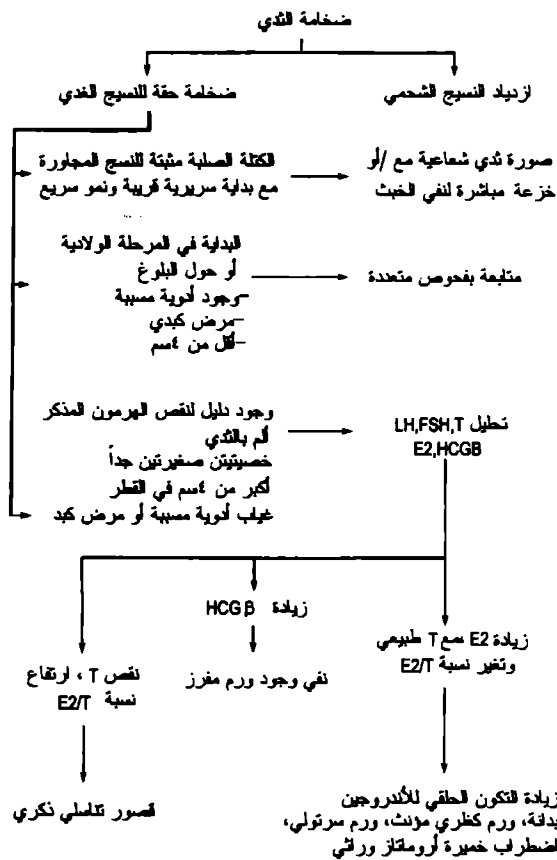
ويلاحظ ضمور الخصية في ثلث الرجال المصابين بفقر الدم المنجلي، وينقص عدد النطاف بعد كل حمى من دون تغير إنتاج التستوستيرون. ويترافق العقم في المصابين بالداء الزلاقي ومقاومة هرمونات الذكورة فيرتفع التستوستيرون وLH معاً.

ح- الأمراض العصبية: تكون الخصيتان صغيرتين في الضمور العضلي التشنجي مع نقص تكون النطاف ووظيفة خلايا ليديغ. وآفات النخاع التي تؤدي إلى شلل نصفي تنقص التستوستيرون والنطاف؛ ولو أن وظيفة الانتصاب والقذف تبقى لدى بعضهم.

ط- متلازمات مقاومة الهرمونات الذكرية: تؤدي بعض الطفرات في مستقبل الهرمونات الذكرية إلى مقاومة عملها، وبعض هذه الطفرات متعلق بالكروموزوم X، وتترافق ونقص المظاهر الجنسية الثانوية أو مظاهر الذكورة.

ضخامة الثدي:

تحدث ضخامة الثدي عند الذكور لازدياد الإستروجين ونسبته إلى الإندروجين، ويترافق ذلك وازدياد النسيج الغدي في الثدي، وينبغي أن يميز ذلك من ازدياد النسيج الدهني في الثدي. وهي ظاهرة طبيعية عند البلوغ في الصبيان (لازدياد نسبة الإستروجين إلى الأندروجين في مراحل البلوغ الأولى) وفي الشيخوخة (يزيد النسيج الدهني عمل إنزيم الأروماتاز)، ولكنها قد تنشأ عن أسباب مرضية ناجمة عن عوز الإندروجين أو ازدياد الإستروجين، ويزداد حدوثها مع العمر ومع ازدياد الوزن وزيادة مشعر كتلة الجسم (BMI)، أو تحدث مرافقة لاستعمال بعض الأدوية.



الشكل (٥) مقاربة ضخامة الثدي

ضخامة الثدي المرضية: يؤدي عوز الإندروجين وزيادة نسبة الإستروجين/الإندروجين مهما كان سببه إلى حدوث ضخامة الثدي. ويرى ذلك بشكل وصفي في متلازمة كلاينفلتر، وكذلك تزداد هذه النسبة حين يزداد تحول الهرمونات المذكرة إلى مؤنثة كما هو الحال في البدانة وفي أورام الكبد والكظر.

لا يحتاج الطبيب إلى التوسع في الاستقصاءات في كل حالات ضخامة الثدي في الصبيان لأنها طبيعية عند البلوغ في ثلثيهم ولا في كل الرجال، ولكن ينبغي استقصاؤها إن كان حجمها كبيراً (أكبر من ٤سم)، أو ابتدأت حديثاً ونمت بسرعة مع نسيج مؤلم عند شخص غير بدين عضلي البنية. ويتضمن الاستقصاء قصة دقيقة لكل الأدوية، وقياس الخصيتين، وتقييم مظاهر الذكورة، ووظائف الكبد، وعيار التستوستيرون، والإستراديول، والاندروستينديون، وLH، وHCG. وحين الشك السريري بمتلازمة كلاينفتر لضمور

الخصيتين مع التحاليل الهرمونية الوصفية يجب فحص الكروموزومات لإثبات التشخيص، ومع كل هذا يبقى سبب نصف حالات ضخامة الثدي مجهولاً.

معالجة ضخامة الثدي: تختفي ضخامة الثدي خلال عدة أشهر حين يعالج المرض الأولي. ولكن إن طال أمدها وجب اللجوء إلى الجراحة. وهي تستطب حين حدوث مشاكل نفسية أو تجميلية أو ازدياد النمو أو الألم أو الاشتباه بخبث.

أما الأشخاص الذين يكون لديهم الألم شديداً أو لا يمكن إجراء الجراحة فالعلاج بمضادات الاستروجين مثل تاموكسيفن (٢٠ملغ/باليوم) ينقص حجم النسج والألم في أكثر من نصف المرضى.

تغيرات الجهاز التناسلي المرافقة لتقدم العمر عند الذكور:

تبين في عدد من الدراسات الوبائية أن تركيز التستوستيرون ينقص تدريجياً مع العمر، ويبدأ ذلك في العقد الثالث، ويتطور تدريجياً ويتسارع مع المرض المزمن ومع تناول الأدوية. ويزداد كذلك تركيز SHBG مع العمر فينقص الهرمون الحيوي المتوافر للاستعمال. ويعتقد أن أسباب النقص وجود عيب في كل مستويات المحور الوطائي-النخامي- الخصوي، وسمى بعضهم ذلك سن اليأس عند الرجال، ولكن هذه التسمية في الحقيقة خاطئة إذ لم يثبت أي سن أو عمر ينقص فيه التستوستيرون على نحو مفاجئ أو صريح .

وتبين في الدراسات الوبائية المشار إليها ترافق نقص التستوستيرون ونقص كتلة العضلات الجذعية وقوتها والقدرة على العمل وازدياد الشحوم الحشوية ومقاومة الإنسولين وازدياد خطر المرض الإكليلي والوفيات. وبعد إعطاء التستوستيرون للرجال الأصحاء المعمرين الذين لديهم تستوسترون في الحدود الدنيا تحسنت لديهم الكتلة العضلية، وقوة القبضة باليد، والقدرة على العمل، وكذلك حدث تحسن واضح في كثافة العظم في الفقرات وتحسن ظاهر في الشهوة الجنسية (ولاسيما حين كان التستوستيرون منخفضاً)، أما التأثير في الانتصاب فغير مؤكد جيداً، ولكنه لم يؤثر في نسبة الاكتئاب أو الكسور أو الوظيفة الذهنية أو النتائج السريرية عامة كالوفيات. وتوجد ملاحظات سريرية عديدة تبين تحسن وظيفة القلب وعدم تأثر الموثة إلا حين وجود سرطان موثة خفي، ولذا ينصح بمعايرة PSA دورياً.

حالياً يستطب تحليل التستوستيرون حين وجود أعراض تدعو إلى الشك بقصور هرموني. ويعالج الرجال الذين لديهم مستوى تحت ٣٠٠ نانوغ/دل مع وجود الأعراض، وتناقش الفوائد والمحاذير مع كل مريض على حدة قبل العلاج .

مقاربة المريض المصاب بقصور الغدد التناسلية المذكرة:

يجب البحث عن الأعراض والعلامات التي توحي بوجود النقص الهرموني مثل: نقص الشهوة الجنسية، والقصور التناسلي مع نقص تواتر الجماع، أو عدم القدرة على الاحتفاظ بالانتصاب، مع نقص نمو اللحية، ونقص كتلة العضلات، وحجم الخصية، وضخامة الثدي. وإذا لم تكن هذه الموجودات السريرية شديدة فقد يصعب تمييزها من التبدلات التي تحدث على نحو طبيعي مع تقدم العمر.

نفي وجود مرض جهازي ← اشتباه بقصور تناسلي سريرياً
تحليل التستوستيرون
طبيعي >٤٠٠نانوغرام/دل
منخفض طبيعي ٣٠٠-٤٠٠نانوغرام/دل
منخفض <٣٠٠نانوغرام/دل
إعادة تحليل التستوستيرون
قياس التستوستيرون الحر
لا يوجد قصور تناسلي ← T طبيعي
T الحر منخفض أو العام <٣٠٠نانوغرام/دل ← قصور تناسلي
LH
LH غير مرتفع
LH مرتفع
قصور ناقص الحاثات التناسلية
قصور تناسلي بدئي
نقص المحرض المهادي
فرط البرولاكتين
كتلة السرج التركي
تشخيص آخر
(انظر النص)
كلاينفلتر
غياب الخصية
بعد التهاب الخصية
سمي دوائي
أمراض أخرى
(انظر النص)

الشكل (٦) مقاربة القصور التناسلي

يبدأ التقييم المخبرى بتحليل التستوستيرون عادة في الصباح فإن كان تحت ٣٠٠ نانوغرام/دل في مخبر موثوق دل على وجود القصور التناسلي مع وجود الأعراض لدى المريض. وأما إن كان المستوى فوق ٤٠٠ فالتشخيص غير محتمل وربما يُحتاج إلى إعادة التحليل أو الاعتماد على التستوستيرون الحر. أما إن كان المستوى بين ٣٠٠-٤٠٠ فينبغي إعادة التحليل وتحليل التستوستيرون الحر وكذلك ينبغي تحليل التستوستيرون الحر حين يشتبه بتغيرات SHBG قد تخفي التشخيص.

بعد إثبات وجود القصور التناسلي يحلل LH لتصنيف المريض إن كان قصوره بدئياً (ارتفاع LH) أو ثانوياً (عدم ارتفاع LH)، فإن كان أولياً يُبحث عن أسباب القصور البدئي مثل متلازمة كلاينفلتر، أو الإصابة بعوز المناعة الفيروسي المكتسب (HIV)، أو اختفاء الخصية، أو المعالجة الكيميائية للسرطان، أو الأشعة، أو استئصال الخصية الجراحي، أو التهاب خصية سابق. وإن كان القصور ثانوياً (عدم ارتفاع LH) فالسبب في منطقة الوطاء/النخامى كأورام السرج التركي، وفرط البرولاكتين، والأمراض المزمنة، وفرط الحديد، والتمرين العضلي المفرط، والإدمان. وحينئذ ينبغي فحص البرولاكتين وتصوير النخامى بالمرنان، وحين لا يوجد سبب يسمى القصور أولياً.

معالجة قصور الغدد التناسلية حسب العمر:

١- الموجهات النخامية (الحاثات): تستعمل الموجهات النخامية لتشخيص العقم ومعالجته في المصابين بنقص الحاثات من أي سبب، وهناك عدة مستحضرات مستعملة: الموجهات الإياسية human menopausal gonadotropin (HMG) المستخلصة من بول النساء في سن الإياس تحوي ٧٥ وحدة من FSH و٧٥ وحدة LH في الجرعة. والموجهات المشيمائية human chorionic gonadoropin (HCG) المستخلصة من بول النساء الحوامل فيها فعالية LH على نحو أساسي تحرض خلايا ليديغ لإفراز التستوستيرون وقليل جداً من FSH، وصنع الآن FSH بتقنية الـ DNA وله فعاليات المركب الطبيعي الأصلي المشتق من البول نفسها.

وبسبب الكلفة العالية لـ HMG يبدأ العلاج عادة بـ HCG وتضاف الحاثات HMG بعدئذ لتحريض المراحل المعتمدة على FSH من تكوين النطاف. وبعد أن يعود تكون النطاف باستعمال FSH يستمر باستعمال HCG لاستمرار تكوينها. وبعد ٦ أشهر من العلاج إذا أصبح مستوى التستوستيرون جيداً ولم تتحسن النطاف يضاف FSH بإعطاء HMG أو FSH مصنع بتقنية DNA وقد تستمر المعالجة حتى ١٨-٢٤ شهراً لعودة تكوين النطاف.

أفضل عاملين يتنبأان باحتمال النجاح هما حجم الخصية حين البداية وزمن ابتداء المرض. فالمرضى الذين لديهم حجم الخصية > ٨ مل تكون استجابتهم للمعالجة أفضل من المرضى الذين حجم الخصية لديهم < ٤ مل. واحتمال النجاح في المرضى الذين يصابون بالقصور بعد البلوغ أفضل من الذين يصابون ولم يبلغوا بعد.

٢- GnRH: يفيد إعطاؤه لحدوث البلوغ وتكون النطاف للمرضى الذين يثبت لديهم نقصه بإعطاء جرعات صغيرة نبضية منه. شريطة وجود وظيفة نخامية وخصوية طبيعية. ويزيد حجم الخصية وتعداد النطاف في أكثر من ٧٠٪ من الرجال المعالجين وتتحسن الوظائف الجنسية والذكورة في> ٩٠٪.

٣- المعالجة بالتستوستيرون: تستطب المعالجة بالتستوستيرون لتحسين مظاهر نقص الهرمونات الذكرية، وهي تحسن الرغبة الجنسية والنشاط الجنسي على نحو عام، وتحسن الطاقة، وكتلة العضلات، والعظم، وتعطي المريض إحساساً أفضل بالحياة. وتبدو فوائدها خاصة في الرجال الذين أثبت التحليل الهرموني أن التستوستيرون عندهم تحت المستوى الطبيعي وهو ٣٠٠ نانوغرام/دل. ويوجد التستوستيرون بعدد من المستحضرات المختلفة صيدلانياً (**الجدول ٢**). وينصح حالياً بإعادة مستوى التستوستيرون إلى منتصف المستوى الطبيعي على الأقل: لأنه لا يمكن الحفاظ على كتلة العظم والعضلات وعلى تحسن أعراض الالتهاب العضلي الليفي والوهن المرافق في المستويات المنخفضة.

أ- مشتقات التستوستيرون الفموية: يمتص التستوستيرون جيداً ولكنه يتخرب بسرعة بعد الامتصاص مباشرة بمروره الأول في الكبد، لذلك لا يمكن الوصول إلى مستوى كاف من التستوستيرون في الدم، كما أن لهذه المشتقات سمية كبدية لذلك لاتستعمل لتعويض التستوستيرون.

ب- حقن التستوستيرون: استرة التستوستيرون عند الموقع ١٧ بتا هدروكسي يجعل جزيئته نافرة من الماء ويطيل أمد تاثيرها، كذلك تحرر أستر التستوستيرون من مختزن زيتي في العضلات يجعل أمد عمله طويلاً كافياً للعلاج، ولذا يعطى حقنة من Cypionate أو Enanthate تستوستيرون كل أسبوعين، ويرافق ذلك ارتفاعات المستوى وانخفاضاته، ويرافقها تغيرات في مزاج المريض وشهوته الجنسية ومستوى الطاقة لديه.

ج- لصاقات التستوستيرون الجلدية: تستطيع اللصاقة الجلدية حين تطبق بجرعة مناسبة أن تجعل مستوى التستوستيرون و DHT والإستراديول طبيعية خلال ٤-١٢ ساعة بعد تطبيقها، وتعود الوظيفة الجنسية والإحساس بالحياة الطبيعية.

د- هلام التستوستيرون (Gel): يتوافر حالياً مركبان تجاريان من هلام التستوستيرون (Testima وAndroGel).

المستحضر	برنامج الجرعة	صورة التأثير الدوائي	DHT /Estradiol	ميزات	ميزات
إنانثات Enanthate أو سبيونات Cypionate تستوستيرون	- ١٠٠ملغ ١ IM كل أسبوع. -٢٠٠ملغ كل أسبوعين	يزداد مستوى التستوستيرون أعلى من الطبيعي في البداية وينخفض أقل من الطبيعي في النهاية	يزداد بنسبة ثابتة T/ DHT و T:E2	يزيل الأعراض قليل الكلفة	- الحقن عضلية - ارتفاع التستوستيرون وانخفاضه لافيزيولوجي
اللصاقة الصفنية	لصاقة يومية تعطي ٦ ملغ كل ٢٤ ساعة	يصبح مستوى التستوستيرون طبيعياً في معظم الرجال	يزداد DHT أكثر من الطبيعي مع نقص نسبة DHT/T	يصحح أعراض عوز التستوستيرون	يحتاج إلى حلاقة منطقة الصفن
لصاقة الجسم	١-٢ لصاقة يومية تعطي ٥-١٠ ملغ في ٢٤ ساعة	المستوى طبيعي تماماً لـDHT والاستراديول	DHT/T نسبة طبيعية تماماً	- يقلد تماماً النظم الطبيعي للتستوسترون - خضاب طبيعي	- يحتاج بعضهم إلى لصاقتين
هلام التستوستيرون	٥-١٠ غ يومياً تعطي ٥٠-١٠٠ ملغ تستوسترون	يعيد مستوى التستوستيرون والإستراديول إلى الحد الطبيعي	ازدياد DHT ونقص نسبة DHT/T	تحسن كامل مرونة الجرعة تحمل جيد	إمكان الانتقال للزوجة والأولاد بالتماس ارتفاع DHT
حبة اللصاقة الفموية	حبة مرتين يومياً عيار ٣٠ملغ	تمتص من الغشاء المخاطي في الفم	يعيد مستوى T وDHT إلى الحد الطبيعي	تحسن كل الأعراض	الأعراض الجانبية في ١٦٪ من المعالجين
حقن Undecanoate التستوستيرون الزيتية	١٠٠ملغ عضلياً كل ٦-١٢ أسبوعاً	مستوى جيد	ازدياد T/DHT T/E	مرونة الحقن كل ٦ - ١٢ أسبوعاً	حجم الحقنة كبير (٤مل)

الجدول (٢) المداواة بمستحضرات التستوستيرون
DHT: Dihydrotestosterone / E2:17B Estradiol / T:Testosterone

وميزات الهلام أنه سهل التطبيق، لا يرى بالعين، وجرعته مرنة. والمحذور الأساسي أنه يحتمل انتقاله إلى الشريك الجنسي أو إلى الأولاد بالتماس مع المريض.

هناك أيضاً مستحضر مكون من حبة لاصقة فموية تلتصق بالغشاء الفموي وتحرر التستوستيرون ببطء بعد انحلالها، وتعطى مرتين يومياً ويصبح مستوى التستوستيرون ضمن الحدود الطبيعية في معظم المرضى.

٥- مستحضرات التستوستيرون الأخرى الجديدة: يمكن إدخال غرسات من بلورات التستوستيرون تحت الجلد بوساطة مبزل بعد إجراء شق صغير في الجلد. ويتحرر التستوستيرون بذوبان الغرسة ويمتص للدوران العام، وتكفي عادة ٤-٦غرسات (كل منها ٢٠٠ ملغ) للحفاظ على مستوى التستوستيرون الطبيعي حتى ٦ أشهر.

وهناك مستحضرات أخرى قيد الدراسة بخواص صيدلانية أفضل وفعالية انتقائية، منها معدلات مستقبلات الإندروجين الانتقائية selective androgene (SARMs)

receptor modulators مثل: raloxifene التي تتميز بالخواص الفيزيولوجية المرغوبة على العضلات والعظام والوظيفة الجنسية من دون أن يكون لها تأثيرات سيئة في الموثة والجهاز الدوراني.

٦- استعمالات الهرمونات الذكرية: الهرمونات الذكرية ومعدلات مستقبلاتها الانتقائية (SARM) تدرس الآن معالجة بناءة للعضلات والقوة في الرجال العاديين، والقاصرين تناسلياً، والذين لديهم مستوى منخفض من التستوستيرون، والمصابين بـHIV، والذين يتناولون الستيروئيدات. في دراسات HIV يتحسن نقص الوزن والعضلات والاكتئاب، ولذا ينصح به الآن بصفة دواء مساعد، كما ينصح به لدى الرجال الذين يتناولون الستيروئيدات للحفاظ على كتلة العضلات، وكثافة عظم الفقرات. أما لدى الرجال المسنين فلم تظهر دراسات حاسمة بعد. والشكوك المثارة حول تأثير التستوستيرون في الموثة والقلب شجعت على تطوير مستحضرات انتقائية تبنى استقلابياً ولا تؤثر في الموثة.

الطرق العلاجية المفضلة لتعويض الهرمونات المذكرة:

يعطى استرالتستوستيرون أسبوعياً بجرعة ٧٥-١٠٠ ملغ في العضل، أو ١٥٠-٢٠٠ملغ كل أسبوعين، أو تعطى لصاقة جلدية أو اثنتان ٥ ملغ يومياً على الظهر أو الفخذ أو الساعد بعيداً عن مناطق الضغط. الهلام يطبق بجرعة ٥-١٠غ يومياً ويجب أن يعنى المريض بغسل يديه بعد تطبيقه. الحبات اللاصقة الفموية جرعتها ٣٠ ملغ مرتين يومياً في الفم.

تقييم فعالية العلاج التعويضي بالتستوستيرون:

لما كان الدليل السريري الأكيد لأثر الهرمون المذكر غير متوافر بعد: فإنه يبقى الهدف إعادة مستوى التستوستيرون إلى منتصف المعدل الطبيعي. يعاير التستوستيرون بعد ٣ أشهر من العلاج. وفي المرضى الذين يستعملون سيبيونات أو إينانتات Enanthate التستوستيرون ينبغي أن يكون المستوى ٣٥٠-٦٠٠نانوغ/دل بعد أسبوع من الحقنة، وتعدل الجرعة أو الفواصل بين الجرعات إن كان المستوى خارج ذلك. أما في الرجال الذين يستعملون اللصاقة أو الهلام والحبة اللاصقة الفموية فالمستوى ينبغي أن يكون في الوسط ٥٠٠-٧٠٠ نانوغ/دل بعد ٤-١٢ ساعة من التطبيق وتعدل الجرعة إن لم يكن المستوى جيداً.

أهداف العلاج المعيض هي استعادة الوظيفة الجنسية، والمظاهر الجنسية الثانوية، ومستوى الحيوية والإحساس بطعم الحياة وعادة ما يتحسن الالتهاب العضلي الليفي والمزاج وتنظيم الحرارة والوزن والنوم ومعظم الأعراض والعلامات الوطائية مما يدل على أهمية مستوى التستوستيرون لعمل الوطاء. ويسأل المريض عن الرغبة الجنسية وتواتر الجماع، ووجود الانتصاب الصباحي، والقدرة على الانتصاب والمحافظة عليه للجماع. يستمر بعض المرضى في الشكوى من العجز الجنسي حتى بعد التعويض بالتستوستيرون، ويستفيد هؤلاء من المعالجة النفسية ومشتقات sildenafil وأما نمو الشعر فقد تكون استجابة الدواء فيه متفاوتة حسب العرق. وكذلك يستفيد الشباب - الذين ابتدأ لديهم القصور قبل البلوغ وابتدأ العلاج في أواخر العشرينات أو الثلاثينات- من المعالجة النفسية.

مضادات استطباب إعطاء الهرمونات المذكرة:

تعد قصة إصابة سابقة بسرطان الموثة أو الثدي مضاد استطباب (**الجدول ٣**)، وكذلك ينبغي ألاّ يوصف التستوستيرون للرجال الذين يعانون أعراض شديدة لضخامة الموثة أو إن كان PSA لديهم > ٣ نانوغ/مل: إلا بعد استشارة اختصاصي الأمراض البولية، وكذلك لا يوصف للرجال الذين يكون الهيماتوكريت لديهم > ٥٠٪، أو كانوا مصابين بمتلازمة انقطاع النَفَس النومي لتأثيره العصبي العضلي في المجاري التنفسية العلوية، ولا للمصابين بقصور القلب من الدرجة ٣، ٤.

محاذير إعطاء التستوستيرون
١- ظروف يرافقها خطر عالٍ من التأثيرات الجانبية:
- سرطان الموثة المنتقل.
- سرطان الثدي.
٢- ظروف يرافقها خطر متوسط من التأثيرات الجانبية:
- سرطان موثة غير مشخص أو عقدة بروستات.
- ارتفاع PSA.
- ازدياد الهيماتوكريت عن ٥٠٪.
- أعراض التهاب المجاري البولية مع أعراض ضخامة الموثة.
- قصور القلب درجة III أو IV.
الجدول (٣)

مراقبة التأثيرات الجانبية:

تراقب كل الأعراض بعد ٣ أشهر و ٦ أشهر من بدء العلاج وتراقب على الأقل سنوياً بعد ذلك (**الجدول ٤**)، والتأثيرات الجانبية المحتملة تشمل العدّ (حب الشباب)، وفرط دهنية

جلد فروة الرأس، وازدياد الكريات الحمر، وألم الثدي وتضخمه، ووذمة الساق، وحدوث أعراض متلازمة اضطراب النوم والتنفس أو زيادتهما، وتنشيط سرطان موثة كامن ولو أن ذلك يسرع عادة تشخيصه وليس حدوثه. وبعض المستحضرات تسبب الارتكاسات الجلدية الموضعة، أو انتقال الهلام إلى الزوجة والأولاد، أو تقرحات الفم واللثة في اللصاقة الفموية، والألم أو تغيرات المزاج مع حقن التستوستيرون

مستوى الهيموغلوبين: يزداد الهيماتوكريت عادة ٣-٥٪ وتتفاوت النسبة التي تكون أكبر لدى الرجال المصابين بمتلازمة اضطراب النوم/التنفس، أو التدخين، أو تليف الرئة الانسدادي المزمن. ويعد فرط الكريات الحمر أكثر التأثيرات الجانبية المذكورة في الدراسات السريرية في الرجال والمسنين، وأكثر الأسباب لإيقاف العلاج. ويوقف العلاج إن ازداد الهيماتوكريت فوق ٥٤٪ حتى يعود تحت٥٠٪.

فحص الموثة: تزيد المعالجة بالتستوستيرون حجم الموثة، ولكن لا تتجاوز الحد الطبيعي، ومع عدم وجود أي دليل على أن التستوستيرون يسبب سرطان الموثة فإنه قد ينشط

مراقبة الرجال المعالجين بالتستوستيرون
١- **يفحص المريض** كل ٣ أشهر بعد بدء العلاج ثم سنوياً لتحديد استجابة الأعراض أو وجود أعراض جانبية. ٢- **يعاير مستوى التستوستيرون** بعد ٣ أشهر من بدء العلاج. تهدف المعالجة إلى إيصال المستوى لمنتصف المدى الطبيعي. ● الحقن العضلية بالانانثات والسيبيونات: يعاير التستوستيرون في منتصف المسافة بين الحقن وتعدل الجرعة إن كان فوق ٧٠٠ أو تحت ٣٥٠ نانوغرام/دل. ● **اللصاقات:** يعاير التستوستيرون بعد ٣-١٢ ساعة من تطبيق اللصاقة. ● **الحبات الفمية اللاصقة:** يعاير التستوستيرون مباشرة قبل تطبيق الجرعة أو بعدها. ● **هلام التستوستيرون:** يعاير التستوستيرون بعد العلاج بأسبوع وتعدل كميته بحسب المستوى المرغوب. ● **اندكانوات الفموي:** يعاير التستوستيرون بعد ٣-٥ ساعات من أخذ الجرعة. ● **اندكانوات الحقن:** يعاير التستوستيرون قبل الحقنة وتعدل الجرعة لحفظ المستوى في المدى المرغوب. ٣- **يعاير الهيماتوكريت:** حين البداية وبعد ٣ أشهر ثم سنوياً، تنقص الجرعة إن ازداد الهيماتوكريت على ٥٤٪ حتى تعود إلى مستوى آمن ثم تبدأ الجرعة بكمية أقل. (يفحص المريض بحثاً عن نقص الأكسجة وانقطاع النفس النومي). ٤- **قياس كثافة العظم** في الفقرات أو رأس الفخذ بعد سنة إلى سنتين من العلاج. ٥- **فحص الموثة** والـ PSA قبل بدء العلاج، وبعد ٣ أشهر وسنوياً وتتبع الإرشادات المعتادة حسب النتائج. ٦- **استشارة بولية إذا:** ● تغيرت الـ PSA فوق ٤ نانوغرام / مل ● أو ازدادت ١,٤ نانوغرام في أي سنة ● أو ظهرت تغيرات في الموثة ● أو ازدادت شدة الأعراض البولية. ٧- **الأعراض الجانبية لكل مستحضر:** ● **الحبات اللاصقة الفموية:** تغير الذوق، (يجب فحص اللثة والمخاطية). ● **حقن للأنانثات والسيبيونات:** تغير المزاج والشبق (ليبيدو). ● **اللصاقات:** تخرش الجلد. **هلام التستوستيرون:** ينصح بالتغطية وغسل اليدين بالصابون بعد تطبيقها وتجنب التماس الجلدي مع امرأة أو طفل ويمكن غسل منطقة التطبيق بعد ٦ ساعات مندون تغير مستوى الدم.
الجدول (٤)

سرطاناً كامناً سابقاً، ولا يعلم إن كانت البؤر المجهرية التي توجد في عدد وافر من المسنين ستتفعل لتكون ذات قيمة سريرية ولكنها لا تمنع العلاج عادة.

يكون مستوى PSA أقل من الطبيعي في القصور التناسلي ويعود إلى المستوى الطبيعي بعد العلاج. ويزيد PSA بعد العلاج ٠,٥ نانوغرام/مل، وازدياد فوق ١ نانوغرام غير اعتيادي، وكذلك يمكن اللجوء إلى معدل التغير السنوي في PSA، وزيادته خلال سنتين على ١,٤ نانوغ/مل بالسنة تستدعي استشارة بولية.

تعاطي التستوستيرون من قبل الرياضيين وهواة كمال الأجسام:

انتشر استعمال الستيروئيدات المذكرة بين الرياضيين وهواة كمال الأجسام لزيادة الأداء، وعلى الرغم من أنها تزيد كتلة العضلات فليس من المثبت أنها تزيد الأداء، ومعظمهم يستعمل أدوية أخرى تعد بناءة للعضلات أو محسنة للأداء كهرمون النمو، وIGF1.

والآثار الناجمة عن كل ذلك هي نقص الـ HDL نقصاً شديداً وازدياد LDL وعوامل التخثر، وتثبيط تكون النطاف مع نقص الإخصاب، وازدياد إنزيمات الكبد، كما ذكرت بعض التقارير حدوث أورام كبدية، وتليف الكبد.

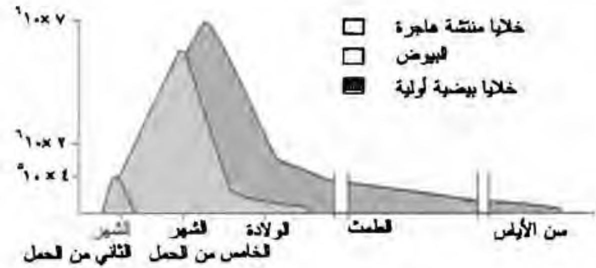
يمكن كشف الستروئيدات الذكرية بمخابر مؤهلة عن طريق التخطيط اللوني chromatography - وقياس الكتلة الطيفية mass spectrometry. وقد ازدادت حساسية هذه الاختبارات في السنوات الأخيرة بوجود أجهزة قياس عالية الدقة.

أمراض المبيض

أمراض المبيض

محمد عبد الرحمن الطباع

تنظم الهرمونات التي يفرزها كل من الوطاء والنخامى والمبيض - على نحو متكامل ومتناغم - عمل الجهاز التناسلي في الأنثى وتهيؤه للبلوغ ثم للإنجاب، وذلك بإحداث دورات متكررة من نمو الجريب والمبيض وتبدلات بطانة الرحم الصالحة لتعشيش البيضة الملقحة إذا حدث الحمل.

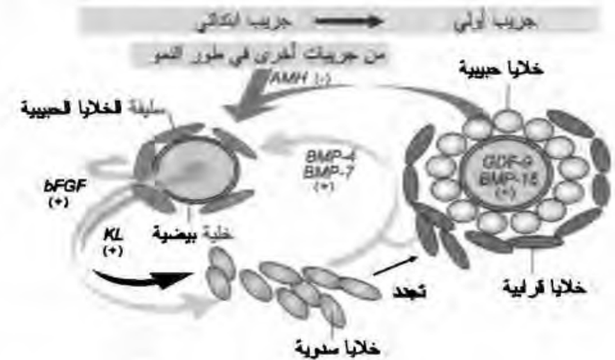


الشكل (١)

تطور المبيض ونمو الجريب الباكر:

ينظم المبيض تطور البيضة وإطلاقها حين نضجها ويصنع الهرمونات (كالإستروجين estrogen والبروجيسترون progesterone والإنهيبين inhibin) الضرورية لحدوث البلوغ وتهيئة الرحم للحمل والتعشيش وللمراحل الأولى من الحمل، ويخضع المبيض من أجل ذلك لتبدلات شهرية نشطة تفوق ما يخضع له أي عضو آخر في الجسم.

تتميز الخلايا الجنسية البدئية primordial germ cell منذ الأسبوع الثالث من الحمل، وتهاجر إلى العرف التناسلي genital ridge في الأسبوع السادس منه، ولا تتمكن الخلايا الجنسية من الاستمرار في الحياة إلا في العرف التناسلي وتسمى عندئذ البزور البيضية oogonia. وللخلايا الجنسية



الشكل (٢)

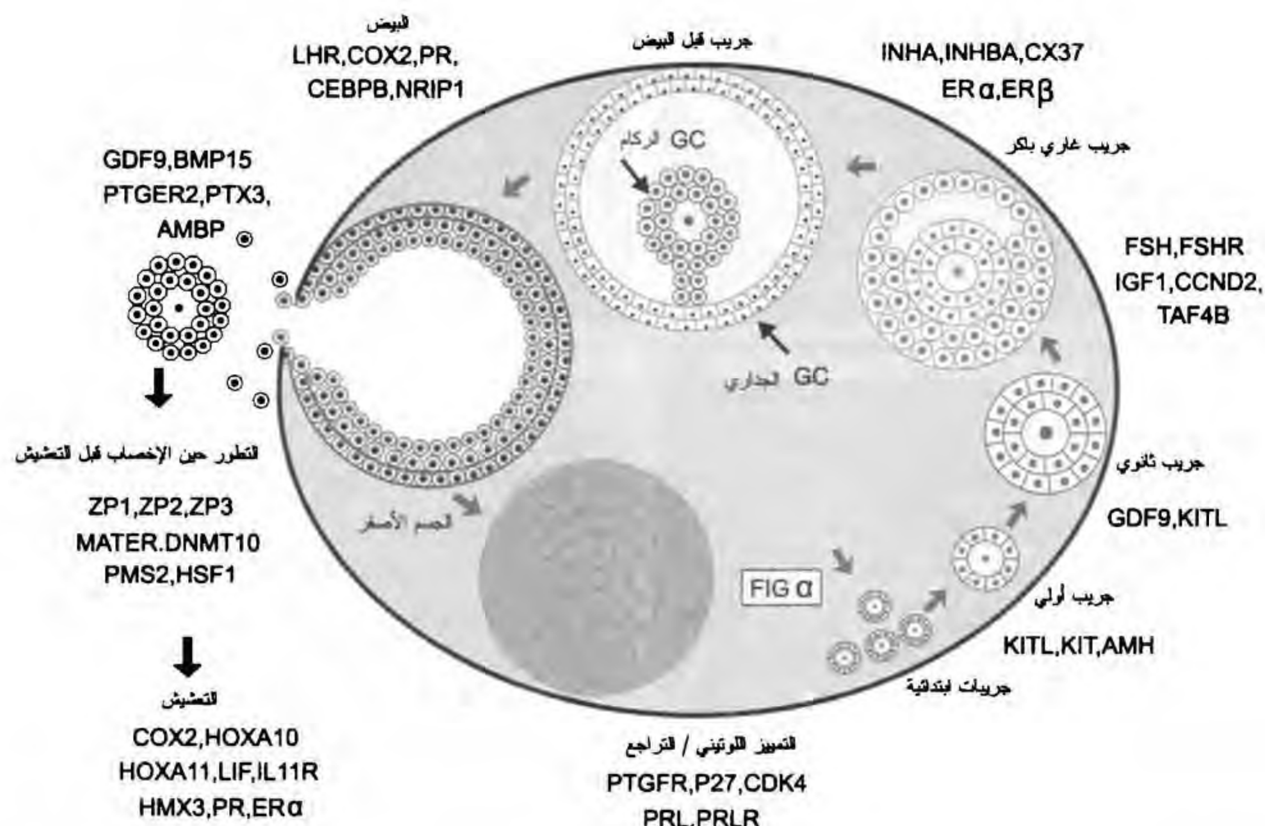
في الإناث - على عكس ما هو في الذكور - شأن مهم في تحفيز تطور المبيض تطوراً طبيعياً، الأمر الذي يوضح شأن البزور البيضية في تشكيل الجريب البدئي. ويكون أحد الصبغيين (X) فعالاً في الخلايا الجسدية في الإناث في حين يكون الصبغي الآخر غير فعال، أما في البزور البيضية فيصبح الصبغيان فعالين لأن الجينات الموجودة على الصبغيين معاً ضرورية لنمو المبيض نمواً طبيعياً، ويظهر شأن البزور البيضية المهم في تطور المبيض لدى المصابات بمتلازمة تورنر اللواتي تحمل خلاياهن (X) واحدة فعالة (X45) إذ يرى فيهن مبيض شريطي سدوي stromal فقط.

تبدأ البزور البيضية في الأسبوع الثامن من الحمل بالطور الأول من الانقسام المنصفي وتصبح بذلك "البيضات الأولية primary oocytes" التي تحاط بطبقة وحيدة من خلايا مسطحة حبيبية مشكلة الجريب البدئي، وتشتق الخلايا الحبيبية من الخلايا الكلوية الجنينية المتوسطة التي تغزو المبيض باكراً في أثناء تطوره دافعة الخلايا الجنسية نحو المحيط أي نحو قشرة المبيض. وتدعم الأبحاث الحديثة النظرية القائلة إن المبيض يحوي كمية من الخلايا الجنسية غير المتجددة، ونتيجة حوادث الانقسام الفتيلي والمنصفي (الرتوق) المختلفة يبلغ عدد البزور البيضية ذروته (٦-٧ ملايين) في الأسبوع العشرين من الحمل، ثم يتراجع عدد كل من البزور البيضية والجريبات البدئية تراجعاً شديداً حتى لا يبقى حين الولادة شيء من البزور البيضية في المبيض، ولا يبقى إلا مليون إلى مليوني خلية جنسية فقط.

تبقى البيضة في مرحلة الطور الأول من الانقسام المنصفي حتى قبيل البيض مباشرة ثم يستأنف الانقسام.

يحدد عدد الجريبات التي ستتابع تطورها في الدورة الطمثية الواحدة على نحو دقيق جداً يكفل حدوث هذه الدورات طوال فترة الإخصاب.

والظاهرة الأولى لتحول الجريبات البدئية إلى جريبات أولية هي نمو البيضة وتحول الخلايا الحبيبية المسطحة إلى خلايا حبيبية مكعبة، وتبدأ خلايا القراب الباطن theca interna التي تحيط بالجريب الآخذ بالتطور بالتشكل مع نمو الجريب الأولي، ويدل على تحول الجريب الأولي إلى الجريب الثانوي ظهور المنطقة الشفافة في البيضة وتشكل عدة طبقات محيطية من الخلايا المكعبة الحبيبية، وفي هذا



الشكل (٣)

الطور تبدأ الخلايا الحبيبية بتشكيل مستقبلات الهرمون محرض (منبه) الجريب FSH والإستراديول والإندروجين وتتواصل هذه الخلايا بعضها مع بعض بوساطة الموصلات الفجوية gap junctions.

التحول من الجريب البدئي إلى الجريب الأولي:

تتضمن هذه المرحلة تحول الخلايا الجسدية إلى خلايا مكعبة حبيبية، وتكون طبقة من الخلايا القرابية من الخلايا السدوية المحيطية، وتتطلب هذه المراحل تآزر منبهات من البيضة والخلايا الجسدية والهرمون المضاد لمولر anti mullerian hormone (AMH) وعامل نمو الأرومة الليفية الأساسي basic fibroblast growth factor (bFGF) ومجموعة لجائن **Kit ligand (KL)** (**اللجائن جمع لجين تعريب** ligand **ومعناها: ١-** جزيء أو ذرة أو شاردة ترتبط بذرة أو جزيء آخر مركزي وتؤلف محيطه المباشر. ٢- جزيء يمكن أن يرتبط بمستقبل خلوي كالكاتيكولامين catecholamine مثلاً) وبروتين مكون العظم bone morphogenic protein (BMP).

وقد حُددت الجينات التي تنظم نمو المبيض وتكون الجريبات لدى الفئران. ومن الأمور الأساسية لنمو الجريبات نمواً طبيعياً وجود إشارات متبادلة بين البيضة والخلايا الجسدية المحيطة بها، مثال ذلك أن العامل المشتق من البيضة في خط الإنتاش oocyte-derived factor in the germline ضروري لتشكل الجريب الأساسي، والهرمون المضاد المولري AMH والأكتيفين activin المشتق من الخلايا الجسمية يحرض على تطور الجريب الأولي بدءاً من الجريب البدئي.

إن عامل النمو التمايزي (٩) المشتق من البيضة oocyte-derived growth differentiation factor (GDF9) ضروري لهجرة الخلايا قرب القراب إلى السطح الخارجي للجريب النامي، وهو ضروري كذلك لتشكيل الجريبات الثانوية، وكذلك مجموعة اللجائن KiTL وعامل الاستنساخ المتشعب (FoxL2)، كل هذه الجينات عناصر كامنة قد تؤدي لفشل المبيض الباكر في المرأة، وتبين أن الطفرة في جين FoxL2 الإنساني تسبب متلازمة تضيق الأجفان الإطراق - علاية الموق -blepharophimosis ptosis epicanthus الذي يترافق وفشل المبيض.

تطور الجريب الناضج:

توجه المراحل المبكرة من نمو الجريب عوامل داخل المبيض، في حين يتطلب النضج حتى الدرجة المطلوبة للبيض منبهات



الشكل (٤)

مختلطة من الـ FSH والـ LH. ويتطلب الوصول إلى الجريبات الثانوية من فضالة الكتلة الجريبية تأثير FSH المباشر. ويكوّن تراكم السائل الجريبي بين طبقات الخلايا الحبيبية غاراً antrum يقسم الخلايا الحبيبية نوعين متميزين وظيفياً: خلايا جدارية تحد جدار الجريب وخلايا ركمية cumulus تحيط بالبيضة. ويبرز جريب واحد مسيطر من كتلة الجريبات النامية بين اليومين الخامس والسادس من أول أيام الطمث وتتراجع معظم الجريبات الأخرى حتى الضمور.

وتتداخل في تكاثر الخلايا الحبيبية وتبدلات استجابة الـ FSH تأثيرات ذاتية داخلية كالأكتيفين activin والبروتين مكوّن العظم (٦) bone morphogenic protein 6 (BMP-6) مشتقة من الخلايا الحبيبية، وتأثيرات مفرزات خارجية لـ GDF-9 وBMP-15 وBMP-6 المشتقة من البيضة. وقد يفسر تعرض الجريبات المختلف لهذه العوامل سبب استجابة أحدها فقط كي ينمو حتى بلوغ طور قبيل البيض، ويمكن تمييز الجريب المسيطر بحجمه ووجود الخلايا الحبيبية المتكاثرة، والعدد الكبير من مستقبلات FSH وارتفاع فعالية الأروماتاز aromatase وكثافة الإستراديول والـ inhibin العالية في السائل الجريبي.

يكبر الجريب المسيطر بسرعة في اليومين الخامس والسادس قبل البيض مع تكاثر الخلايا الحبيبية وتراكم السائل الجريبي، ويحرض FSH مستقبلات LH في الخلايا الحبيبية، ويتحرك الجريب قبل البيض أو جريب دوغراف نحو محيط المبيض تهيئة للبيض، ويحرض تدفق LH استئناف الانقسام المنصفي وتوقف تكاثر الخلايا الحبيبية، كما يحرض السيكلوجيناز (٢) cyclooogenase 2 (COX2) والبروستاغلاندين ومستقبلات البروجسترون، وكل هذا ضروري للبيض الذي يضم توسع الركام ويسيطر على انقذاف البيضة والسائل الجريبي، وتتحرض مسيرة التلوتن بـ LH بالتزامن مع توقف مثبطات التلوتن المشتقة من البيضة بما فيها GDF-9 وBMP-15 وBMP-6.

تنظيم عمل المبيض:

إفرازات الوطاء والنخامى:

تنشأ عصبونات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية gonadotropin-releasing hormone (GnRH) من الخلايا الظهارية خارج الجملة العصبية وتهاجر - مبدئياً على طول العصبونات البصرية - إلى وسط قاعدة الوطاء، ويتبعثر قرابة ٧٠٠٠ عصبون GnRH في هذه القاعدة حيث يتصل مباشرة بشعريات الجملة البابية النخامية في النتوء المتوسط. يُفرز GnRH في الجملة البابية النخامية بنبضات خفيفة ويحرض بعض خلايا النخامى (١٠٪) على تركيب LH وFSH وإفرازهما.

وتتكون الاتصالات الوظيفية لعصبونات GnRH مع الجملة البابية في نهاية الثلث الأول من الحمل ويتماشى ذلك مع إنتاج موجهة الغدد التناسلية، وهكذا فإن محتويات الوطاء والنخامى وكذلك محتوى المبيض من الجهاز التناسلي تكون موجودة قبل الولادة، بيد أن المستوى العالي من الإستراديول والبروجيسترون المفرزين من المشيمة يكبت إفراز الهرمونات في الجنين.

وبعد الولادة وزوال الستروئيدات المشيمية يزداد مستوى الغونادوتروبين (الهرمون الموجه للغدد التناسلية) ويكون مستوى FSH في الإناث أعلى منه في الذكور، ويرافق ارتفاع FSH هذا تفعيل المبيض - يكشف بالفحص بالصدى - وزيادة مستوى الإنهيبين ب والإستراديول، وفي سن ١٢-٢٠ شهراً يكبت المحور التناسلي ثانية ويحدث دور همود نسبي يستمر حتى البلوغ.

وحين بدء البلوغ تحرض نبضات إفراز الـ GnRH النخامى على إنتاج الغونادوتروبين، وفي الأطوار الأولى من البلوغ يظهر إفراز FSH وLH في أثناء النوم فقط وحين يتطور البلوغ تحدث نبضات إفراز الغونادوتروبين خلال الليل والنهار. إن الآلية المسؤولة عن همود المحور التناسلي في أثناء الطفولة وعودته إلى النشاط في سن البلوغ ماتزال غير مفهومة بالكامل. تستجيب عصبونات GnRH في المهاد في وقت معاً لعوامل التحريض وعوامل النهي.

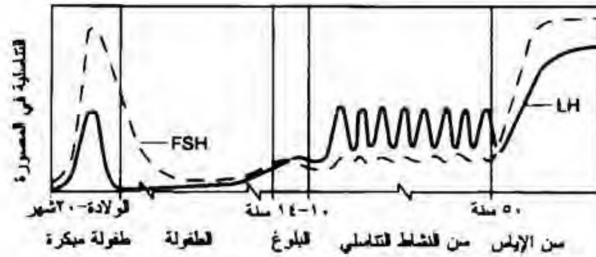
ويعتقد أن زيادة الحساسية من التأثيرات الناهية للستروئيدات القندية تتدخل في نهي إفراز الـ GnRH في أثناء الطفولة، وكذلك للشاردات الاستقلابية كاللبتين المشتق من الخلايا الدهنية شأن في الوظائف التناسلية. وقد أظهرت دراسات المريضات المصابات بقصور GnRH المعزول أن طفرات في جين (54) protein- coupled receptor تعوق حدوث البلوغ. ويشتق لجين هذا المستقبل والميتاستين metastin من ببتيدات الوالدين كيسببتين (١) Kisspeptin1 وهو محرض قوي لإطلاق الـ GnRH، ويبدو أن للميتاستين شأناً في حدوث البلوغ يؤكده شدة تنظيم استنساخ (1) GPRS (1), Kiss في الوطاء في زمن البلوغ، وقد يكون للجملة GPRS4/kiss شأن في تنظيم التلقيم الراجع في إفراز GnRH.

الستروئيدات المبيضية:

لا تخزن الخلايا المبيضية المنتجة للستروئيدات هذه الهرمونات وإنما تفرزها استجابة لتأثير FSH وLH في أثناء الدورات الطمثية الطبيعية.

إن تتابع المراحل والإنزيمات التي لها شأن في عمليات تركيب الهرمونات الستروئيدية متشابهة في المبيض والكظر والخصية، بيد أن الإنزيمات النوعية المطلوبة لتحفيز المراحل النوعية مجزاة وقد لا تكون غزيرة أو حتى لا تكون موجودة في نماذج الخلايا كلها. ففي الجريب المبيضي النامي يتطلب تركيب الإستروجين من الكولسترول تكاملاً شديداً بين الخلايا القرابية والخلايا الحبيبية وهو ما يدعى: نموذج الخليتين لتكوين الستروئيدات two-cell model for steroidogenesis. تبقى مستقبلات الـ FSH محصورة في الخلايا الحبيبية، في حين تبقى مستقبلات الـ LH في الخلايا القرابية حتى المراحل المتأخرة من تطور الجريب كما تبدو في هذه المراحل الخلايا الحبيبية أيضاً.

والخلايا القرابية المحيطة بالجراب موعاة بشدة وتستخدم الكولسترول - المشتق من البروتينات الشحمية lipoproteins الجوالة - نقطة بدئية لتركيب الإندروستينيديون androstenedione والتستوسيترون تحت سيطرة الـ LH، وينتقل الإندروستينيديون والتستوسيترون عبر الصفيحة القاعدية basal lamina نحو الخلايا الحبيبية التي لا تزود بالدم مباشرة، بيد أن جدر الخلايا الحبيبية غنية بالأروماتاز، وهي تنتج الإستراديول بتأثير الـ FSH، أول ستروئيد يفرز في الطور الجريبي للمبيض وأقوى الإستروجينات فعالية.

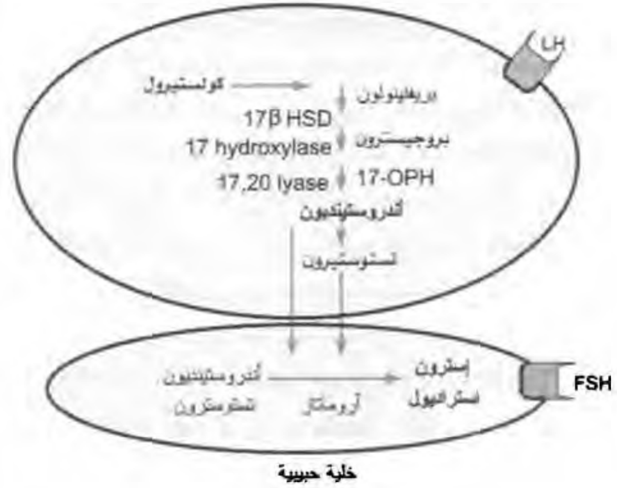


الشكل (٤)

يصب الإندروستينيديون المفرز من الخلايا القرابية، والتستوستيرون - على نحو أقل - في الدم المحيطي ويستقلبان في الجلد إلى dihydrotestosterone وفي النسيج الشحمي إلى إستروجينات، وتشبه خلايا سرة المبيض الخلالية وظيفياً خلايا لايديغ Leydig وتفرز كذلك الإندروجينات، ومع أن الخلايا السدوية تتكاثر تحت تأثير الإندروجينات (كما في متلازمة المبيض متعدد الكيسات) بيد أنها لا تفرز الإندروجينات.

يترافق تمزق الجريب حين البيض ونمو شبكة وعائية غنية تغذيها عوامل مكونة الأوعية كعامل granulose cell derived vascular endothelial growth facto (VEGF)، الأمر الذي

يسمح للذرات الكبيرة - مثل البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (L.D.L) - بالوصول إلى الخلايا الحبيبية والقرابية الملوتنة، وتنتج الخلايا اللوتينية القرابية الـ hydroxyprogesterone17 وهو مادة تتعطر بوساطة الخلايا الحبيبية الملوتنة.



الشكل (٦)

ومع أن معظم ما يفرزه الجسم الأصفر هو البروجستيرون فإنه يفرز كذلك الـ 17 hydroxyprogesterone والإستراديول.

والـ LH أساسي في بنية الجسم الأصفر الطبيعي وعمله، ولما كان الـ LH والـ HCG يرتبطان بمستقبل واحد فإن عمل LH في دعم الجسم الأصفر يمكن أن يستبدل به عمل الـ HCG في الأسابيع العشرة الأولى بعد الحمل، ومن الشائع استعمال الـ HCG لدعم الطور اللوتئيني في معالجة العقم.

أفعال الهرمونات الستيروئيدية:

لكل من الإستروجين والبروجيسترون شأن أساسي في التعبير عن الخصائص الأنثوية الثانوية في المرأة. يساعد الإستروجين على نمو جملة القنوات في الثدي في حين يعمل البروجيسترون على نمو غدده. وفي المسير التناسلي يكفل البروجستيرون إحداث وسط مناسب للإلقاح ودعم الحمل والولادة من خلال تبدلات متناغمة في بطانة الرحم وثخن مخاطية المهبل وسيولة مخاط العنق ونمو الرحم وتقلصها.

وينبه البروجيسترون الفعالية الإفرازية في مخاطية الرحم، ويزيد لزوجة مخاط العنق وينهي تقلصات الرحم، ولكل من الستروئيدين القندين شأن أساسي في التلقيم الراجع الإيجابي والسلبي لإفراز الغونادوتروبين، ويزيد البروجيسترون كذلك حرارة الجسم الأساسية ولذلك فإنه يستعمل سريرياً للدلالة على حدوث البيض.

ومعظم الإستروجينات والإندروجينات الجائلة في الدم مرتبطة بحامل بروتيني يكبح انتشارها في داخل الخلايا ويطيل أمد وجودها وكأنها مستودع، وتضم بروتينات الارتباط عالية الألفة الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي sex hormone-binding globulin (SHBG) الذي يربط الإندروجينات بعضها ببعض، كما تضم الغلوبولين الرابط للستروئيدات القشرية corticosteroid-binding (CBG) globulin الذي يربط كذلك البروجيسترون.

تسهم تبدلات مستويات ارتباط البروتين (بفعل الإنسولين والإندروجينات والإستروجينات) في إيجاد كميات عالية من التستوستيرون في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات وفي كميات الإستروجين والبروجيسترون العالية في أثناء الحمل.

تعمل الإستروجينات بصورة أساسية بالارتباط بالمستقبلات النووية ومستقبلات الإستروجين (ER) أ وب. وهناك عوامل مساعدة مفعّلة ومثبطة تعدل فعل مستقبلات الإستروجين، وكل من نموذجي ER موجود في الوطاء والنخامى والمبيض وجهاز التناسل. ومع أن لكل من ERa و ERb نشاطاً وظيفياً متشابهاً؛ بيد أن هناك درجة عالية من النوعية ولاسيما في الدلالة على نوع الخلايا، فالـ ERa مثلاً يعمل في خلايا المبيض القرابية في حين يؤثر ERb في عمل الخلايا الحبيبية.

وثمة ما يدل على وجود إشارات غشائية البدء سببها الإستروجين، وهناك آليات لإشارات مماثلة من أجل البروجيسترون مع وجود آلية مماثلة للتنظيم عبر مستقبلات البروجيسترون a وb (PR) مشابهات البروتين، وكذلك هناك إشارات غشائية سريعة.

ببتيدات المبيض:

يفرز المبيض عدداً من الببتيدات هي:

١- **الإنهيبين:** استخلص أول مرة من السوائل القندية استناداً إلى نهيها إفراز الـ FSH من خلايا النخامى نهياً انتقائياً.

يتركب الإنهيبين من مثنوي مغاير heterodimer مؤلف من تحت الوحدة أ subunit a وتحت الوحدة ب subunit b، والوحدة ب نوعان: ب و ب (Bb ،Ba) لذا يكون للإنهيبين نوعان هما: الإنهيبين آ والإنهيبين ب تبعاً لنوع تحت الوحدة ب المكونة الجزئية، ويفرز المبيض كلاً من الإنهيبين آ وب.

٢- **الأكتيفين:** يتكون جزءا هذا الهرمون من مثنوي متجانس homodimer من تحت الوحدات b التي تدخل في

تركيب الإنهيبين. يحرض هذا الهرمون تصنيع الـ FSH وإفرازه من النخامى. ينتمي كل من الإنهيبين والأكتيفين إلى عائلة الهرمونات المدعوة "عامل النمو ب المتبدل"TGF)b) transforming growth factor b التابعة لطائفة عوامل نمو الخلايا وتميزها.

٣- الفوليستاتين follistatin: ببتيد موحود (يتركب من وحدة جزئية واحدة) monomeric اكتشف في أثناء عمليات تنقية الإنهيبين مخبرياً. يثبط الفوليستاتين إفراز الـ FSH على نحو لا مباشر بارتباطه بالأكتيفين وتعطيله عمله المحرض على إفراز الـ FSH.

يفرز الإنهيبين ب من الخلايا الحبيبية الكائنة في الجريبات الغارية الصغيرة antral follicles، في حين يوجد الإنهيبين آ في كل من الخلايا الحبيبية والقرابية ويفرز من الجريبات المسيطرة dominant follicles، كما يوجد في الخلايا الحبيبية الملوتنة ويعد أحد مفرزات الجسم الأصفر المهمة.

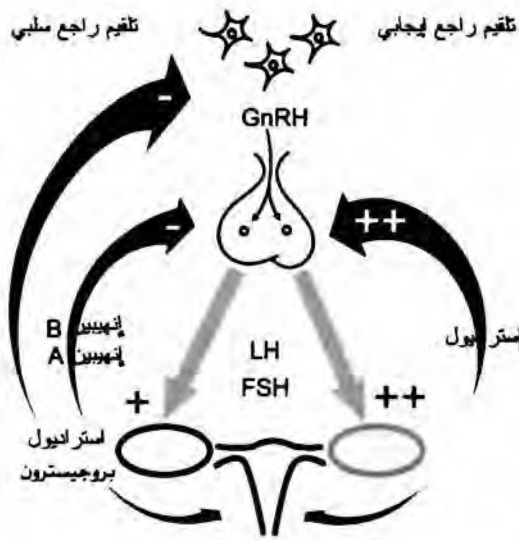
ومع أن الأكتيفين يفرز من المبيض فإن زيادة الفوليستاتين في المصل وارتباطه ارتباطاً غير عكوس بالأكتيفين يمنع تأثيره في تنظيم إفراز الـ FSH. ويبدو أن للأكتيفين تأثيراً صماوياً ونظير الصماوي autocrine paracrine في المبيض، وقد يكون له تأثير موضعي في النخامى لتعديل إنتاج الـ FSH.

٤- وللمادة المثبطة لقناة مولر mullerian- (MIS) inhibiting substance - التي تدعى كذلك الهرمون المضاد المولري anti-mullerian hormone (AMH) - شأن مهم في عمل المبيض، إضافة إلى شأنها المعروف منذ القديم في تنكس قناة مولر في الذكور.

تفرز هذه المادة من الخلايا الحبيبية وهي كالإنهيبين ب تدل على مقدار احتياطي المبيض، وقد تنهي تطور الجريب الابتدائي بنهيها إفراز الأروماتاز aromatase.

تكامل التأثيرات الهرمونية في الدورة الطمثية الطبيعية:

تنتظم التغيرات المتتابعة المؤدية إلى نضوج الوظائف التناسلية في الأنثى بسلسلة من عرى التلقيم الراجع الإيجابي والسلبي التي تؤثر في نبضات GnRH الإفرازية، وباستجابة النخامى لـ GnRH وبنسبة إفراز FSH وLH من النخامى. ويؤثر تواتر نبضات GnRH الإفرازية وسعتها في اختلاف تركيب LH وFSH وإفرازهما، فتواترها البطيء يزيد من تركيب FSH وزيادة سعتها يزيد من تركيب LH. يصنع الأكتيفين في كل من النخامى والخلايا الجريبية وهو يحرض تصنيع FSH وإفرازه من النخامى.



الشكل (٧)

ويثبط الإنهيبين عمل الأكتيفين بارتباطه بمستقبلاته ومنعه من الارتباط بها، ومع أن الإنهيبين يفرز من النخامى فإن الإنهيبين القندي هو المنبع الأساسي للتلقيم الراجع الناهي للـ FSH.

يعمل الجهاز التناسلي الأنثوي في معظم أطوار الدورة الطمثية بطريقة التلقيم الراجع السلبي المدرسية، فيثبط الإستراديول والبروجيسترون إفراز GnRH ويثبط الإنهيبين تصنيع FSH وإفرازه، وسيطرة FSH على التلقيم الراجع السلبي هذه ضرورية لنمو البيضة الواحدة الناضجة التي تدل على عمل جهاز الأنثى الطبيعي. وإضافة إلى سيطرة التلقيم الراجع السلبي هذا فإن الدورة الطمثية الطبيعية تخضع أيضاً لتأثير التلقيم الراجع الإيجابي لسورة الإستروجين لإحداث سورة exacerbation من الـ LH الأمر الضروري للإباضة من الجريب الناضج.

ومسيرة الإشارات العصبية التي تسير التلقيم الراجع السلبي الإستروجيني والتلقيم الراجع الإيجابي مازالت غير واضحة تماماً.

الطور الجريبي:

يتصف هذا الطور بنمو عدد من الجريبات الثانوية معاً ثم تميز واحد منها وتحوله إلى "الجريب المسيطر قبل البيض" dominant follicle، وتحدث هذه التبدلات وفق المراحل التالية:

● يبدأ الطور الجريبي منذ اليوم الأول للطمث، ويهيأ لحدوثه في الحقيقة في الأيام الأخيرة من الطور اللوتئيني؛ إذ يتناقص التلقيم الراجع السلبي للستروئيدات والإنهيبين

أ المفرزة من المبيض، مما يؤدي إلى زيادة إفراز FSH الذي يحرض عدداً من الجريبات المبيضية مؤذناً ببدء الطور الجريبي. وحين توصل العلم إلى أن ارتفاعاً بسيطاً في كمية FSH (تقدر بـ ٢٠٪ - ٣٠٪ من كميته الأصلية) يكفي لبدء الطور الجريبي؛ فإنه أمكن معرفة مدى حساسية الجريبات الكامنة وظيفياً لتأثيرات الـ FSH كي يبدأ تطورها ونموها.

● يبدأ النمو بتكاثر الخلايا الحبيبية الذي يؤدي إلى زيادة إفراز الإنهيبين ب من هذه الخلايا، ثم يتضافر عمل الإنهيبين ب وعمل الكميات المتزايدة من الإستراديول - وربما الإنهيبين أ معها - لتثبيط إفراز الـ FSH من النخامى، الأمر الذي يؤدي إلى انتقاء جريب واحد فقط - على الأغلب - من مجموعة الجريبات الآخذة بالنمو لكي يتابع تطوره حتى طور ما قبل البيض. ويفسر هذا كثرة حدوث الحمول المتعددة في المتقدمات بالسن اللواتي يزيد إفراز FSH فيهن عادة، وكذلك يفسر حدوث الحمول المتعددة حين استعمال FSH دوائياً لتحريض الإباضة لمعالجة بعض حالات العقم، كما تدل هاتان الحالتان السريريتان على أهمية التلقيم الراجع السلبي لإفراز FSH في نمو جريب واحد فقط قبل البيض.

● ومع تطور الجريب المسيطر يزيد إفراز كل من الإنهيبين أ والإستراديول وتظهر مستقبلات LH في خلاياه، وتؤدي زيادة كمية الإستراديول إلى حدوث التغيرات النوعية لهذا الطور في بطانة الرحم، كما تؤثر كمية الإستراديول المتزايدة بتلقيم راجع إيجابي في النخامى يؤدي إلى حدوث سورة من إفراز LH وسورة أخف من إفراز FSH مما يؤدي إلى حدوث البيض وإلى بدء تلوتن الخلايا الحبيبية.

الطور اللوتئيني:

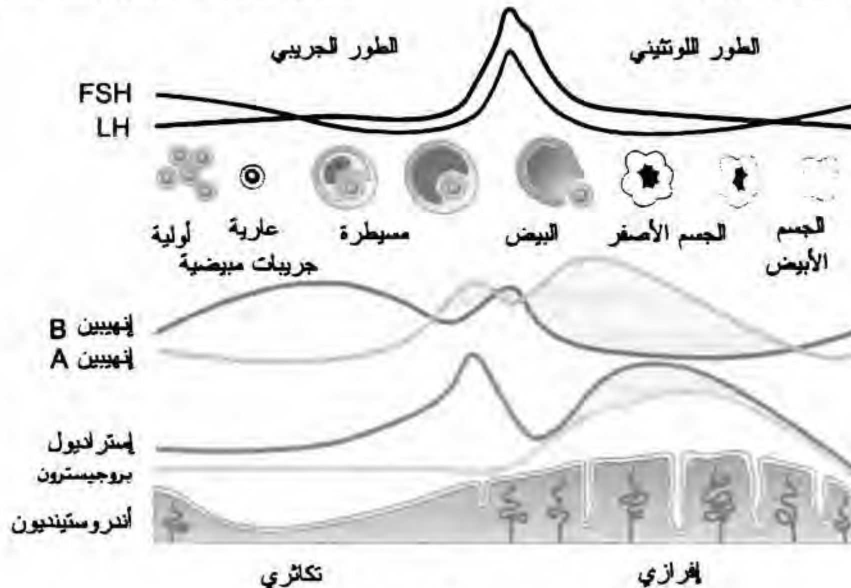
يبدأ الطور اللوتئيني بعد تمزق الجريب المسيطر وانقذاف البيضة، تتابع الخلايا الحبيبية الملوتنة تصنيع الإستراديول - بوساطة إنزيم الأروماتاز aromatase - من الإندروجينات المصنعة في الخلايا القرابية، كما تبدأ في هذه المرحلة بتصنيع البروجيسترون والإنهيبين أ.

يتضافر عمل البروجيسترون والإستراديول لإحداث التغيرات النوعية في بطانة الرحم، وهي التغيرات الضرورية لتهيئة البطانة لتعشيش البيضة الملقحة. يعتمد نمو الجسم الأصفر على تحريض LH ولكن نموه محدود الأجل لأن حساسية خلاياه لتحريض الـ LH تتلاشى مع الزمن. ويؤدي ضمور الجسم الأصفر إلى نقص تأثير مفرزاته في بطانة الرحم، وتؤدي الالتهابات أو نقص الأكسجة ونقص التروية الموضعية الناجم عن انخفاض البروجيسترون إلى تغيرات في أوعية بطانة الرحم وإلى إفراز السيتوكين cytokine وتموت الخلايا وانطراح بطانة الرحم وحدوث الطمث.

أما إذا تلقحت البيضة فإن الـ hCG المفرز من الخلايا المغذية يرتبط بمستقبلات الـ LH في خلايا الجسم الأصفر ويحرضه على متابعة نموه وعلى استمرار إفرازه الهرمونات الستروئيدية، وللجسم الأصفر عندها شأن هرموني مهم في الحفاظ على نمو بطانة الرحم في أثناء الأسابيع الستة حتى العشرة الأولى من الحمل، ثم تنتقل هذه الوظيفة إلى المشيمة ومفرزاتها الهرمونية.

تحري وظيفة المبيض سريرياً ومخبرياً:

تنتظم الدورات الطمثية بعد سنتين حتى أربع سنوات



الشكل (٨)

من حدوث الطمث الأول (البلوغ)، ومن الشائع في هذه الفترة أن تكون الدورات لا بيضية أو غير منتظمة.

يحسب طول الدورات الطمثية سريرياً بدءاً من اليوم الأول من أيام الطمث إلى اليوم الأول من أيام الطمث الذي يليه، وهو نحو ٢٨ يوماً ويختلف من امرأة إلى أخرى بين ٢٥ و٣٥ يوماً، وقد يختلف طول الدورات الطمثية في المرأة الصحيحة نفسها بما لا يزيد عن يومين زيادة أو نقصاً. والغالب أن يكون طول الطور البروجيستروني ثابتاً يرواح بين ١٢ و١٤ يوماً، وينجم اختلاف أطوال الدورات عن اختلاف أطوال الطور الجريبي فيها.

تختلف مدة الطمث في الدورات البيضية بين ٤ و٦ أيام، وتنقص هذه المدة مع تقدم السن، فالدورة الطمثية في امرأة تبلغ الخامسة والثلاثين من العمر أقصر مما كانت عليه حين كانت هذه المرأة أصغر سناً. ويكثر كذلك تواتر الدورات اللابيضية كلما اقتربت المرأة من سن اليأس، كما يضطرب طمثها.

تعد كل امرأة ذات دورات طمثية منتظمة لا يختلف عدد أيام دوراتها أكثر من أربعة أيام امرأة ذات دورات بيضية، وهناك مع ذلك علامات سريرية أخرى تنبئ بحدوث البيض: فيعاني بعض النساء حسَّ الثقل في الحوض في منتصف الدورة؛ يظن أنه ناجم عن تمدد الجريب المسيطر حين الإباضة تمدداً سريعاً، ويعاني بعضهن أعراضاً أخرى تبدأ قبل بضعة أيام من ظهور الطمث كالشعور بالانتفاخ، وفرط حساسية الثديين واشتهاء بعض الأطعمة، ولكن غياب هذه الأعراض السريرية لا ينفي حدوث البيض.

وعدا هذا هناك اختبارات لتحري البيض منها:

● ارتفاع كمية البروجيسترون في مصل الدم أكثر من ٥ نانو غرم/مل قبل اليوم السابع من حدوث الطمث المرتقب.

● ارتفاع حرارة الجسم الأساسية أكثر من ٠,٢٤ ْ في النصف الثاني من الدورة الطمثية؛ بسبب فعل البروجيسترون الرافع للحرارة.

● تقصي سورة LH بقياس كميته المطروحة في البول، ويُعتمد هذا الفحص للتوفيق بين توقيت المناسبات الجنسية وحدوث البيض لزيادة احتمال الإخصاب؛ لأن البيض يحدث بعد ٣٦ ساعة تقريباً من حدوث هذه السورة.

● الفحص بالصدى ورؤية الجريب المنفجر من المبيض، وبتحري تغيرات ثخن مخاطية الرحم بعد البيض.

البلوغ:

تطور البلوغ الطبيعي في الفتاة:

يتأخر حدوث الطمث الأول عن مجموعة معالم النمو التي تدل على تطور البلوغ الطبيعي. فالطمث الأول يسبقه ظهور أشعار العانة ثم أشعار الإبطين نتيجة تنبه المنطقة الشبكية zona reticularis في الكظر؛ وارتفاع المفرزات الكظرية الذكرية ولاسيما الديهيدروابي أندروستيرون (DHEA) dehydroepiandrosterone، وسبب تنبه الكظر غير معلوم وقد تكون زيادة شعر كتلة الجسم ولعوامل أخرى داخل الرحم. ويسبق الطمث كذلك نمو الثديين الشديد الحساسية للمقادير القليلة جداً من الإستروجين الناجم عن الاستقلاب المحيطي والإندروجينات الكظرية والمستويات القليلة من الإستروجين المفرز من المبيض في الأطوار المبكرة من النضج البلوغي. يسبق نمو الثديين ظهور شعر العانة وشعر الإبطين في نحو ٦٠٪ من الفتيات، والفاصل بين بدء نمو الثديين وظهور الطمث نحو سنتين. وقد لوحظ تدني سن ظهور البلوغ في القرن الماضي ويعزى ذلك إلى تحسن التغذية، وهناك علاقة بين زيادة شحوم الجسم والنضوج الجنسي المبكر في الفتيات.

يبدو الطمث الأول في الولايات المتحدة بسن ١٢,٥ وسطياً، وتتعلق كثير من تبدلات زمن البلوغ بعوامل وراثية، وتختلف باختلاف الأجناس كما يبدو في الجدول (١).

وتحدث تبدلات هرمونية مهمة أخرى بالتزامن مع البلوغ. فيرتفع مستوى هرمون النمو GH باكراً في البلوغ، يتفق قسمياً وزيادة إفراز الإستروجين، ويزيد GH إفراز GF-1 الذي

	بدء نمو الثديين وأشعار العانة	سن ذروة نمو الأشعار	سن البلوغ	نهاية نمو الثديين والأشعار	ذروة البلوغ
القوقازيين	١٠,٢	١١,٩	١٢,٦	١٤,٣	١٧,١
الأمريكيين من أصل إفريقي	٩,٦	١١,٥	١٢	١٣,٦	١٦,٥

الجدول (١)

يعزز خط النمو. وسير النمو على العموم أقل ظهوراً في الإناث منه في الذكور، ويقف سير النمو أخيراً بانغلاق المشاشات في العظام الطويلة نتيجة التعرض المديد للإستروجين، ويترافق البلوغ أيضاً ومقاومة متوسطة الشدة للإنسولين.

اضطرابات البلوغ:

قد يحدث البلوغ قبل أوانه أو بعد أوانه ولكل من هذين أسبابه وأعراضه.

١- البلوغ المبكر:

عرف البلوغ المبكر بأنه نمو الصفات الأنثوية الثانوية قبل سن الثامنة في الفتيات استناداً إلى المعلومات المعطاة من قبل مارشال وتانر Marshall and Tanner في البنات الإنكليزيات عام ١٩٦٠، وأدت الدراسات الحديثة إلى القول بالبلوغ المبكر إذا بدا نمو الثديين أو أشعار العانة قبل سن السابعة من العمر في البنات القوقازيات أو قبل ست سنوات من العمر في البنات الأمريكيات من أصل إفريقي.

والغالب أن يكون البلوغ المبكر من منشأ مركزي (ينظر الجدول٢) ينجم عن تفعيل المحور الوطائي النخامي المبيضي باكراً، ويتصف بإفراز LH النبضاني وتحسن استجابة الـ LH وFSH لـ GnRH الخارجي المنشأ (٢-٣ مرات) (الجدول٣). والتبكير الحقيقي يتصف بتقدم السن العظمي أكثر من (SD2) وقصة زيادة نمو حديثة وتقدم الصفات الجنسية الثانوية الوصفية. والبلوغ المبكر بسبب مركزي في الفتيات مجهول السبب في نحو ٨٥٪ من الحالات، ومع ذلك يجب التفكير بالأمراض العصبية الواردة في الجدول (٢).

ويعد الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH - التي تحرض إزالة تحسس النخامي - حجر الأساس في المعالجة فهي تمنع انغلاق المشاشات الباكر فتصل الفتاة إلى الطول الطبيعي حين البلوغ، كما أنها فعالة في تدبير التداعيات النفسية الاجتماعية للبلوغ المبكر.

وليس للمحور الوطائي - النخامي - المبيضي عمل في البلوغ المبكر المحيطي المنشأ. وإنما يتصف بتوقف فعل الغونادوتروبين بوجود مقادير مرتفعة من الإستراديول، وتكون معالجته بتدبير الاضطرابات المؤدية إليه (**الجدول٢**) وتحديد فعل الستروئيدات القندية باستعمال مثبطات الأروماتاز، ومثبطات صانعات الستروئيدات ومثبطات

مركزية (متعلقة بـ GnRH)	محيطية (مستقلة عن GnRH)
مجهولة السبب	فرط تنسج الكظر الخلقي
أورام الجملة العصبية المركزية	الأورام المنتجة للإستروجين
الورم العابي hamartoma	أورام الكظر
الورم النجمي astrocytoma	أورام المبيض
ورم غدي عضلي adenomyoma	الأورام المفرزة للغونادوتروبين HCG
ورم دبقي glioma	التعرض الخارجي للإستروجين أو الإندروجين
ورم إنتاشي germinoma	متلازمة ماكيون- ألبرايت McCune-Albright syndrome
أخماج عصبية مركزية	متلازمة فرط الأروماتاز
رضوض الرأس	
أسباب دوائية	
الإشعاع	
المعالجة الكيميائية	
أسباب جراحية	
تشوهات الجهاز العصبي المركزي	
كيسات عنكبوتية أو فوق السرير	
خلل تنسج الحاجز البصري	
موه الدماغ	

الجدول (٢) التشخيص التفريقي للبلوغ المبكر

اختبارات المسح الأولية	مبكر	متأخر
القصة والفحص الفيزيائي	×	×
تقدير نمو الأشعار	×	×
السن العظمية	×	×
LH. FSH	×	×
إستراديول، تستوستيرون	×	×
DHEAS	×	×
١٧ . هيدروكسي بروجيسترون	×	×
TSH .T4	×	×
تعداد الدم الكامل		×
سرعة التثفل. البروتين المتفاعل- C-reactive protein C		×
الشوارد. وظيفة الكلية		×
إنزيمات الكبد		×
IGF-1. IGFBP3		×
تحليل البول		×
اختبارات المسح الثانوية		
مسح الحوض بالصدى	×	×
فحص الرأس بالرنين	×	×
B-hCG	×	
اختبار التحريض بـ GnRH/agonist	×	×
اختبار التحريض بـ ACTH	×	
آفات المثانة الخمجية	×	×
الآفات البطنية		×
البرولاكتين		×
النمط النووي karyotype		×

الجدول (٣) تشخيص البلوغ المبكر والبلوغ المتأخر

مستقبلات الإستروجين.

ومن المهم معرفة أن البلوغ المبكر المركزي المنشأ قد يحدث في الفتيات المصابات بآفات محيطية سابقة تؤدي إليه كما في متلازمة ماكيون - ألبرايت McCune-Albright syndrome وفرط تنسج الكظر الخلقي.

وهناك أنواع ناقصة أو متقطعة للبلوغ المبكر، مثل ذلك

أن نمو الثديين المبكر قد يحدث في بنات قبل السنة الثانية من العمر مع توقفها عن النمو بعد ذلك، ومن دون تقدم يذكر في العمر العظمي وفي إنتاج الأندروجين وفي نسبة الطول. وقد يحدث البلوغ المبكر كظري المنشأ مع عدم تقدم بقية مظاهر البلوغ، ولكن يجب تمييزه من الطفرة المتأخرة لفرط التنسج الكظري الخلقي والأورام الإندروجينية الإفراز. وقد يترافق البلوغ المبكر كظري المنشأ والبدانة وفرط إنسولين الدم والتعرض بعد ذلك للإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات.

٢- البلوغ المتأخر:

يعرف البلوغ المتأخر بأنه غياب الصفات الجنسية الثانوية الوصفية في الفتاة التي بلغت ١٣ سنة من العمر (**الجدول٤**).

ومنشأ تأخر البلوغ مبيضي في ٢٥-٤٠٪ من الحالات وهي تشكل معظم الحالات بإضافة متلازمة تورنر Turner.

ويشمل قصور الأقناد بقصور موجهات القند الوظيفي والأمراض الجهازية كثيراً من السببيات المختلفة بما فيها أمراض البطن وأمراض الكلى المزمنة وأمراض الغدد الصم كالسكري وقصور الدرق.

ويبدو أن البنات هنَّ أكثر تأثراً بالاضطرابات التي تنجم عن التمارين الرياضية والحمية واضطرابات التغذية، وتؤدي هذه الأسباب العكوسة إلى نحو ٢٥٪ من حالات تأخر البلوغ في البنات. والقصور القندي بقصور موجهات القند في الإناث أو الذكور قد يحدث عن طفرات جينات عديدة مختلفة أو مجموعة من الجينات، ومع أن الأسباب العصبية التشريحية لتأخر البلوغ أقل في الإناث مما هي في الذكور؛ فمن المهم التأكد أنها ليست سبب قصور الأقناد بقصور موجهات القند.

وسائل منع الحمل الهرمونية:

١- حبوب منع الحمل:

حبوب منع الحمل حبوب تؤخذ بطريق الفم تحوي الستروئيدات التي يفرزها المبيض بمقادير قليلة مدروسة توقف البيض. بدئ باستعمال هذه الحبوب عام ١٩٦٠ وانتشر استعمالها بسرعة حتى أصبحت أكثر وسائل منع الحمل انتشاراً لسهولة استعمالها وارتفاع جدواها. وهي عدا إيقافها البيض تمنع الحمل بآليات أخرى منها: أ- تبديل طبيعة مخاط عنق الرحم الكثير السيولة في زمن البيض إلى سائل مخاطي خلوي لزج ثخين يحول دون دخول النطف إلى جوف الرحم. ب- إحداث تبدلات غدية في بطانة الرحم تجعله غير مهيأ لتلقي البيضة الملقحة وتغذيتها لو حدث الإلقاح فعلاً.

تتركب الحبوب من الإستروجين الصنعي و"البروجستين" والإستروجين المستعمل هو الإتنيل إستراديول ethinyl etradiol أو المسترانول mestranol الذي يستقلب إلى الإتنيل إستراديول، أما البروجستينات فقد استعمل منها تراكيب مختلفة مثل norethindrone ومشتقاته، والتأثيرات المذكرة للمقادير القليلة من الـ norgestimate والبروجستينات الحديثة مثل الـ desogestrel والـ gestodene والـ drospirenone ضعيفة، في حين يبدو التأثير المذكر للـ levonorgestrel قوياً، لذلك يجب لذلك اجتناب استعماله في المصابات بفرط الإندروجين.

لحبوب منع الحمل ثلاثة أنواع:

أ- الحبوب المزيجة: المؤلفة من الإستروجينات والبروجيسترونات بنسب وكميات ثابتة وهي الأكثر جدوى. تؤخذ حبة واحدة كل يوم بدءاً من اليوم الخامس للطمث مدة ٢١ يوماً، ثم يوقف استعمالها فيأتي الطمث (نزف الحرمان) بعد يومين أو ثلاثة أيام.

ب- الحبوب المختلفة التركيب المتتالية التأثير: فيها حبوب تحوي الإستروجين فحسب، تؤخذ ١٤ يوماً بدءاً من خامس أيام الطمث، وحبوب تحوي البروجيسترونات فحسب، تؤخذ بعد الحبوب الأولى مباشرة مدة ٥ - ٧ أيام، ثم يوقف استعمال الحبوب أو تؤخذ حبوب غفل أو تحوي الحديد مدة ٧ أيام يحدث خلالها نزف الحرمان (الطمث).

ج- الحبوب التي تحوي المواد البروجيسترونية التأثير فقط، وتؤخذ كالحبوب الأولى من خامس أيام الدورة مدة ثلاثة أسابيع.

ويستعمل في الولايات المتحدة حديثاً نوعان من مانعات الحمل الفموية:

حبوب الـ **Seasonale** التي تستعمل ٨٤ يوماً ثم تستعمل بعدها حبوب غفل مدة ٧ أيام، وحبوب الـ **Lybrel** التي تحوي ٩٠ ميكروغراماً من الـ levonorgestrel و٢٠ ميكروغراماً من الإتنيل إستراديول، وقد يراوح مقدار الأتنيل استراديول بين ٢٠ و٥٠ ميكروغراماً واستطبابات الحبوب التي تحوي ٥٠ ميكروغراماً نادرة، ومعظم الحبوب تحوي ٣٥ ميكروغراماً فقط، وقد خفضت المقادير القليلة من كل من الإستروجين والبروجيسترون في الجيلين الثاني والثالث من الحبوب كلاً من الآثار الجانبية والمخاطر الناجمة عن استعمال حبوب منع الحمل. وعلى مستعملات الحبوب الحذر من نسيان استعمالها مما قد يؤدي إلى حدوث الإباضة.

أما **الآثار الجانبية لاستعمال الحبوب فتشمل:** النزف

فرط موجهات القند:
١- مبيضية: ● متلازمة تورنر. ● خلل تنسج الأقناد. ● معالجة كيميائية أو شعاعية. ● وجود الغالاكتوز في الدم galactosemia. ● التهاب المبيض المناعي الذاتي. ● فرط تنسج شحماني خلقي. **٢- اضطرابات الإنزيمات المولدة للستروئيدات:** ● قصور 17-a hydroxylase. ● قصور الأروماتاز. **٣- طفرات مستقبلات الغونادوتروبين:** FSHR, LHR, FSHb. **٤- متلازمة مقاومة الإندروجين.**
قصور موجهات القند:
١- وراثية: **- متلازمات مهادية:** ● مستقبلات leptin/leptin. ● HESX1 سوء تصنع السبيل البصري ● PC1 قالب طليعة الهرمون. **- متلازمة IHH ومتلازمة كاليمان:** ● KAL, FGFR1 ● GPR45, GnRHR **٢- اضطراب نمو النخامى ووظائفها:** PROP1 **٣ - أورام الجملة العصبية المركزية/ والاضطرابات الارتشاحية:** ● ورم قحفي بلعومي craniopharyngioma. ● ورم نجمي، ورم انتاشي، ورم دبقي. ● ورم برولاكتيني، أورام نخامية أخرى. ● ورم المنسجات histiocytosis x. **٤- معالجة كيميائية أو شعاعية.** **٥- وظيفية:** ● الآفات المزمنة. ● سوء التغذية. ● التمارين العنيفة. ● اضطرابات التغذية.
الجدول (٤) التشخيص التفريقي للبلوغ المتأخر

الناجم عن حرمان الاستعمال، وانقطاع الطمث، واحتقان الأثداء، وزيادة الوزن. والحبوب الحاوية على مقادير قليلة جداً من البروجستين فقط أقل فعلاً في منع الحمل، وقد يحدث الحمل حين استعمالها بنسبة ٢-٧ في (١٠٠) امرأة، ويجب أن يقتصر استعمالها على النساء المصابات بآفة قلبية وعائية، واللواتي لا يتحملن المحضرات الأستروجينية.

مضادات استطباب مانعات الحمل الفموية:

أ- المطلقة:

- حوادث خثرية سابقة أو نشبة.
- ورم معتمد على الإستروجين.
- مرض كبدي فعال.
- الحمل.
- نزف رحمي شاذ غير مشخص.
- فرط الشحوم الثلاثية.
- سن المرأة فوق (٣٥) والنساء المدخنات بشراهة (أكثر من ١٥ لفافة في اليوم).

ب- النسبية:

- ارتفاع الضغط الشرياني.
- النساء المعالجات بأدوية مضادة للاختلاج.

الآثار الناجمة عن استعمال حبوب منع الحمل:

أ- تزيد من أخطار:

- **أمراض القلب الإكليلية،** وتزيد فقط في المدخنات اللواتي يزيد عمرهن على (٣٥) سنة، ولا علاقة لها بنوع البروجيسترون.
- **ارتفاع الضغط الشرياني:** الخطر النسبي (١,٨) (في المستعملات حالياً) و(١,٢) في المستعملات سابقاً.
- **الخثرات الوريدية:** الخطر النسبي ٤ تقريباً. وتلاحظ الزيادة في عامل لايدن Leiden أو في طفرات جين البروترومبين.
- **النشبة:** تزداد حين تجتمع مع ارتفاع الضغط فحسب، والعلاقة غير واضحة بالشقيقة.
- **خثرات الأوردة الدماغية:** الخطر النسبي ١٣-١٥ تقريباً. وتترافق وطفرة جين البروترومبين.
- **سرطان عنق الرحم:** الخطر النسبي ٢-٤.

ب- تنقص من أخطار:

- **سرطان المبيض:** ينقص خطر الإصابة به ٥٠٪.
- **سرطان بطانة الرحم:** ينقص خطر الإصابة به ٤٠٪.

٢- طرائق جديدة:

أ- اللصاقات الأسبوعية مانعة الحمل Ortho Evra: تشبه بتأثيرها حبوب منع الحمل، يعادل فعل الإستروجين الذي يتحرر منها فعل (٤٠) ميكروغراماً من الإتنيل إستراديول الموجود في حبوب منع الحمل، مما يحتمل معه خطر حدوث الصمات الخثرية الوريدية، ولذلك يجب الموازنة بين جدواها وخطرها حين استعمالها للنساء اللواتي لا يستطعن استعمال وسائل منع حمل أخرى ناجحة.

جدوى اللصاقات أقل في اللواتي يزيد وزنهن على ٩٠ كيلوغراماً، وقد تكون كمية الطمث في مستعملاتها أقل مما في غيرهن، وقد يفشل التصاق اللصاقة بنسبة ٢٪ كما قد تحدث ارتكاسات جلدية مكان اللصاقة بالنسبة نفسها.

ب- الحقن الشهرية الإستروجينية البروجيسترونية مانعة الحمل (Lunelle): قوية التأثير ونسبة فشلها في السنة الأولى أقل من ٠,٢٪ ولكن تأثيرها قد يقل في البدينات، وقد تصاب مستعملاتها بنزوف غير منتظمة تقل مع مرور الوقت، وتعود الخصوبة سريعاً بعد إيقاف استعمالها.

ج- الحلقات المهبلية الشهرية nuva ring: تأثيرها قوي، تترك في موضعها في أثناء المناسبات التناسلية، ونسبة فشلها في السنة ٠,٧٪، تعود الإباضة في الدورة الطمثية التالية لنزعها.

٣- مانعات الحمل طويلة الأمد:

مبدأ فعل مانعات الحمل البروجيسترونية طويلة الأمد Depo- Provera هو تثبيط الإباضة وإحداثها تغيرات في البطانة الرحمية والمخاط العنقي ينجم عنه انخفاض القدرة على نقل النطف وعلى التعشيش. يحقن المستحضر في العضل ويستمر فعله ثلاثة أشهر. وقد تتأخر عودة الخصوبة بعد إيقاف استعماله حتى ١٢-١٨ شهراً، وأكثر **التأثيرات السيئة** حدوثاً حين استعماله هي: انقطاع الطمث والنزوف الشاذة والبدانة، ومن تأثيراته السيئة زيادة حوادث أمراض المرارة ونقص الكثافة العظمية، ومن ميزاته ما لوحظ من نقص حوادث الخثرات الشريانية والوريدية.

٤- منع الحمل بعد الجماع:

تقي طرائق استعمال مانعات الحمل بعد المناسبات الجنسية من حدوث التعشيش أو تسبب تراجع الجسم الأصفر، وتأثيرها جيد جداً إذا استعملت على نحو صحيح. تؤدي المناسبات الجنسية غير المراقبة - بقطع النظر عن زمن حدوثها من الدورة الطمثية - إلى حدوث الحمل بنسبة ٨٪ وتنخفض هذه النسبة إلى ٢٪ إذا استعملت وسيلة منع الحمل في فترة ٧٢ ساعة بعد المناسبة.

ومن **المستحضرات المستعملة لهذه الغاية:** الـ Ovral (حبتان بفاصلة ١٢ ساعة) وLo Ovral (٤ حبات بفاصلة ١٢ ساعة) وPreveng (٥٠ ملغ إتنيل إستراديول و٢٥, ٠ ملغlevonorgestrel) وPlan B (٧٥, ٠ ملغ levonorgestrel).

ومن الشائع حدوث التأثيرات الجانبية مع هذه المقادير العالية من الهرمونات وتتضمن الغثيان والقياء وألم الأثداء.

وتبين من دراسات حديثة أن ٦٠٠ ملغ من مادة الـ(Ru 486) mifepristone (وهو مضاد مستقبلات البروجيسترون) يساوي فعلها أو يزيد على فعل المعالجات الهرمونية لمنع الحمل بعد المناسبات، وتأثيراته الجانبية أقل. ويتوافر هذا الدواء الآن باسم Mifeprex الذي يمكن استعماله مع الميزوبروستول misoprostol (وهو بروستاغلاندين E1 الصنعي) أو من دون ذلك.

أمراض المبيض - مرحلة سن الإياس

محمد حسن حتاحت

الإياس هو انقطاع الطمث الدائم لتوقف الجريبات المبيضية عن العمل. يشخص الإياس على نحو راجع بمرور ١٢ شهراً على انقطاع الدورة. ويختلف متوسط عمر النساء في بلوغ سن الإياس باختلاف البيئات وهو في الولايات المتحدة الأمريكية مثلاً ٥١ عاماً.

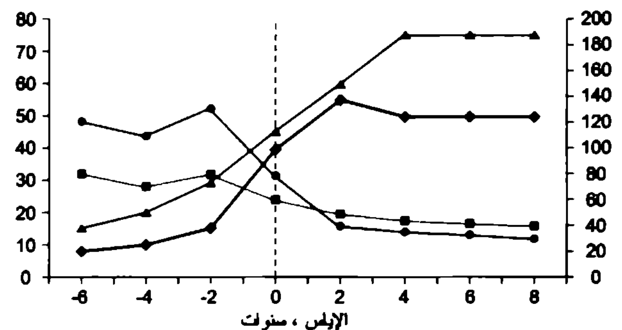
أما مرحلة ما قبل الإياس فتشير إلى الفترة الزمنية التي تسبق الإياس عندما تتلاشى القدرة على الإنجاب ويزيد عدم انتظام الدورة الشهرية، وتمتد حتى السنة الأولى بعد توقف الطمث. إن بداية ما قبل الإياس تسبق آخر طمث بسنتين إلى ثماني سنوات، ومدتها المتوسطة ٤ سنوات. ويقصر التدخين مدة الانتقال إلى الإياس بمقدار سنتين.

ومع أن فترة ما قبل الإياس وفترة ما بعد الإياس تشتركان في العديد من الأعراض، ولكن الفيزيولوجيا والتدبير السريري مختلف في كل منهما. فقد أصبحت مانعات الحمل منخفضة الجرعة العلاج الرئيس لفترة ما قبل الإياس، في حين يعد العلاج الهرموني التعويضي الطريقة الشائعة لتخفيف الأعراض المصاحبة لما بعد انقطاع الطمث.

مرحلة ما قبل الإياس:

الفيزيولوجيا:

تنخفض كتلة المبيض ويتراجع الإخصاب بحدة بعد سن ٣٥ عاماً، ويحدث هذا الأمر بسرعة أكبر في مرحلة ما قبل الإياس؛ ويتناقص عدد الجريبات الأولية باستمرار منذ الولادة، ويستمر حتى الإياس. تنقص في مرحلة ما قبل الإياس المدة الفاصلة بين الطموث (بمعدل ٣ أيام)، بسبب قصر المرحلة الجريبية. يرتفع تركيز الهرمون المنبه للجريبات FSH بسبب تراجع إنتاج الجريبات وانخفاض إفراز هرمون الإنهيبين inhibin. وفي حين يستمر ارتفاع تركيز FSH



الشكل (١)

وانخفاض تركيز الإستراديول في مرحلة الإياس؛ فإن مرحلة ما قبل الإياس تتميز بعدم انتظام هذه التغيرات في تراكيز الهرمونات المذكورة وتأرجح قيمها.

وقد ينجم عن هيمنة الدورات اللا إباضية زيادة تركيز الإستروجين وانخفاض تركيز البروجيسترون، وتفسر هذه الحالة زيادة حدوث فرط تنسج بطانة الرحم hyperplasia وسرطاناتها، عدا تشكل السليلات الرحمية polyps والأورام العضلية الملس الرحمية fibroma الحميدة في سن ما حول الإياس.

بالانتقال مما قبل الإياس إلى الإياس تنخفض تراكيز الإستراديول بشدة، في حين تبقى تراكيز الإسترون طبيعية نسبياً، ويعكس هذا تأثير إنزيم الأروماتاز aromatase في الأنسجة المحيطية التي تحول الهرمونات الذكرية الكظرية والمبيضية إلى إسترون. ويرتفع تركيز FSH أكثر من تركيز LH نسبياً بسبب غياب إفراز هرمون الإنهيبين؛ إضافة إلى زوال التلقيم الراجع الإستروجيني.

الفحوص المخبرية المشخصة:

يعد قياس FSH والإستراديول مشعراً تشخيصياً ناقصاً وغير دقيق في النساء اللواتي يحضن في مرحلة ما حول الإياس؛ بسبب الاختلافات الكبيرة في تركيز هذين الهرمونين، وعلى كل حال ينفي وجود تركيز FSH طبيعي أو منخفض في المرحلة الجريبية الباكرة من الدورة الشهرية تشخيص ما قبل الإياس. يساعد قياس FSH كذلك على تقدير القابلية للإنجاب؛ فالتراكيز ٢٠ ميلي وحدة دولية/ مل تشير إلى قابلية جيدة للإنجاب، والتراكيز بين ٢٠ و٣٠ ميلي وحدة دولية/مل تشير إلى قابلية متوسطة، أما التراكيز فوق ٣٠ فتشير إلى قابلية ضئيلة وذلك باعتماد قياس FSH في اليوم الثالث من الدورة.

الأعراض:

من الصعب ربط الأعراض التي تظهر في منتصف الحياة بهرم المبيضين أو بالتغيرات المشاهدة على الجسم بتقدم العمر، ولكن هناك أدلة قوية على أن الانتقال إلى الإياس يسبب الهبات الساخنة والتعرق الليلي وعدم انتظام الطمث وجفاف المهبل، وأدلة أقل قوة على أنه يسبب اضطرابات نوم لدى بعض النساء. ولا يوجد دليل كافٍ أو ثابت على أن تقدم المبيضين في السن يسبب تذبذب المزاج والاكتئاب واضطراب

التركيز والذاكرة وأعراضاً جسدية من منشأ نفسي، إضافة إلى عدم التحكم بالبول أو اضطراب الوظائف الجنسية.

في إحدى الدراسات التي أجريت في الولايات المتحدة ذكرت ٦٠٪ من النساء وجود هبات ساخنة خلال السنتين اللتين سبقتا آخر طمث لديهن، وعلى كل فإن اختلاف الأعراض وشدتها ومدتها وتواترها وتأثيرها في نوعية الحياة واضح من امرأة إلى أخرى.

العلاج:

العلاج الأساسي للنساء اللواتي يعانين نزفاً طمثياً غزيراً أو غير منتظم، أو لديهن أعراض عوز هرموني تؤثر في نوعية الحياة: هو مانعات الحمل الفموية منخفضة الجرعة. تستطيع الجرعات الثابتة من الإستروجين والبروجستين (مثال ٢٠ ميكرو غرام من اثنيل إستراديول و١ملغ من أسيتات نورايثيندرون يومياً مدة ٢١ يوماً بالشهر) تخليص المرأة من الأعراض الوعائية الحركية وإعادة انتظام الطمث. ولمانعات الحمل هذه فوائد أخرى مثل الحماية من الإصابة بسرطانات المبيض وبطانة الرحم: وزيادة الكثافة العظمية بالرغم من عدم وجود دليل واضح على أن استخدامها خلال مرحلة ما حول الإياس يخفض خطر الإصابة بالكسور العظمية لاحقاً، عدا أن منع الحمل نفسه مفيد، وذلك لأن احتمال حدوث حمل غير مقصود لا يقل عند النساء في نهاية الأربعينات عنه لدى الفتيات اليافعات. أما مضادات استطباب هذه الأدوية فهي التدخين وأمراض الكبد وسوابق خثار أو صمات أو أمراض قلبية وعائية أو سرطان ثدي، ونزف مهبلي مجهول السبب.

يمكن أن تستخدم بديلاً الأدوية الحاوية على البروجستين فقط (مثل نورايتندرون ٠,٣٥ ملغ/اليوم) أو الميدروكسي بروجيسترون Depo-Provera حقناً (مثال ١٥٠ملغ عضلياً كل ٣ أشهر) وذلك لعلاج النزف الرحمي في هذه المرحلة لدى النساء المدخنات أو اللواتي هن أكثر عرضة لأمراض القلب الوعائية. ومع أن البروجستينات لا تنظم الدورة الشهرية ولا تنقص عدد أيام الطمث؛ لكنها تنقص كمية النزف الطمثي.

تشمل الطرق غير الهرمونية لتخفيف النزف الطمثي مضادات الالتهاب اللاستروئيدية مثل حمض المفيناميك mefenamic acid (الجرعة الأولى هي ٥٠٠ملغ مع بداية الطمث، ثم ٢٥٠ملغ ٤ مرات يومياً مدة ٢-٣ أيام)، وعندما يفشل العلاج الدوائي يمكن اللجوء إلى تجريف بطانة الرحم. ولا بد من الإشارة إلى أن وجود نزف رحمي يستدعي استبعاد الأسباب الأخرى غير الرحمية للنزف. يفيد تصوير الرحم بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل في كشف أورام العضلات الملس الحميدة أو السليلات، ويمكن برشافة بطانة الرحم كشف التغيرات الدالة على فرط التنسج.

الانتقال إلى الإياس:

هل يفضل في النساء النشيطات جنسياً اللواتي يستخدمن مانعات الحمل الهرمونية لتخفيف أعراض ما حول الإياس أن يستبدل بهذه المانعات العلاج الهرموني التعويضي ومتى يجب أن يكون ذلك؟ إن جرعات الإستروجين والبروجستين (إما البروجستينات الصنعية وإما الأشكال الطبيعية للبروجيسترون) المستخدمة في العلاج الهرموني التعويضي أقل مما في مانعات الحمل، وليس ما يدل على أنها تمنع الحمل. ومع أن استمرار انقطاع الطمث مدة سنة يشير إلى توقف الإباضة، فإنه من غير الممكن دراسة نمط الطمث الطبيعي حينما تتناول امرأة مانعات الحمل الفموية.

والنساء الراغبات في منع الحمل يجب أن يستخدمن الحاجز المهبلي؛ وإذا عاد الطمث إلى الحدوث تلقائياً بعد استخدامه: أمكن العودة إلى استخدام مانعات الحمل الفموية إذا تبين أنه لم يحدث بعد انقطاع طمث نهائي. ويمكن أن تفيد معرفة السن التي توقف فيها الطمث عند قريبات المريضة مؤشراً للوقت الذي يمكن فيه البدء باتباع الترتيب المذكور، ويمكن تكراره كل سنة حتى يتم الإياس.

الإياس والعلاج الهرموني التعويضي:

من أعقد القرارات الصحية التي تواجه المرأة والطبيب قرار استخدام العلاج الهرموني التعويضي للإياس؟ فبعد أن كان هذا العلاج يوصف للتخلص من الأعراض الوعائية الحركية، اصبح يُروج له خطة للتخلص من اضطرابات عدة تتسارع بعد الإياس، بما في ذلك تخلخل العظام والمرض القلبي الوعائي.

ففي عام٢٠٠٠ كان ٤٠٪ من النساء بعد سن الإياس ما بين ٥٠و٧٤ سنة من العمر يستخدمن العلاج الهرموني التعويضي في الولايات المتحدة، مع عدم وضوح المعطيات المتعلقة بعقابيله. ومع أن العديد من النساء يعتمدن على الأطباء في اتخاذ القرار المتعلق باستخدام الهرمونات التعويضية للإياس؛ فإن الموازنة بين فوائد هذه المعالجة وأخطارها بالنسبة إلى المرأة ما زال موضع جدل.

ومع أن الدراسات الاستقصائية توحي بأن العلاج التعويضي يقي من الأمراض القلبية الوعائية والمزمنة؛ فإن

الفوائد الظاهرة لهذا العلاج قد تعود على الأقل جزئياً إلى الفروق بين النساء اللواتي اخترن تناول العلاج واللواتي قررن عدم أخذه، فاللواتي اخترن العلاج التعويضي يبدون أكثر صحة، وإمكانات الاستفادة من العناية الصحية لديهن أكبر، وهن أكثر التزاماً بتناول العلاج الموصوف، ويحافظن على نمط حياة صحي. والدراسات السريرية التي حيدت هذه العوامل لم تؤكد دائماً الفوائد الموجودة في الدراسات الاستقصائية. فالدراسة الأكبر التي أجريت حتى الآن (مبادرة صحة المرأة) WHI، والتي شملت ٢٧٠٠٠ امرأة بعد سن الإياس أعمارهن بين ٥٠ و٧٩ عاماً (متوسط العمر ٦٣ سنة)، واستمرت ٥-٧ سنوات، أوقفت باكراً بسبب رجحان الأضرار على الفوائد في ذراع الدراسة التي استخدمت فيها النساء المشاركة بين الإستروجين والبروجستين، وكذلك حدوث زيادة في الإصابة بالنشبة الدماغية لم يُعدّله انخفاض خطر الإصابة بمرض القلب الإكليلي في ذراع الدراسة التي استخدم فيها الاستروجين وحده.

ونتج من ذلك أن أزيلت الوقاية من المرض القلبي الوعائي من المعادلة وذلك لعدم وجود دليل على هذا الأمر في الدراسات السريرية الحديثة.

فوائد العلاج الهرموني للإياس وأخطاره:

أولاً- الفوائد الأكيدة:

١- أعراض الإياس: تشير الدراسات السريرية إلى أن العلاج بالإستروجين فعال جداً في السيطرة على الأعراض الوعائية الحركية والنسائية البولية، وكبديل يمكن استخدام مضادات الاكتئاب (مثل فينلافاكسين ٧٥-١٥٠ملغ venlafaxine) أو الغابابنتين gabapentin (٣٠٠-٩٠٠ ملغ/اليوم) أو الكلونيدين (١٠٠-٢٠٠ ميكرو غرام/اليوم) أو الفيتامين E (٤٠٠-٨٠٠ وحدة دولية/اليوم)، أو تناول مستحضرات الصويا بأشكالها المختلفة أو الإستروجينات النباتية الأخرى. هذه المركبات تخفض من شدة الأعراض الوعائية الحركية، ولكن فعاليتها أقل من العلاج الهرموني. أما في الأعراض النسائية البولية فإن الإستروجين المهبلي يعادل في مفعوله الاستروجين الفموي أو الجلدي.

٢- تخلخل العظام:

كثافة العظم: يبطئ الإستروجين ضياع العظم الذي يشاهد عند معظم النساء بعد الإياس مع التقدم في العمر، وذلك عن طريق خفض معدلات الارتشاف العظمي ودورة الهدم والبناء فيه. أظهرت أكثر من ٥٠ دراسة سريرية أن العلاج الهرموني بالإستروجين مع البروجستين أو من دونه يزيد في سرعة الكثافة المعدنية للعظم في العمود الفقري بمعدل ٤-٦٪ وفي الفخذ بنسبة ٢-٣٪، ويحفظ هذه الزيادات طوال مدة استخدامه.

الكسور: تشير الدراسات الاستقصائية إلى انخفاض احتمال الإصابة بالكسور في العمود الفقري بمعدل ٥٠-٨٠٪، وفي عنق الفخذ بنسبة ٢٥-٣٠٪، إضافة إلى الرسغ والكسور المحيطية الأخرى لدى النساء اللواتي يستخدمن الإستروجين: ويبدو أن إضافة بروجستين لا تعدل هذه الفائدة، وإيقاف العلاج بالاستروجين يؤدي إلى نقص هذه الحماية. ففي دراسة WHI أدى العلاج مدة ٥-٧ سنوات بالإستروجن مع البروجستين أو الإستروجين وحده إلى خفض كسور الفخذ بنسبة ٣٠-٤٠٪، وخفض الكسور عموماً بنسبة ٢٠-٣٠٪ لدى النساء اللواتي لا علاقة لاختيارهن بتخلخل العظام. وقد أظهرت الدراسات السريرية لاستعمال مركبات الفوسفونات (مثل الألندرونات ١٠ملغ/اليوم أو ٧٠ملغ/الأسبوع: أو الإيباندرونات ٢,٥ملغ/اليوم أو ١٥٠ملغ مرة بالشهر أو ٣ملغ وريدياً كل ثلاثة أشهر، والرالوكسفن raloxifene ٦٠ملغ/اليوم (مُعدل نوعي لمستقبل الإستروجين SERM): فعاليتها في زيادة الكثافة المعدنية للعظم، وفي خفض حدوث الكسور.

من الأدوية التي توافرت حديثاً لعلاج تخلخل العظام هرمون جارات الدرق (تيريباراتيد) ٢٠ميكرو غرام/اليوم تحت الجلد. إن كل الأدوية السابقة وبعكس الإستروجين ليست لها آثار سيئة على بطانة الرحم أو الثدي.

يدخل في العلاج كذلك زيادة النشاط الرياضي وتناول كمية كافية من الكلسيوم (١٠٠٠- ١٥٠٠ ملغ/اليوم من خلال الغذاء)، أو التعويض الدوائي بجرعتين إلى ثلاث جرعات يومياً، والفيتامين د (٤٠٠-٨٠٠ وحدة دولية/اليوم)، وتساعد هذه العوامل على خفض حصول الكسور المتعلقة بتخلخل العظام كذلك.

ثانياً- أخطار العلاج الهرموني الأكيدة:

١- سرطانة بطانة الرحم (باستخدام الإستروجين وحده): بينّ تحليل ٣٠ دراسة استقصائية زيادة نسبة الإصابة بسرطان الرحم لدى النساء اللواتي استخدمن الإستروجين على المدى القصير (١-٥ سنوات) تقدر بثلاثة أضعاف، وزيادة تقدر بعشر أضعاف عند من استخدمن العلاج مدة ١٠ سنوات أو أكثر. هذه النتائج دعمتها نتائج دراسة سريرية لأثر التعويض المشترك للإستروجين والبروجستين، وهي دراسة PEPI التي ظهر من خلالها أن ٢٤٪ من النساء اللواتي تناولن

الإستروجين وحده مدة ٣ سنوات حدث لديهن فرط تنسج hyperplasia بطانة رحم لا نمطي، وهي آفة مؤهبة للسرطان، في حين لم تحدث هذه الآفة إلا في ١٪ من النساء اللواتي تناولن الدواء الغفل. ويزيل استخدام البروجستين الذي يعارض مفعول الإستروجين على بطانة الرحم هذا الخطر.

٢- الخثار والصمات الوريدية: أظهرت دراسة جامعة لاثنتي عشرة دراسة مختلفة أن استخدام الإستروجين يترافق آنياً وتضاعف خطر الإصابة بالخثرات الوريدية عند النساء في سن الإياس. وكان احتمال حدوث هذه الخثرات أكبر (٢,٧-٥,١ ضعفاً) في الدراسات السريرية الثلاث التي تضمنتها الدراسة الجامعة السابقة. أما نتائج دراسة WHI فتشير إلى زيادة حدوث الخثرات الوريدية والصُمات الرئوية بمقدار الضعف حين استخدام الإستروجين والبروجستين معاً، وزيادة تقدر بالثلث حين يستخدم الإستروجين وحده.

٣- سرطان الثدي (استخدام الإستروجين والبروجستين معاً): دلت الدراسات الاستقصائية على زيادة احتمال حدوث سرطان الثدي لدى النساء اللواتي يستخدمن الإستروجين أو كُنَّ يستخدمنه من قريب، وتتعلق هذه الزيادة مباشرة بمدة الاستخدام. وفي دراسة جامعة لإحدى وخمسين دراسة تبين أن مستخدمات العلاج الهرموني التعويضي على المدى القصير (أقل من ٥ سنوات) لم تزدد عندهن نسبة الإصابة بسرطان الثدي، في حين شُوهد لدى مستخدمات العلاج على المدى البعيد زيادة تقدر بـ ٣٥٪. وبعكس النتائج المتعلقة باستخدام الإستروجين مع البروجستين وخطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم يبدو أن هذه المشاركة تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي مقارنة بالعلاج بالإستروجين وحده.

وتشير نتائج الدراسات السريرية كذلك إلى أن مشاركة الإستروجين والبروجستين تزيد احتمال الإصابة بسرطان الثدي. ففي دراسة WHI لوحظ وجود زيادة تقدر بـ ٢٤٪ في الإصابة بسرطان الثدي عند النساء اللواتي استخدمن المشاركة الهرمونية مدة ٥,٦ سنة وسطياً، في حين لم يسبب استخدام الإستروجن وحده مدة ٧,١ سنة وسطياً أي زيادة في الإصابة به.

٤- حصيات المرارة: أظهرت الدراسات الاستقصائية الكبيرة وجود زيادة بنسبة ٢-٣ أضعاف في تشكل الحصيات الصفراوية وعمليات استئصال المرارة لدى السيدات اللواتي استخدمن الإستروجين الفموي. وفي الدراسة السريرية WHI ازدادت نسبة مرض المرارة بمعدل ٦٧٪ عند مستخدمات المشاركة إستروجين - بروجستين، و٩٣٪ عند مستخدمات الإستروجين وحده.

إن العلاج الهرموني التعويضي عن طريق الجلد لا يزيد نسبة الإصابة بحصيات المرارة، ولكن ما زال هذا الموضوع بحاجة إلى مزيد من الدراسات .

ثالثاً- أخطار العلاج الهرموني المحتملة أو غير الأكيدة وفوائده:

١- مرض القلب الإكليلي والنشبة الدماغية: كان ينصح حتى وقت قريب بالعلاج الهرموني وسيلة للوقاية من أمراض القلب الوعائية. وأظهرت عدة دراسات استقصائية في السنوات الثلاثين الأخيرة أن استخدام الإستروجين يؤدي إلى خفض مرض القلب الإكليلي بنسبة ٣٥-٥٠٪ لدى النساء في سن الإياس، ويدعم ذلك معطيات دراسات سريرية بينت أن استخدام الإستروجين الخارجي يخفض الكولستيرول LDL، ويرفع الكولستيرول HDL بنسبة ١٠-١٥٪ واستخدام الإستروجين له أثر إيجابي في مستويات LPa وأكسدة LDL ووظيفة البطانة الوعائية والفيبرينوجن وPAII، ولكن لاستخدام الإستروجين مقابل ذلك آثار سلبية في مؤشرات بيولوجية أخرى متعلقة بالقلب: فهو يرفع الشحوم الثلاثية؛ ويزيد القابلية للخثار عن طريق زيادة العامل VII وجزئيات البروثرومبين ١ و٢ وزيادة الفيبرينو ببتيد A1؛ ويزيد تركيز المشعر الالتهابي CRP.

لم تؤكد الدراسات السريرية الفائدة المشاهدة في الدراسات الاستقصائية لاستخدام الإستروجين وحده أو مع البروجستين لدى النساء المصابات سابقاً بمرض قلبي وعائي. ففي دراسة HERs - وهي دراسة وقاية ثانوية صممت لاختبار فعالية العلاج بالإستروجين والبروجستين في الأمراض القلبية الوعائية وأمانه - كان حدوث الوفيات الإكليلية واحتشاء القلب غير القاتل بعد مرور ٤ سنوات متشابهاً لدى المجموعة التي تناولت العلاج الهرموني والمجموعة التي تناولت الدواء الغفل، وشوهدت زيادة الحوادث القلبية الوعائية بنسبة ٥٠٪ في أثناء السنة الأولى من الدراسة لدى النساء اللواتي استخدمن العلاج الهرموني. وقد يكون وجود البروجستين هو الذي أضاع فوائد استعمال الإستروجين، ولكن دراسة ERA (العلاج التعويضي بالإستروجين والعصيدة الشريانية) أظهرت أن العصيدة التي دُرست بتصوير الشرايين الإكليلية الظليل لم تتأثر من حيث تطورها باستخدام الإستروجين وحده أو بالمشاركة مع البروجستين.

أما دراسات الوقاية الأولية فترى كذلك وجود زيادة احتمال

الإصابة بأمراض القلب الوعائية، وغياب الحماية القلبية بعد استخدام العلاج الهرموني لدى النساء في الإياس. فنتائج دراسة WHI تشير إلى وجود أثر مؤذٍ للعلاج الهرموني في صحة القلب والشرايين. والنساء اللواتي استخدمن الإستروجين - بروجستين مدة ٥,٦ سنة زادت نسبة إصابتهم بالمرض القلبي الإكليلي ٢٤٪، ونسبة إصابتهم بالنشبة الدماغية ٣١٪ مقارنة باللواتي أعطين الدواء الغفل. وفي ذراع الدراسة التي أعطي فيها الإستروجين وحده لوحظ وجود الزيادة نفسها في حدوث النشبة؛ وعدم وجود تأثير في الإصابة بمرض القلب الإكليلي.

يبدو أن التحليل الأعمق والأدق لمعطيات الدراسات السريرية المتوافرة يشير إلى أن توقيت بدء العلاج الهرموني قد يؤثر كثيراً في العلاقة بينه وبين حدوث مرض القلب الإكليلي، ويبدو أن الإستروجين يبطئ حدوث التغيرات الباكرة للعصيدة الشريانية، في حين تكون له آثار سلبية في العصيدة المتقدمة.

يزيد خطر الإصابة بمرض القلب الإكليلي حين استخدام العلاج الهرموني كلما زاد عدد السنوات التي مرت بعد الإياس قبل البدء بالعلاج، ويبدو أنه لا تأثير للعمر في هذا الخطر.

والأمور ما زالت غير واضحة فيما يتعلق بالنشبة والعلاقة بين حدوثها والسن التي بدأ فيها استخدام العلاج الهرموني، وما زالت هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات المتعلقة بتأثير العمر والوقت الذي مر على الإياس والعوامل الأخرى، إضافة إلى دراسة المؤشرات البيولوجية التي تُنبئ بزيادة احتمال الإصابة بالمرض القلبي الوعائي أو نقصه حين تناول العلاج الهرموني. وكذلك لا يعرف حتى الآن تأثير جرعة الدواء وطريق استخدامه (فموي أو عبر الجلد) في الحوادث القلبية الوعائية.

٢- سرطان المستقيم والقولون: بينت الدراسات الاستقصائية أن العلاج الهرموني لسن الإياس يخفض احتمال الإصابة بسرطان المستقيم والقولون، وتراوحت الفائدة النسبية بين ٨ و٣٤٪ في الدراسات التجميعية المختلفة. وفي دراسة WHI وهي الدراسة الوحيدة التي دُرس فيها هذا الموضوع تبين أن استخدام الإستروجين - بروجستين انخفضت معه نسبة الإصابة بسرطان المستقيم والقولون بقدر ٤٤٪ خلال سنوات الدراسة (٥,٤ سنة)، في حين لم يوفر استخدام الإستروجين وحده مدة ٧ سنوات أي حماية.

٣- تراجع الوظائف الدماغية الاستعرافية والخرف: أظهرت دراسة تجميعية لاثنتي عشرة دراسة متعلقة بالعلاج الهرموني للإياس انخفاضاً في نسبة حدوث الخرف تقدر بـ ٣٤٪، ولكن الدراسات السريرية بما فيها WHI فشلت في إظهار أي فائدة من العلاج بالإستروجين أو المشاركة إستروجين - بروجستين في إبطاء تطور الحالات الخفيفة أو معتدلة الشدة من مرضى ألزهايمر، وأظهرت أثراً سلبياً لهذا العلاج في معدل حدوث الخرف ولاسيما في النساء اللواتي تجاوزن ٦٥ عاماً من العمر. وتحديد شأن توقيت البدء بالعلاج للوظائف الاستعرافية للدماغ يحتاج إلى المزيد من الدراسات.

٤- سرطان المبيض والاضطرابات الأخرى: دلت دراسات استقصائية وسريرية محدودة على أن العلاج الهرموني يزيد احتمال الإصابة بسرطان المبيض، وينقص احتمال الإصابة بالنمط الثاني من السكري، ولكن نتائج دراسة WHI لم تؤكد هذا.

مقاربة المريضة المقدمة على العلاج الهرموني للإياس:

يستدعي استخدام العلاج الهرموني المنطقي الموازنة بين الفوائد والأخطار المتوقعة، وعلى الطبيب أن يتأكد أولاً من وجود أعراض الإياس المعتدلة أو الشديدة، لأن ذلك هو الاستطباب الوحيد لاستعمال العلاج الهرموني عن طريق الفم (أما الأعراض البولية النسائية والأعراض الوعائية الحركية فتعالج باستخدام الإستروجين المهبلي)، ويجب أن تناقش مع المريضة أخطار العلاج وفوائده؛ مع التركيز على الإجراءات العامة: وإيضاح عدم وجود آراء قاطعة فيما يتعلق ببعض الأمور السريرية، وكذلك يجب إخبار المريضة بالآثار الجانبية للعلاج ولاسيما النزف المهبلي المرافق للعلاج بالإستروجين - بروجستين الذي ينصح به لدى النساء اللواتي لم تُستأصل أرحامهن. ويجب الاستئناس برأي المريضة وتفضيلها علاجاً دون غيره. ولابد من البحث في مضادات استطباب العلاج الهرموني، وهي تتضمن: النزف المهبلي غير محدد السبب؛ والمرض الكبدي الفعّال؛ والخثار أو الصمة الوريدية؛ وقصة سابقة لسرطان بطانة الرحم أو سرطان الثدي؛ وسوابق مرض قلبي إكليلي أو نشبة أو حادث وعائي دماغي عابر أو سكري.

أما مضادات الاستطباب النسبية فتشمل: ارتفاع الشحوم الثلاثية (> ٤٠٠ ملغ/دل) ووجود حصيات مرارة مع التهاب مرارة؛ إذ يكون استخدام الإستروجين عبر الجلد حلاً ممكناً بدلاً من الطريق الفموي. يجب عدم الاعتداد بفائدة العلاج الهرموني في الوقاية الأولية من المرض القلبي الوعائي، والانتباه لاحتمال حصول زيادة في الإصابة بالنشبة،

وحصول زيادة صغيرة في الإصابة بمرض القلب الإكليلي، ولكن يبقى العلاج الهرموني مناسباً إذا كانت الفوائد المرجوة غير القلبية ترجح على الأخطار المتوقعة، وإذا أصيبت المريضة بحادث قلبي حاد أو نشبة في أثناء استعمالها للعلاج الهرموني وجب عليها إيقافه مباشرة.

• العلاج الهرموني التعويضي على المدى القصير (< ٥ سنوات):

يعطى هذا العلاج للسيطرة على أعراض الإياس عند النساء اللواتي لا يوجد لديهن مضادات استطباب لاستخدامه، ولكن يجب عدم استخدامه عند النساء

تعرف المرشحات المناسبات للعلاج الهرموني التعويضي للإياس
(جدول مقترح للتعامل مع هذه الحالة)

١- أعدْ تقييم كل مرحلة على الأقل مرة كل ٦-١٢ شهراً (بافتراض أن المريضة ما زالت تفضل الاستمرار باستخدام العلاج الهرموني).

٢- النساء اللواتي يعانين جفاف المهبل من دون أعراض وعائية حركية متوسطة الشدة إلى شديدة يمكن علاجهن بالإستروجين المهبلي.

٣- مضادات الاستطباب التقليدية: النزف المهبلي مجهول السبب؛ والمرض الكبدي الفعَّال؛ وسوابق خثار أو صمة وريدية في أثناء الحمل أو في أثناء استخدام مانعات الحمل الفموية أو مجهولة السبب؛ واضطرابات تخثر الدم؛ وسوابق سرطان ثدي أو بطانة الرحم؛ سوابق مرض إكليلي أو نشبة أو حادث وعائي عابر أو سكري. أما مضادات الاستطباب الأخرى مثل ارتفاع الشحوم الثلاثية (< ٤٠٠ ملغ/دل)؛ والحصيات الصفراوية المرارية؛ وسوابق خثار وريدي بسبب عدم الحركة أو الجراحة أو حدوث كسر عظمي؛ فيجب عدم استخدام العلاج الهرموني الفموي، والاستعاضة عنه بالعلاج عبر الجلد .

٤- تحديد احتمال الإصابة بمرض قلب إكليلي بعد عشر سنوات باعتماد معادلة فرامنغهام لتقدير خطر الإصابة القلبية.

٥- لا تعد النساء اللواتي مر على الإياس عندهن أكثر من ١٠ سنوات مرشحات جيدات للعلاج الهرموني (للمرة الأولى).

٦- حاول الابتعاد عن العلاج الهرموني الفموي، وقد يكون العلاج عبر الجلد خياراً جيداً لأن آثاره الجانبية في عوامل التخثر والشحوم الثلاثية وعوامل الالتهاب أقل من آثار العلاج الفموي.

٧- فكر باستخدام الأدوية كمثبطات قبط السيروتونين، أو مثبطات قبط السيروتونين والنورأدرينالين معاً، أو الغابابنتين أو الكلونيدين أو الصويا بديلاً من العلاج الهرموني.

٨- يجب متابعة العلاج الهرموني فقط إذا استمرت أعراض الإياس شديدة أو كانت متوسطة الشدة. إن حدود المدة التي يستخدم فيها العلاج مستقاة من نتائج دراسة WHI، والتي دامت ٥,٦ سنة بالنسبة إلى المشاركة إستروجين - بروجستين و٧,١ سنة بالنسبة إلى العلاج بالإستروجين. ولاستخدام العلاج مدة أطول يجب الموازنة بين الأخطار والفوائد لعدم وجود دلائل واضحة على سلامته.

٩- يمكن للسيدات اللواتي تعرضن لإياس مبكر بسبب استئصال المبيضين جراحياً استعمال العلاج الهرموني حتى السن المتوسطة للإياس، ثم اتباع الجدول الإرشادي لأخذ القرارات العلاجية.

١٠- إذا كان البروجستين يؤخذ يومياً فيجب عدم تمديد مدة العلاج، أما إذا كان استخدامه دورياً أو غير منتظم فيجب عدم تمديد العلاج مدة أطول من سنة إلى سنتين.

١١- إذا كانت أعراض الإياس شديدة يمكن استخدام الإستروجين مع البروجستين مدة ٢-٣ سنوات حداً أقصى، والإستروجين وحده مدة ٤-٥ سنوات.

١٢- إذا كان احتمال الإصابة بكسور ذات علاقة بتخلخل العظام كبيراً فيجب استخدام مركبات البيفوسفونات أو الرالوكسيفين بديلاً من العلاج الهرموني.

المستعدات لحدوث أمراض قلب وعائية. أما النساء اللواتي لديهن مضاد استطباب أو يرفضن العلاج الهرموني: فيمكن لهن الاستفادة من استعمال بعض مضادات الاكتئاب (فينلافاكسين، فلوكسيتين أو باروكسيتين)، أو الغابابنتين أو الكلونيدين أو الصويا، واستعمال كريم الإستروجين المهبلي للأعراض النسائية التناسلية.

● **العلاج الهرموني التعويضي على المدى البعيد (> ٥ سنوات):**

قد تكون المشاركة إستروجين - بروجستين مصدراً لمزيد من المشاكل، ولاسيما زيادة احتمال الإصابة بسرطان الثدي، ولذلك يجب أن يُراعى هذا الأمر حين اتخاذ القرار بالعلاج.

إن المرشحات المناسبات لهذا العلاج هن نسبة صغيرة من النساء بعد الإياس اللواتي يعانين أعراضاً وعائية حركية شديدة وزيادة خطر الإصابة بتخلخل العظام، ولا توجد لديهن مضادات استطباب لاستخدامه، ولا توجد عندهن قصة عائلية لسرطان ثدي لقريبات من الدرجة الأولى.

يجب استخدام المستحضرات ذات التركيز الهرموني المنخفض، واستخدام البروجستين يجب أن يكون متقطعاً أو دورياً؛ لأن استخدامه المستمر يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي.

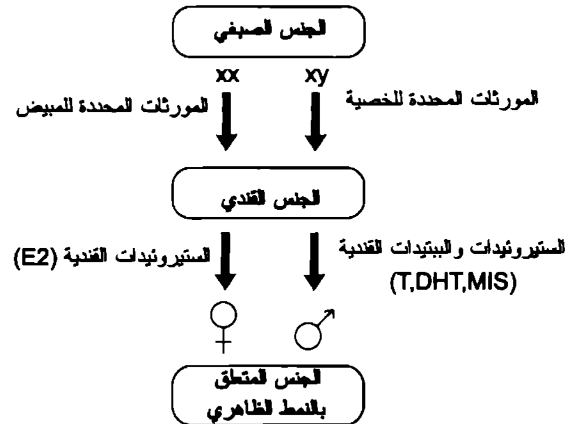
للوقاية من تخلخل العظام يمكن اللجوء إلى علاجات بديلة مثل البيفوسفونات ومعدلات مستقبل الإستروجين النوعية SERMs.

يفيد تعديل نمط الحياة في السيطرة على الأعراض والوقاية من الأمراض المزمنة، ويجب تبنيه إلى جانب العلاج الهرموني. ويشمل هذا التعديل: إيقاف التدخين، وممارسة الرياضة بانتظام، وتناول غذاء صحي متوازن. ويجب الانتباه للسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني، ومعالجة ارتفاع كولستيرول الدم: وذلك بهدف خفض احتمال الإصابة بمرض القلب الإكليلي.

اضطرابات التطور الجنسي

منذر صائغ

يبدأ التطور الجنسي sex development في الرحم لكنه يستمر خلال الطفولة الباكرة مع تحقيق النضج الجنسي والقدرة التناسلية. تقسَّم مراحل التطور الجنسي إلى ثلاثة مكونات رئيسية: الجنس الصبغي، والجنس القندي (تحديد الجنس)، والجنس المتعلق بالنمط الظاهري (تمايز الجنس).



الشكل (١) مراحل التطور الجنسي. تقسيم تطور الجنس إلى ثلاثة عناصر كبرى: الجنس الصبغي chromosomal sex، الجنس القندي gonadal sex، والجنس المتعلق بالنمط الظاهري phenotypic sex. T: تستوستيرون، DHT: دي هيدرو تستوستيرون، MIS: المادة المثبطة لموللر.

تسبب الشذوذات في كل من هذه المراحل اضطرابات التطور الجنسي (DSD) disorders of sex development. يتطلب الطفل الذي يولد بأعضاء تناسلية مبهمة تقييماً مستعجلاً، إذ إن بعض أسباب ذلك - مثل فرط تصنع الكظر الخلقي (CAH)- قد تترافق ونوبة كظرية مهددة للحياة.

من المهم تحديد الجنس باكراً وإبلاغ الأهل بالتشخيص وخيارات العلاج بكل صراحة. وتعاون فريق خبير متعدد الاختصاصات مهم من أجل وضع خطة تداخل جراحي (إن احتاج الأمر)، أو معالجة دوائية.

وقد تتظاهر DSD أيضاً لاحقاً في الحياة بأشكال مخاتلة من خلل الوظيفة القندية كما في متلازمة كلاينفلتر التي تشخَّص غالباً عن طريق أطباء الأمراض الداخلية. يؤدي اضطراب التطور الجنسي إلى عواقب من نواحٍ نفسية وتناسلية واستقلابية، لذلك يجب إقامة حوار مفتوح بين المريض ومقدّم العناية الصحية لضمان استمرار الاهتمام بهذه المواضيع.

التطور الجنسي الطبيعي:

يحدد الجنس الصبغي استناداً إلى وجود المتممات الصبغية X أو Y (الذكر 46-XY والأنثى 46-XX) الذي يتم حين الإخصاب. ويدل وجود صبغي Y طبيعي على أن تطور الخصية سيحدث حتى بوجود صبغيات X متعددة (مثلاً: 47,XXY أو 48,XXXY). في حين يعطب فقدان صبغي X واحد تطور الأقناد (45, X أو موزاييك 46/45,X). أما الأجنة التي لا تحوي أي صبغي X (45,Y) فغير قابلة للحياة.

يقصد بالجنس القندي تطور النسيج القندي إلى خصية أو مبيض. يكون القند المضغي مزدوج القدرة ويتطور (تقريباً من اليوم ٤٠ للحمل) إلى خصية أو إلى مبيض، اعتماداً على أي من الجينات المعبَّر عنها.

يبدأ تطور الخصى بتعبير جين SRY على الصبغي Y (منطقة تحديد الجنس على الصبغي Y) الذي يرمز عامل الانتساخ HMG.

يعبَّر عن SRY على نحو عابر في الخلايا التي ستصبح خلايا سرتولي وتفيد كمفتاح حيوي لإنشاء سلالة الخصى.

تمنع طفرة الجين SRY تطور الخصية في ذكور 46,XY، في حين يكفي إزفاء translocation SRY في إناث 46,XX لتحريض تطور الخصية وحدوث نمط ظاهري ذكري. وهناك جينات أخرى ضرورية لاستمرار تطور الخصى.

وإضافة إلى الجينات المذكورة أعلاه تشير دراسات طفرات بشرية وفأرية إلى أن هناك أكثر من ١٥ جيناً لها شأن في التمايز القندي والتطور والتوضع النهائي للقند. ترمز هذه الجينات منظومة جزيئات محدَّدة وعوامل نمو إضافة إلى عوامل انتساخ.

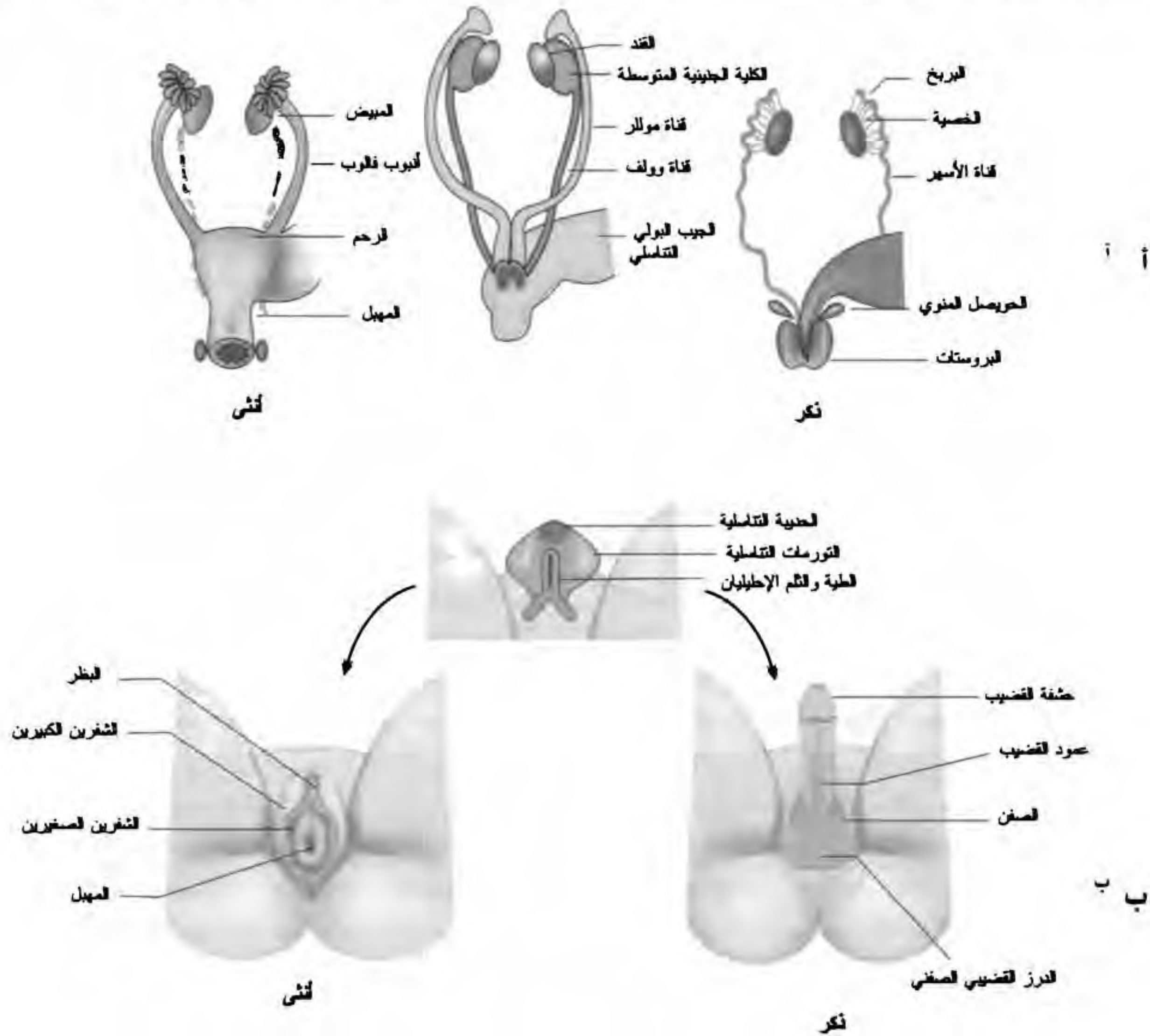
ومع ما اعتقد سابقاً من أن التطور المبيضي هو عملية فقْد process default: فقد أصبح من الواضح الآن وجود جينات نوعية خلال المراحل الباكرة من تطور المبيض (مثلاً، جين follistatin). ومنذ ما يتشكل المبيض هناك جينات إضافية مطلوبة من أجل تطور جريبي طبيعي (مستقبل الهرمون المنبه للجريب FSH، GDF 9). يتطلب إنشاء الستيروئيدات في المبيض تطور الجريبات الحاوية على خلايا حبيبية وخلايا قرابية محيطة بالخلايا البيضية. وهكذا يتحدد تكوّن الستيروئيد المبيضي نسبياً كي تنتِّج الموجهات القندية حين البلوغ.

تتطور الخلايا المنتشة أيضاً بطريقة الجنس ثنائي الشكل. تدخل الخلايا المنتشة الأولية (PGCs) مرحلة الانتصاف meiosis في المبيض المتطور، في حين أنها تتكاثر ثم تخضع لتوقف الانقسام الفتيلي mitotic arrest في الخصية المتطورة.

تنتج الخصية المتطورة مستويات عالية من CYP26B1، وهو إنزيم يمنع دخول PGC مرحلة الانقسام المنصف.

يقصد بالنمط الجنسي الظاهري phenotypic sex بنيات الأعضاء التناسلية الخارجية والداخلية والصفات الجنسية الثانوية. يتطلب النمط الظاهري الذكري إفراز الهرمون المضاد لمولر (AMH، المادة المثبطة لمولر) من خلايا سرتولي؛ والتستوستيرون من خلايا ليديغ في الخصية. يعمل AMH بوساطة مستقبلات نوعية على تراجع تراكيب مولر (٦٠-٨٠ يوم من الحمل). وفي اليوم ٦٠-١٤٠ من الحمل يدعم التستوستيرون تطور تراكيب وولف، شاملةً البربخ والأسهر والحويصلات المنوية. التستوستيرون هو طليعة الدي هيدرو تستوستيرون (DHT)، وهو إندروجين قوي يحرض تطور الأعضاء التناسلية الظاهرة: بما فيها القضيب والصفن.

يتطور الجيب البولي التناسلي إلى الموثة والإحليل الموثي في الذكور؛ وإلى الإحليل والقسم السفلي من المهبل في الإناث. تصبح الحديبة التناسلية حشفة القضيب في الذكر والبظر في الأنثى. تشكل التورمات البولية التناسلية الصفن أو الشفرين الكبيرين، وتندمج الطيات الإحليلية لتشكل عمود القضيب والإحليل الذكري. تتراجع في الأنثى أقنية



الشكل (٢) التطور الجنسي الطبيعي

أ: السبيل البولي التناسلي الداخلي. ب: الأعضاء التناسلية الظاهرة

وولف وتشكل أقنية موللر أنابيب فالوب والرحم والقطعة العليا من المهبل. قد يتطور النمط الظاهري الأنثوي الطبيعي بغياب الغدد التناسلية، لكن الإستروجين ضروري لنضوج الرحم والثدي حين البلوغ.

أولاً- اضطرابات الجنس الصبغي:

تنشأ اضطرابات الجنس الصبغي من شذوذات في عدد الصبغيين X أو Y أو بنيتها.

١- متلازمة كلاينفلتر Klinefelter's syndrome 47˙XXY:

الآلية الإمراضية:

يحدث الشكل التقليدي لمتلازمة كلاينفلتر (47,XXY KS) تالياً لعدم انفصال الصبغيات الجنسية انفصالاً انتصافياً حين تكوّن الأعراس gametes (٤٠٪ حين تكوّن النطاف، ٦٠٪ حين تكوّن البيضة). وقد سجلت أشكال صبغية موزاييكية من KS لكنها أقل شيوعاً.

الاضطراب	المتمم الصبغي الشائع	القند (الغدد التناسلية)	الأعضاء التناسلية الظاهرة	الأعضاء التناسلية الداخلية	تطور الثدي	المظاهر السريرية
متلازمة كلاينفلتر	47,XXY أو 46,XY/ 47,XXY	خصى زجاجية ذكرية	ذكري	ذكري	تثدي	خصى صغيرة، لانطفية، شعر الوجه والإبط قليل، رغبة جنسية (الشبق) ناقصة، قامة طويلة، طول القضيب ناقص، صعوبات تعلم، بدانة، داء سكري.
متلازمة تورنر	45,X أو 45,X/ 46,XX	أقناد شريطية أو مبيض غير ناضج	أنثوي	أنثوي ناقص التنسج	أنثوي غير ناضج	**في سن الرضاعة:** وذمة لمفية، خط أشعار واطئ، شذوذات قلبية، تشوهات السبيل البولي، والكلية. **في الطفولة:** قامة قصيرة، رقبة قصيرة، صغر الفك السفلي، جنف، ونقص سمع حسي عصبي، إطراق وعطش، مرض درقي مناعي، صعوبات تعلم فضائية بصرية **في الكهول:** فشل بلوغ وانقطاع طمث أولي، ارتفاع ضغط شرياني، بدانة، اضطراب شحوم، اضطراب تحمل الغلكوز، مرض درقي مناعي، مرض قلبي وعائي.
سوء تكوّن dysgonesis قندي مختلط	45,X / 46,XY	غدة تناسلية شريطية	متغاير	متغاير	ذكري الشكل عادة	قامة قصيرة ، زيادة خطر أورام قندية، بعض مظاهر متلازمة تورنر
خنوثة حقيقية (خصية مبيضية)	46,XX / 46,XY	خصية و مبيض أو خصية مبيضية	متغاير	متغاير	تثدي	زيادة خطر محتملة لأورام الغدد التناسلية

الجدول (١) المظاهر السريرية لاضطرابات التطور الجنسي الصبغية (DSD)

المظاهر السريرية:

تتصف (KS) بخصى صغيرة وعقم وتثدي ومناسب طواشية وسوء ترجيل virilization في الذكور المنمطين ظاهرياً. نسبة حدوثها على الأقل ١ من ١٠٠٠ رجل، لكن الكثير منها يبقى دون تشخيص. وفي الحالات الشديدة يتظاهر الأشخاص قبل البلوغ بخصى صغيرة، أو سوء ندرجة androgenization وتثدي وقت البلوغ. وقد يكون من الظاهر تأخر التطور وضعف التعلّم.

وبعد ذلك تقود المظاهر الطواشية أو العقم إلى التشخيص. الخصى صغيرة وقاسية (الطول الوسطي ٢,٥سم ،حجم ٤مل، غالباً < ٣,٥سم ،١٢مل)، لا يتلاءم حجمها مع درجة الندرجة. الخزعات ليست ضرورية عادةً وهي تظهر إن أخذت تنكّساً زجاجياً في النبيبات الناقلة للنطاف كما تظهر فقد النطاف.

تكون تراكيز FSH وLH البلازمية مرتفعة في معظم المرضى الذين لديهم 47,XXY وتستوستيرون البلازما منخفضاً (٥٠- ٧٥٪)، عاكساً قصور أقناد أولياً. ويكون الإستراديول مرتفعاً غالباً بسبب تنبيه مزمن لخلايا ليديغ بوساطة LH وبسبب أرمتة aromatization الأندروستنيديون بوساطة النسيج الشحمي، وتؤدي نسبة إستراديول/ تستوستيرون المرتفعة إلى التثدي. أما المرضى الذين لديهم أشكال موزاييكية من (KS) فتكون المظاهر السريرية لديهم أقل شدة، والخصى أكبر وقد تكون الخصوبة لديهم تلقائية.

التدبير:

يجب معالجة التثدي بالقطع الجراحي إن كان مزعجاً. وتحسّن إضافة الإندروجين الترجيل والشبق والطاقة ونقص انحلال الفيبرين، وتمعدن العظم في الرجال ناقصي الندرجة لكن قد تسيء أحياناً للتثدي. وقد تتحقق الخصوبة باستعمال الإخصاب المساعد عند رجال لديهم قلة النطاف: أو بحقن النطف داخل السيتوبلازما (ICSI) بعد تجميع النطاف بوساطة تقنيات استخلاص النطفة من الخصية. وفي المراكز المتخصصة قد ينجح تجميع النطاف بهذه التقنية في أكثر من ٥٠٪ من الرجال الذين لديهم KS غير موزاييكي. وبعد ICSI ونقل الجنين، قد تصل الحمول الناجحة إلى ٥٠٪ من هذه الحالات. ولكن يجب أن يؤخذ بالحسبان خطر انتقال هذا الشذوذ الصبغي، ويستحسن بعضهم لذلك التحري ما قبل الغرس.

٢- متلازمة تورنر (خلل تكوّن قندي 45,X) Turner's syndrome

الآلية الإمراضية:

لدى نصف المصابين بمتلازمة تورنر (TS) نمط نووي 45,X ولدى نحو ٢٠٪ منهم أشكال موزاييكية 45,X/46,XX، ولدى الباقي شذوذات بنيوية في الصبغي X.

المظاهر السريرية:

تتميز (TS) بأقناد شريطية ثنائية الجانب، وانقطاع طمث أولي، وقصر القامة، وتشوهات خلقية متعددة في نمط ظاهري أنثوي. تصيب ١ من ٢٥٠٠ امرأة وتشخّص بأعمار مختلفة اعتماداً على المظاهر السريرية المسيطرة.

تشخص (TS) عادةً قبل الولادة على نحو عرضي بعد أخذ عينة من الزغابات المشيمية أو بزل السائل الأمنيوسي لأسباب أخرى مثل عمر الأم المتقدم. ويجب التفكير بتشخيص (TS) بعد الولادة في الوليدات أو الطفلات المصابات بوذمة لمفية وطيات قفوية وخط أشعار منخفض، أو بعيوب الجانب الأيسر للقلب، وفي بنات لديهن فشل نمو أو تأخر بلوغ غير مفسَّرين.

ومع أن البلوغ يتطور تطوراً تلقائياً محدوداً في نحو ٣٠٪ من البنات المصابات بـ(TS) فإن الأغلبية العظمى من النساء المصابات يحدث لديهن قصور مبيضي تام. ولذا يجب التفكير بهذا التشخيص في كل النساء المصابات بانقطاع طمث أولي أو ثانوي مع مستويات موجهات أقناد مرتفعة.

التدبير:

يتطلب تدبير النساء والبنات المصابات بـ TS مقاربة متعددة الاختصاصات لاحتمال تعدد الأجهزة العضوية المصابة.

يجب إجراء تقييم قلبي وكلوي مفصّل حين التشخيص: إذ أن المصابين بعيوب قلبية خلقية (CHD) (٣٠٪) يتطلبون متابعة طويلة الأمد من قبل اختصاصي خبير بالأمراض القلبية، والمصابون بتشوهات خلقية كلوية وطرق بولية (٣٠٪) معرضون لخطر الإصابة بأخماج الطرق البولية وارتفاع الضغط الشرياني والكلاس الكلوي.

كما يجب تقييم وظيفة الدرق والوزن والأسنان والسمع والنطق والرؤية في أثناء الطفولة، فالتهاب الأذن الوسطى وأمراضها منتشرة في الطفولة (٥٠-٨٥٪)، ويزداد حدوث نقص السمع الحسي العصبي المترقي مع تقدم العمر (٧٠-٩٠٪). وقد يحدث قصور درق مناعي ذاتي (١٥-٣٠٪) في الطفولة.

أما تدبير قصر القامة في الطفلات المصابات بـ TS فصعب: إذ إن الطول النهائي غير المعالَج نادراً ما يزيد على ١٥٠سم. تحرض الجرعة العالية لهرمون النمو المأشوب معدل النمو عند الطفلات المصابات، وقد يستعمل وحده أو بالمشاركة مع جرعات منخفضة من ستيروئيدات بانية غير قابلة للأرمتة، لكن زيادة الطول النهائي غالباً ما تكون معتدلة (٥- ١٠سم).

تتطلب البنات المصابات بقصور قندي إعاضة بالإستروجين لتحريض تطور الثدي والرحم ولدعم النمو، وللمحافظة على تمعدن العظم. وقد حدث الحمل في بعض المصابات عن طريق البييضات المتبرع بها والإلقاح في الزجاج (في البلاد التي يسمح فيها بهذا الإجراء).

٣- خلل التكوّن القندي المختلط mixed gonadal dysgenesis (45,X/46,XY):

ينشأ سوء التكوّن القندي المختلط بشكل نموذجي عن موزاييكية 45,X/46,XY. والنمط الظاهري للمصابين بهذه الحالة شديد الاختلاف، فهو في بعض المرضى أنثوي على نحو مسيطر مع مظاهر جسمية لمتلازمة تورنر، في حين هو في معظمهم نمط ظاهري ذكري مع وجود خصى. وفي الممارسة ترى في معظم الأطفال المحالين إلى التقييم أعضاء تناسلية مبهمة ومظاهر جسمية مختلفة، وغالباً ما يربى هؤلاء تربية الإناث (٦٠٪) إذا كان تطور القضيب سيئاً والتراكيب الرحمية موجودة.

وفي كل حال يستطب استئصال القند لمنع إفراز إندروجيني أكثر ولمنع تطور ورم قندي أرومي (حتى ٢٥٪). أما المرضى الناشئون نشأة الذكور فقد يتطلبون جراحة ترميمية للإحليل التحتي واستئصال الأقناد سيئة التكوّن.

٤- الخصية المبيضية ovotesticular DSD:

يتصف هذا الشكل من اضطراب التمايز الجنسي بوجود كل من المبيض والخصية، أو وجود خصية مبيضية ovotestis في شخص واحد، وقد سمي هذا سابقاً خنوثة حقيقية. وغالباً ما يكون هناك عدم تناظر قندي مع خصية في الأيمن ومبيض في الأيسر. وأسباب ذلك غير واضحة في المرضى والنمط النووي في معظم هؤلاء هو 46,XX karyotype، ولاسيما في جنوب الصحراء الإفريقية. والنمط النووي المختلط 46,XX/46,XY أقل شيوعاً، وقد يكشف اختبار البولي ميراز المتسلسل (PCR) لـ SRY إزفاءً translocation في هذه المنطقة من الصبغي Y في بعض المرضى.

ثانياً- اضطرابات الجنس القندي وجنس النمط الظاهري:

تكون المظاهر السريرية في المصابين باضطرابات في الجنس القندي وجنس النمط الظاهري مقسَّمةً إلى نقص ندرجة الذكور من النمط 46,XY أو فرط ندرجة الإناث من النمط 46,XX. تشمل هذه الاضطرابات طيفاً من الأنماط الظاهرية يمتد من أناث بنمط نووي 46,XY مع نمط ظاهري

- **اضطرابات تطور الخصى:**
  - خنوثة حقيقية (46,XY).
  - خلل تكوّن قندي.
  - متلازمة اختفاء الخصية.
- **اضطرابات إنشاء (تخليق) الإندروجين:**
  - طفرات مستقبل LH.
  - طفرات البروتين المنظم لتركيب الستيروئيد.
- اضطرابات عمل الإندروجين:
  - متلازمة عدم الحساسية للإندروجين.
  - عيب تميم العامل لمستقبل الإندروجين.
- اضطرابات أخرى في السبيل التناسلي الذكري:
  - متلازمة بقاء قناة موللر.
  - احليل تحتي معزول.
  - اختفاء الخصيتين أو خصى غير نازلة.

الجدول (٢) الاضطرابات التي تسبب نقص ندرجة في نمط نووي karyotype ذكري (46,XY DSD)

أنثوي أو ذكور بنمط نووي 46,XX إلى أشخاص مع أعضاء تناسلية مبهمة.

١- الذكور ناقصو الندرجة 46,XY DSD:

يعكس نقص ندرجة جنين 46,XY (دُعي سابقاً خنوثة ذكرية كاذبة) شذوذاً في إنتاج الإندروجين أو عمله. وهو قد ينشأ عن اضطرابات تطور الخصى أو شذوذات تركيب الإندروجين، أو مقاومة للتستوستيرون وDHT.

أ- اضطرابات تطور الخصى:

خلل تكوّن خصيوي testicular dysgenesis: لدى المرضى المصابين بخلل تكوّن قندي صرف (أو تام) (متلازمة Swyer) أقناد شريطية، وتراكيب موللر موجودة (بسبب نقص إفراز المادة المثبطة لمولر MIS/ AMH)، وغياب الندرجة غياباً تاماً. يُنتج المصابون بخلل تكوّن قندي جزئي (خصية سيئة التكوّن) مقداراً من المادة المثبطة لقناة موللر كافياً MIS ليتراجع الرحم، وينتجون أحياناً مقداراً جزئياً من التستوستيرون.

قد ينشأ خلل التكوّن القندي من طفرات أو خبن جينات محفّزة للخصى، ويبدو أن أكثرها شيوعاً خبن أو طفرات SRY وطفرات SF١ متخالفة الأمشاج.

تعكس متلازمة اختفاء الخصية (اختفاء خصية ثنائي الجانب) تراجع الخصية في أثناء التطور. الأسباب مجهولة لكن غياب تراكيب موللر يشير إلى إفراز MIS ملائم في الرحم. يسبب التراجع الخصوي الباكر ضعف ندرجة في الرحم، و في أغلب الحالات تكون ندرجة الأعضاء التناسلية الخارجية إما طبيعية وإما مضطربة اضطراباً خفيفاً (مثلاً: صغر قضيب، أو إحليل تحتاني). وقد يتطلب هؤلاء الأشخاص بدائل prostheses خصوية ويجب أن يعالجوا بالإندروجين في المراهقة.

ب- اضطرابات إنشاء الأندروجين:

يسبب شذوذ السبيل الذي ينظّم تركيب الإندروجين نقصاً في ندرجة الجنين الذكر في حين لا يتأثر تراجع موللر: لأن وظيفة خلايا سرتولي محافظ عليها.

(١)- طفرات مستقبل LH: تسبب الطفرات في مستقبل LH نقص تصنع خلايا لايديغ وعوز الإندروجين. وتمنع شذوذات تركيب مستقبل LH أو وظيفته من تنبيه HCG (الموجهة القندية المشيمية الإنسانية) لخلايا لايديغ في الحياة داخل الرحم، إضافة إلى تنبيه LH لخلايا لايديغ لاحقاً في أثناء الحمل وفترة الوليد. نتيجةً لذلك يكون تركيب التستوستيرون وDHT غير كافيين لندرجة الأعضاء التناسلية الداخلية والخارجية ندرجة طبيعية، مما يُسبب طيفاً من الأنماط الظاهرية التي تمتد من ضعف ندرجة تام إلى صغر القضيب بحسب شدة الطفرة.

(٢)- طفرات السبل الإنزيمية لإنشاء الستيروئيدات steroidogenic enzyme pathway: تؤثر طفرات البروتين المنظم لتركيب الستيروئيد (StAR) وطفرات CYP11A1 في كل من تكوّن الستيروئيد الكظري والقندي. ويبكّر في الأشخاص المصابين بـ (46,XY) بدء ظهور قصور كظري شديد مضيّع للملح ونمط ظاهري أنثوي.

تتميز هذه الحالات بندرجة قليلة أو مفقودة في الحياة داخل الرحم، لكن قد يحدث بعض التطور في القضيب في المراهقة ناتج من عمل أشكال مثلية isoforms أخرى للإنزيمات. ويغير بعض هؤلاء الأشخاص سلوكهم الجنسي من أنثى إلى ذكر حين البلوغ: لأن زيادة التستوستيرون تحرّض نمو الكتلة العضلية ومظاهر أخرى من مظاهر الترجل. وقد يُحسن كريم يحوي DHT نمو القضيب قبل البلوغ عند المرضى الناشئين نشأة الذكور. أما الناشئون نشأة الإناث فيجب فيهم استئصال القند قبل المراهقة واستعمال الإستروجين حين البلوغ.

٣- اضطرابات عمل الإندروجين:

متلازمة عدم الحساسية للإندروجين: تسبب الطفرات في مستقبل الإندروجين (AR) مقاومة لعمل الإندروجين (التستوستيرون، DHT) أو متلازمة عدم الحساسية للإندروجين (AIS). وهي طيف من اضطرابات تصيب على الأقل ١ من ١٠٠,٠٠٠ ذكر (ذكر بالنسبة إلى الجنس الصبغي). يصاب الذكور فقط لأن مستقبل الإندروجين مرتبط بالجنس، والنمط الظاهري في الأمهات الحملة طبيعي. النمط الظاهري في الأشخاص XY مع AIS تام أنثوي: مع تطور الثدي تطوراً طبيعياً (ناتجاً عن أرمتة التستوستيرون): ومهبل قصير وغياب الرحم (لأن إنتاج MIS طبيعي): وشعر العانة والإبط قليل: والتوجّه الجنسي النفسي أنثوي. قد تكون قيم موجهات القند والتستوستيرون منخفضة أو طبيعية أو مرتفعة اعتماداً على درجة المقاومة للإندروجين وإسهام الإستراديول بالتلقيم الراجع السلبي للمحور الوطائي- النخامي- القندي. تظهر في أغلب المرضى فتوق إربية (تحوي الخصى) في الطفولة أو يظهر انقطاع طمث أولي في البلوغ. يستأصل القند عادةً بسبب احتمال خطر حدوث الخبث، ويوصَف الإستروجين للإعاضة. بيد أن هناك من يرى أن تترك الأقناد في موضعها حتى يصبح تطور

الثدي كاملاً، فقد يكون استخدام موسعات متدرجة في المراهقة كافياً لتوسيع المهبل والسماح بالاتصال الجنسي.

تنتج AIS الجزئية (متلازمة Reifenstein) عن طفرات AR أقل شدةً. يتظاهر أغلب المرضى في الطفولة بإحليل تحتاني صفني عجاني؛ وخصى صغيرة غير نازلة، وتثدي حين البلوغ. يحتاج هؤلاء الأشخاص الناشئين نشأة الذكور إلى إصلاح الاحليل التحتاني في الطفولة واستئصال الثدي في المراهقة. ويتظاهر المرضى المصابون بنقص ندرجة أكثر شدة بضخامة بظر والتحام الشفر وقد ينشؤون نشأة الإناث.

إن التدبير الجراحي والنفسي الجنسي لهؤلاء المرضى معقد ويتطلب التزاماً فعالاً من الأهل والمريض في أثناء المراحل المناسبة من التطور.

٤- اضطرابات أخرى تصيب ذكور 46,XY:

متلازمة بقاء قناة موللر: هي وجود رحم عند ذكر طبيعي. قد تنتج هذه الحالة عن طفرات في AMH أو في مستقبله (AMHR2).

قد يُستأصل الرحم، ولكن يجب تجنب أذية أوعية الأسهر.

يحدث إحليل تحتاني معزول في ١ من ٢٠٠ ذكر ويعالج بالإصلاح الجراحي. أغلب الحالات مجهولة السبب، وإن وجود إحليل تحتاني قضيبي صفني وتطور قضيب سيئ، أو اختفاء خصية ثنائي الجانب يتطلب الاستقصاء بحثاً عن اضطراب في التطور الجنسي (عيب بعمل التستوستيرون).

الخصية الهاجرة (خصية غير نازلة وحيدة الجانب) تصيب أكثر من ٣٪ من الصبيان عند الولادة، ويجب تثبيت الخصى إذا لم تنزل خلال ٦-١٢ شهراً من العمر.

واختفاء الخصية ثنائي الجانب أقل حدوثاً ويجب فيه الشك بعوز موجهات قندية أو اضطراب في التطور الجنسي DSD.

والخصية الصاعدة حالة معروفة متميزة لكن تدبيرها غير واضح على نحو عام.

٢- 46,XX DSD إناث مُندرجة (androgenized females):

تحدث الندرجة غير الملائمة للإناث (دعيت سابقاً خنوثة أنثوية كاذبة) حين يحوي القند (المبيض) مادة خصوية مفرزة للإندروجين أو بعد تعرض زائد للإندروجين.

الاضطرابات التي تسبب ندرجة في نمط نووي karyotype أنثوي (DSD 46,XX):

١- تمايز قندي متغيّر gonadal transdifferentiation:

قد يوجد نسيج خصوي في DSD 46,XX (ذكور 46,XX) تالٍ لإزفاء SRY أو تضاعف SOX9 أو شذوذ في RSPO1.

٢- التعرض الزائد للإندروجين:

عوز ٢١- هدروكسيلاز (فرط تنسج كظري خلقي CAH):

السبب الأكثر شيوعاً لفرط التنسج الكظري CAH هو عوز ٢١-هدروكسيلاز (21-OHD). تبلغ نسبة حدوثه بين ١ من ١٠٠٠٠ و١٥٠٠٠، وهو السبب الأكثر شيوعاً للندرجة في إناث

- **تمايز مبيضي متغيّر ovarian transdifferentiation:**
  - خنوثة حقيقية (46,XX).
  - ذكر XX (DSD خصوي 46,XX).
- **زيادة تركيب الإندروجين:**
  - عوز أروماتاز (CYP19).
  - عوز بعض الإنزيمات الأخرى.
  - طفرات مستقبل الستيروئيد القشري.
- **التعرض الزائد للإندروجين:**
  - أورام أمومية مرجّلة.
  - أدوية إندروجينية.
- **آفات غير مرجّلة للسبيل التناسلي الأنثوي:**
  - سوء تنسج مبيضي.
  - عدم تكون موللر.
  - عدم تكون مهبل.

الجدول (٣) الأسباب الجينية لندرجة نمط نووي أنثوي DSD 46,XX

ذوات النمط النووي 46,XX. تتعرض المصابات متماثلات الأعراس أو متخالفات الأعراس لطفرات شديدة في الإنزيم ٢١-هدروكسيلاز (CYP 21A2). تسبب هذه الطفرات حصاراً في التركيب الكظري للستيروئيد القشري والستيروئيد المعدني، مما يزيد OH-17 بروجيسترون، ويُحول طلائع الستيروئيد إلى سبيل تركيب الإندروجين. يسبب تركيب الإندروجين المتزايد في الرحم ندرجة الجنين الأنثى في الثلث الأول من الحمل.

تشاهد أعضاء تناسلية مبهمة حين الولادة، مع درجات متفاوتة من ضخامة البظر والتحام الأشفار.

وهناك الشكل المضيّع للملح من 21-OHD الناجم عن عوز مشترك شديد للستيروئيد القشري والستيروئيد المعدني. يتظاهر على شكل هجمات في الرضع قد تهدد الحياة وتحتاج إلى علاج إسعافي بالسوائل والسترونيدات، يجب أن يفكر بتشخيص عوز 21-OHD في كل طفل لديه أعضاء تناسلية مبهمة مع أقناد غير محسوسة في الجانبين.

ويتظاهر الشكل المرجل التقليدي من عوز 21-OHD في الإناث أيضاً بأعضاء تناسلية مبهمة.

أما في الشكل غير التقليدي من عوز 21-OHD فتُنتج مقادير مفرطة من الإندروجين. والمظاهر الأكثر مشاهدةً في هذه الحالات هي الشعرانية وقلة الطمث والعد. ويعد هذا واحداً من الاضطرابات المتنحية الأكثر شيوعاً في البشر: إذ تبلغ نسبة حدوثه ١ من ١٠٠-٥٠٠ عند الكثير من الشعوب و١ من ٢٧ عند اليهود الأشكيناز من منشأ شرق أوربا.

المعالجة:

تتطلب الأزمات الحادة المضيّعة للملح الإنعاش بالسوائل وإعطاء هدروكورتيزون وريدياً، وحالما تستقر الحالة يجب أن تعطى الستيروئيدات القشرية لتصحيح عوز الكورتيزول وتثبيط تحريض ACTH، واقيةً بذلك من ترجيل virilization أكثر.

هدف المعالجة هو استعمال الجرعة الأخفض من الستيروئيد القشري التي تثبط بشكل ملائم إنتاج الإندروجين الكظري من دون التسبب بعلامات فرط ستيروئيد قشري. تعالج الحالات المضيعة للملح بإعاضة الستيروئيد المعدني.

ومازالت المقاربات العلاجية الأحدث - مثل مضادات الإندروجين ومثبطات الأروماتاز (لحصر إغلاق مشاش باكر)- قيد التقييم.

تجرى للبنات المصابات بندرجة تناسلية شديدة ناتجة من عوز 21-OHD تقليدي مداخلات لإعادة بناء مهبلي واختزال بظري، لكن التوقيت الأمثل لهذه الإجراءات قيد المناقشة. وتوجد في بعض المراكز عتبة عليا للشروع بجراحة البظر: لأن القدرة على تحقيق الإيغاف orgasm قد تتأثر بهذه الجراحة. وإذا أجريت الجراحة في الطفولة قد يكون ضرورياً إجراء إصلاح الكثير أو توسيع مهبلي دوري في المراهقة أو البلوغ.

تصاب الكثير من النساء المصابات بعوز 21-OHD بالمبيض متعدد الكيسات، وتكون الخصوبة فيهن منخفضة ولاسيما حين يكون الضبط سيئاً. تتحقق الخصوبة في ٥٠-٩٠٪ من النساء، لكن كثيراً ما يتطلب الأمر تحريض الإباضة.

٣- اضطرابات أخرى تصيب الإناث من النمط 46,XX:

يحدث غياب المهبل الخلقي بالترافق مع عدم تكون أو نقص تصنع موللر كجزء من متلازمة Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. يجب التفكير بهذا التشخيص في إناث طبيعيات في النمط الظاهري ولديهن انقطاع طمث أولي. تتضمن المظاهر المرافقة الأكثر ندرة شذوذات كلوية وشذوذات في العمود الفقري الرقبي.

الأمراض الشاملة لعدة غدد صم

منيف مرعي

أولاً- قصور الغدد الصم المتعدد:

(متلازمات اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي polyglandular autoimmune syndromes) قد يصيب خلل مناعي ذاتي عدة غدد صم في آنٍ واحد. وأكثر هذه الاختلالات شيوعاً المشاركة بين قصور الدرق الأولي وداء السكري من النمط(١) أو أي منهما مع مرض أديسون أو فقر الدم الوبيل.

١- اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي صنف (١) (A.P.S-1): هو اضطراب سببه طفرات في الجين AIRE الموجود في ظهارة التوتة (التيموس). هذه الطفرات تؤدي إلى بقاء لمفاويات من التوتة تتفاعل مع أضدادها الذاتية وتسبب اضطراباً مناعياً ذاتياً.

تبدأ هذه المتلازمة أولاً بالإصابة بداء المبيضات candidiasis ثم تتبعها الأمراض الأخرى كداء أديسون والسكري نمط(١) وفرط نشاط الدريقات والبهاق، وحثل الأظافر ونقص تصنع ميناء الأسنان.

٢- اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي صنف(٢) (A.P.S-2): لا تترافق هذه المتلازمة وداء المبيضات وتعرف بمتلازمة شميدت Schmidt التي تجمع قصور الدرق الأولي ومرض أديسون وداء سكري١. وقد ينضم إليها الداء البطني celiac disease.

ثانياً- الأورام الغدية الصماوية المتعددة multiple endocrine neoplasia:

أطلق هذا الاسم على حدوث أورام متزامنة أو متتالية في عدة غدد صم (انظر الجدول).

هذه الحالة تورث كصفة جسدية سائدة تنشأ من طفرات مولدة للأورام وقد تم عزل أغلبها.

الأشخاص الحاملون للطفرة قد يورثونها لأبنائهم، لكن مظاهرها تحتاج إلى طفرة في جين جسدي.

يكمن العيب defect في متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة نمط -١ (MEN-1) في جين متوضع على الذراع الطويل للصبغي 11، يدعى هذا الجين MENIN، وهو يمنع استنساخ العامل JunD المسؤول عن منع العملية الورمية.

MEN-2a وMEN-2b يحدثان بسبب طفرات في الجين RETالمولد للأورام على الصبغي العاشر.

التدبير: يتم تدبير هذه الأورام وفق طرائق العلاج المعروفة لهذه الأورام التي تحدث في غير المصابين بهذه المتلازمات. والمهم أن كشف الاستعداد لهذه الأورام من خلال النخل السنوي قد يسمح بعلاجها باكراً.

متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة:

المتلازمة نمط ١	Type 1	M.E.N.
الدريقات (جارات الدرق)	٪٩٥	أورام غدية أو فرط تنسج
النخامى	٪٧٠	أورام غدية - برولاكتينوما - ضخامة نهايات
المعثكلة	٪٤٠	• أورام خلايا جزيرة لانغرهانس • ورم مفرز للغاسترين (زولينجر إليسون) • أورام غدية غير مفرزة
قشر الكظر	٪٤٠	أورام غدية غير مفرزة
الدرق	٪٢٠	عقد درقية وحيدة أو متعددة

المتلازمة نم: ٢- أ MEN Type 2a:

المتلازمة نمط ٢ - أ	Type 2a	M.E.N.
الكظر	كل الحالات تقريباً	(ورم القواتم الذي يكون ثنائي الجانب في ٧٠٪ من الحالات) متلازمة كوشينغ
الدرق	تقريباً كل الحالات	ورم لبي مفرز للكالسيتونين
الدريقات	٪٩٠	فرط تنسج

المتلازمة ٢- ب - MEN Type 2b: هي تظاهرات Type 2a نفسها مع وجود مظهر سريري لمتلازمة مارفان وعصبونات عقدية ganglioneuroma، لكن من دون إصابة الدريقات. كما تظهر أورام عصبية (عصبومات) حول الشفاه وعلى اللسان.

الداء السكري

محمد محسن الصالح

(سكر الدم وغلوكوز الدم كلمتان مترادفتان أينما وردتا في هذا البحث).

يعدّ الغلوكوز الوقود الاستقلابي الأساسي للدماغ في الشروط الفيزيولوجية، وبالمقابل تؤكسد الأعضاء الأخرى الحموض الدسمة إضافة إلى الغلوكوز. ونظراً لاعتماد الدماغ الاستثنائي على الغلوكوز، ولأنه لا يستطيع صنعه، ولا يستطيع خزنه بشكل غليكوجين لأكثر من دقائق قليلة؛ فإنه يحتاج إلى مؤونة غلوكوز مستمرة من الدوران. وعدا ذلك، يعدّ الغلوكوز عنصراً مهماً في عمليات الإنشاء الحيوي للعديد من المركبات التي تدخل في تركيب الأغشية الخلوية والبروتينات المغلكزة (المرتبطة بالغليكوزيل glycosylated proteins). وبحسبان القيمة الحياتية الفورية للمحافظة على تركيز غلوكوز البلازما؛ فليس من المستغرب بعد هذا كله أن تكون الآليات الفيزيولوجية التي تمنع نقص سكر الدم أو تصححه بسرعة متطورة ودقيقة.

تُصان مستويات الغلوكوز ضمن حدود ضيقة، وتعتمد على معدلات دخول الغلوكوز إلى الدوران وقبطه من النسج. تشتمل النسج الرئيسة التي تنظم مستويات الغلوكوز في الدم على الكبد - بإنتاجه وقبطه - والعضل الهيكلي - بقبطه -وهذه الآليات فعالة جداً إلى حدٍّ أن نقص سكر الدم حادث سريري غير شائع ما عدا نقص سكر الدم التالي للمعالجة بالإنسولين أو السلفونيل يوريا أو عند الكحوليين.

مصادر الغلوكوز:

يشتق الغلوكوز من **ثلاثة مصادر** رئيسة هي:

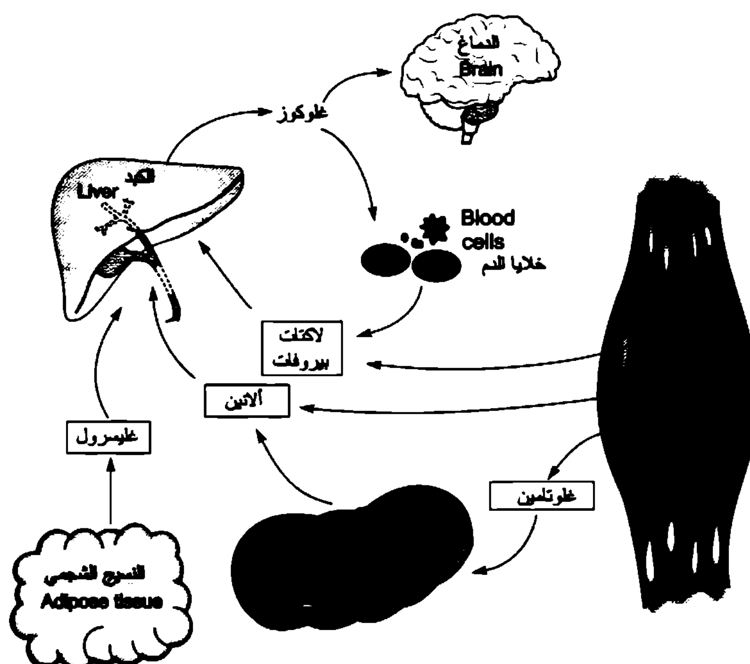
١- الامتصاص المعوي التالي لهضم الكاربوهيدرات الطعامية.

٢- تحلل الغليكوجين glycogenolysis.

٣- استحداث السُكّر gluconeogenesis، بمعنى: تشكل الغلوكوز من مصادر غير سكرية مثل اللاكتات والبيروفات والحموض الأمينية، ولاسيما الألانين والغلوتامين، وعلى نحو أقل، الغليسيرول (الشكل١).

ينتج الكبد الغلوكوز من الغليكوجين glycogen، ويولد الكبد والكلية الغلوكوز بما يسمى استحداث السُكّر gluconeogenesis.

ومع وجود الأجهزة الإنزيمية اللازمة لإنشاء الغليكوجين وحلمهته في معظم النسج؛ فإن الكبد والكليتين هما العضوان الوحيدان اللذان يمتلكان إنزيم glucose-6-phosphatase الضروري لتحرر الغلوكوز إلى الدوران بمستويات كافية للسماح لهذه الأعضاء بالمساهمة في بحيرة



الشكل (١)

الغلوكوز الجهازية.

مصير الغلوكوز:

هناك العديد من المصائر الاستقلابية للغلوكوز الذي يُنقل إلى داخل الخلايا، علماً أن الضياع الخارجي قليل جداً في الأحوال الطبيعية.

يمكن للغلوكوز:

١- أن يُخزَّن بشكل غليكوجين.

٢- أو أن يتحلل؛ ليتحول إلى بيروفات - الذي يمكن أن يُرجع إلى لاكتات، أو يُنقل أمينه؛ ليشكل الألانين - أو يتحول إلى acetyl coenzyme A (CoA) - الذي إما أن يُؤكسد إلى ثاني أكسيد الكربون وماء عبر حلقة حمض ثلاثي الكربوكسيل tricarboxylic acid cycle وإما أن يتحول إلى حموض دسمة تخزَّن كثلاثي غليسيرول - أو يستخدم لإنشاء الأجسام الكيتونية أو الكولستيرول.

٣- وأخيراً، يمكن للغلوكوز أن يتحرر إلى الدوران.

تختلف هذه المصائر باختلاف الأعضاء.

العوامل الهرمونية المنظمة لتوازن الغلوكوز:

يعد الإنسولين المنظم الهرموني الأساسي لاستقلاب الغلوكوز، وقد اكتشفه "بانتنغ" و"بست" عام ١٩٢١. ينشأ الإنسولين في خلية بيتا في جزيرات لانغرهانس Islets of Langerhans المعثكلية التي هي مجموعات عنقودية من النسيج الغدي الداخلي الإفراز endocrine مبعثرة في النسيج المعثكلي خارجي الإفراز exocrine.

تشكل الجزيرات عند الإنسان الكهل ما نسبته ١٪-٢٪ من كتلة المعثكلة، وهي ذات تركيبات معقدة سواء من حيث الخلايا أو الوظيفة.

هناك أربعة أنماط رئيسة من الخلايا الصماوية في جزيرات الثدييات:

١- خلية بيتا المنتجة للإنسولين insulin.

٢- خلية ألفا المنتجة للغلوكاغون glucagon.

٣- خلية دلتا المنتجة للسوماتوستاتين somatostatin.

٤- الخلية المنتجة لعديد الببتيد المعثكلي pancreatic polypeptide.

تدعى الخلايا الثلاث الأخيرة الخلايا غير البائية non B cells.

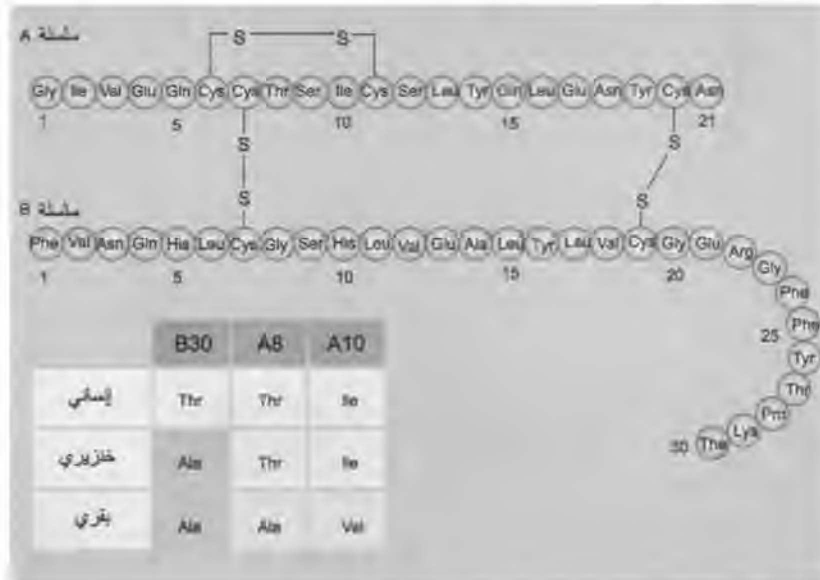
تكمن الوظيفة الرئيسة لخلية بيتا المعثكلية في إنتاج الإنسولين وخزنه وتنظيم إفرازه.

يضبط معدَّل الإنشاء الحيوي لطليعة الإنسولين بعدد من العوامل، أهمها: المغذيات nutrients، والنواقل العصبية، والهرمونات، ويعدّ الغلوكوز أكثر تلك العوامل الفيزيولوجية أهمية.

يتألف الإنسولين من سلسلتي عديد ببتيد، وتتألف السلسلة A من ٢١ حمضاً أمينياً، في حين تتألف السلسلة B من ٣٠ حمضاً أمينياً. ترتبط السلسلتان إحداهما بالأخرى تكافئياً بروابط ثنائية السلفيد:

- الأول بين Cys A7 وCys B7.
- الثاني بين Cys A20 وCys B19.

كما يوجد رابط إضافي ضمن السلسلة A يصل السيستئين Cys A6 بالسيستئين A11، (الشكل٢).



الشكل (٢)

يخفض الإنسولين مستويات غلوكوز الدم بالطرائق التالية:

١- تثبيط تحلل الغليكوجين واستحداث السُكّر في الكبد، وبالتالي ينقص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز.

٢- تحريض قبط الغلوكوز إلى داخل العضل الهيكلي، وعلى نحو أقل إلى النسيج الشحمي وعضلة القلب.

يُنظِّم معدل إفراز الإنسولين بعدد من العوامل، ويُعدّ الغلوكوز أكثر هذه العوامل أهمية.

لنقص تركيز الغلوكوز في البلازما تأثير مثبط فوري في إفراز الإنسولين، فيحد بالتالي من هبوط مستوى غلوكوز البلازما هبوطاً إضافياً.

يعدُّ الإنسولين هرموناً حرجاً، فعوزه الشديد وزيادته قد يكونان مميتين، لكنه - على أي حال - ليس الهرمون المنظم الوحيد للغلوكوز. تواجه تأثيرات الإنسولين آنفة الذكر ما يسمى هرمونات التنظيم المضاد، وهي تشمل الغلوكاغون والإيبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول.

قبط الغلوكوز واستقلابه في النسج:

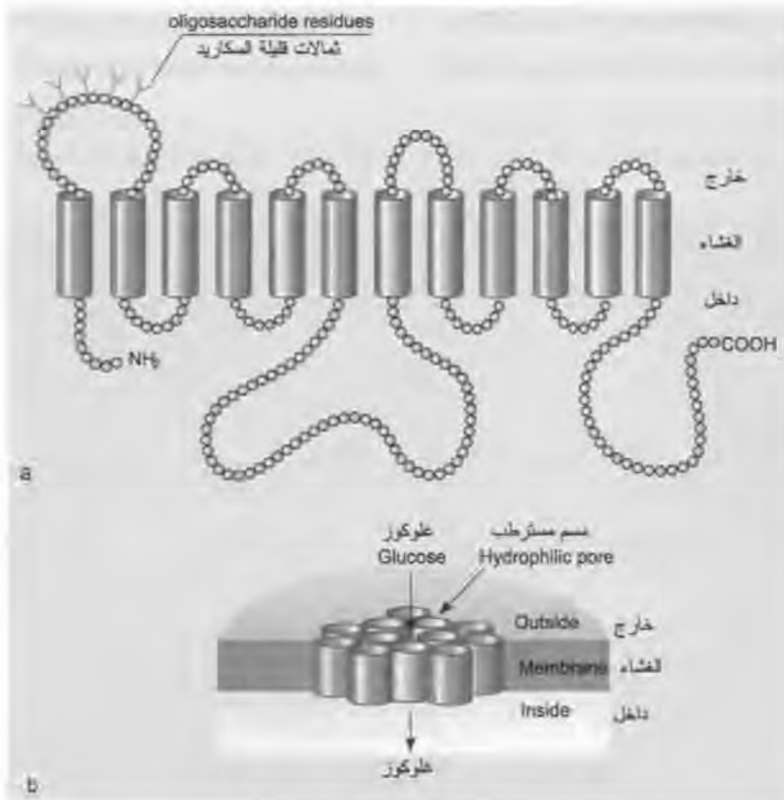
حين صيام ليلة كاملة في حالة الراحة، يستقلب الجسم الغلوكوز بالمقدار نفسه الذي يُنتجه، أي بمعدل ١,٨-٢,٢ ملغ/د/كغ.

والنسج غير المعتمدة على الإنسولين مسؤولة عن نحو ٧٠٪ من إزالة الغلوكوز القاعدي basal glucose disposal. ويكون معدل استخلاص extraction الغلوكوز منخفضاً - نحو ٠,٠١- ٠,٠٣ - في النسج ما عدا الدماغ حيث يكون معدل الاستخلاص مرتفعاً - نحو ٠,٠٩- وهو مسؤول عن نحو ٥٠-٦٠٪ من إزالة الغلوكوز القاعدي. يتأثر هذا النمط من القبط بالعديد من العوامل التي تشتمل على التوزع المختلف للأشكال الإسوية من نواقل الغلوكوز المتنوعة التي تسهّل نقل الغلوكوز، وعلى قابلية النسج لاستخدام مصادر وقود بديلة، وعلى ممال الغلوكوز بين السائل الخلالي والعصارة الخلوية.

نواقل الغلوكوز:

لما كان الغلوكوز مُحباً للماء (مسترطب) hydrophilic؛ لا يستطيع الانتشار عبر غشاء الخلية. يتم دخول الغلوكوز الدموي إلى النسج بوساطة مجموعة من النواقل البروتينية GLUT المسهِّلة والتي تحفِّز نقل الغلوكوز إلى أدنى من ممال تركيزه. يوضح (الشكل٣) بنية بروتين ناقل الغلوكوز.

وقد حددت سبعة أشكال إسوية isoforms وظيفية، وهي: GLUT 1-4 وGLUT 8-10 في حين يعدّ GLUT5 ناقلاً للفركتوز.



الشكل (٣)

● GLUT-1: هو أول عامل تمّ عزله وتحديد خصائصه، وهو واسع الانتشار مع وجود مستويات عالية منه في الكريات الحمر والخلايا البطانية للأوعية الدموية المخية.

● GLUT-2: هو ناقل غلوكوز منخفض الألفة، يوجد في الكبد والمعى والكلية وخلايا بيتا المعثكلية.

● GLUT-3: يعبر عنه في العصبونات neurones ومثل GLUT -1في الحاجز الدماغي الدموي والخلايا الدبقية glialسامحاً للغلوكوز بالدخول إلى الدماغ.

● GLUT-4: هو الناقل الحساس الرئيس للإنسولين، ويعبر عنه حصرياً تقريباً في العضل الهيكلي وعضلة القلب والخلايا الشحمية.

وعلى النقيض من معظم نواقل الغلوكوز التي تتوضع بشكل أولي على غشاء سطح الخلية؛ فإن هذا الناقل الذي ينشأ في جهاز غولجي الخلوي يُحجز في حويصلات خاصة تتوضع على نحو رئيس في العصارة الخلوية في الشروط القاعدية.

ينبه الإنسولين نقل الغلوكوز في العضل والخلايا الشحمية بإحداثه إزفاء translocation الحويصلات المحتوية على GLUT- 4 باتجاه الغشاء البلازمي الذي تندمج معه. ومنذ ولوجها الغشاء البلازمي؛ فإنها تعمل بصفة ثقوب تسمح بدخول الغلوكوز (الشكل ٤).

إن هذه العملية عكوسة، فعندما تهبط مستويات الإنسولين الدورانية تتحرك بروتينات GLUT- 4 من الغشاء البلازمي بعملية الالتقام الخلوي endocytosis، وتعيد الدورة راجعة إلى حجيرات خزنه الحويصلية.

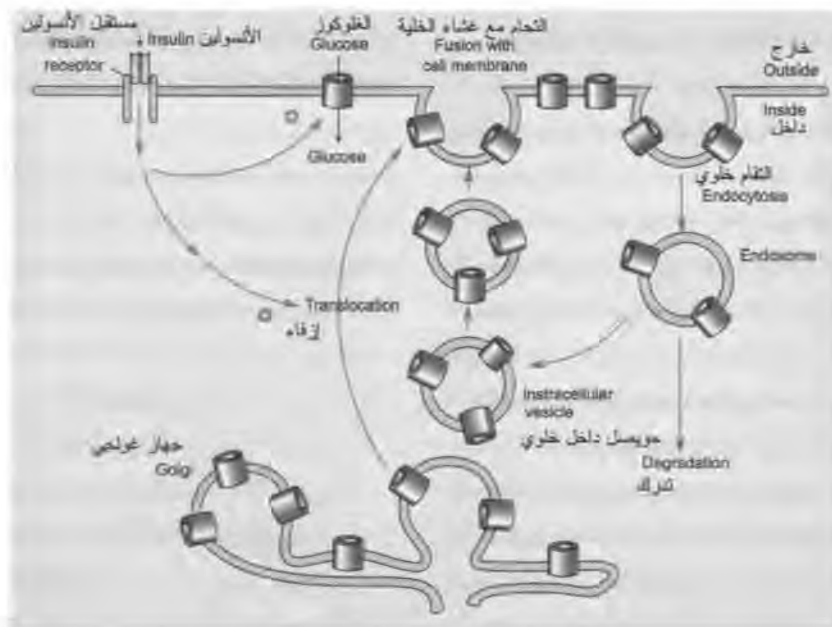
إن زيادة كثافة وحدات GLUT-4 على سطح الخلايا العضلية والشحمية استجابةً للإنسولين قد تسبب زيادة قبط الغلوكوز إلى داخل تلك النسج تقدر بعدة أضعاف؛ مادام القادم من الغلوكوز سريع الزوال أيضاً (عبر إنشاء الغليكوجين أو تحلل الغلوكوز) بحيث تبقى تراكيزه داخل الخلوية أخفض من تراكيزه خارج الخلوية.

وعلى المدى البعيد، للإنسولين شأن في الحفاظ على المستويات الطبيعية من بروتينات GLUT- 4 في العضل والشحم.

وتُحرّض التمارين أيضاً إزفاء GLUT- 4 إلى الغشاء البلازمي في العضل الهيكلي.

ويزداد المحتوى الكلي من GLUT- 4 في العضل الهيكلي والخلايا الشحمية بعد التدريبات الفيزيائية، ويسهم ذلك في التأثيرات المفيدة بعيدة المدى للتمرينات في حساسية البدن للإنسولين.

●GLUT-8: يسمى أيضاً GLUT - X1، يوجد ضمن أجسام الخلايا العصبية في الدماغ وفي الخصيتين والكظرين. وتوجد تراكيز عالية نسبياً في الوطاء hypothalamus والمناطق الدماغية الأخرى التي تحتوي على عصبونات حساسة للغلوكوز، والتي يتأثر معدل وجودها بمستويات الغلوكوز المحيطة بها.



الشكل (٤)

● **GLUT-9 & 10**: يوجد GLUT- 9 في الدماغ والنسج اللمفية lymphoid، في حين توجد المستويات العالية من الـ GLUT-10 في الكبد والمعثكلة.

وشأن وظيفة هذين الناقلين غير واضح تماماً بعد.

مستقبل الإنسولين:

يعدّ ارتباط الإنسولين بمستقبلاته الغشائية الخطوة الأولى لفعل هذا الهرمون الخلوي.

مستقبل الإنسولين **receptor** هو غليكوبروتين يتوضع على الأغشية البلازمية للخلايا، وهو مكوثر يتألف من وُحَيدتي ألفا subunit تشتملان على مواضع لربط الإنسولين، ووحيدتي بيتا تحتويان على حقول عابرة للغشاء.

يتلو ارتباط الإنسولين إلى وحيدتي ألفا حدوث شلال من العمليات على الركائز الخلوية المختلفة التي تترجم لاحقاً إلى ما يسمى الأفعال البيولوجية للإنسولين.

الداء السكري diabetes mellitus هو مجموعة من الاضطرابات المتغايرة سريرياً وجينياً تتميز بارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم ارتفاعاً غير طبيعي.

ينجم فرط سكر الدم hyperglycemia عن عوز إفراز الإنسولين أو مقاومة خلايا البدن لأفعاله أو مزيج من كليهما، ويترافق ذلك واضطرابات استقلاب الكاربوهيدرات والدسم والبروتين.

التصنيف:

يفيد وضع تصنيف مناسب لداء السكري في تحديد المصابين بهذا الداء وتصنيفهم ومعالجتهم المعالجة المناسبة كما يخدم في التزود بوسيلة مهمة لإجراء الدراسات الوبائية وتحديد عوامل الخطورة لانتشار المرض بغية وضع الخطط اللازمة للوقاية والعلاج.

وضع أول تصنيف لداء السكري من قبل منظمة الصحة العالمية في أواخر سبعينيات القرن الماضي، ثم توالت التصنيفات، واعتمد في بداية القرن الحالي **التصنيف** التالي من قبل منظمة الصحة العالمية والجمعية الأمريكية لداء السكري:

١- داء سكري نمط ١ Type 1 DM.

٢- داء سكري نمط ٢ Type 2 DM.

٣- أنماط نوعية أخرى لداء السكري.

٤- داء السكري الحملي gestational DM.

أولاً- داء السكري نمط ١:

يشكل هذا النمط نحو ٥٪-١٠٪ من مجموع حالات متلازمة داء السكري.

يشيع حدوثه عند الأطفال والمراهقين، ويتميز ببدء الأعراض بدءاً مفاجئاً والميل لحدوث فرط كيتون الدم ketosis (ارتفاع تراكيز الأجسام الكيتونية في الدم)، ويحتاج جميع المصابين بهذا النمط إلى المعالجة بالإنسولين من أجل البقاء على قيد الحياة.

وليس من النادر إصابة الكهول بهذا النمط من داء السكري؛ إذ تشير معظم الدراسات إلى أن نحو ٢٠٪ من الأشخاص الذين يصنفون بادئ ذي بدء على أنهم مصابون بداء السكري نمط ٢ هم أشخاص مصابون بالنمط ١ بطيء التطور.

ينجم داء السكري نمط ١ عن تخرب خلايا بيتا المعثكلية الذي يؤدي إلى نقص تام في إفراز الإنسولين (عوز مطلق).

هناك شكلان لهذا التخرب:

١- التخرب منيع الذات autoimmune: وهو تخرب متواسط بالخلايا، يدمر خلايا بيتا المنتجة للإنسولين.

تشتمل الواصمات markers التي تدل على التخرب منيع الذات على: أضداد خلايا الجزيرات وأضداد الإنسولين وأضداد الغلوتاميك أسيد دي كاربوكسيلاز GAD وأضداد التيروزين فوسفاتاز IA-2 وIA-2B.

توجد أضداد خلايا الجزيرات في نحو ٧٠٪ من المرضى المشخصين حديثاً مقارنة مع ٣٪ في الأصحاء، في حين يمكن كشف أضداد الـ GAD قبل نحو ١٠ سنوات من التشخيص كما أنها توجد في نحو ٧٥٪ من مرضى النمط ١ المشخصين حديثاً.

إن المُعيِّنات الجينية هي عوامل خطر مهمة لحدوث داء السكري نمط ١، ولاسيما جينات مستضد الكرية البيضاء الإنساني HLA في جهاز التوافق النسيجي والموجودة على الصبغي ٦.

لكن معدل حدوث داء السكري نمط ١ في التوائم المتماثلة لا يتخطى ٣٠٪-٥٠٪، وهو ما يوحي أن العامل الجيني ليس العامل الحاسم وحده لحدوث داء السكري نمط ١ منيع الذات.

لم تحدد على نحو نهائي العوامل التي تطلق عملية المناعة الذاتية وتدمير خلية بيتا المعثكلية، لكن العوامل المحيطية (البيئية) يمكن أن تطلق الأذية الأولية للخلية، وتفاقم لاحقاً عملية التدمير، وتعدّ الأخماج الفيروسية أرجح العوامل المحيطية.

٢- يشتمل داء السكري نمط ١ أيضاً على **حالات يكون فيها سبب تدمير وتخرب خلايا بيتا مجهولاً** ولا علاقة له

بالمناعة الذاتية.

يصاب بهذا الشكل نسبة قليلة (٥٪-١٠٪) من المصابين بالسكري نمط ١. وهو أكثر شيوعاً في الأفارقة والآسيويين. وشأن الوراثة فيه قوي، لكنه لا يرافقه جينات التوافق النسيجي.

الإمراض: يحدث داء السكري نمط ١ نتيجة للتآزر بين عوامل جينية وبيئية ومناعية تؤدي في النهاية إلى تدمير خلايا بيتا المعثكلية. ويختلف مدى هذا التدمير وسرعته باختلاف الأشخاص. يبدأ عيب إفراز الإنسولين بالظهور حين تبلغ نسبة التدمير ٨٠٪ من كتلة خلايا بيتا.

تكون كتلة خلايا بيتا لدى الأشخاص المؤهبين وراثياً طبيعية حين الولادة، لكنهم يبدؤون بفقدانها نتيجة تدمير مناعي ذاتي قد يحدث بفترة أشهر أو سنوات. يُعتقد أن عملية المناعة الذاتية تحدث بوساطة محرض خمجي أو بيئي وبمؤازرة جزيء نوعي بخلايا بيتا.

تظهر الواصمات المناعية في معظم الأشخاص بعد حادثة الاستهلال وقبل أن يصبح داء السكري واضحاً سريرياً. وبعد ذلك تبدأ كتلة خلايا بيتا بالانحدار، ويُعطب إفراز الإنسولين تدريجياً، على الرغم من أن تحمل الغلوكوز يبقى طبيعياً. يختلف مدى هذا الانحدار وسرعته على نحو كبير باختلاف الأشخاص؛ إذ يتقدم بعض الأشخاص نحو داء السكري السريري سريعاً في حين يتطور المرض في غيرهم ببطء.

لا تظهر مظاهر السكري الصريحة إلى أن ينال التدمير نحو ٨٠٪ من خلايا بيتا، وعند هذه المرحلة تبقى بقية خلايا بيتا فعالة وظيفياً؛ لكنها لا تكفي للحفاظ على تحمل الغلوكوز طبيعياً.

إن الحوادث التي تبدو حين التحول من عدم تحمل الغلوكوز إلى السكري الصريح هي تلك التي تتطلب زيادة الاحتياجات من الإنسولين كما في حدوث الخمج أو في أثناء فترة البلوغ.

قد يتلو بدء التظاهرات السريرية لداء السكري نمط ١ فترة هدوء (شهر عسل)، في أثناء السنة الأولى أو الثانية من بداية المرض يمكن فيها ضبط داء السكري بمقادير قليلة من الإنسولين الخارجي المنشأ، ولا حاجة إلى المعالجة في بعض الحالات النادرة. وعلى أي حال، تنتهي هذه الفترة من إنتاج الإنسولين داخلي المنشأ - الذي تفرزه بقايا خلايا بيتا - حالما تُدمر عملية المناعة الذاتية ما تبقى من هذه الخلايا، ويصبح المرضى في حالة عوز إنسولين تام.

اعتبارات وراثية: يشتمل التأهب الوراثي لداء السكري نمط ١ على عدة جينات (مورثات).

يرواح معدل توافق الداء السكري نمط ١ في التوائم المتماثلة بين ٣٠٪ و٧٠٪؛ مما يشير إلى وجود عوامل إضافية تتدخل لتقرير حدوث داء السكري أو عدم حدوثه.

يتوضع الجين المؤهب الرئيس لداء السكري نمط ١ في منطقة HLA على الصبغي ٦. وإن تعدد الأشكال في منطقة HLA مسؤول عن ٤٠- ٥٠٪ من الخطر الجيني لحدوث داء السكري نمط ١.

يمتلك معظم المصابين بداء السكري نمط ١ أنماطاً فردانية haplotype لزمر التوافق النسيجي HLA DR3 و/أو HLA DR4.

وقد أظهرت تقنية تنقية النمط الجيني لمواضع HLA أن الأنماط الفردانية DQA1*0301 وDQB1*0302 وDQA1*501 وDQB1*0201 هي أكثر الأنماط التي ترافق حدوث داء السكري نمط ١؛ إذ إنها توجد في ٤٠٪ من الأطفال المصابين بداء السكري نمط ١ في الولايات المتحدة الأمريكية مقارنة مع وجودها بنسبة ٢٪ فقط في الأشخاص الطبيعيين .

يزداد خطر تطور داء السكري نمط١ بمقدار عشرة أضعاف في أقارب المصاب بالمرض، ومع ذلك، فإن معظم الأشخاص الذين يحملون الأنماط الفردانية المؤهبة لا يصابون بالمرض.

وعدا ذلك، فإن معظم المصابين بالسكري نمط ١ ليسوا أقارب درجة أولى للمصابين به.

عوامل المناعة الذاتية: مع أن خلايا جزيرات لانغرهانس المعثكلية الأخرى (ألفا ودلتا والخلايا المفرزة لـ pp) مشابهة لخلايا بيتا وظيفياً وجينياً، وتتجسد فيها معظم بروتينات خلايا بيتا، إلا أنها تستثنى - وعلى نحو غير قابل للتفسير- من حوادث المناعة الذاتية.

من وجهة التشريح المرضي، ترتشح جزيرات المعثكلة باللمفاويات، ويطلق على ذلك تسمية التهاب الجزيرات insulitis. وبعد أن تتدمر خلايا بيتا جميعها: تخمد العملية الالتهابية، وتضمر الجزيرات، وتختفي الواصمات المناعية.

تظهر دراسات عملية المناعة الذاتية في الأشخاص المصابين بداء السكري نمط١ **الموجودات التالية في كلٍ من** الذراعين الخلطي والخلوي للجهاز المناعي:

١- وجود الأضداد الذاتية لخلية الجزيرة.

٢- وجود لمفاويات فعالة في الجزيرات والعقد اللمفاوية حول المعثكلة وفي الدوران الجهازي.

٣- وجود اللمفاويات T التي تتكاثر حين تتحرّض ببروتينات الجزيرات.

٤- تحرر السيتوكينات ضمن الجزيرة الملتهبة.

ويبدو أن خلايا بيتا سريعة التأثر بالتأثيرات السمية لبعض السيتوكينات مثل عامل نخر الورم ألفا TNF-α والأنترفيرون غاما والأنترلوكين واحد IL-1.

تدعم النظريات الحديثة الفرضية القائلة بأن بدء العملية المناعية الذاتية يكون باتجاه جزيء واحد من جزيئات خلية بيتا، ثم يمتد إلى بقية الجزيئات حالما تدمر العملية المناعية خلايا بيتا، وتخلق سلسلة من المستضدات الثانوية.

الواصمات المناعية immunologic markers: أضداد خلية الجزيرة islet cell antibodies (ICAs) هي مركّب من أضداد مختلفة متعددة موجهة لجزيئات الجزيرة المعثكلية مثل glutamic acid decarboxylase (GAD) - المتوافر على نطاق تجاري - والإنسولين وIA-2/ICA-512 وغنغلوزيد الجزيرة، وتخدم بوصفها واصمات للعملية المناعية الذاتية في سياق داء السكري نمط ١.

تفيد معايرة ICAs للتمييز بين داء السكري نمط A1 منيع الذات والنمط B1 مجهول السبب كما تفيد في تحديد الأشخاص غير السكريين والذين هم في خطر إصابتهم بداء السكري نمط ١.

توجد ICAs في أكثر من ٧٥٪ من مرضى داء السكري نمط A1 المشخص حديثاً، وفي نحو ٥-١٠٪ من مرضى داء السكري نمط ٢ المشخص حديثاً، وأحياناً في مريضات داء السكري الحملي (< ٥٪)، كما توجد في نحو ٢-٣٪ من أقارب الدرجة الأولى للمصاب بداء السكري نمط١.

إن معايرة ICAs عند الأشخاص غير المصابين بالسكري هي وسيلة بحثٍ علمي نظراً لغياب أي معالجة وقائية مسموح بها للوقاية من حدوث التطور التدريجي نحو داء السكري نمط ١.

العوامل البيئية: اقترحت عوامل بيئية متعددة على أنها مثيرات لإطلاق عملية المناعة الذاتية في الأشخاص المؤهبين وراثياً، ومع ذلك، فليس لأي منها علاقة حاسمة بالمرض. وإن تحديد هذه المثيرات صعب: لأن الحادثة تسبق بدء المرض بسنوات عديدة.

تشتمل المحرضات البيئية المفترضة على الفيروسات (أكثرها سيطرة الفيروس كوكساكي Coxsackie وفيروس الحصبة الألمانية rubella)، وبروتينات حليب البقر، ومركّبات nitrosourea.

الصورة السريرية:

١- الأعراض: الأعراض التقليدية الرئيسة والشائعة لداء السكري نمط ١ هي البوال والعطاش ونقص الوزن وشواش الرؤية والتعب.

ينجم **البوال** عن الإبالة الأسمولية التالية لفرط سكر الدم. ويؤدي إلى ضياع الغلوكوز والماء الحر والكهارل electrolytes في البول. وقد ينبه بوال الفراش الليلي بدء داء السكري في الأطفال.

وينجم **العطاش** عن حالة فرط الأسمولية.

ونقص الوزن - مع **الشهية** الطبيعية أو المزدادة - عرض شائع في المصابين بالسكري نمط١ حين يتطور المرض فيهم على نحو تحت الحاد على مدى أسابيع. ينجم نقص الوزن بداية عن نفاد مخازن الماء والغليكوجين وثلاثي الغليسريد، في حين ينجم نقص الوزن المزمن عن نقص كتلة العضل؛ لأن الحموض الأمينية تتحول لتشكل الغلوكوز والأجسام الكيتونية.

يحدث **شواش الرؤية** نتيجة تعرض عدسة العين وشبكيتها إلى السوائل مفرطة الأسمولية.

يؤدي نقص حجم البلازما إلى حدوث الدوام dizziness والشعور بالضعف نتيجة نقص الضغط الانتصابي. ويسهم نقص بوتاسيوم البدن وتقويض بروتين العضل في هذا الضعف.

قد يكون المذل *paresthesia* المعمم أحد الأعراض حين التشخيص، ولاسيما حين يكون بدء المرض تحت حاد، وهو يعكس خللاً وظيفياً وقتياً في الأعصاب الحسية المحيطية، ويزول غالباً حين تعود قيم غلوكوز الدم إلى طبيعتها نتيجة المعالجة بالإنسولين: مما يدل على أن هذا الخلل ناجم عن انسمام عصبي سببه فرط سكر الدم.

وجدير بالذكر أن الحماض الكيتوني السكري قد يكون التظاهرة الأولى لداء السكري نمط ١ في ٢٠٪-٣٠٪ من الحالات.

٢- العلامات: تعتمد شدة الأعراض على درجة تطور عوز الإنسولين وفرط الأسمولية.

فحين يتطور عوز الإنسولين ببطء، ويكون المتناول من الماء كافياً للحفاظ على إطراح الغلوكوز، ويكون تركيز كلوريد الصوديوم خارج الخلوي مناسباً؛ يبقى المرضى يقظين نسبياً، وتكون العلامات السريرية قليلة، وتقتصر على النحول والتجفاف خفيف الشدة. أما إذا كان عوز الإنسولين شديداً؛ فإن تطور الحالة يصبح مأساوياً، وغالباً ما يراجع أهل المريض المستشفى ومريضهم في حالة حماض كيتوني سكري.

ثانياً- داء السكري نمط ٢:

يشكل هذا النمط نحو ٩٠٪ من مجموع حالات الداء السكري، ويتميز بوجود مقاومة لفعل الإنسولين في الكبد والعضل والنسيج الشحمي. تبدأ هذه المقاومة عموماً قبل ظهور أعراض المرض (مرحلة ما قبل سريرية).

وخلافاً لداء السكري نمط١ فإن المصابين بهذا النمط لا يحتاجون إلى المعالجة بالإنسولين لمنع حدوث بيلة الكيتون، وليسوا مؤهبين لحدوث الخلال. ومع ذلك، فقد يحتاج المصابون إلى المعالجة بالإنسولين لتصحيح فرط سكر الدم إذا ما أخفقت الحمية ومخفضات سكر الدم الفموية في السيطرة على ذلك.

وقد يحدث الخلال في ظروف معينة كالكرب المرافق للأخماج والرضوض.

ومع أن داء السكري نمط ٢ يصيب الكهول غالباً؛ فإنه قد يحدث في مرحلة الشباب، وقد أصبح ذلك شائعاً في هذه الأيام. ومع أن أسباب تطور الداء السكري نمط ٢ غير واضحة تماماً، إلا أن الدراسات والمعطيات تشير إلى وجود أساس وراثي قوي يكمن خلف حدوثه.

لم تحدد بعد الجينات المسببة لمعظم حالات هذا النمط، وهي الآن موضع أبحاث علمية مكثفة. وعلى الرغم من ترافق حدوث داء السكري نمط ٢ والعوامل الجينية؛ فإنه مرض متغاير في مسبباته نظراً لوجود دلائل قوية على شأن البدانة ونمط الحياة المريحة وزيادة المتناول من الحريرات على أنها عوامل خطر لحدوثه.

الإمراض: المقاومة للإنسولين وعيب إفرازه عاملان رئيسان لتطور داء السكري نمط ٢. وعلى الرغم من الجدل المثار حول العيب الأولي؛ فإن معظم الدراسات تدعم الفرضية القائلة: إن المقاومة تسبق عيب الإفراز، وإن داء السكري يحدث فقط حين يصبح إفراز الإنسولين غير كافٍ.

اعتبارات وراثية: لداء السكري نمط ٢ مكونة جينية قوية. تم التعرف إلى معظم الجينات الرئيسة التي تؤهب لهذا المرض، ومن الواضح أنه مرض متعدد الجينات والعوامل. وهناك مواضع جينية متعددة تساهم في التأهب له كما أن هناك عوامل بيئية (كالتغذية والفاعلية الفيزيائية) تعدل التعبير عن النمط الظاهري للمرض.

تبلغ نسبة توافق الداء السكري نمط ٢ في التوائم المتماثلة ٧٠-٩٠٪ كما أن نسبة زيادة خطر حدوث المرض في الأشخاص المولودين من أبوين مصابين بداء السكري نمط ٢ تقارب ٤٠٪.

توجد المقاومة للإنسولين - التي يمكن إظهارها بنقص استخدام الغلوكوز في العضل الهيكلي- في معظم أقارب الدرجة الأولى غير السكريين للمصابين بداء السكري نمط ٢. ومع ذلك، يبقى تعريف التأهب الوراثي تحدياً صعباً؛ نظراً لأن العيب الوراثي في إفراز الإنسولين أو فعله قد لا يظهر إلا بعد أن تتداخل عوامل وراثية أخرى وعوامل بيئية كالبدانة.

والطفرات في الجزيئات المختلفة المتداخلة في عمل الإنسولين (مثل مستقبل الإنسولين والإنزيمات التي تتداخل في استتباب الغلوكوز) مسؤولة عن جزءٍ صغيرٍ جداً من حالات داء السكري نمط ٢.

الفيزيولوجيا المرضية: يتميز داء السكري نمط ٢ بثلاثة اضطرابات فيزيولوجية مرضية وهي: عيب Defect إفراز الإنسولين والمقاومة المحيطية للإنسولين وفرط إنتاج الغلوكوز من الكبد.

والبدانة - ولاسيما الحشوية أو المركزية - شائعة في المصابين بداء السكري نمط ٢.

تفرز الخلايا الشحمية عدداً من المنتجات الحيوية مثل الليبتين وعامل نخر الورم ألفا والحموض الدسمة الحرة والأديبونكتين. تعدل هذه المنتجات إفراز الإنسولين وفعله ووزن البدن، وربما أسهمت في مقاومة الإنسولين.

في المراحل المبكرة من المرض، يبقى تحمل الغلوكوز طبيعياً على الرغم من مقاومة الإنسولين؛ لأن خلايا بيتا المعثكلية تعوض ذلك بزيادة إنتاج الإنسولين. وحين تستمر المقاومة وحالة فرط الإنسولينية المعاوضة فإن خلايا بيتا في بعض الأشخاص تصبح غير قادرة على الحفاظ على حالة فرط الإنسولينية، ويحدث ما يسمى ضعف تحمل الغلوكوز IGT الذي يتميز بحدوث ارتفاعات الغلوكوز ما بعد الطعام. يؤدي الانحدار الإضافي في إفراز الإنسولين والزيادة في إنتاج الغلوكوز من الكبد إلى ظهور الداء السكري الصريح مع ارتفاع سكر الدم الصيامي.

ترتفع تراكيز الواصمات الالتهابية مثل IL-6 والبروتين التفاعلي CRP-C في معظم مرضى داء السكري نمط ٢.

الاضطرابات الاستقلابية:

١- المقاومة للإنسولين: المظهر البارز لداء السكري نمط ٢ هو نقص مقدرة الإنسولين على العمل في النسج المحيطية المستهدفة، ولاسيما الكبد والعضل، وينجم عن تشارك التأهب الوراثي والبدانة. ومن ناحية ثانية، إن المقاومة للإنسولين نسبية: نظراً لأن المستويات فوق الفيزيولوجية

من الإنسولين الدوراني تعيد غلوكوز البلازما إلى الطبيعي.

تعطب المقاومة للإنسولين استخدام الغلوكوز في النسج الحساسة للإنسولين، وتزيد إنتاج الغلوكوز من الكبد، ويسهم كلا التأثيرين في حدوث فرط سكر الدم. إن زيادة إنتاج الغلوكوز من الكبد مسؤولة على نحو رئيس عن ارتفاع مستويات غلوكوز البلازما الصيامية في حين يؤدي نقص استعمال الغلوكوز المحيطي إلى فرط سكر الدم ما بعد الطعام.

لم تتضح تماماً الآلية الجزيئية الدقيقة للمقاومة للإنسولين في داء السكري نمط ٢.

٢- عيب إفراز الإنسولين: هناك علاقة تبادلية قوية بين إفراز الإنسولين والحساسية له.

في داء السكري نمط ٢ يزداد في البداية إفراز الإنسولين استجابة للمقاومة للإنسولين بغية المحافظة على تحمل طبيعي للغلوكوز. يكون عيب إفراز الإنسولين طفيفاً في البدء، ويشتمل على إفراز الإنسولين المحرض بالغلوكوز على نحو انتقائي، في حين تبقى الاستجابة الإفرازية للمحرضات غير الغلوكوزية - كالأرجنين- مصونة. وفي نهاية المطاف، يستمر عيب إفراز الإنسولين إلى أن يصل إلى مرحلة عدم كفاية الإفراز.

إن سبب هبوط القدرة على إفراز الإنسولين في داء السكري نمط ٢ غير واضح تماماً. وعلى الرغم من افتراض وجود عيب جيني ثانوي - يضاف إلى المقاومة للإنسولين- يؤدي إلى فشل خلية بيتا؛ فإن الاستقصاءات الجينية المكثفة قد استبعدت إلى حد كبير وجود طفرات في جينات الجزيرات المصابة.

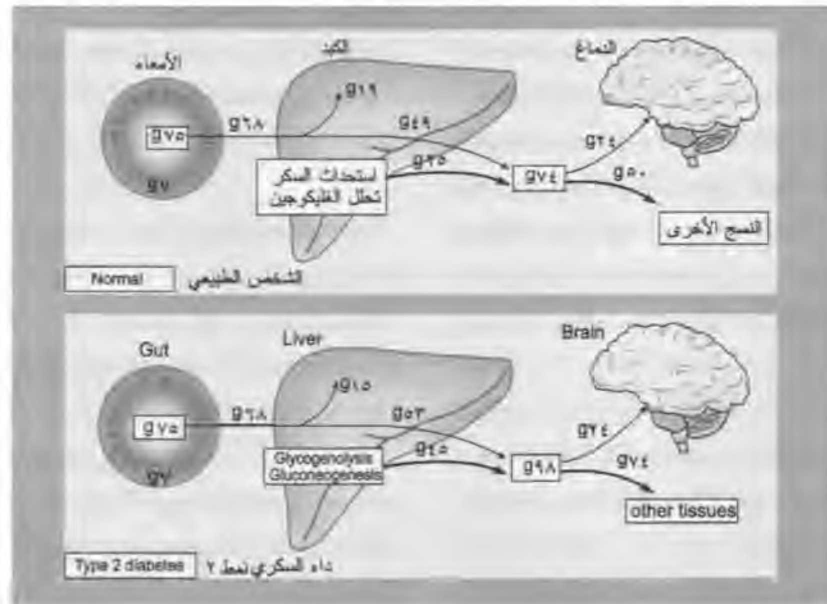
الأميلين **amylin** هو عديد ببتيد نشواني جزيري تفرزه خلايا بيتا مع الإنسولين، وهو يشكل توضعات ليفية نشوانية توجد في جزيرات المصابين بداء السكري نمط ٢ طويل الأمد، ولكن لم يتضح حتى الآن ما إذا كانت تلك التوضعات حدثاً أولياً أو ثانوياً وما هو مدى تأثيرها في إفراز الإنسولين وعمله.

قد تؤثر البيئة الاستقلابية في السكري تأثيراً سلبياً في وظيفة الجزيرة، فمثلاً، يعطب فرط سكر الدم المزمن وظيفة الجزيرة - سمية الغلوكوز **glucose toxicity** - مؤدياً إلى تفاقم فرط سكر الدم.

يترافق ضبط سكر الدم الجيد وتحسن وظيفة الجزيرة. ويمكن لارتفاع مستويات الحموض الدسمة الحرة أن يفاقم خلل وظيفة الجزيرة lipotoxicity.

٣- زيادة الإنتاج الكبدي من الغلوكوز: في داء السكري نمط ٢، تعكس مقاومة الإنسولين في الكبد فشل فرط إنسولين الدم في تثبيط استحداث الغلوكوز gluconeogenesis؛ مما يؤدي إلى فرط غلوكوز الدم الصيامي ونقص خزن الغليكوجين من قبل الكبد في حالة ما بعد الطعام (الشكل٥).

تحدث زيادة الإنتاج الكبدي من الغلوكوز مبكراً في سياق سير داء السكري نمط ٢، وتحدث بعد بدء عيوب إفراز الإنسولين والمقاومة للإنسولين في العضل الهيكلي.



الشكل (٥)

الصورة السريرية:

١- الأعراض: تشتمل الأعراض التقليدية لداء السكري نمط ٢ على البوال والعطاش وشواش الرؤية المتكرر والمذل والتعب، لكنها كلها أقل شدة من تلك المشاهدة في سياق داء السكري نمط١.

وقد يكون الكثيرون من المصابين بالسكري نمط ٢ لاعرضيين، ولاسيما المرضى البدينون الذين قد تكشف إصابتهم اتفاقاً في أثناء إجراء فحوص دموية منوالية.

وقد يراجع المصاب بداء السكري نمط ٢ العيادة الطبية نتيجة إصابته بأخماج جلدية مزمنة أو حكة معممة. وقد تكون العنانة العرض الأول الذي يكشف وجود هذا الداء في الرجال. ويكون التهاب المهبل المتكرر الشكوى الأولية في النساء المصابات بداء السكري نمط ٢، لذا يجب الشك بوجوده في كل النساء اللواتي لديهن التهاب مهبل بالمبيضات.

٢- العلامات: ليس لدى المرضى غير البدينين المصابين بالشكل الخفيف من المرض أي علامات فيزيائية مميزة حين التشخيص. أما المصابون البدينون فقد يكون لديهم أي نوع من أنواع توزع دهن الجسم، إلا أن ترافق السكري والبدانة المتوضعة في القسم العلوي من الجسم (البطن، الصدر، العنق، والوجه) أكثر شيوعاً.

يسمى هذا التوزع المركزي للدهن الشكل الذكراني android الذي يتميز بزيادة معدل الخصر/الورك waist/hip ratio، وهو يختلف عن التوزع البعيد عن المركز الذي يسمى الشكل الأنثواني gynecoid الذي يتوزع الدهن فيه في الأوراك والأفخاذ وعلى نحو أقل في القسم العلوي من الجذع.

تشير الدراسات والطرائق المستخدمة لتقييم دهن البدن أن البدانة الحشوية (تراكم الدهن في الثرب omentum والمساريق) يرافقها حدوث المقاومة للإنسولين، في حين ليس للدهن المتراكم في النسيج الشحمي تحت جلد البطن تأثير في عدم الحساسية للإنسولين.

ثالثاً- الأنماط الأخرى من داء السكري:

تشكل هذه الحالات نحو ٢٪ من مجموع حالات متلازمة داء السكري.

وهي حالات متغايرة جداً من الناحية السببية والسريرية.

فقد يكون اضطراب تحمل الغلوكوز ناجماً عن مرض في غدة صماء ما، في حين تكون العلاقة في حالات أخرى غير واضحة المعالم كما في متلازمات جينية معيّنة.

يمكن تقسيم أهم الحالات المترافقة والسكري إلى المجموعات التالية:

١- العيوب الجينية في وظيفة خلية بيتا genetic defects of beta cell function:

وهي تضم أنماطاً متعددة من داء السكري ترافقها عيوب جينية وحيدة نوعية.

تتميز معظم هذه الأنماط بنموذج وراثي سائد وببدء فرط سكر الدم في عمر مبكر، **وتضم:**

● **MODY1 (maturity -onset diabetes of the young):** نموذج نادر نجم عن عيب جين hepatocyte nucleur factor-4 alpha (على الذراع الطويل للصبغي ٢٠)، ووراثته جسدية سائدة.

الأعراض متوسطة إلى شديدة، ويحتاج ٣٥٪ من المرضى **للمعالجة** بالإنسولين.

● **MODY2:** ينجم عن عيب جين إنزيم الغلوكوكيناز (على الذراع الصغير للصبغي ٧)، وقد وصفت أكثر من ٤٠ طفرة تصيب هذا الجين.

يعدّ هذا الشكل أكثر أشكال MODY شيوعاً؛ إذ يشكل ٦٥٪ من حالات MODY. وهو أكثر الأشكال دراسةً ووراثته جسدية سائدة.

جدير بالتذكير أن لإنزيم الغلوكوكيناز شأناً مهماً في استقلاب الغلوكوز ضمن خلية بيتا، وهي خطوة رئيسة في إفراز الإنسولين، كما له شأن مهم في تكون الغليكوجين في الكبد.

أعراض داء السكري عند مرضى MODY2 متوسطة الشدة عادة.

ويمكن السيطرة على المرض بالحمية في ٧٥٪ من الحالات في حين يحتاج نحو ٢٠٪ إلى **المعالجة** بمخفضات سكر الدم الفموية، ويحتاج ٥٪ إلى المعالجة بالإنسولين.

● **MODY3:** ينجم عن عيب جين hepatocyte nuclear factor-1 alpha (على الذراع الطويلة للصبغي ١٢)، ويشكل نحو ١٥-٢٠٪ من حالات MODY، ووراثته جسدية سائدة.

يكون الداء السكري فيه من النوع الشديد عادة.

● **MODY4:** ينجم عن عيب جين insulin promoter factor-1 (على الذراع الطويلة للصبغي ١٣)، ووراثته جسدية سائدة، والأعراض متوسطة الشدة.

● **MODY5:** ينجم عن عيب جين hepatocyte nuclear factor-1 beta (على الذراع الطويلة للصبغي ١٧)، ووراثته جسدية سائدة، والأعراض متوسطة الشدة.

● هناك عيب آخر في وظيفة خلية بيتا ينجم عن طفرة في الدنا المتقدري mitochondrial DNA (داء سكري مع

صمم).

٢- العيوب الجينية في فعل الإنسولين:

هي أشكال نادرة من داء السكري تنجم عن عيوب جينية تورث وراثة سائدة. وهي تضم:

● **متلازمة المقاومة للإنسولين نمط type A insulin resistance A:** تصيب النساء الشابات، تنجم عن طفرات متعددة في مستقبل الإنسولين.

يترافق داء السكري مع مظاهر فرط الإندروجين (شعرانية، خشونة صوت...) وأحياناً داء الشواك الأسود.

Leprechaunism: يتميز بمقاومة شديدة للإنسولين ناجمة عن طفرات في جين مستقبل الإنسولين. يموت معظم المرضى في السنة الأولى من العمر.

● **سكري الضمور الشحمي lipoatrophic diabetes:** يتميز بوجود داء سكري ناجم عن المقاومة للإنسولين مع ضياع مناطقي أو تام للنسيج الشحمي تحت الجلد.

٣- أمراض المعثكلة خارجية الإفراز:

قد يحدث داء السكري أو اضطراب تحمل الغلوكوز نتيجة أمراض أو عيوب تصيب المعثكلة خارجية الإفراز. **وتشتمل على:** استئصال المعثكلة والتهاب المعثكلة الحاد والمزمن، ولاسيما الكحولي، وأورام المعثكلة وداء الصباغ الدموي hemochromatosis وتليف المعثكلة الكيسي ورضوض المعثكلة.

٤- اعتلالات الغدد الصم:

يحدث داء السكري أو اضطراب تحمل الغلوكوز في سياق العديد من أمراض الغدد الصم **مثل:**

● **ضخامة النهايات acromegaly:** ينجم عن ورم نخامي مفرز لهرمون النمو.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٧٠٪ من المرضى في حين يحدث داء السكري في نحو ٣٠٪ منهم.

● **متلازمة كوشينغ:** تنجم عن الأورام المفرزة للستيروئيدات الكظرية القشرية.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٨٥٪ من المرضى في حين يحدث داء السكري في نحو ١٠- ١٥٪ منهم.

● **ورم القواتم pheochromocytoma:** تنجم عن الأورام المفرزة للكاتيكول أمينات في لب الكظر.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٣٠٪ من المرضى، ونادراً ما يحدث لديهم داء السكري.

● **فرط الألدوستيرونية الأولي:** ينجم عن الأورام المفرزة للألدوستيرون في قشر الكظر.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٥٠٪ من المرضى في حين يحدث داء السكري في نحو ١٥٪ منهم.

● **فرط الدرقية hyperthyroidism:** يترافق مع حدوث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٣٠٪ من المرضى في حين لا تتعدى نسبة المصابين بداء السكري ١٠٪.

٥- الأخماج وتشتمل على:

● الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus.

● الحصبة الألمانية الخلقية congenital rubella.

٦- الأشكال غير الشائعة من داء السكري المتواسط بالمناعة:

● أضداد مستقبل الإنسولين.

● متلازمة Stiff-man .

٧- الأدوية والمواد الكيميائية:

وتشتمل على مضادات الذهان غير النموذجية atypical antipsychotics وحاصرات بيتا الأدرنيرجية الفعل وcyclosporine وdiazoxide والستيروئيدات القشرية glucocorticoids وinterferon alfa وnicotinic acid والمدرات الثيازيدية وهرمونات الدرقية وphenytoin.

٨- المتلازمات الجينية الأخرى التي يرافقها السكري أحياناً:

● متلازمة داون .Down's syn.

● رنح فريدرخ.

● داء الرقص الوراثي، هنتنغتون.

● متلازمة لورانس - مون - بيدل.

● حثل التأتر العضلي myotonic dystrophy.

● البورفيرية.

● متلازمة برادر - ويلي.

● متلازمة تورنر.

● متلازمة ولفرام.

رابعاً- داء السكري الحملي:

داء السكري الحملي هو فرط سكر الدم أو اضطراب تحمل الغلوكوز الذي يبدأ أو يميَّز لأول مرّة في أثناء الحمل، ويحدث في نحو ٧٪ من الحوامل. لا يشمل هذا التصنيف النساء السكريات اللواتي أصبحن حوامل.

تأتي أهمية اكتشاف السكري الحملي وضرورة تدبيره من الخطورة التي يسببها فرط سكر الدم على الجنين والأم.

يحدث داء السكري الحملي - عادة - في الثلث الثالث من الحمل، لكنه قد يظهر في أي وقت من الحمل. يجب إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي لكشف السكري الحملي لكل الحوامل ذوات الخطورة العالية للإصابة بالسكري.

وتشمل **أسباب الخطورة العالية لحدوث السكري الحملي:** العمر وزيادة الوزن الشديدة وسوابق سكري حملي أو ولادة مواليد زائدي الوزن أو فقدان محصول الحمل ووجود بيلة سكرية والإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات ووجود قصة داء سكري نمط ٢ عائلية.

تشتمل **معايير تشخيص السكري الحملي** في الأسابيع ٢٤-٢٨ من الحمل على **توافر عاملين أو أكثر مما يلي:**

١- سكر دم صيامي: ٩٥ ملغ٪ (دل) أو أكثر.

٢- سكر الدم بعد ساعة من الاختبار (تعطى الحامل ١٠٠غ من الغلوكوز في الصباح، بعد صيام ٨ ساعات على الأقل): ١٨٠ ملغ٪ أو أكثر.

٣- سكر الدم بعد ساعتين من الاختبار: ١٥٥ملغ٪ أو أكثر.

٤- سكر الدم بعد ثلاث ساعات من الاختبار: ١٤٠ملغ٪ أو أكثر.

يختفي السكري الحملي عادة بعد الولادة، ويصبح اختبار تحمل الغلوكوز طبيعياً في أكثر من ٧٥٪ من الحالات.

يعدّ السكري الحملي مؤشراً على وجود خلل في إفراز الإنسولين أو عمله، لذا فهؤلاء النسوة مؤهبات بشدة للإصابة بداء السكري نمط ٢ مستقبلاً.

يجب أن يعاد هذا الاختبار بعد ستة أسابيع على الأقل من الولادة، ويعاد تصنيف المريضات على أنهن سويات الغلوكوز أو لديهن اضطراب تحمل الغلوكوز أو مصابات بداء السكري.

تشخيص الداء السكري:

ليس من الصعب تشخيص داء السكري حين وجود الأعراض السريرية الصريحة.

يشخص داء السكري مخبرياً حين وجود:

١- **سكر دم صيامي** يساوي أو أعلى من ٧ ميلي مول/ل (١٢٦ملغ/دل) على أن يتم التأكد من الاختبار أكثر من مرّة وفي أيام مختلفة.

٢- **أو سكر دم غير صيامي** (في أي وقت من اليوم) يساوي أو أعلى من ١١,١ ميلي مول/ل (٢٠٠ملغ/دل)، مضافاً إليه أعراض داء السكري.

٣- أو **سكر دم بعد ساعتين** من تناول ٧٥غ غلوكوز يساوي أو أعلى من ١١,١ ميلي مول/ل (٢٠٠ملغ/دل).

يعني الصيام عدم تناول أي مدخول حريري لمدة ثماني ساعات على الأقل.

اختبار سكر الدم (البلازما) الصيامي fasting (FPG) plasma glucose هو الاختبار المفضل لتشخيص داء السكري عند الأطفال والبالغين ما عدا الحوامل. وهو الاختبار المفضل لتشخيص السكري بسبب سهولة إجرائه وانخفاض تكلفته على الرغم من أنه أقل دقة من اختبار تحمل السكر (الغلوكوز) الفموي OGTT.

ومع أنه لا ينصح بإجراء الـ (OGTT) منواليا؛ فإنه قد يكون مفيداً من أجل تقييم المرضى الذين ما يزال يشك بأنهم يعانون من السكري على الرغم من أن قيم سكر الدم الصيامي لديهم طبيعية.

نظراً لفقد الدليل حول الأهمية التشخيصية للخضاب الغلوكوزي (HbA1c)؛ فإنه لا ينصح به حالياً بوصفه اختباراً تشخيصياً للسكري.

تشخيص مرحلة ما قبل الداء السكري: إذا كان فرط سكر الدم ليس كافياً للوفاء بمعايير تشخيص الداء السكري؛ فإنه يصنف على أنه إما اضطراب السكر الصيامي impaired fasting glucose (IFG) أو اضطراب تحمل الغلوكوز impaired glucose tolerance (IGT)؛ وذلك اعتماداً على معايرة سكر الدم الصيامي أو OGTT.

يعني اضطراب السكر الصيامي وجود قيم سكر دم صيامية تراوح ما بين ١٠٠ و١٢٥ملغ/دل. أما اضطراب تحمل الغلوكوز فإنه يعني وجود قيم سكر دم تراوح بين ١٤٠ و١٩٩ ملغ/دل، وذلك بعد ساعتين من إعطاء ٧٥ غ غلوكوز فموياً.

يُعرَف IFG وIGT رسمياً على أنهما مرحلة ما قبل السكري prediabetes، وهما عاملا خطورة للإصابة بالداء السكري مستقبلاً والمرض القلبي الوعائي. من ناحية ثانية، يمكن لتغيير نمط الحياة أن يمنع تطورهما إلى داء سكري نمط ٢ صريح أو يؤخر ذلك.

تدبير داء السكري:

يهدف تدبير الداء السكري إلى إعطاء المريض فرصة الحصول على حياة طبيعية ما أمكن، إضافة إلى محاولة السيطرة على الأعراض ومنع تطور المرض نحو حدوث المضاعفات الحادة كالحماض الكيتوني. أما الأهداف بعيدة الأمد فتتمثل في منع المضاعفات المزمنة للمرض أو تأخير ظهورها.

لتثقيف المريض وعائلته شأن كبير في إنجاح خطة المعالجة، وهو مكون رئيس من مكونات الرعاية الطبية بالمريض السكري. تهدف عملية التثقيف المتعلقة بالعناية الذاتية إلى اكتساب المعارف وتطوير المهارات إضافة إلى تعليم السلوك المعرفي الواعي لكل مصاب بداء السكري.

ينبغي أن تلبي مكونات البرامج التثقيفية للعناية الذاتية

الحاجة الفردية العلاجية لكل نمط والحالة الاستقلابية الراهنة في المريض والتوصيات العلاجية المقترحة، واستعداد المريض للتغيير وتعديل نمط الحياة وقدرته على التعلم والموارد المتوافرة لديه.

ينبغي أن تتم عملية التثقيف على مراحل، ويجب أن تتضمن إعطاء معلومات مبسطة عن المرض ودور المريض وتعاونه في إحكام السيطرة عليه كما يجب أن تشتمل على معلومات عن الحمية والتمارين ودورهما في العلاج وعلى معلومات مبسطة عن الأدوية التي ستستخدم في المعالجة.

١- التغذية الطبية العلاجية:

تهدف التغذية الطبية العلاجية إلى توفير الاحتياجات الغذائية الضرورية للنمو والتطور والتوازن الصحي ومقاومة المرض في الأطفال واليافعين والكهول والحوامل والمرضعات والمسنين مهما كان نمط دائهم السكري.

تعدّ التغذية الطبية جزءاً رئيساً ودائماً من معالجة داء السكري، وينبغي أن ترتكز على الاحتياجات الشخصية وأن تراعي أفضليات المصاب وعمره ونمط حياته وثقافته وحالته الاجتماعية والاقتصادية ونشاطه الحركي. كما ينبغي أن تقيم دورياً وأن تكون مكوناً دائماً من مكونات برنامج التثقيف.

ينبغي أن **تحتوي الحمية على نسب متوازنة من** الكربوهيدرات والبروتين والدسم والمعادن والفيتامينات.

أ- الكربوهيدرات: تعد الكربوهيدرات مصدراً رئيساً للطاقة، وينبغي أن تشكل ما نسبته ٤٥٪ إلى ٦٠٪ من مجمل الحريرات الكلية.

ينبغي التشجيع على نمط الحميات المتضمنة مصادر الكربوهيدرات الطبيعية (الفواكه، الخضار، الحبوب الكاملة، البقول، الحليب قليل الدسم)؛ وذلك من أجل تحقيق التوازن الصحي، كما ينبغي تجنب الأطعمة المحتوية على السكريات المركزة كالعسل والمربيات والمشروبات المحلاة.

يعدّ **تحديد كمية الكربوهيدرات** المتناولة يومياً ومراقبتها - سواء بطريقة إحصاء الكربوهيدرات، أم نظام البدائل الكربوهيدراتية - مفتاح النجاح في تنفيذ خطة السيطرة على سكر الدم.

ينبغي تشجيع الأشخاص (سواء كانوا سكريين أم غير سكريين) على **تناول أنواع متنوعة من الأطعمة الغنية بالألياف**، ويوصى أن يكون المقدار اليومي من الألياف نحو ٢٥-٥٠غ/اليوم.

أوصت الدراسات الحديثة بإمكانية **تناول السكروز** على أن يكون محسوباً ضمن النظام الغذائي الحروري المحسوب للشخص السكري **وألا تتجاوز كميته ١٠٪** من مجمل الحريرات اليومية (مثال: ٥٠غ/اليوم في حمية ٢٠٠٠ حريرة).

ليس لتناول كمية من **سكر الفركتوز** المضاف (كشراب محلّى أو أطعمة) بمقدار يومي لا يتجاوز ٦٠ غراماً بديلاً من المقدار نفسه من السكروز المتناول **أي تأثير ضار** في معظم الأشخاص السكريين.

وليس **للسكاكر الأخرى** مثل (سوربيتول، مانيتول، مالتيتول، لاكتيتول، إيزومالت، إكزيليتول) تأثيرات مهمة في مستويات سكر الدم، لكنها قد تسبب اضطرابات هضمية وإسهالاً إذا ما تم تناولها بمقادير تفوق الـ ١٠غ/اليوم.

ووفق على استخدام **خمسة مُحليات اصطناعية**، وهي: acesulfame potassium، aspartame، cyclamates، saccharin، sucralose. وقد خضعت هذه المحليات لفحص دقيق قبل طرحها في الأسواق.

- تعد كل المحليات الاصطناعية الأنفة الذكر مأمونة وموافق عليها للاستعمال من المصابين بالسكري، إلا أن مدى أمانها لم يدرس في الحمل والإرضاع على نحو دقيق. ولكن عدم وجود تقارير عن ظهور تأثيرات غير مرغوبة لها، يمكن معه استخدام مقادير قليلة من acesulfame potassium وaspartame وsucralose في الحمل والإرضاع في حين لا ينصح باستخدام cyclamates، saccharin بسبب غياب الدليل على أمانها.

ب- الدسم: تعدّ الدسم مصدراً مهماً ورخيصاً للطاقة.

حددت التوصيات الحالية نسبة الدسم بأقل من ٣٥٪ من مجمل الحريرات اليومية سواء للأشخاص السكريين أم المؤهبين للإصابة بالسكري .

ونظراً لزيادة خطر المرض القلبي الإكليلي في السكريين: ينبغي أن تحدد النسبة اليومية من الدسم المشبعة saturated (التي لا تحتوي حموضها الدهنية على روابط مضاعفة) بأقل من ٧٪ من مجمل الحريرات اليومية المقدرة للشخص.

وتحدد نسبة الدسم ذات الحموض الدهنية عديدة اللاإشباع (التي تحتوي حموضها الدهنية على رابطين مضاعفين أو أكثر) بأقل من ١٠٪ من مجمل الحريرات اليومية.

ومن المفضل أن تتضمن الحمية الغذائية الدسم ذات الحموض الدهنية وحيدة اللاإشباع (التي تحتوي حموضها الدهنية على رابط مضاعف واحد) حين التخطيط للوجبات الصحية.

ومن المفضل أن تتضمن الوجبات الصحية أطعمة غنية بالحموض الدسمة عديدة اللاإشباع (أوميغا ٣) من مصادرها البحرية (eicosapentaenoic acid & docosahexaenoic acid) والنباتية (alpha- linolenic acid) والزيوت النباتية (زيت الكانولا، زيت الكتان، زيت الجوز).

ويجب إنقاص الوارد الغذائي اليومي من الكولستيرول إلى أقل من ٢٠٠ملغ/اليوم.

ج- البروتينات: للبروتين شأن مهم في بناء نسج الجسم المختلفة وصيانته. تبلغ النسبة الموصى بها من البروتينات اليومية نحو ١٥-٢٠٪ من مجمل الحريرات اليومية.

د- الفيتامينات والمعادن: يجب تشجيع المصابين بالسكري على تناول الفيتامينات والمعادن المهمة من مصادرها الطبيعية. وحين ثبوت تشخيص عوزها، أو نقصها في التغذية، أو زيادة الحاجة إليها، ينصح بتعويضها عن طريق المتممات الغذائية. ولا ينصح بتناول الفيتامينات والعناصر المعدنية منوالياً، وليس لها شأن في ضبط سكر الدم.

ينصح بإعطاء الأشخاص ممن تجاوزت أعمارهم الخمسين عاماً مقداراً يومياً من الفيتامين D يقدر بنحو ١٠مكغ (٤٠٠ وحدة دولية). وينصح بإعطاء حمض الفوليك بمقدار يومي يقدر بنحو (٤٠٠ g) للسيدات قبل الحمل.

هـ- الكحول: قد يتداخل الكحول في ضبط سكر الدم والتوازن الاستقلابي في السكريين. ويجب الحذر لمنع نقص سكر الدم التالي لتناول الكحول في المصابين بالسكري نمط ٢ الذين يستعملون الإنسولين أو محرضات إفراز الإنسولين. وفي المصابين بالنمط١، قد يؤدي تناول كمية معتدلة من الكحول مع وجبة المساء أو بعدها بـ ٢-٣ ساعات إلى حدوث نقص سكر الدم في الصباح التالي حتى بعد فترة من التناول تمتد ٢٤ ساعة. وعدا ذلك فإن تناول الكحول يقنّع أعراض نقص سكر الدم، وينقص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز.

توصيات خاصة: يمكن للحمية قليلة الصوديوم (أقل من ٢٠٠٠ملغ/اليوم) أن تنقص من أعراض القصور القلبي وعلاماته.

تتضمن توصيات الحمية الغذائية في حالات خزل المعدة **النقاط الأساسية التالية:**

● مضغ الطعام على نحو كامل وتجزئة الطعام اليومي إلى وجبات صغيرة ومتعددة وقليلة الدهون والألياف وغنية بالسوائل مع الإقلال من الأطعمة الصلبة والجافة، كما يجب توزيع الكربوهيدرات اليومية على الوجبات بما يتوافق مع تأثير الجرعات الدوائية المخفضة لسكر الدم ومقدرة المعدة على الهضم والامتصاص.

● لتناول الخضار وما تحويه من ألياف شأن في تحسين مستويات شحميات الدم والكولستيرول.

● يوصى في حالات اعتلال الكلية السكري بإبقاء الوارد اليومي من البروتين ضمن المجال ٠,٦-٠,٨غ/كغ/اليوم للبالغين، أما للأطفال فإن المتناول اليومي من البروتين يجب أن يحدد وفق النسب الموصى بها وفق توصيات التغذية الصحية المتناسبة مع العمر والجنس، وينبغي أن تستبدل ببعض البروتينات الحيوانية مصادر بروتينية عالية النوعية غير حيوانية، كما ينبغي إنقاص المتناول من الصوديوم والبوتاسيوم والفوسفور وفق المتطلبات العلاجية لكل مريض على حدة.

٢- النشاط البدني والداء السكري:

يعدّ النشاط البدني حجر الأساس في تدبير الداء السكري بالموازاة مع الحمية والأدوية.

تشتمل أنواع التمارين على:

أ- الرياضة (الأيروبيك): ويعني الحركات الرتيبة المتكررة والمستمرة لمجموعة العضلات الكبيرة نفسها.

وتشتمل على:

● **حركات خفيفة:** المشي المتوسط السرعة وركوب الدراجة الهوائية والسباحة والرقص وقص عشب الحديقة وجمعه.

● **حركات متوسطة الشدة:** المشي السريع والرقص السريع والسباحة السريعة والهوكي وكرة السلة.

ب- تمارين المقاومة: وتشتمل على الفعاليات التي تستعمل القوة العضلية لتحريك وزن أو العمل ضد عبء مقاومة. يجب تشجيع المرضى على ممارسة التمارين الشديدة ثلاث مرات في الأسبوع؛ إذا لم يكن هناك مانع طبي.

فوائد التمرين البدني في الداء السكري:

أ- إنقاص الوفيات القلبية الوعائية بنسبة تراوح بين ٣٩٪ و٧٠٪ على مدى ١٥-٢٠ سنة من المتابعة.

ب- الوقاية من الداء السكري في مجموعات الخطورة العالية.

ج- تحسين حساسية النسج للإنسولين.

د- تحسين ضبط سكر الدم والخضاب الغلوكوزي HbHbA1c .

هـ- تحسين شاكلة profile الشحميات (تخفيض ثلاثي الغليسيريد TG بنسبة ٢٠٪ وزيادة HDL-c كولستيرول بنسبة ٢٣٪ بعد ممارسة تمرين الإيروبيك لمدة ٣ شهور).

و- تخفيض ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بمقدار

٨ملم زئبقي بعد ممارسة تمرين الأيروبيك لمدة ٣ أشهر.

ز- تحسين تحلل الفيبرين.

ح- إنقاص الوزن.

ط- تحسين نوعية الحياة وقوة التأثير في الذات.

توصي الجمعية الأمريكية البالغين بممارسة التمارين الخفيفة والمتوسطة لمدة ٣٠ دقيقة في أغلب أيام الأسبوع.

ينبغي أن يقيّم وضع المريض من حيث دراسة عوامل الخطورة لحدوث إصابات قلبية أو وعائية، كما يجب أن يشجع المرضى ذوو الخطورة العالية على البدء بالتمارين الخفيفة ولفترات قصيرة وزيادة مدتها وشدتها تدريجياً. ويجب أن يؤخذ بالحسبان عمر المريض والفعالية الفيزيائية السابقة للمريض.

مخاطر التمرين في الداء السكري:

أ- نقص سكر الدم: يقوي التمرين فعل الإنسولين المخفض لسكر الدم: مما قد يؤدي إلى حدوث نقص سكر الدم في الأشخاص المعالجين بالإنسولين، كما قد يحدث في الذين يتناولون العوامل المخفضة لسكر الدم الفموية.

ولتجنب نقص سكر الدم في أثناء التمرين وبعده ينبغي على المريض أن:

● يقيس غلوكوز الدم الشعري قبل التمرين وفي أثنائه وبعده.

● ينقص جرعة الإنسولين ما قبل الوجبة .

● يتناول كربوهيدرات إضافية خصوصاً إذا ما كان سكر الدم دون ١٠٠ ملغ٪.

● يتجنب حقن الإنسولين في الطرف المتمرن إذا كان موعد التمرين خلال ٣٠-٦٠ دقيقة من زمن الحقن.

إن إعطاء الكربوهيدرات غير ضروري للمرضى المعالجين بالحمية أو الميتفورمين أو مثبطات ألفا غلوكوزيدات أو الغليتازون، وكذلك بالنسبة إلى مماثل الأميلين وشادات (ناهضات) الببتيدات شبيهة الغلوكاغون glucagon-like peptides (GLP-1).

ب- اللا معاوضة الاستقلابية: فرط سكر الدم والكيتونية: ينصح المصابون بالداء السكري نمط١ مفرطو سكر الدم بإجراء اختبار الكيتون في البول قبل التمرين إذا كانت تراكيز غلوكوز البلازما عندهم أعلى من ٢٥٠ ملغ/دل. وإذا ما وجدت كيتونات في البول: ينبغي تجنب التمرين. كما يجب توخي الحذر أيضاً إذا كان مستوى الغلوكوز أعلى من ٣٠٠ ملغ/دل في المصابين بالداء السكري نمط ٢.

وعلى أي حال، يجب عدم تأخير البدء بالتمارين اعتماداً على فرط سكر الدم فقط مادام المريض يشعر أنه بحالة حسنة مع غياب الأجسام الكيتونية من البول والدم.

ج- مخاطر التمرين في المصابين بالمضاعفات: يحتاج المصابون باعتلال الشبكية السكري إلى تحديد نمط التمرين وشدته اعتماداً على درجة اعتلال الشبكية، ومن الحكمة تجنب التمرين عند وجود اعتلال شبكية تكاثري أو درجة شديدة من اعتلال الشبكية غير التكاثري خشية حدوث نزف في الزجاجي أو حدوث انفصال شبكية.

من الحكمة تجنب التمارين العنيفة حين وجود اعتلال كلية ملحوظ: لأن النشاطات الفيزيائية العنيفة تزيد من إطراح البروتينات الكلوي. وليس ما يدل على أن التمارين الخفيفة قد تزيد من درجة الأمراض الكلوية المحدثة بالسكري، وهكذا لا توجد أي حاجة لتقييدها في المرضى الذين لديهم أمراض كلوية محدثة بالسكري.

يجب تجنب الجري وغيره من التمارين التي تؤدي إلى ضرب القدم بقوة حين وجود اعتلال الأعصاب المحيطية الحسية. إن نقص الإحساس في الأطراف يؤدي إلى زيادة حدوث تقرحات الجلد والخمج وتطور حدوث مفصل شاركو. وحين وجود اعتلال مفاصل شديد: ينصح بالتمارين غير المجهدة مثل السباحة، وركوب الدراجة، وتمارين الساعدين.

ينبغي تجنب الأشكال الشديدة من التمرين حين وجود اعتلال الأعصاب الذاتية. يساعد اعتلال الأعصاب الذاتية على زيادة حدوث الأذيات المصاحبة للتمارين بنقص استجابة القلب للجهد المبذول وهبوط الضغط الانتصابي، وعدم حدوث التكيف الحراري، وضعف الرؤية الليلية، وعدم استجابة مخازن السكر وأجهزة تصنيع السكر لحالة هبوط سكر الدم. لذا يجب على المصابين بالسكري الذين لديهم اعتلال أعصاب ذاتية أن يستشيروا اختصاصياً بالأمراض القلبية قبل القيام بتمارين ليس من عادتهم القيام بها.

المعالجة الطبية لداء السكري نمط ٢:

شقت ثورة معالجة داء السكري نمط ٢ طريقها بسرعة نتيجة اكتشاف زمر دوائية جديدة موجهة نحو الآليات الفيزيولوجية المرضية المختلفة التي تساهم في تطور المرض.

يمكن تقسيم العوامل الفموية المضادة للسكري حسب آليات التأثير إلى:

١- محسسات إنسولين insulin sensitizers ذات تأثير رئيس في الكبد ومحسسات ذات تأثير رئيس في النسج المحيطية.

٢- محرضات إفراز الإنسولين insulin secretagogues.

٣- عوامل تبطئ امتصاص الكاربوهيدرات.

أما المعالجة بالإنسولين للمصابين بداء السكري نمط ٢ فإنها تكملة داعمة للمفرز من الإنسولين الداخلي المنشأ أو تعويضاً عن نقصه.

١- محسسات الإنسولين:

أ- محسسات الإنسولين ذات التأثير الرئيس في الكبد:

● **الميتفورمين metformin**: هو البيغوانيد الوحيد المسموح باستعماله.

آلية التأثير:

(١)- ينجم فعله الرئيس المضاد لفرط سكر الدم عن تحسينه الحساسية للإنسولين في الكبد والعضل الهيكلي والنسيج الشحمي: وبالتالي يزيد استخدام الغلوكوز بنسبة ٢٠-٥٠٪.

(٢)- يثبط الميتفورمين الإنتاج الكبدي من الغلوكوز - ولاسيما استحداث السُكّر من الطلائع ثلاثية الكربون - بأسلوب يعتمد على الجرعة، ويتطلب مثل هذا التأثير وجود الإنسولين.

وعدا تأثيراته في الكبد، يحسن الميتفورمين الحساسية المحيطية للإنسولين، ويزيد القبط المحيطي للغلوكوز المتواسط بالإنسولين.

يمكن أن تشتمل آلية هذا التأثير زيادة عدد مستقبلات الإنسولين أو تعزيز الألفة التي تربط الإنسولين بمستقبلاته في العضل والنسيج الشحمي وكريات الدم الدورانية.

(٣)- تشير المعطيات الحديثة إلى أن الإنتاج الكبدي من الغلوكوز والقبط المحيطي للغلوكوز يُنظمان - جزئياً- بوساطة إنزيم adenosine monophosphate- activated protein kinase (AMP) وأن الميتفورمين يزيد فعالية هذا الإنزيم في الكبد والعضل الهيكلي: وبالتالي يزيد قبط العضل الهيكلي للغلوكوز، ويثبط استحداث الغلوكوز الكبدي.

(٤)- يعزز الميتفورمين أيضاً فعالية كيناز مستقبل الإنسولين، وينبّه نقل الغلوكوز بزيادته فعالية ناقل الغلوكوز GLUT-4 أو تعبيره الجيني.

الاستعمالات السريرية:

● عيب تحمل الغلوكوز.
● متلازمة المقاومة للإنسولين.
● متلازمة المبيض متعدد الكيسات.
● داء السكري نمط ٢.

إضافة إلى الحمية وتغيير نمط الحياة: يعدّ الميتفورمين الخط العلاجي الأول لتدبير داء السكري نمط ٢، ويستعمل إما بمفرده وإما بشكل معالجة ثنائية بالتشارك مع مركّبات السلفونيل يوريا أو تيازوليدين ديون أو الإنسولين أو الأكاربوز أو مركّبات الميغليتيناياد أو مثبطات DPP4؛ وإما بشكل معالجة ثلاثية بالتشارك مع مركّبات السلفونيل يوريا أو مركبات الميغليتيناياد والثيازوليدين داي أون أو مركّبات السلفونيل يوريا أو مركّبات الميغليتيناياد والإنسولين.

تحمُّل الميتفورمين وأمانه: تعدّ الاضطرابات المعدية المعوية أكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً، وتحدث في نحو ٥-٢٠٪ من المرضى، وتشتمل على الإسهال - وهو أكثرها شيوعاً- والغثيان والقُياء وانتفاخ البطن وتطبله والشعور بطعم معدني والقهم. إجمالاً، يعاني نحو ثلث المرضى من هذه التأثيرات غير المرغوبة خلال الأشهر الأولى من المعالجة، لكن ٥٪ منهم فقط يتوقفون عن استعمال الدواء بسببها.

إن الأعراض المعدية المعوية عابرة، وتزول تدريجياً في فترة أسابيع من المعالجة. لا علاقة لحدوث التأثيرات المعدية المعوية أو شدتها بالجرعة. ولإنقاص خطر التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة: ينبغي البدء باستعمال جرعات منخفضة تُزاد تدريجياً حتى الوصول إلى الجرعة القصوى أو الوصول إلى ضبط سكر الدم المستهدف.

توصي الجمعية الأمريكية لداء السكري باتباع الخطوات التالية:

(١)- البدء بجرعة منخفضة من الميتفورمين (٥٠٠ملغ) مرّة أو مرتين في اليوم مع الوجبة (فطور أو عشاء أو كليهما) أو ٨٥٠ ملغ مرّة واحدة يومياً. يؤدي إعطاء الميتفورمين مع الوجبة إلى إنقاص حدوث التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة وإنقاص شدتها حين حدوثها.

(٢)- بعد ٥-٧ أيام، وإذا لم تحدث آثار جانبية معدية معوية: ترفع الجرعة إلى ٨٥٠ ملغ مرتين يومياً (قبل الفطور أو العشاء أو كليهما).

(٣)- إذا ظهرت التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة بعد زيادة الجرعة: يعاد العلاج إلى الجرعة المنخفضة السابقة، ويحاول رفعها في وقت لاحق.

(٤)- يمكن أن تصل الجرعة الفعالة العظمى من الميتفورمين إلى ٢٥٠٠ملغ مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات يومياً.

توجد أشكال دوائية مضبوطة التحرر من الميتفورمين، وهي ترافقها تأثيرات معدية معوية غير مرغوبة أقل تواتراً وشدة. تعطى هذه الأشكال بمقدار ٥٠٠ملغ يومياً، وتزاد تدريجياً حتى الوصول إلى ٢٠٠٠ملغ (مقسمة على دفعتين) أو الوصول إلى ضبط سكر الدم المستهدف.

ولما كان الميتفورمين لا يزيد مستويات الإنسولين: فإنه لا يسبب نقص سكر الدم نقصاً ذا شأن، كما أنه لا يسبب زيادة في الوزن، بل ربما ينقص الوزن كما تشير بعض الدراسات.

يعطب استعمال الميتفورمين المديد امتصاص فيتامين B_{12} وحمض الفوليك، لكنه نادراً ما يرافقه فقر دم.

الاستقلاب والإطراح: يبلغ العمر النصفي للميتفورمين ٤-٦ ساعات، ولا يرتبط ببروتينات البلازما، ولا يستقلب، ويطرح من الكلى بشكل مركّب فعال.

الحماض اللبني lactic acidosis: يحدث الحماض اللبني في نحو ٣/١٠٠٠٠٠ من المرضى المعالجين بالميتفورمين وقد بينت الدراسات الراجعة أن معظم المرضى الذين حدث لديهم حماض لبني كانت لديهم أمراض شديدة يمكنها إحداث الحماض حتى من دون الميتفورمين، أو مرضى كان استعمال الميتفورمين عندهم غير مستطب contraindicated، مثل المصابين بداء سكري مع قصور كلوي مهم، أو مرضى كان لديهم حالات طبية أو جراحية شديدة مرافقة (أخماج شديدة، أو قصور القلب الاحتقاني، أو مرض كبدي، أو قصور رئوي، أو نقص أكسجة النسج، أو نقص الضغط الشرياني).

يزداد خطر الحماض اللبني تبعاً لدرجة قصور وظيفة الكلى وعمر المريض. يعدّ سوء الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتنين/معدل الرشح الكبي المقدر < ٣٠ مل/د) مانعاً لاستعمال الميتفورمين: لأنه قد يزيد من خطورة حدوث الحماض اللبني.

ينبغي استعمال الميتفورمين بحذر فيمن تجاوزت أعمارهم ٨٠ سنة.

يعدّ قصور الكبد وقصور القلب الاحتقاني وقصور الرئتين وإدمان الكحول والتجفاف والأخماج وجميع الحالات المترافقة ونقص الأكسجة من موانع استعمال الميتفورمين أيضاً. ولا يعطى الميتفورمين للحوامل والمرضعات.

ولما كان باستطاعة مواد التباين المؤيدنة iodinated - كالمواد التي تستعمل في التصوير الوريدي للجهاز البولي أو الأوعية الصفراوية أو تصوير الأوعية أو التصوير المقطعي المحوسب - تغيير وظيفة الكلية على نحو حاد، ينبغي إيقاف الميتفورمين مؤقتاً قبل التصوير وبعده بـ ٤٨ ساعة: وذلك بغية تقييم كفاية الوظيفة الكلوية.

تأثير الميتفورمين في وزن الجسم وشاكلة الشحميات والليبوبروتينات: للميتفورمين تأثيرات مفيدة مثبتة في تراكيز الشحميات والليبوبروتينات في كلٍ من الأشخاص السكريين وغير السكريين.

تظهر تأثيرات الميتفورمين الرئيسة في تراكيز ثلاثي الغليسيريد التي تنقص بنسبة ١٥-٢٥٪ في مرضى فرط ثلاثي غليسريد الدم المعتدل، على الرغم من وجود تقارير تشير إلى حدوث نقص بنسبة ٤٥٪ في المصابين بفرط ثلاثي غليسريد الدم الشديد. ويتمكن الميتفورمين من أن ينقص تراكيز الكولستيرول الكليّة و LDL-C بنسبة ٥-١٠٪.

لا يزيد الميتفورمين الوزن حين يستعمل بمفرده، بل قد ينقص الوزن بنحو ١-٤كغ كما قد يحد من زيادة الوزن المرافقة لاستعمال بعض الأدوية الأخرى المخفضة لسكر الدم، بما فيها الإنسولين. يحدث معظم نقص الوزن خلال الأشهر الثلاثة الأولى لاستعمال الميتفورمين، ويمكن لهذا التأثير المفيد أن يضاف إلى نقص الوزن الناجم عن الحمية، ولا علاقة له بجرعة الميتفورمين.

افتُرضت **عدة آليات** لتفسير نقص الوزن المترافق واستعمال الميتفورمين، **وهي:** نقص تناول الطعام، التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة، سوء امتصاص الكاربوهيدرات، نقص فرط إنسولين الدم.

ب- محسسات الإنسولين ذات التأثير الرئيس في النسج المحيطية الحساسة للإنسولين:

● **مركّبات الثيازوليدين ديون:** هي صنف من العوامل المحسسة للإنسولين أدخلت نطاق المعالجة السريرية سنة ١٩٩٧.

رافق استعمال عاملها الأول - troglitazone - حدوث سمية كبدية، فسحب من الأسواق. ولم يرافق استعمال الجيل الثاني من مركّبات الثيازوليدين ديون - الذي يشتمل على الروزغليتازون rosiglitazone والبيوغليتازون pioglitazone- سمية كبدية.

آلية التأثير: مركبات الثيازوليدين ديون هي روابط ligands اصطناعية - تركيبية - لـ peroxisome proliferator activated receptors gamma (PPAR) داخل الخلوية.

ترتبط مركبات الثيازوليدين ديون بـ PPAR بألفة عالية، وتستطيع بهذه الطريقة أن تعزز التعبير عن جينات شتى تشتمل على الجينات المرمزة لليبوبروتين ليباز والبروتين الناقل للحمض الدسم FATP وfatty acyl CoA synthase في الخلية الشحمية ap2 وناقل الغلوكوز GLUT-4 وإنزيمات أخرى تساهم في تكون الشحم.

إن بعضاً من هذه الجينات يُنظم أيضاً بوساطة الإنسولين، ومن ثمَّ فإن مركّبات الثيازوليدين ديون تضخم تأثيرات مجينية genomic معينة للإنسولين في الخلايا الشحمية

وبعض الخلايا الأخرى.

تتمثل التأثيرات الحيوية الرئيسة لمركبات الثيازوليدين ديون في الخلايا الشحمية في زيادتها قبط الحمض الدسم، مخفضة بذلك مستويات ثلاثي الغليسريد والحمض الدسم غير المؤستر ومحرضة تمايز الخلية الشحمية.

وعدا ذلك، فإنها تزيد إزالة الغلوكوز المحيطية، وتنقص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز.

يخفض الروزغليتازون والبيوغليتازون الخضاب الغلوكوزي HbA1c بنسبة ١-١,٦٪.

للبيوغليتازون تأثيرات مفيدة في الشحميات، إذ يزيد HDL-C، وينقص تراكيز ثلاثي الغليسريد، في حين يُسبب الروزغليتازون زيادة تركيز LDL- C.

الحرائك الدوائية: يبلغ العمر النصفي البلازمي للبيوغليتازون ٣-٧ ساعات ويصل إلى قمة تراكيزه البلازمية بعد نحو ساعتين من الإعطاء.

يبلغ العمر النصفي البلازمي للروزغليتازون ٣-٤ ساعات، ويصل إلى قمة تراكيزه البلازمية بعد نحو ساعة واحدة من الإعطاء.

يرتبط كلا الدوائين ببروتينات البلازما بنسبة > ٩٩٪، ويخضع الدواءان لاستقلاب كبدي.

يُطرح البيوغليتازون على نحو رئيس في الصفراء، في حين يطرح الروزغليتازون على نحو رئيس في البول.

الاستعمال السريري والتأثيرات غير المرغوبة: تبلغ الجرعة المعتادة من الروزغليتازون ٤ملغ حين يستخدم مشاركة مع السلفونيل يوريا، ويمكن زيادتها حتى ٨ملغ حين يستخدم مشاركة مع الميتفورمين. يعطى الدواء مرّة أو مرتين في اليوم مع الطعام أو من دونه.

تبلغ جرعة البيوغلتازون ١٥-٣٠ملغ يومياً مع الطعام أو من دونه.

قد تؤدي مركّبات الثيازوليدين ديون إلى نقص خضاب الدم بنحو ١غ/دل، ويعتقد أن ذلك ناجم عن التمدد الدموي. كما يترافق استعمالها وزيادة الوزن بنحو ٤-٦ كغ بعد ٦ أشهر من المعالجة، وتعتمد تلك الزيادة على الجرعة. ويترافق استعمالها أيضاً واحتباس السائل الذي قد يكون شديداً بما يكفي لمفاقمة قصور القلب أو يعجل حدوثه.

يستعمل كل من الروزغليتازون والبيوغليتازون بشكل معالجة أحادية أو مشاركة مع السلفونيل يوريا أو الميتفورمين إلا أنه لم يُرخص باستعمالهما مشاركةً مع الإنسولين؛ لأن كلاً منهما يسبب احتباس السائل، كما لم يرخص باستعمالهما في الأطفال وفي النساء الحوامل.

ينبغي إجراء اختبارات وظيفة الكبد قبل بدء المعالجة ثم كل شهرين خلال السنة الأولى من المعالجة ثم دورياً بعد ذلك.

تعدّ المعالجة بمركّبات الثيازوليدين ديون مضاد استطباب في المصابين بارتفاع المستويات القاعدية لوظائف الكبد (مستويات الأنين ترانس أميناز > ٢,٥ ضعف الحد الأعلى الطبيعي). وينبغي إيقاف استعمال الدواء إذا ما تجاوزت مستويات الأنين أمينوترانسفراز ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي أو كان هناك علامات سريرية لعيب كبدي.

تعدّ المعالجة بمركّبات الثيازوليدين ديون مضاد استطباب في المصابين بقصور قلبي، أو قصور كلوي شديد (الروزغليتازون)، أو الموضوعين على التحال الدموي dialysis (البيوغليتازون).

٢- محرضات إفراز الإنسولين insulin secretagogues:

ترتبط محرضات إفراز الإنسولين جميعها بمستقبل السلفونيل يوريا SUR1، وهو وحيدة subunit من قناة البوتاسيوم الحساسة لـ ATP (K_{ATP}) على الغشاء البلازمي لخلايا بيتا المعثكلية.

تنظم وحيدة SUR١ فاعلية القناة، وتربط أيضاً كلاً من ATP وADP؛ وبالتالي تعمل كمحساس للغلوكوز وزناد قدح لإفراز الإنسولين.

أ- مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas :

آلية التأثير: استعملت مركّبات السلفونيل يوريا منذ ما يزيد على نصف قرن في معالجة داء السكري نمط٢. إن الأهداف الرئيسة لعمل هذه الزمرة الدوائية هي مستقبلات السلفونيل يوريا.

قبل الخوض في تفاصيل آلية التأثير؛ لابد من إعطاء فكرة موجزة عن إفراز الإنسولين.

يُنظم إفراز الإنسولين من خلية بيتا بوساطة التراكيز خارج الخلوية من الغلوكوز، ويُعدّل بوساطة عوامل مثل الهرمونات المعدية المعوية والمغذيات غير الغلوكوزية والنواقل العصبية.

إن الرسالة داخل الخلوية لخلية بيتا التي تعكس التركيز خارج الخلوي للغلوكوز هي معدل ATP:ADP. تضبط هذه الرسالة أقنية شاردة البوتاسيوم الحساسة لـ ATP (K_{ATP}) المتوضعة على الغشاء البلازمي لخلية بيتا.

تفتح أقنية K_{ATP} عندما يكون التركيز خارج الخلوي للغلوكوز منخفضاً (حالة الصيام مع معدل ATP:ADP

منخفض) وعند نقل البوتاسيوم من المكونة داخل الخلوية إلى المكونة خارج الخلوية. وحالما يرتفع التركيز خارج الخلوي للغلوكوز يزداد معدل ATP:ADP، ويزداد عدد أقنية K_{ATP} المغلقة.

يسبب ذلك تراكم البوتاسيوم في الغشاء البلازمي: مما يؤدي إلى إزالة استقطابه مسبباً فتح أقنية الكلسيوم نمط ١ المعتمدة على الفولطاج. تدخل شوارد الكلسيوم خارج الخلوية إلى خلية بيتا، وتزداد تراكيز العصارة الخلوية cytosol من الكلسيوم CA^{+2}. تنبه تلك الزيادة السيتوزولية من الكلسيوم حركة حبيبات الإنسولين وإفرازه.

يبين (الجدول ١) الخصائص المختلفة لمركّبات السلفونيل يوريا:

ب- زمرة الغليناياد glinides: يتوافر حالياً دواءان ينتميان إلى هذه الزمرة، وهما:

(١)- repaglinide: وهو محرض إفراز الإنسولين ينتمي إلى عائلة meglitinide، وله عمر نصفي قصير (نحو ساعة)، ويرتبط بموضع ربط SUR1 مميز.

ونتيجة لامتصاصه السريع فإن تحريضه لإفراز الإنسولين سريع وقصير الأمد، ولذلك ينبغي أن يؤخذ قبل كل وجبة كما أنه يحقق ضبط سكر دم ما بعد الطعام على نحو أفضل من الغليبنكلاميد.

لـ repaglinide فعالية مماثلة لفعالية الميتفورمين والسلفونيل يوريا: إذ ينقص مستوى HbA1c بنسبة ١,٥٪، ويستقلب في الكبد، ويطرح على نحو رئيس عبر الصفراء.

يتوافر على شكل حبوب ٠,٥، ١، ٢ ملغ.

تبلغ جرعته القصوى ٤ ملغ قبل كل وجبة.

(٢)- Nateglinide: من مشتقات phenylalanine، وهو مميز تركيبياً من السلفونيل يوريا والريباغلينيد، كما أن بدء تأثيره أسرع، ومدة تأثيره أقصر من الريباغلينيد وتفاعله مع SUR1 أسرع تلاشياً منه، وهو أقل فعالية في تخفيض مستوى HbA1c حين يستعمل وحيداً أو في المعالجة التشاركية. يبلغ عمره النصفي نحو ١,٤ ساعة، ويستقلب في الكبد، ويطرح على نحو رئيس عبر البول.

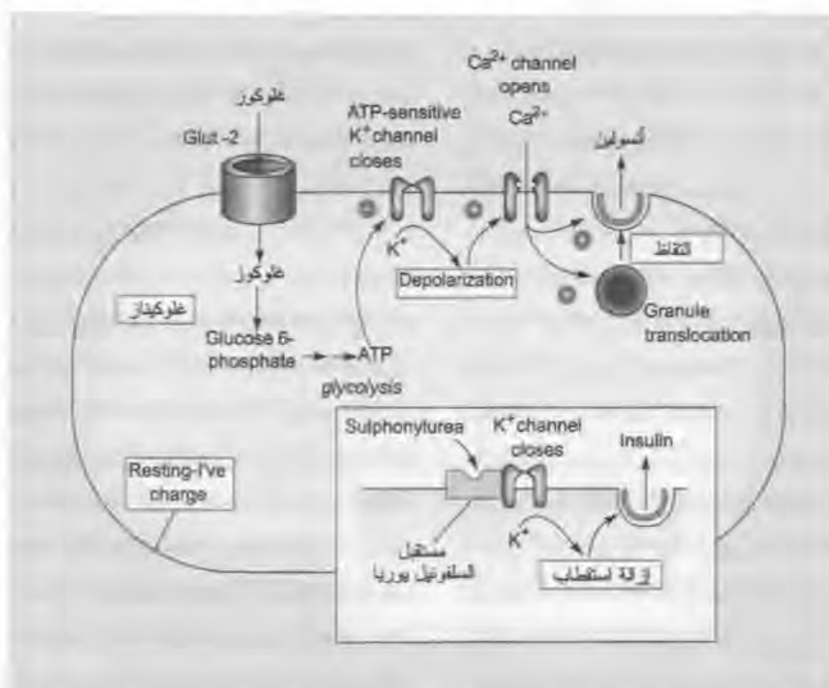
يتوافر بشكل حبوب ١٢٠ملغ. وبما أن بداية تأثير مركّبات الغليناياد ونهايته سريعتان مقارنة بأدوية زمرة السلفونيل يوريا فينبغي أن تعطى ثلاث مرات أو أربع يومياً قبل الوجبات

يعدّ القصور الكبدي مانعاً لاستعمالها. كما أنها لا تعطى للحوامل والمرضعات.

والريباغلينيد أقل إحداثاً لزيادة الوزن ونقص سكر الدم مقارنة بالسلفونيل يوريا، في حين أن تأثيرات الـ natiglenide في زيادة الوزن ونقص سكر الدم أقل من كليهما.

٣- مثبطات α غلوكوزيداز α glucosidase inhibitors:

آلية التأثير الرئيسة: يهضم النشا في الأمعاء الدقيقة،



الشكل (٦)

المركّب	الجرعة الأولية ملغ/يوم	الجرعة القصوى ملغ/يوم	العمر النصفي (ساعة)	الاستقلاب
Gliclazide	٤٠	٣٢٠	١٠ - ١٢	كبدي، ويطرح بنسبة أقل من ٥٪ في البول.
Gliclazide MR	٣٠	١٢٠	١٦	كبدي ويطرح بنسبة أقل من ٥٪ في البول
Glipizide	٥	٤٠	٢ - ٤	يستقلب في الكبد، إلى منتجات غير فعالة تطرح في البول وإلى مدى أقل في الصفراء.
Glyburide أو Glibenclamide	٢,٥	١٥	٢	يستقلب في الكبد وتطرح المستقلبات في البول والصفراء.
Glimepiride	١	٨	٥ - ٨	يستقلب في الكبد إلى منتجات غير فعالة تطرح في البول والصفراء.

الجدول (١) الخصائص المختلفة لمركّبات السلفونيل يوريا

ليتحول إلى قليلات السكاريد oligosaccharides - بوساطة إنزيم الأميلاز - التي تخضع لهضم إضافي بوساطة α glucosidases مرتبطة بالغشاء الخلوي (غلوكوأميلاز، دكستريناز إيزومالتاز، مالتاز، سُكراز): ليتحول إلى غلوكوز.

ترتبط مثبطات α غلوكوزيداز تنافسياً بموضع ربط قليلات السكاريدات لإنزيم ألفا غلوكوزيداز، وبالتالي تمنع الارتباط والحلمهة الإنزيمية لركيزة قليلات السكاريد. وبهذه الآلية تمثل مثبطات α غلوكوزيداز مقاربة دوائية لتعديل هضم الكاربوهيدرات وامتصاصها.

ونظراً لآلية تأثيرها التنافسية: ينبغي أن تؤخذ مثبطات α غلوكوزيداز حين بدء تناول الطعام.

وبتثبيطها تحطُّم الكاربوهيدرات وهضمها على طول الأمعاء: فإنها تثبط الزيادات المتدفقة ما بعد الطعامية لغلوكوز البلازما، فتمنع فرط غلوكوز الدم ما بعد الطعامي وفرط إنسولين الدم اللاحق. تصل الكربوهيدرات - التي لم تهضم في الجزء العلوي من المعى الدقيق - إلى اللفائفي ileum حيث تخضع لهضم وامتصاص إضافي.

تشتمل **مثبطات α** غلوكوزيداز الرئيسة على:acarbose و miglitol.

الأكاربوز هو سكاريد رباعي كاذب من مصدر جرثومي، وهو أكثر المثبطات دراسة واستعمالاً. من المهم التذكير بأن الجرعات العلاجية من الأكاربوز لا تسبب سوء امتصاص كما أن إعطاءه لأمد طويل لا يؤثر في النتاج الغائطي.

التأثيرات الاستقلابية الثانوية: لمثبطات α غلوكوزيداز تأثيرات ثانوية مهمة متعددة: إضافة إلى تأثيرها الرئيس في مستويات الغلوكوز ما بعد الطعامية.

تُنقص مثبطات α غلوكوزيداز غلوكوز الدم الصيامي بنسبة ١,١-١,٤ ملي مول تقريباً، كما تُنقص مقاومة النسج المحيطية للإنسولين الذي يمكن أن يُنقص غلوكوز الدم الصيامي.

تنقص مثبطات α غلوكوزيداز زيادة مستويات الإنسولين البلازمية ما بعد الطعام: نتيجة لتثبيطها فرط غلوكوز الدم ما بعد الطعامي، ويكون هذا التأثير واضحاً في الأشخاص الذين لديهم معدلات إفراز الإنسولين عالية.

يرافق استعمال مثبطات α غلوكوزيداز تحسن ملحوظ في استقلاب الشحميات، وتنقص من ارتفاع ثلاثي الغليسريد ما بعد الطعام.

التأثير في وزن الجسم: لا تسبب مثبطات α غلوكوزيداز زيادة الوزن، ويعتقد أن ذلك ناجم عن نقص تراكيز الإنسولين البلازمية ما بعد الطعامية المرافقة للمعالجة بمثبطات α غلوكوزيداز.

إن إعطاء الأكاربوز والسلفونيل يوريا مشتركين ينقص زيادة الوزن المترافقة والمعالجة بالسلفونيل يوريا، ويقي من زيادة تكون الشحم وزيادة مستويات ثلاثي الغليسريد

المحرضين بالسلفونيل يوريا.

الأمان والتحمل: مثبطات α غلوكوزيداز من أكثر العوامل المضادة للسكري أماناً.

تعتمد التأثيرات غير المرغوبة التالية الناجمة عن استعمالها على الجرعة، وهي مقتصرة عموماً على الجهاز المعدي المعوي، وتشتمل على انتفاخ البطن وتطبله، والإسهال وطراوة البراز، ويكون احتمال حدوثها أكبر إذا ما كانت الجرعات الأولية تحاصر كلياً فاعلية α غلوكوزيداز في القسم الداني من الأمعاء الدقيقة. ويؤدي التخمر الجرثومي لبقايا الكربوهيدرات المعقدة في القولون إلى زيادة إنتاج الغاز المعوي.

وتشير التجارب السريرية إلى أن نحواً من ٢٥-٤٥٪ من المرضى قد أوقفوا استعمال الدواء نتيجة التأثيرات غير المرغوبة المذكورة أعلاه.

يُشتق مركّب الـ miglitol من المضاد الفيروسي المثبط لـ α غلوكوزيداز المسمى deoxynojirimycin. وهو يمتص على نحو واسع في الصائم في حين لا يصل منه إلى اللفائفي والقولون إلا كميات صغيرة.

أظهرت الدراسات وجود تأثير تآزري بين الـ miglitol والميتفورمين عند مشاركتهما معاً، وقد لوحظ التآزر نفسه حين مشاركة miglitol والسلفونيل يوريا وحدها أو مع الميتفورمين، سواء أكان هذا التأثير في سكر الدم الصيامي أم بعد الطعامي أم في مستوى الخضاب الغلوكوزي.

الاستطبابات: يستطب إعطاء الأكاربوز أو الـ miglitol للمصابين بداء السكري نمط ٢ المشخص حديثاً والمرضى الذين أخفقت فيهم الحمية وحدها في تحقيق الضبط الجيد لداء السكري نمط ٢. كما يستعمل الأكاربوز مفرداً أو بالاشتراك مع الإنسولين أو الميتفورمين أو السلفونيل يوريا أو أكثر من عامل مخفض لسكر الدم.

(١)- وعلى النقيض من مشتقات deoxynojirimycin التي لا تثبط الأميلاز ألفا المعثكلية: يثبط الأكاربوز كلاً من الأميلاز و α غلوكوزيداز بألفة متساوية. لا يثبط الأكاربوز - β glucosidases مثل اللاكتاز، ولا يؤثر مباشرة في امتصاص الغلوكوز.

(٢)- تظهر التجارب السريرية أن الأكاربوز - بجرعات ٥٠-٢٠٠ ملغ ثلاث مرات يومياً- ينقص التراكيز البلازمية الصيامية وما بعد الطعامية من الغلوكوز والإنسولين وثلاثي الغليسريد.

(٣)- يحسن الأكاربوز الحساسية للإنسولين في المصابين بداء السكري والمصابين باضطراب تحمل الغلوكوز، ويعتقد أن هذا التأثير ثانوي في تثبيط الانحرافات في الغلوكوز ما بعد الطعامي. يترافق هذا التحسن في الحساسية للإنسولين ونقص مهم في التراكيز البلازمية الصيامية وما بعد الطعامية من الغلوكوز ومستويات الخضاب الغلوكوزي. وعدا ذلك، قد يمنع التحسن في الحساسية للإنسولين في المصابين باضطراب تحمل الغلوكوز حدوث داء السكري نمط ٢ عندهم أو يؤخر حدوثه.

(٤)- الأكاربوز أقل فعالية من الميتفورمين والسلفونيل يوريا في تأثيره في الخضاب الغلوكوزي، إذ إنه ينقص مستوى HbA1c بنسبة ٥,٠-٨,٠٪.

(٥)- فاعلية الأكاربوز ممتازة على المدى الطويل. ويمكن الحد من تأثيراته المعدية المعوية غير المرغوبة باتباع طريقة البدء بجرعات صغيرة ترفع تدريجياً، كما أن هذه التأثيرات تصبح أقل تواتراً وشدة مع مرور الوقت.

(٦)- لا تسبب المعالجة بالأكاربوز نقص سكر الدم، كما لا تسبب زيادة الوزن. وهي أقل فعالية من الميتفورمين والسلفونيل يوريا في إنقاصها سكر الدم.

لا تعطى مثبطات ألفا غلوكوزيداز في أثناء الحمل وحين وجود أمراض معوية التهابية مزمنة.

٤- المعالجات الأخرى لداء السكري نمط٢:

أ- المعالجة بالإنسولين: يعدّ الإنسولين أقدم الأدوية المتوافرة لذلك أصبحت الخبرة السريرية المتعلقة باستخدامه كبيرة، وهو من أكثر العلاجات فعالية في خفض سكر الدم.

يستطيع الإنسولين - حين يستعمل على نحو مناسب - أن ينقص مستوى HbA1c المرتفع ويوصله إلى الهدف العلاجي. وخلافاً للأدوية الأخرى المخفضة لسكر الدم: لا توجد جرعة قصوى للإنسولين يتوقف عندها أثره الخافض لسكر الدم.

تستطب المعالجة بالإنسولين في داء السكري نمط٢ حين إخفاق المشاركات الدوائية بالأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم في الوصول إلى مستويات سكر الدم الهدفية، كما أنها الخط الأول لعلاج المرضى النحيلين أو المرضى المصابين باضطرابات كلوية أو كبدية تمنع استخدام الأدوية الأخرى. وتستطب المعالجة بالإنسولين أيضاً - ولو مؤقتاً- في أثناء الأمراض الحادة وعند دخول المستشفى.

وتحتاج نسبة كبيرة من المصابين بداء السكري نمط٢ إلى المعالجة بالإنسولين بعد مرور مدة ٥ سنوات أو أكثر على

المرض نظراً لطبيعته المترقية.

ويمكن في بداية العلاج مشاركة الإنسولين مع محسسات الإنسولين أو محرضات إفرازه.

تبدأ خطة المعالجة عادة بإعطاء الإنسولين المديد أو مماثلاته المديدة بجرعة ٠,٢-٠,٣ وحدة لكل ١كغ من الوزن قبل النوم تزاد تدريجياً. كما تعطى المحسسات كالميتفورمين والبيوغليتازون صباحاً أو مساء. وحين لا يتحقق الضبط الجيد بتلك المشاركات يمكن اللجوء إلى المعالجة بالإنسولين وحده باتباع أنماط المعالجة التي سيُتحدث عنها في تدبير السكري النمط ١. وتحتاج معالجة فرط سكر الدم من النمط ٢ إلى جرعات إنسولين أكبر من التي تحتاجها معالجة النمط ١؛ وذلك بغية التغلب على المقاومة للإنسولين.

يترافق استعمال الإنسولين وزيادة الوزن بنسبة ٢-٤كغ، ويعتقد أنها ناجمة عن تصحيح سكر الدم ونقص البيلة السكرية.

يوضح (المخطط ١) خطوات البدء بالمعالجة بالإنسولين في المصابين بداء السكري نمط ٢.

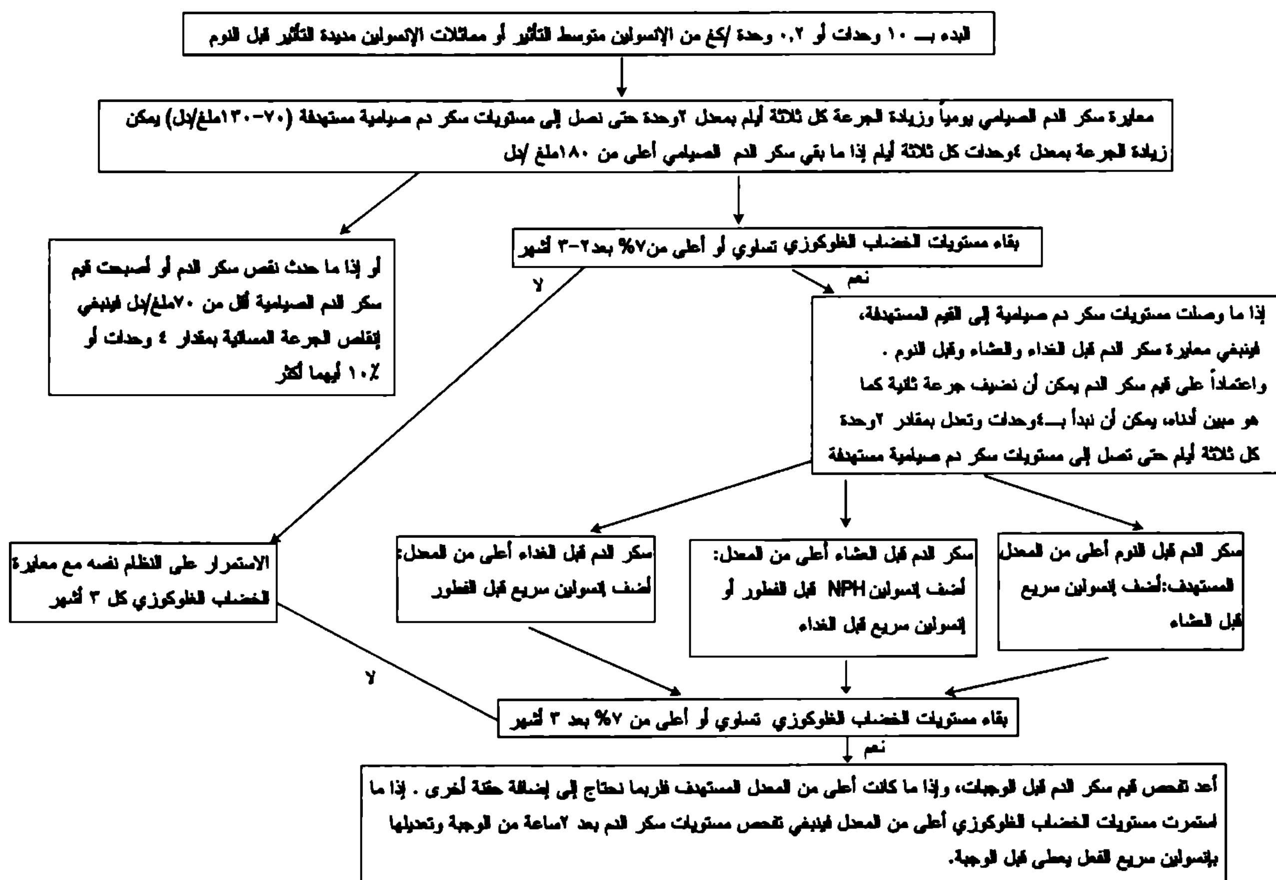
ب- شادات (ناهضات) glucagon - like peptide - 1:

agonists GLP- 1ينتج GLP-1 من خلايا L في الأمعاء الدقيقة والقولون، ويتحرض إفرازه بالمغذيات الموجودة في لمعة الأمعاء، وتماثل تراكيزه البلازمية تراكيز الإنسولين. يستقلب GLP-1 سريعاً بوساطة بروتياز واسعة الانتشار تدعى: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

يرتبط GLP-1 بمستقبلات نوعية موجودة في خلايا ألفا وبيتا المعثكلية، ومناطق معينة في الدماغ بما فيها الوطاء، والأعصاب الصادرة عن المبهم، والخلايا الجدارية في المعدة، والرئة، والكلية، في حين لا توجد في النسيج العضلي والشحمي والكبد.

يحرض GLP-1 بقوة إفراز الإنسولين المُحرَض بالغلوكوز، كما يزيد من إنشائه بتنظيمه التعبير عن جين الإنسولين. ويبطئ الإفراغ المعدي بأسلوب يعتمد على الجرعة؛ وبالتالي يخفف من انحرافات سكر الدم بعد الطعام.

ينقص GLP-1 إفراز الغلوكاكون القاعدي في الأشخاص الأصحاء وفي المصابين بالسكري نمط ٢. يؤثر GLP-1 في



المخطط (١)

إفراز الغلوكاكون تأثيراً مباشراً عبر مستقبلاته في خلية ألفا وبتأثير غير مباشر عبر زيادته إفراز الإنسولين والسوماتوستاتين اللذين يثبطان إفراز الغلوكاكون. وهنا من جديد، يكون تأثير GLP-1 كبيراً كلما كان تركيز الغلوكوز مرتفعاً؛ وبالتالي لا يؤثر في إفراز الغلوكاكون الطبيعي الذي يحدث بوصفه جزءاً من الاستجابة المضادة لنقص سكر الدم.

ينقص GLP-1 الشهية، ويعزز حس الشبع عند البشر مؤدياً إلى نقص الوزن بغض النظر عن وزن الشخص أو حالة السكري.

• الـ **exendin-4** هو مماثل لجزيئة GLP-1 البشري مقاوم طبيعياً للـ DPP-4، وله نصف عمر أطول من GLP-1 يبلغ نحو ٤ ساعات، يخفض هذا المركّب الجديد مستوى HbA1c بنسبة ٠,٥-١٪؛ وذلك نتيجة خفضه مستويات سكر الدم بعد الوجبة.

• سمح حالياً باستعمال exenatide في داء السكري نمط ٢ مشاركة مع السلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو كليهما. ويعطى بجرعة أولية ٥مكغ مرتين يومياً، حقناً تحت الجلد قبل ٦٠ دقيقة من وجبتي الإفطار والعشاء. تزاد الجرعة بعد شهر إلى ١٠مكغ مرتين يومياً إذا لم يكن الغثيان مشكلة جدية.

لا يعطى في أثناء الحمل ولا حين وجود الخزل المعدي والمعوي أو الأمراض المعدية المعوية الشديدة أو قصور الكلية الشديد (تصفية كرياتنين < ٣٠ مل/د). ونظراً لتأثيره المنقص للوزن؛ فإن المرضى المثاليين للعلاج به هم البدينون الذين لديهم تراكيز سكر دم مرتفعة على الرغم من المعالجة بالعوامل الآنفة الذكر. ينقص الوزن بعد استعماله بمقدار ٢-٣ كغ خلال ستة أشهر.

لا يسبب نقص سكر الدم إلا في المرضى المعالجين بالسلفونيل يوريا (٢٠-٣٥٪)، ولا يؤثر في الذين يتناولون الميتفورمين (٥٪ فقط).

وأكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً هي: الغثيان والقياء والإسهال والشعور بالتخمة والصداع، وتميل هذه التأثيرات غير المرغوبة إلى التناقص مع الوقت.

ج- شادات (ناهضات) الأميلين: الـ pramlintide هو مماثل تركيبي لهرمون الأميلين المفرز من خلايا β، وهو يبطئ إفراغ المعدة، ويثبط إنتاج الغلوكاكون؛ وبالتالي ينقص من ارتفاع سكر الدم بعد الوجبة. وأشارت الدراسات السريرية إلى أنه ينقص مستوى HbA1c بنسبة ٠,٥-٠,٧٪.

التأثير غير المرغوب الرئيس هو الغثيان، ويحدث في ٣٠٪ من المعالجين به، لكنه يميل إلى التناقص مع استمرار العلاج.

يؤدي العلاج بهذا الدواء إلى نقص الوزن بمقدار ١-١,٥كغ خلال ٦ أشهر.

ووفق على استعمال pramlintide علاجاً مشاركاً للإنسولين النظامي أو مماثلات الإنسولين سريعة التأثير، وهو يعطى تحت الجلد قبل الوجبات.

د- مثبطات DPP-4 dipeptidyl peptidase- 4 inhibitors:

تتميز مثبطات DPP-4 من شادات GLP-1 بما يلي:

(١)- تعطى عن طريق الفم، وامتصاصها الهضمي جيد، وتعطى مرّة واحدة يومياً.

(٢)- تعتمد في تأثيرها على GLP-1 داخلي المنشأ، وتزيد تراكيزه ضمن الحدود الفيزيولوجية؛ وبالتالي لا تحدث التأثيرات الجانبية لمماثلات GLP-1.

(٣)- ليس لها تأثيرات في الإفراغ المعدي.

(٤)- تأثيراتها في الخضاب الغلوكوزي وكتلة خلايا بيتا أقل قوة نسبياً.

الـ sitagliptin هو أول مثبط تمت الموافقة على استخدامه من قبل FDA في سنة ٢٠٠٦ علاجاً وحيداً أو بالاشتراك مع الميتفورمين أو TZD.

ووفق في أوربا على مثبط آخر، هو vildagliptin، وذلك في شباط ٢٠٠٨، وهناك مركّبات عديدة قيد الدراسة.

تبين التجارب السريرية - التي أجريت حتى الآن - أن مثبطات DPP-4 تخفض مستوى HbA1c بنسبة ٠,٦-٠,٩٪. وهي محايدة من ناحية الوزن وجيدة التحمل، كما أنها لا تسبب نقصاً في سكر الدم حين تستعمل بمفردها.

(٥)- سجلت زيادة في نسبة أخماج الطرق التنفسية العلوية نظراً لتداخل هذه المركّبات مع الجهاز المناعي. يزيد القصور الكلوي من التراكيز الدورانية للسيتاغليبتين، لذا يجب إنقاص الجرعة إلى ٥٠ملغ إذا كانت تصفية الكرياتنين أقل من ٥٠مل بالدقيقة وإلى ٢٥ملغ إذا كانت التصفية أقل من ٣٠مل بالدقيقة. لا تعطى مثبطات DPP-4 في أثناء الحمل.

المبادئ المتبعة في انتقاء الأدوية الخافضة لسكر الدم:

أظهرت التجارب السريرية أن الفعالية الخافضة لسكر الدم للمعالجات الفردية أو التشاركية لا تعتمد على الخصائص الجوهرية للأدوية المستقلة فحسب؛ وإنما تعتمد أيضاً على مدة الداء السكري وقيم سكر الدم القاعدية، والمعالجات السابقة، وعوامل أخرى.

إن العامل الرئيس في اختيار دواء ما ضمن الصنف

العلاجي - سواء للبدء بالعلاج أم لتغييره - هو مستوى ضبط سكر الدم.

فحين وجود مستويات سكر الدم مرتفعة (HbA1c > ٨,٥٪) يوصى بإعطاء أدوية خافضة لسكر الدم ذات فعالية وتأثير سريع، ومن الممكن البدء باكراً بالمشاركات الدوائية. ومع ذلك، يمكن للمصابين بالسكري حديث البدء أن يستجيبوا للعلاجات الأقل شدة مقارنة بالمصابين بداء السكري طويل الأمد.

وعندما تكون مستويات سكر الدم قريبة من المستوى الهدفي (HbA1c < ٧,٥٪)، ينتبه لإعطاء أدوية أقل مقدرة على خفض سكر الدم، أو بطيئة البدء بالتأثير أو النوعين معاً.

من المهم التشديد على أن اختيار قيم سكر الدم المستهدفة والمداواة المستعملة لتحقيق ذلك ينبغي أن تكون شخصية وخاصة بكل مريض مع دراسة منافع الأدوية المختارة ومضارها.

مستويات سكر الدم المستهدفة:

ينبغي أن تهدف المعالجة إلى الوصول إلى قيم خضاب غلوكوزي HbA1c تساوي أو تقل عن ٧٪ على نحو عام (ما عدا الحوامل) بغية إنقاص خطر اعتلال الأوعية الدقيقة في المصابين بالنمط ١ و٢ واعتلال الأوعية الكبيرة في المصابين بالنمط ١.

وبغية تحقيق الهدف السابق: يجب الوصول إلى المقادير التالية: غلوكوز الدم قبل الطعام: ٧٠-١٣٠ملغ/دل وغلوكوز الدم الأعظمي بعد الطعام بساعتين: أقل من ١٨٠ملغ/دل.

يمكن أن تُقبل قيم HbA1c غير مضبوطة على نحو صارم في:

١- المرضى الذين يعانون من نوبات شديدة من هبوط سكر الدم.

٢- المرضى المتوقع لهم عمر محدود.

٣- الأطفال.

٤- الأشخاص المصابين بأمراض متعددة.

٥- المرضى السكريين مع المضاعفات الوعائية المحدودة والمستقرة.

الداء السكري نمط ٢ مرض مترقٍ يتميز بتدهور وظيفة خلايا بيتا المعثكلية، لذلك يحتاج المريض مع مرور الوقت إلى جرعات عالية من دواء ما أو أن تضاف أدوية مشاركة إذا لم تحقق المعالجة الأهداف العلاجية المتوخاة منها.

ينبغي أن يستند في اختيار العقار الخافض لسكر الدم إلى:

١- فعاليته في خفض سكر الدم.

٢- تأثيراته في المعطيات الأخرى غير سكر الدم.

إضافة إلى التأثيرات المتباينة في سكر الدم هناك تأثيرات نوعية لكل علاج في عوامل الخطورة القلبية الوعائية مثل فرط ضغط الدم واضطرابات شحميات الدم: والتي تعدّ مهمة أيضاً. ويجب أن يؤخذ بالحسبان أيضاً تأثير الأدوية في أمور أخرى غير سكر الدم، والتي قد تحسن أو تفاقم الضبط البعيد الأمد لسكر الدم كتأثيرها في مشعر كتلة الجسم، والمقاومة للإنسولين وإفراز الإنسولين في الداء السكري نمط ٢.

٣- أمان الدواء وتحمله وسهولة استخدامه وتكلفته.

كيف يُبدأ علاج الداء السكري نمط ٢ وكيف يُطوَّر المعالجة:

ليس هناك من داع إلى استشفاء المريض من أجل البدء بالعلاج أو تعديله: ما خلا بعض الحالات النادرة مثل الحماض الكيتوني أو فرط الأسمولية أو من كانوا غير قادرين على إماهة أنفسهم على نحو مناسب.

إن المريض هو اللاعب الرئيس في فريق العناية بمرض السكري، ويجب أن يدرب على تعديل العلاج تحت إشراف اختصاصي الرعاية الصحية بغية الوصول إلى القيم المستهدفة لسكر الدم والوقاية من نقص السكر ومعالجته إن حدث.

يتم تدبير العديد من المرضى بعلاج وحيد، لكن طبيعة هذا المرض المترقية تلزم مع مرور الوقت باستخدام علاج مشارك في العديد من المرضى لتحقيق القيم المستهدفة لسكر الدم والمحافظة عليها.

المخطط: يوضح الدليل الأمريكي والأوربي والسوري لتدبير داء السكري نمط ٢ الذي صدر مؤخراً الخطوات العملية للمعالجة وكيفية بدئها والتنقل من مرحلة علاجية إلى أخرى.

ولقد أُخذ بالحسبان في مخططنا خصائص الأدوية وتآزراتها وتكلفتها المادية.

إن الهدف الرئيس للمعالجة هو الوصول إلى مستوى HbA1c أقل من ٧٪ والمحافظة عليه.

توحي الدلائل المتراكمة أن خفض سكر الدم السريع باستعمال الإنسولين في المصابين بالداء السكري نمط ٢ المشخصين حديثاً يمكن أن يوصلهم لهدأة دائمة، بمعنى: المحافظة على أرقام سكر دم طبيعية دون الحاجة إلى أدوية خافضة لسكر الدم.

وبما أن الداء السكري نمط ٢ مرض مترقي: فإن من الواجب إعلام المرضى باحتمال إضافة أدوية أخرى لخفض سكر الدم مع مرور الزمن.

المرتبة ١- معالجات مثبتة الصلاحية على نحو جيد:

تمثل الأدوية المستعملة في هذه المرتبة الخطط العلاجية الأكثر فعالية والأقل تكلفة لتحقيق الأهداف المرغوبة: وبالتالي فإنها أفضل طرق علاج أغلبية المصابين بالداء السكري نمط ٢.

● **الخطوة الأولى: تغيير نمط الحياة والميتفورمين:** اتفق على أن التدخل لتغيير نمط الحياة هو الخطوة الأولى لعلاج الداء السكري نمط ٢ حديث البدء اعتماداً على المزايا العديدة والمثبتة القريبة والبعيدة المدى لإنقاص الوزن وزيادة مستويات النشاط الحركي، إضافة إلى قلة تكلفتها: يجب أن يطبق هذا التدخل من قبل اختصاصيي الرعاية الصحية المدربين إضافة إلى اختصاصي تغذية. ويجب أن يبقى هذا التدخل لتغيير نمط الحياة جزءاً رئيسياً من خطط معالجة الداء السكري نمط ٢، حتى بعد استعمال الأدوية.

ولما كان معظم المصابين بالداء السكري نمط ٢ يخفقون في تحقيق الأهداف الاستقلابية أو الحفاظ عليها اعتماداً على تغيير نمط الحياة فقط، بسبب الإخفاق في إنقاص الوزن، أو عودة زيادته، أو لأن الداء السكري نمط ٢ مرض مترقٍ أو بسبب تلك العوامل مجتمعة: فقد اتفق كذلك على أن يبدأ بالعلاج بالميتفورمين على نحو متزامن مع التدخل لتغيير نمط الحياة، وذلك فور التشخيص.

● **الخطوة الثانية: إضافة دواء ثانٍ:** إذا ما أخفق التدخل لتغيير نمط الحياة مع استعمال الجرعة العظمى من الميتفورمين في تحقيق القيم الهدفية لسكر الدم، أو الحفاظ عليها: ينبغي إضافة دواء آخر خلال ٢-٣ أشهر من البدء بالعلاج أو في أي وقت لم يوصل فيه إلى المستوى المطلوب من HbA1c. كما يمكن أن يضاف دواء آخر حين وجود مانع لاستعمال الميتفورمين أو حين عدم تحمله. واتفق على أن يكون الدواء الثاني المضاف إلى الميتفورمين إما الإنسولين وإما سلفونيل يوريا.

يمكن البدء باستعمال الإنسولين القاعدي basal insulin (متوسط التأثير أو مماثلات الإنسولين مديدة التأثير) في المرضى الذين لديهم HbA1c أعلى من ٨,٥٪، لكن العديد من المصابين بالسكري نمط ٢ المشخصين حديثاً يستجيبون عادة للأدوية الفموية حتى مع وجود أعراض فرط سكر الدم.

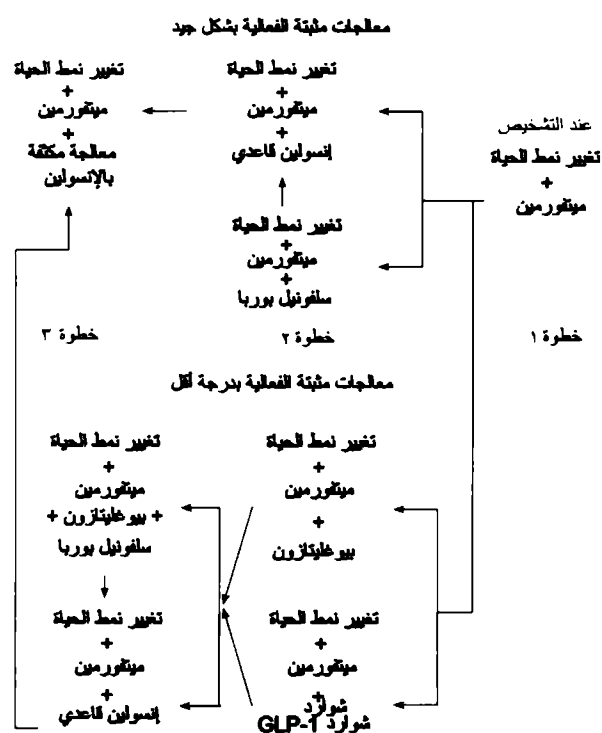
● **الخطوة الثالثة:** إذا لم نصل إلى الهدف العلاجي بكل ما تقدم، ينبغي أن ننتقل إلى الخطوة التالية وهي بدء العلاج بالإنسولين أو تكثيفه.

تشتمل خطة تكثيف العلاج بالإنسولين على إضافة حقن الإنسولين سريع التأثير أو مماثلاته سريعة التأثير قبل وجبات معيّنة لإنقاص سكر الدم ما بعد الوجبة.

المرتبة ٢- معالجات مثبتة الصلاحية على نحو أقل:

لا ينقص وضع هذه المعالجات في المرتبة الثانية من قيمتها وقوة فاعليتها. لكن بعضها مرتفع الثمن، ولم تزل الخبرة السريرية في بعضها الآخر محدودة.

ويمكن الاعتماد على هذه المعالجات في حالات سريرية منتقاة. فمثلاً، يضاف exenatide أو pioglitazone حين الرغبة في تجنب حدوث نوب نقص سكر الدم (مرضى يمارسون أعمالاً شاقة)، أو يستعمل exenatide إذا كان تعزيز إنقاص الوزن هو الهدف الرئيس: وكان مستوى HbA1c قريباً من الهدف (<٨٪)، وإذا لم تحقق هذه المعالجات المستوى المطلوب من HbA1c أو إذا لم يتحمل المريض العلاج: فلا بد من إضافة السلفونيل يوريا أو الإنسولين القاعدي، وإذا أخفق كل هذا أيضاً في تحقيق المستوى المطلوب من HbA1c أو إذا لم يتحمل المريض العلاج: فلا بد من اختيار المعالجة المكثفة بالإنسولين إضافة إلى الميتفورمين.



المخطط (٢) تدبير الداء السكري نمط ٢ الذي أصدرته الجمعية السورية لداء السكري

يوضح (المخطط ٢) خطوات تدبير الداء السكري نمط٢ كما وردت في الدليل العملي لتدبير الداء السكري نمط٢ في سورية الذي أصدرته الجمعية السورية لداء السكري.

المنطق وراء انتقاء مشاركات محددة:

مع مرور الوقت، لا بد من استعمال أكثر من دواء في معظم المرضى، ويعتمد انتقاء دواء ما على فعاليته في خفض سكر الدم و ميزاته الأخرى (المذكورة آنفاً).

حين إضافة دواء ثانٍ خافض لسكر الدم لا بد من الانتباه إلى التداخلات الدوائية والتآزر بين الدوائين. وعموماً تحقق الأدوية ذات آليات التأثير المختلفة التآزر الأعظم فيما بينها، فالمشاركة بين الميتفورمين والإنسولين - مثلاً- هي طريقة فعالة في خفض السكر، وتحدُّ من زيادة الوزن أيضاً.

تدبير داء السكري نمط ١:

إن للأطفال والمراهقين احتياجات وصفات جسمية وسلوكية توجب اتباع طرائق مختلفة عن الطرائق المتخذة في الكهول لتدبير مرضهم. فعلى سبيل المثال، لا يكون تحديد الحاجة اليومية من الإنسولين صحيحاً إذا ما اعتمد على وزن الجسم فقط، كما أن عقابيل نوب نقص سكر الدم عند الأطفال مختلفة عنها في الكهول. وإضافة إلى ذلك، يؤثر الضبط السيئ لداء السكري في النمو وفي بدء البلوغ وتطوره، كما يتأثر الضبط والمضاعفات بالتغيرات الحادثة في أثناء فترة البلوغ. ومن هنا تدرك أهمية مشاركة الكبار في تدبير داء السكري في الأطفال ولاسيما الأب أو الأم. إذ لا يستطيع الأطفال الذين هم في سن المرحلة الابتدائية فما دون أن يقوموا بالعناية بمرضهم، ولا يتوقع أن يتمكن أطفال المرحلة الإعدادية من القيام بكامل العناية على نحو مستقل، لذا ينبغي أن يشمل برنامج الرعاية الأسرة برمتها.

تشتمل الأهداف الرئيسة للتدبير على:

١- الوصول إلى سكر دم قريب من الطبيعي.

٢- منع الحماض الكيتوني.

٣- تجنب نوب نقص سكر الدم الشديدة.

٤- الحفاظ على النمو والتطور الطبيعيين للطفل.

٥- منع المضاعفات المزمنة للمرض.

نظراً لزيادة نسبة حدوث الداء السكري نمط ٢ في الأطفال والمراهقين؛ فقد أصبح من الضروري تمييز داء السكري نمط١ من السكري نمط٢.

يمكن التشديد على أن الداء السكري هو من نمط ١ في الطفل ما قبل البلوغ النحيل. أما في المراهق زائد الوزن فإن التفريق بين النمطين لا يخلو من صعوبة، وقد تفيد معايرة أضداد جزر المعثكلة في هذه الحالات.

ومهما كان نمط الداء السكري؛ فإن الطفل الذي يتظاهر المرض فيه بفرط سكر دم صيامي شديد، واضطرابات استقلابية، وكيتونيميا (ارتفاع مستويات الأجسام الكيتونية في الدم) يحتاج إلى العلاج بالإنسولين للسيطرة على تلك الاضطرابات.

قد يتظاهر داء السكري نمط ١ المشخص حديثاً على شكل حماض كيتوني سكري (في ٣٠٪ من الحالات)، ويحتاج بداهةً إلى القبول في المستشفى، في حين لا يحتاج معظم المرضى المتبقين إلى دخول المستشفى.

ومع ذلك **يجب قبول المرضى في المستشفى في الحالات التالية:**

١- المحتاجون إلى إماهة وريدية.

٢- الأعمار الصغيرة: أقل من سنتين.

٣- القادمون من أماكن بعيدة لا يتوافر فيها فريق طبي مؤهل.

٤- المرضى الذين لديهم مشاكل اجتماعية نفسية تعيق تثقيفهم بصفة مرضى خارجيين.

٥- حين عدم وجود فريق طبي خبير بالعناية بالأطفال السكريين المشخصين حديثاً خارج المستشفى.

التثقيف السكري الصحيح عملية معقدة، تحتاج إلى مثقفين ذوي مهارات خاصة تشتمل على المقدرة على التواصل الجيد مع المريض وعائلته، والحنو، ورقة المشاعر، وروح الدعابة، وفوق كل ذلك معرفة واسعة عن السكري الطفولي.

ضبط سكر الدم:

تعكس المعايير الحالية لتدبير الداء السكري الحاجة إلى المحافظة على قيم سكر دم قريبة من الطبيعي، ومع ذلك، يجب أن تُوازن المنافع التي تجنى من الضبط الجيد عند الأطفال ومخاطر نقص سكر الدم لديهم.

أهداف الضبط المرتبطة بالعمر:

١- **الأطفال دون ٦ سنوات:** توحي المعطيات أن الدماغ في هذه المرحلة العمرية أكثر عرضة للتأثيرات المؤذية لنقص سكر الدم مقارنة بالأطفال الأكبر سناً، كما تشير الدراسات إلى أن نوب نقص سكر الدم الليلي هي أكثر من المتوقع في هذه المرحلة العمرية.

وإضافة إلى ذلك، يتشوش نظام مراقبة سكر الدم التقليدي مع نظام تناول الطعام المتكرر في الأطفال دون سن الرابعة: إذ إنهم يأكلون كل ساعتين تقريباً، وبالتالي قد تكون انحرافات سكر الدم لديهم فجائية. ونظراً لتكرار

الوجبات: فإن معظم قيم سكر الدم هي عملياً قيم ما بعد طعامية، وإن محاولة تصحيح كل زيادة في سكر الدم بإعطاء الإنسولين قبل الوجبات هي ممارسة خطيرة: لأنها قد تؤدي إلى هبوط سكر الدم وهذه مشكلة شائعة يجب تجنبها.

٢- الأطفال بسن ٦-١٢ سنة: لتدبير السكري في هذه المجموعة العمرية شأن خاص: لأن معظمهم يحتاج إلى الإنسولين في وقت الغداء وفي الأوقات الأخرى حين يكونون بعيدين عن المنزل. إضافة إلى ذلك، يلقي افتقارهم إلى التفكير الصحيح على كاهل الأهل مهمة اتخاذ معظم قرارات المعالجة.

٣- المراهقون (١٣-١٩ سنة): تشير الدراسات إلى إمكانية ضبط سكر الدم في هذه المجموعة كما في الكهول.

يوضح الجدول (٢) قيم سكر الدم والخضاب الغلوكوزي المرغوبة بحسب المرحلة العمرية.

المعالجة بالإنسولين:

يمثل الإنسولين حجر الأساس في تدبير داء السكري نمط ١.

يعتمد اختيار نظام المعالجة بالإنسولين على عدة عوامل تشتمل على عمر المصاب ونمط حياة الأسرة وثقافتها ووضعها المادي والاجتماعي.

وعموماً، **يمكن استعمال مستحضرات الإنسولين التالية في الأطفال:**

الفئة العمرية	أرقام سكر الدم المستهدفة: ملغ/مل		الخضاب الغلوكوزي
	قبل الوجبات	طوال الليل	
دون سن ٦ سنوات	١٠٠ - ١٨٠	١١٠ - ٢٠٠	أقل من ٨,٥٪
٦ - ١٢ سنة	٩٠ - ١٨٠	١٠٠ - ١٨٠	أقل من ٨٪
المراهقون والبالغون	٩٠ - ١٣٠	٩٠ - ١٥٠	يساوي أو أقل من ٧٪

الجدول (٢)

المستحضر	بدء التأثير (ساعة)	ذروة التأثير (ساعة)	مدة التأثير (ساعة)
سريع التأثير أو الفعل rapid acting			
regular	٠,٥ - ١	٢ - ٤	٦ - ٨
lispro	٠,٢٥	١	٣ - ٤
aspart	٠,٢٥	١	٣ - ٤
glulisine	٠,٢٥	١	٣ - ٤
متوسط التأثير أو الفعل intermediate acting			
NPH	١ - ٣	٦ - ٨	١٢ - ١٦
مديد التأثير أو الفعل long acting			
glargine	١	-	٢٤
detemir	١	٣ - ٩	١٦

الجدول (٣)

● مماثلات الإنسولين سريعة التأثير.
● الإنسولين النظامي سريع التأثير.
● الإنسولين متوسط التأثير.
● مماثلات الإنسولين مديدة التأثير.

يمثل الجدول (٣) الخصائص الحركية الدوائية لمستحضرات الإنسولين المذكورة أعلاه.

يمكن استعمال أحد هذه الإنسولينات بمفرده أو بالمشاركة فيما بينها.

ومع عدم وجود صيغة واحدة لتحديد حاجة الطفل من الإنسولين: فإن الاحتياجات تحدد عادة وفقاً لوزن الجسم، والعمر، ومرحلة البلوغ.

يحتاج الأطفال المشخصون حديثاً إلى جرعة أولية كلية تعادل: ٠,٥-١ وحدة /كغ/يومياً. ويحتاج الأطفال في المرحلة ما قبل البلوغية إلى جرعات أقل، في حين يحتاج أطفال المرحلة البلوغية أو الذين يتناولون الستيروئيدات إلى جرعات عالية.

قد يحتاج الأطفال الرضع والأطفال بسن الحضانة إلى تمديد الإنسولين للحصول على جرعة دقيقة ولتسهيل رفع الجرعة بمقادير أقل من وحدة. تتوافر مستحضرات ممددة جاهزة لبعض أنواع الإنسولين كما يمكن تمديد الإنسولين في الصيدلية أو في المنزل. وتتوافر حالياً أقلام الإنسولين التي يمكن أن تعطي جرعات تصل حتى نصف وحدة.

من الشائع دخول الأطفال المصابين حديثاً بالسكري نمط ١ في فترة الهجوع (شهر العسل) التي تتميز بضبط جيد لسكر الدم بجرعات قليلة من الإنسولين (أقل من ٠,٥ وحدة/كغ/يوم) وقد تستمر فترة الهجوع هذه لمدة سنتين.

تستمر خلايا بيتا في التخرب خلال فترة الهجوع، وقد يحتاج المصاب حين انتهائها إلى معالجة مكثفة بالإنسولين للوصول إلى أرقام الضبط المستهدفة.

تزداد الحاجة إلى الإنسولين مع النمو ولاسيما في فترة البلوغ إذ يمكن أن تصل إلى ١,٥ وحدة/كغ/يوم وذلك نتيجة للتغيرات الهرمونية (زيادة هرمون النمو والهرمونات الجنسية).

ومع وجود أنظمة علاج متنوعة يحتاج الأطفال - عادة - إلى حقن جرعات متعددة يومياً من الإنسولين مستخدمين مزيجاً من الإنسولين السريع والمتوسط NPH أو مماثلاتهما.

أنظمة العلاج بالإنسولين:

١- يفضل البدء **بمزيج من الإنسولين السريع والمتوسط التأثير مرتين أو ثلاث مرات في اليوم.**

تقسم الجرعة الكلية على النحو التالي:

● ٢/٣ صباحاً و١/٣ مساء.
● ٢/٣ الجرعة الصباحية من الإنسولين متوسط التأثير والثلث الباقي من الإنسولين السريع، في حين تقسم الجرعة المسائية مناصفة بينهما.

ونظراً لإخفاق نظام إعطاء جرعتين أو ثلاث جرعات من الإنسولين المختلط في الوصول إلى الضبط المنشود في ٥٠-٧٠٪ من الحالات: فإن النظام الذي يعتمد على إعطاء الإنسولين القاعدي مع جرعات إنسولين سريع قبل الوجبات يبقى هو الأفضل.

٢- **نظام الإنسولين القاعدي** (NPH أو مماثل مديد التأثير)/ **مع جرعات إنسولين سريع:**

تمثل المشاركة بين مماثلات الإنسولين سريعة التأثير كإنسولين ما قبل الوجبات ومماثل مديد التأثير كإنسولين قاعدي خياراً علاجياً ممتازاً، وهي طريقة تحاكي الإفراز الطبيعي للإنسولين إلى حد ما (الشكل ٧).

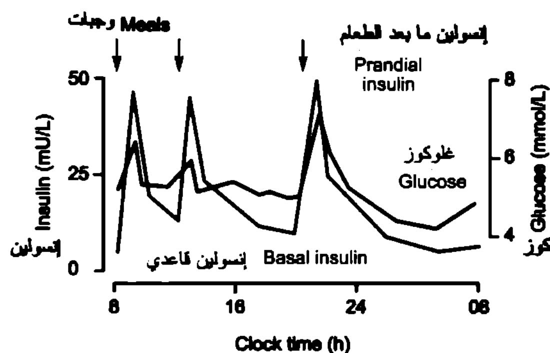
سمح مؤخراً بإعطاء مماثلات الإنسولين مديد التأثير للأطفال فوق سن السادسة من العمر.

تعتمد جرعة الإنسولين السريع ما قبل الوجبات في هذا النظام على **ثلاثة عوامل:** مستوى سكر الدم قبل الوجبة، وكمية الكربوهيدرات في الوجبة، ودرجة الفاعلية الفيزيائية المتوقعة في الساعات اللاحقة.

٣- تعدّ طريقة تسريب الإنسولين المستمر تحت الجلد (**مضخة الإنسولين** pump) أكثر الطرق محاكاة للإفراز الطبيعي للإنسولين.

يستعمل - في هذه الطريقة - مماثل للإنسولين سريع الفعل يحقن تحت الجلد بأسلوب قاعدي مستمر على مدار ٢٤ ساعة مع إعطاء دفعات قبل الوجبات.

يعطى ٥٠٪ من الجرعة الكلية جرعة قاعدية، أما الباقي



الشكل (٧)

فيعطى قبل الوجبات بالطريقة المذكورة أعلاه.

تدبير داء السكري في أثناء الحمل:

تُصادف في الممارسة حالة حمل في مريضة سكرية (داء سكري مشخص مسبَقاً) أو سكري حملي (داء سكري شخص في أثناء الحمل).

وقد أظهرت الدراسات أن الرعاية الطبية التي تسبق حدوث الحمل قد أنقصت من خطر التشوهات الولادية، إلا أن أقل من ٥٠٪ من النساء يتلقين مثل هذه الرعاية.

ينبغي أن يكون الحمل في مريضات السكري بعد تخطيط مسبَق، وينبغي أن يتم حين تكون مستويات سكر الدم والخضاب الغلوكوزي قريبة من المستويات الطبيعية.

ذُكرت سابقاً معايير تشخيص داء السكري الحملي وسبل تقصيه ومستويات سكر الدم والخضاب الغلوكوزي المستهدفة في أثناء الحمل. ينبغي أن تكون مستويات سكر الدم والخضاب الغلوكوزي - في المصابات بالسكري نمط ١ و٢- أقرب ما تكون إلى المستوى الطبيعي في فترة ما قبل الحمل. كما ينبغي أن يقيَّم اعتلال الشبكية في المصابات بداء السكري نمط ١ أو ٢ قبل الحمل وفي الثلث الأول وعند الضرورة في الثلثين الأخيرين وفي السنة الأولى بعد الولادة؛ ذلك لأن تطور اعتلال الشبكية إذا ما كان داء السكري غير مضبوط خلال الحمل قد يحدث في غضون سنة بعد الولادة. جدير بالذكر أن الحمل لا يفاقم اعتلال الشبكية خفيف الشدة الموجود مسبَقا؛ إذا ما كان سكر الدم مضبوطاً. ولكن يمكن أن يتفاقم اعتلال الشبكية؛ إذا ما كان موجوداً، وحين وجود عوامل خطر أخرى كفرط ضغط الدم الموجود مسبَقاً أو المحرض بالحمل أو حدوث ما قبل الارتعاج pre- eclampsia.

يحدث ارتفاع ضغط الدم في نحو ٤٠٪ من الحوامل المصابات بداء السكري نمط ١ أو ٢. يحدث ما قبل الارتعاج عادةً في المصابات بالنمط ١ في حين يحدث ارتفاع ضغط الدم المزمن في المصابات بالنمط ٢.

ينبغي تقصي وجود اعتلال كلية سكري في المصابات بالنمط ١ و٢ قبل الحمل وكل ثلاثة أشهر في أثناء الحمل. يترافق وجود بيلة ألبومين دقيقة أو اعتلال كلية صريح مع زيادة خطر المضاعفات في الأم والجنين، كما يفاقم الحمل المرض القلبي الوعائي الموجود مسبَقاً في المصابات بالسكري.

ينبغي عدم استخدام مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في معالجة فرط ضغط الدم في الحوامل، كما لا تعطى الستاتينات في أثناء الحمل.

أما المصابات بداء السكري نمط ٢ اللواتي يخططن للحمل، أو أصبحن حوامل: فإنه ينبغي إيقاف خافضات سكر الدم الفموية والتحول للعلاج بالإنسولين، ويفضل أن يتم ذلك قبل الحمل ما عدا حالة المبيض متعدد الكيسات؛ إذ يمكن للميتفورمين أن يستعمل بأمان لتحريض الإباضة.

أما المصابات بالسكري الحملي: فينبغي البدء بمعالجتهن بالإنسولين إذا لم يتم ضبط سكر الدم بالحمية وحدها في غضون أسبوعين.

ينبغي أن تكون المعالجة بالإنسولين معتمدة على نمط المرض وشدة الاضطراب الاستقلابي وأن تعدل دورياً في أثناء الحمل. ويفضل في أثناء الحمل استخدام نظام المعالجة المكثفة بالإنسولين ولاسيما بالنسبة إلى المصابات بالداء السكري نمط ١.

ليس هناك معطيات كافية تبيح استعمال مماثلات الإنسولين مديدة التأثير في أثناء الحمل.

يجب أن تشجع جميع النساء على الإرضاع الوالدي؛ لأن ذلك قد ينقص من حدوث البدانة عند الأولاد.

ولما كانت المصابات بالسكري نمط ١ أكثر تعرضاً لحدوث أمراض الدرق منيعة الذات: ينبغي تقصي التهاب الدرق ما بعد الولادة بعد ٦ أسابيع منها.

كما ينبغي متابعة مريضات السكري الحملي بعد الولادة؛ لأن السكري الحملي قد يتراجع أو يتطور إلى اضطراب تحمل سكر أو داء سكري نمط ٢ صريح. ويعدّ ارتفاع سكر الدم الصيامي في أثناء الحمل منبئاً قوياً لحدوث داء السكري ما بعد الولادة.

مضاعفات الداء السكري

محمد حسن حتاحت

أولاً- مضاعفات الداء السكري الحادة:

١- الحماض السكري الكيتوني (الخلوني):

يعدّ الحماض السكري الكيتوني من المضاعفات المميزة للنمط الأول من السكري. ويشاهد في الظروف التالية:

- سكري غير مشخص سابقاً.
- إيقاف العلاج بالإنسولين.
- الكرب الناجم عن مرض عارض.

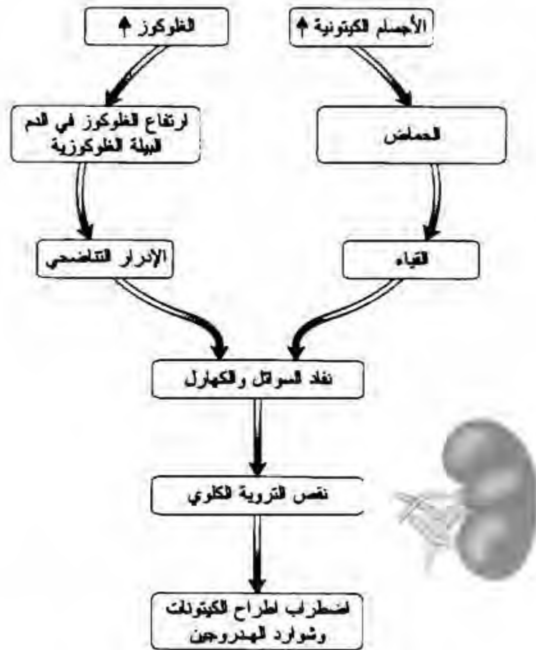
الوقاية ممكنة من معظم الحالات التي تصل المستشفى لو أن تشخيص السكري عُرف مبكراً، ووجد التواصل بين الطبيب والمريض، لتزويده بثقافة صحية سكرية جيدة. ولتجنب الأخطاء التي تسبب هذه الحالة كأن يقوم المريض بخفض مقدار الإنسولين أو إيقافه؛ لأنه يشعر بأنه لا يستطيع الطعام بسبب غثيان أو قيء. إذ يشكل هذا السبب وحده ٢٥٪ من مجموع الحالات التي يتم قبولها في المستشفى. فالإنسولين قد يجب تعديل جرعته بزيادتها أو إنقاصها، ولكن يجب ألا يوقف أبداً.

الإمراض: الحماض الكيتوني حالة من التقويض catabolism غير المسيطر عليه يرافقها عوز إنسولين. وعوز الإنسولين شرط ضروري لحدوث هذه الحالة، وذلك لأن ارتفاعاً طفيفاً في تركيز الإنسولين يكفي لتثبيط إنتاج الكيتون في الكبد، والمرضى الذين يكون السكر لديهم مستقراً لا يصابون بحماض خلوني حين إيقاف الإنسولين.

تتدخل عوامل أخرى في إمراضية الحماض مثل زيادة إفراز هرمونات المعاوضة العكسية counter- regulatory، وفقدان السوائل من الجسم. إن ترافق عوز الإنسولين وزيادة الهرمونات المعاكسة لعمله يؤدي إلى النتائج الموضحة في (الشكل١). ففي غياب الإنسولين يتسارع إنتاج الغلوكوز في الكبد، وينقص قبطه في النسج المحيطية مثل العضلات، ويسبب ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم إدراراً تناضحياً، وفقدان السوائل والشوارد والتجفاف. ويؤدي ذلك إلى ارتفاع أسمولية البلازما وانخفاض التروية الكلوية. ويحدث في الوقت نفسه تحلل شحوم سريع يؤدي إلى رفع تراكيز الحموض الدسمة الحرة الجائلة في الدم. تتحول الحموض الحرة إلى أسيل كوانزيم acyl-CoA في الكبد، ويتحول هذا المركّب إلى أجسام كيتونية في المتقدرات (الشكل٢).

يؤدي تراكم الأجسام الكيتونية إلى حدوث حماض استقلابي. ويؤدي القياء إلى مزيد من ضياع السوائل والشوارد. وزيادة الأجسام الكيتونية تؤدي إلى زيادة طرحها في البول، كما تطرح في هواء الزفير مؤدية إلى ظهور الرائحة المميزة للكيتون في النفس. وتؤدي المعاوضة التنفسية للحماض إلى فرط التهوية، التي تدعى عادة "التعطش للهواء". يسبب التجفاف التدريجي خللاً في طرح شوارد الهدروجين والكيتون، يؤدي إلى زيادة الحماض. وعندما ينقص pH دون 7 فإن الإنزيمات المعتمدة بعملها على pH في العديد من الخلايا تقل فاعليتها. ويؤدي الحماض الكيتوني الشديد غير المعالج إلى الوفاة حتماً.

المظاهر السريرية: المظاهر السريرية للحماض الكيتوني هي مظاهر السكري غير المضبوط والحماض معاً، وتتضمن الخبل وفرط التهوية (تنفس كوسمول)، والغثيان والقياء وأحياناً الألم البطني. وقد يكون الألم البطني شديداً لدرجة توحي بوجود حالة بطن جراحية حادة.

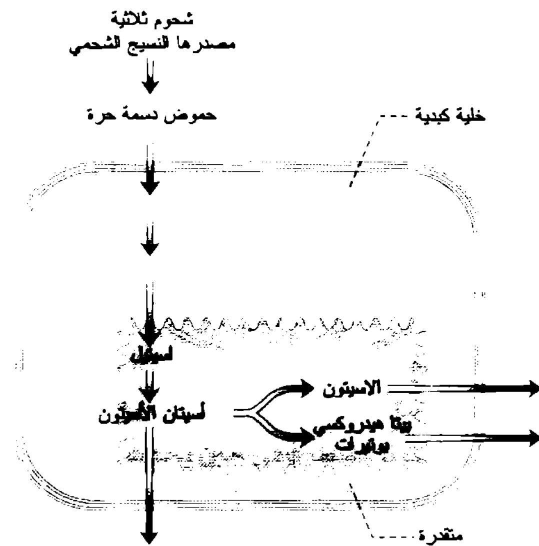


الشكل (١) يحصل التجفاف في أثناء الحماض الكيتوني نتيجة لأمرين يحدثان معاً.

يسبب ارتفاع الغلوكوز إدراراً تناضحياً، وتؤدي زيادة الكيتون إلى حماض وقياء. ثم يحدث بعد ذلك نقص تروية كلوي، وتستقر حلقة مفرغة؛ لأن الكلى تصبح عاجزة عن تعويض حالة الحماض.

يكون بعض المرضى واعين في بداية الحالة، ويحدث التخليط الذهني والذهول في الحالات الأكثر تطوراً. يدخل حتى ٥٪ من المرضى في حالة غيبوبة. التجفاف واضح، وكرة العين طرية حين الضغط عليها في الحالات الشديدة. يصبح فرط التهوية أقل وضوحاً في حالات الحماض الشديدة بسبب تثبيط مركز التنفس. ويساعد وجود رائحة الكيتون في النفس على وضع التشخيص عند الذين يميزون هذه الرائحة. الجلد جاف، ودرجة حرارة الجسم دون الطبيعية حتى بوجود خمج مرافق؛ ففي مثل هذه الحالات ترتفع الحرارة لاحقاً.

التشخيص: يتأكد التشخيص بوجود ارتفاع غلوكوز الدم إضافة إلى الأجسام الكيتونية في الدم أو البول والحماض. يجب ألا يُضاع الوقت أبداً، وأن يبدأ العلاج بأسرع وقت منذ أن أخذت أول عينة دم حين وصول المريض. يقاس الغلوكوز بجهاز قياس السكر السريع وترسل عينة الدم للمخبر للتأكيد. ويمكن كذلك قياس الكيتون في الدم بالغميسات dipstick بعد تثفيل عينة الدم واستخدام البلازما. وتسحب عينة دم شرياني لتحليل غازات الدم.



(الشكل ٢)

تشكل الكيتون. عندما ينقص الإنسولين يتسارع تحلل الشحوم، وتشكل الحموض الدسمة الحرة التي تلتقطها الخلايا الكبدية المادة التي تتحول إلى خلون (أسيتوأستيات وبيتا هيدروكسي بوتيرات) ضمن المتقدرات الخلوية. تعبر هذه الخلونات إلى الدم، وتُحدث الحماض.

التدابير العلاجية: يجب القيام بها في مكان مزود بكل ما يلزم لتطبيقها (عناية مشددة).

أ- تعويض فقدان السوائل: باستخدام محلول ملحي تركيزه ٠,٩٪ ويقدر وسطي فقد الماء بخمسة لترات ماء إلى سبعة، والصوديوم ٥٠٠ ميلي مول.

ب- تعويض الشوارد المفقودة: يجب قياس تركيز البوتاسيوم بانتظام. يفقد المرضى ما يقارب ٣٥٠ ميلي مول بوتاسيوم، ورغم أن تركيز البوتاسيوم الأولي قد لا يكون منخفضاً؛ ولكن العلاج بالإنسولين يؤدي إلى قبط البوتاسيوم من قبل الخلايا، وبالتالي حدوث نقص لاحق في تركيز البوتاسيوم. ولذلك يُبدأ بتعويض البوتاسيوم منذ البدء باستخدام الإنسولين.

ج- تصحيح اضطراب باهاء الدم: يستطيع الإنسان سليم الكليتين أن يُعاوض الحماض الاستقلابي بسرعة منذ تعويض السوائل المفقودة، ونادراً ما يجب استخدام البيكربونات التي تستعمل فقط إذا انخفض pH دون ٧ ($H^- >$ ١٠٠ نانومول/لتر)، وأفضل طرق استخدامها تسريبها وريدياً بشكل محلول معادل التركيز (١,٢٦٪).

د- تعويض الإنسولين: يعتمد العلاج الحديث جرعات إنسولين وريدي معتدلة نسبياً، وهي تثبط إنتاج الغلوكوز الكبدي أكثر من زيادتها قبط الغلوكوز المحيطي، ولذلك فإنها تؤدي إلى نقص الغلوكوز على نحو أقل من الجرعات العالية. يعطى الإنسولين العادي قصير المفعول تسريباً وريدياً في الأماكن التي تتوافر فيها وسائل المتابعة المناسبة لمستوى الغلوكوز، أو على شكل حقن عضلية كل ساعة. ولا يستخدم الإنسولين تحت الجلد؛ لأن جريان الدم تحت الجلد يكون ضعيفاً في المريض المصدوم.

هـ- قياس غلوكوز البلازما المتكرر: يجب قياس الغلوكوز كل ساعة في بداية العلاج.

و- تعويض العجز في وارد السعرات: عندما ينخفض الغلوكوز إلى قيم قريبة من ٢١٥ملغ/دل (١٢ميلي مول/لتر) تستبدل المحاليل الملحية بمحلول سكري ٥٪ حاوٍ ٢٠ ميلي مول/لتر من كلور البوتاسيوم. ويُعدل تسريب الإنسولين الوريدي بحسب قيم الغلوكوز.

ز- البحث عن السبب المؤدي إلى حدوث الحماض وعلاجه: قد يُظهر الفحص السريري مصدراً للخمج (خراجة قرب الشرج مثلاً). ويوجد أمران مضللان متعلقان بالخمج: غياب ارتفاع الحرارة مع وجود خمج، وارتفاع الكريات البيض عديدة النوى من دون وجود خمج. يجب إجراء صورة صدر، وزروع دم وبول، وتخطيط قلب كهربائي (لنفي حدوث احتشاء قلب). وحين الشك بوجود خمج تستخدم الصادات واسعة الطيف

منذ أخذ العينات للزروع الجرثومية المناسبة.

المشاكل المصادفة في أثناء العلاج:

أ- هبوط الضغط الشرياني: قد يؤدي هبوط الضغط إلى حدوث تعطل وظائف الكلى. وعندها يمكن استخدام السوائل المعيضة للبلازما (أو نقل الدم الكامل) إذا انخفض الضغط الشرياني الانقباضي دون ٨٠ ملم زئبق. ويفيد في مثل هذه الحالات إدخال قثطرة وريدية مركزية للتمكن من قياس الضغط الوريدي المركزي. يمكن إدخال قثطرة بولية للمثانة إذا لم يخرج البول حتى بعد ساعتين من بداية العلاج، وأما القثطرة البولية المتوالية فغير ضرورية.

ب- الغيبوبة: تطبق القواعد العامة المتبعة مع المريض الغائب عن الوعي. ومن الضروري إدخال أنبوب أنفي معدي للوقاية من ذات الرئة الاستنشاقية، وذلك لأن ركودة السوائل في المعدة أمر شائع، ويمكن أن تسبب ذات الرئة قياء المريض غير الواعي.

ج- الوذمة الدماغية: مضاعفة نادرة: ولكنها خطرة جداً، وتحدث عادة في الأطفال والشباب، وسببها المبالغة في تعويض السوائل، أو استخدام السوائل عالية التركيز مثل محلول البيكربونات ٨,٤٪. إن نسبة الوفيات عالية حين حدوث الوذمة الدماغية.

د- انخفاض الحرارة: قد تهبط الحرارة هبوطاً شديداً، فقد تصل حرارة الجسم المركزية إلى ما دون ٣٣°، وربما لا تشخص إذا لم يستخدم مقياس حرارة يقيس الدرجات المنخفضة في القناة الشرجية.

مضاعفات العلاج: تشمل هذه المضاعفات هبوط السكر، وانخفاض البوتاسيوم لانطراحه مع البول بسبب الإدرار التناضحي. وقد يسبب تعويض السوائل الزائد على اللزوم حدوث وذمة رئة لدى المرضى الصغار أو المتقدمين في السن.

قد يحدث حماض زائد الكلور في أثناء العلاج: لأن المرضى يفقدون كمية كبيرة من الشوارد سالبة الشحنة، والتي يتم تعويضها بالكلور. تقوم الكلية عادة بتصحيح هذا الأمر تلقائياً في أيام قليلة.

العلاج اللاحق: يُستمر بإعطاء المحلول السكري والإنسولين الوريدي حتى يبدأ المريض بالطعام دون قيء، وعندها يمكن إيقاف تسريب الإنسولين الوريديّ، وتعطى كمياتٌ معادلة من الإنسولين القصير المفعول تحت الجلد قبل الوجبات الثلاث وجرعة إنسولين متوسط مدة المفعول في الليل.

إنّ أنظمة تعويض الإنسولين بحسب قيم الغلوكوز (المقياس المنزلق) غير ضرورية، وربّما تُؤخّر العودة إلى قيم غلوكوزٍ مستقرة. ويبقى علاج الحماض السكري الكيتوني ناقصاً من دون تقصي أسباب حدوثه بدقة، وإعطاء النصائح والإرشادات لمنع تكراره.

٢- حالة فرط التناضح السكري:

هذه الحالة التي يحدث فيها ارتفاع سكر الدم ارتفاعاً شديداً من دون ارتفاع كيتون ذي بالٍ هي الحالة الإسعافية الاستقلابية المميزة للسكري من النمط الثاني غير المضبوط. وتتظاهر لدى المرضى متوسطي العمر أو متقدمي العمر الذين لم يشخص الداء السكري عندهم من قبل. والعوامل المسببة لها هي تناول كميات كبيرةٍ من السوائل المحتوية على السكر، واستخدام أدوية مثل مدرات الثيازايد والستيروئيدات القشرية، والأمراض الطارئة. تمثل حالتا فرط التناضح السكري والحماض الكيتوني السكري نهايتي طيف أكثر من كونهما حالتين مرضيتين مختلفتين. وتفسر الفروق الكيميائية الحيوية كالتالي:

أ- العمر: يمكن أن يعود التجفاف الشديد - المميز لحالة فرط التناضح السكري - إلى السن. فالمسنّون لا يشعرون بالعطش على نحو حادٍ، وهم أكثر تعرضاً للتجفاف: إضافة إلى أن القصور الكلوي المعتدل الذي يرافق التقدم في العمر يؤدي إلى زيادة فقد السوائل والشوارد في البول.

ب- درجة عوز الإنسولين: عوز الإنسولين أقلّ حدةً في فرط التناضح السكري، فالإنسولين الداخلي المنشأ يكون كافياً لتثبيط إنتاج الكيتون الكبدي، في حين لا يكون كافياً لمنع إنتاج الغلوكوز الكبدي.

إنّ الحدود الطبيعية للأسمولية هي ٢٨٥-٣٠٠ ميلي أسمول/كغ. ويمكن قياسها مباشرة، أو يمكن حسابها تقريباً بحسب المعادلة التالية:

الأسمولية = ٢ (K+Na) + تركيز الغلوكوز + البولة.

فمثلاً في حالة الحماض الكيتوني الشديد المذكور أعلاه:

الأسمولية= ٢ (١٤٠ + ٥) +٣٠ + ٨= ٣٢٨ ميلي أسمول/كغ.

أما في حالة فرط التناضح المذكور أعلاه:

الأسمولية= ٢ (١٥٥ + ٥) + ٥٠ + ١٥= ٣٨٥ ميلي أسمول/كغ.

الفجوة الشاردية الطبيعية هي عادةً أقل من ١٧. ويمكن قياسها بحسب المعادلة التالية:

$$(Na + K) - (Cl + HCO_3)$$

ففي مثال الحماض الكيتوني تساوي الفجوة الشاردية ٤٠، في حين تساوي في حالة فرط التناضح ٢٥. قد يحدث

خطة مقترحة فيما يتعلق بتشخيص الحماض السكري الكيتوني وعلاجه
التشخيص: • ارتفاع سكر الدم: قس غلوكوز الدم. • وجود الكيتون في الدم: قس الكيتون في البلازما بوساطة شرائط كيتوستكس، وخذ عينة دم من الإصبع لقياس البيتاهيدروكسي بوتيرات. • الحماض: قس pH وغازات الدم الشرياني. **الاستقصاءات:** • سكر الدم. • اليوريا وكهارل الدم. • تعداد عام لكريات الدم وصيغة. • غازات الدم الشرياني. • زروع دم وبول. • صورة صدر. • تخطيط قلب كهربائي. • إنزيمات القلب. **المرحلة الأولى من العلاج:** • القبول في وحدة عناية مركزة. • الإنسولين: إنسولين قصير المفعول على شكل تسريب وريدي ٦ وحدات/الساعة أو ٢٠ وحدة بالعضل مباشرة ثم ٦ وحدات بالعضل كل ساعة. • تعويض السوائل: محلول ملحي (كلور الصوديوم) بتركيز ٠,٩٪ مع ٢٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم باللتر. عادة يعطى لترٌ واحدٌ خلال نصف ساعة، ثم لترٌ واحدٌ بالساعة، ثم لترٌ كل ساعتين، ثم لترٌ كل ٤ ساعات، ثم لترٌ كل ٦ ساعات. • يعدل تركيز كلور البوتاسيوم في المحلول الوريدي بحسب نتائج قياس البوتاسيوم كل ساعتين. • إذا كان الضغط الشرياني الانقباضي دون ٨٠ ملم زئبق، يجب إعطاء معيضات البلازما الوريدية. إذا كان pH أقل من ٧ يعطى ٥٠٠ مل من محلول بيكربونات الصوديوم ١,٢٦٪ مع ١٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم. ويمكن إعادة إعطاء هذا المحلول حتى يصل pH إلى ٧. **المرحلة الثانية من العلاج:** حين يهبط سكر الدم إلى ١٨٠-٢٢٠ ملغ/دل (١٠-١٢ ميلي مول/لتر) تغير السوائل الوريدية إلى لتر من المحلول السكري ٥٪ مع ٢٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم كل ٦ ساعات. ويُتابع بإعطاء الإنسولين الوريدي، وتعدل الجرعة بحسب قياس سكر الدم الذي يُجرى كل ساعة (مثال: ٣ وحدات/الساعة عندما يكون الغلوكوز ١٥ ميلي مول/الساعة و٢ وحدة/الساعة عندما يكون الغلوكوز ١٠ ميلي مول/الساعة). **المرحلة الثالثة من العلاج:** حين تستقر حالة المريض، ويصبح قادراً على تناول الطعام والشراب يمكن البدء باستخدام الإنسولين القصير المفعول كل ٦ ساعات (اعتماداً على استهلاك الإنسولين خلال اليوم السابق، وحاجة المريض المعتادة من الإنسولين). إجراءات خاصة: • استخدام صادات واسعة الطيف حين الشك بوجود خمج. • استخدام قثطرة بولية إذا لم يبُل المريض بعد مرور ساعتين على العلاج. • إدخال أنبوب أنفي معدي إذا كان المريض غير واعٍ. • وضع قثطرة وريدية مركزية، مع مراقبة الضغط الوريدي المركزي إذا كان المريض مصدوماً، أو إذا كانت لديه مشكلة قلبية أو كلوية سابقة. • إعطاء الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد وقاية من الخثار. **العلاج اللاحق:** • راقب سكر الدم كل ساعة لمدة ٨ ساعات. • قياس شوارد الدم كل ساعتين لمدة ٨ ساعات. • عدل تعويض البوتاسيوم بحسب نتائج التحليل. **ملاحظة:** إن نظام تعويض السوائل المذكور آنفاً هو عبارةٌ عن دليل للمرضى المصابين بحماض كيتوني شديد، وإن استخدام السوائل الزائد قد يسبب حدوث وذمة رئة أو وذمة دماغ، كما أن عدم استخدام كمية كافية من السوائل قد يسبب حدوث قصور كلوي. ولذلك فإن تعويض السوائل يجب أن يحدد بحسب حالة كلِّ مريضٍ، وأن يُراقب بحذرٍ طوال مدة العلاج.
الجدول (١)

أمثلة على القيم في الدم	الحماض الكيتوني الشديد	أمثلة على القيم في الدم
Na (mmol /l)	١٤٠	١٥٥
K (mmol /l)	٥	٥
CL (mmol /l)	١٠٠	١١٠
HCO_3 (mmol /l)	٥	٢٥
Urea (mmol /l)	٨	١٥
Glucose (mmol /l)	٣٠	٥٠
الباهاء الشرياني pH	٧٠	٧,٣٥

الجدول (٢) اضطراب الشوارد في الحماض الكيتوني وفرط التناضح السكري

حماضٌ زائد الكلور في أثناء التدبير. ويظهر هذا على شكل ارتفاع في تركيز الكلور، وبقاء البيكربونات منخفضة على الرغم من عودة الفجوة الشاردية إلى القيمة الطبيعية.

المظاهر السريرية: المظاهر السريرية المميزة لهذه الحالة حين وصول المريض هي التجفاف والذهول وربَما غياب الوعي. واضطراب الوعي مرتبط مباشرةً بدرجة فرط التناضح. وقد ترى دلائل على وجود مرضٍ مُسببٍ للحالة مثل ذات الرئة أو التهاب الكلية والحويضة، وقد يؤهّب فرط التناضح لحدوث نشبة دماغيةٍ stroke أو احتشاء عضلةٍ قلبيةٍ أو نقص ترويةٍ في الأطراف السفلية.

الاستقصاءات والعلاج: الاستقصاءات والعلاج هي تقريباً نفسها المتّبعة لعلاج الحماض الكيتوني مع بعض الاستثناءات. تكون الأسمولية عادةً مرتفعة جداً. ويمكن قياسها مباشرةً أو حسابها بالمعادلة: 2(Na+ K) + glucose + urea، وذلك بأن تكون وحدات التركيز لكل العناصر بالميلي مول/لتر. ويستجيب العديد من المرضى للعلاج بالإنسولين، وقد ينخفض الغلوكوز بسرعة كبيرة حين البدء بالإنسولين. وقد يسبب تغير الأسمولية السريع ضرراً للدماغ. ومن المفيد البدء بتسريب الإنسولين الوريدي بمعدل ٣ وحدات بالساعة خلال الساعتين أو الساعات الثلاث الأولى، وزيادته لست وحداتٍ بالساعة بعد ذلك إذا كان هبوط الغلوكوز بطيئاً. والمحاليل الوريدية المستخدمة للإماهة هي المحلول الملحيّ ٠,٩٪. ويجب عدم استخدام نصف الملحي ٠,٤٥٪ لأنّ تمديد الدم بسرعة يمكن أن يسبب أذيةً للدماغ أكبر مما يسبب تعرضه لارتفاع الصوديوم لبضع ساعات.

الإنذار: تصل نسبة الوفيات إلى ٢٠-٣٠٪ من الحالات، والسبب الرئيس هو تقدم عمر المرضى و شيوع وجود مرضٍ مرافقٍ أدى إلى حدوث حالة فرط التناضح السكري. وبعكس الحماض الكيتوني فإنّ فرط التناضح ليس استطباباً مطلقاً لاستخدام الإنسولين لاحقاً، ويمكن للناجين من هذه الحالة أن يُعالجوا بالحمية وخافضات السكر الفموية.

٣- الحماض اللبني:

يحدث الحماض اللبني في المرضى المعالجين بمركّبات البيغوانيد. ونسبة حدوثه في المرضى الذين يعالجون بالميتفورمين منخفضة جداً شريطة عدم تجاوز الجرعة العلاجية المسموح بها، وإيقاف الدواء في المرضى المصابين بقصور كبدي أو كلوي متقدم. يصاب المرضى بحماضٍ استقلابي شديدٍ مع وجود فجوةٍ شارديةٍ كبيرة (الطبيعي أقل من ١٧ ميلي مول/لتر)، ولا يرتفع سكر الدم أو الخلون ارتفاعاً شديداً. تعالج الحالة بالإماهة وتسريب محلول البيكربونات المكافئ ١,٢٦٪. تتجاوز الوفيات في الحماض اللبني ٥٠٪. يعدّ علاج الحماض اللبني بالديال أسرع طرق العلاج وأنجعها.

ثانياً- مضاعفات الداء السكري المزمنة:

ما زال معدل العمر منخفضاً للمرضى الذين يعالجون بالإنسولين. والسبب الرئيس للوفيات عند المرضى المعالجين هو المشاكل القلبية الوعائية ٧٠٪، ثم القصور الكلوي ١٠٪ ثم الأخماج ٦٪. ولا شك أنّ لمدة ارتفاع الغلوكوز في الدم وشدته شأناً مهماً في حدوث اعتلال الكلية واعتلال الشبكية السكريين. وأظهرت دراسة DCCT انخفاضاً مقداره ٦٠٪ في حدوث هذه المضاعفات خلال ٩ سنوات حينما كان الخضاب الغلوكوزي HbA1C بحدود ٧٪ في مرضى النمط الأول من السكري.

الآلية الإمراضية: الآليات المؤدية إلى الأذية غير محددة بدقة. والأمور التالية هي عقابيل لارتفاع الغلوكوز، وقد يكون لها شأن في الآلية الإمراضية لمضاعفات السكري.

١- يؤدي اتحاد الغليوكوزيل glycosyl مع طيف واسع من البروتينات، - مثل خضاب الدم والغراء والكولسترول منخفض الكثافة LDL والتيوبيولين tubulin في الأعصاب المحيطية -. إلى تراكم النواتج النهائية للمركبات المتحدة بالغليوكوزيل على نحو زائد، مما يسبب أذية وحالة التهابية عن طريق تحريض العوامل المؤهبة للالتهاب مثل: السيتوكينات، والمتممة.

٢- يسبب استقلاب الغلوكوز بوجود زيادة في إنزيم الألدوز ريدكتاز الخلوي تراكم السوربيتول والفركتوز. ويسبب هذا زيادةً في نفوذية الأوعية وتكاثر الخلايا، وتغيّر تركيب الشعريات الدموية بتحريض كلٍ من بروتين كيناز C والعامل المحرض للأورام بيتا TGF-ß.

٣- يسبّب اضطراب جريان الدم في الأوعية الدقيقة نقصاً في تزويد الأنسجة بالمغذيات والأكسجين. وقد يحدث انسدادٌ في الأوعية الدقيقة بسبب مقبضات الأوعية مثل: الإندوثيلين: وبالتالي زيادة الخثار وحدوث أذية للبطانة الوعائية.

٤- عوامل أخرى كتشكل جذور الأكسجين الفعّالة، وتحريض عوامل النمو TGF-ß وعامل النمو البطاني الوعائي VEGF. إنّ عوامل النّمو هذه تفرزها الأنسجة ناقصة التروية، وتؤدي إلى تكاثر خلايا البطانة الوعائية.

٥- تغيراتٌ في دينامية جريان الدم. مثال ما يحصل في الكلية.

يُعتقد أنّ كلّ الآليات المذكورة آنفاً تنبع من آليةٍ وحيدةٍ ذات علاقةٍ بارتفاع الغلوكوز تؤدي إلى زيادة إنتاج جزيء أكسجين فعّالٍ في المتقدرات.

١- مضاعفات الأوعية الكبيرة:

يعدّ السكري واحداً من عوامل الإصابة بالعصيدة الشريانية. ويختلف هذا الأمر باختلاف طبيعة المجموعة البشرية المدروسة. فمثلاً إن نسبة إصابة السكريين اليابانيين بالعصيدة الشريانية أقلّ بكثير من إصابة السكريين الأوربيين، ولكن تبقى نسبة إصابتهم بالعصيدة أعلى من مواطنيهم غير السكّريين. ويزيد خطر الإصابة بالعصيدة الشريانية مقارنة بغير السكريين كلما هُبط في الجسم من الأعلى إلى الأسفل:

- فالسكتات تزيد مرتين.
- ويزيد احتشاء العضلة القلبية ٣-٥ مرات، وتفقد النساء بعد سنّ الضهى الحماية التي كانت لديهن من مرض الشريان الإكليلي.
- أما بتر القدم بسبب المُوات فيزيد ٥٠ مرةً عنه في غير السكريين.

أظهرت الدراسة البريطانية للسكري من النمط الثاني UKPDS، وDCCT في مرضى النمط الأول أنّ لعلاج السكري المكثف أثراً طفيفاً في الوقاية من المضاعفات القلبية الوعائية في النمطين الأول والثاني.

وحين تترافق عوامل الخطر القلبية الوعائية بعضها مع بعض يتضاعف احتمال الإصابة بأمراض القلب الوعائية إلى حد كبير. ولذلك فإنه من الضروري جداً الاهتمام بعلاج كلّ عوامل الخطر القلبية الوعائية عند السكريين، وألا يركز فقط على ضبط السكري.

- ارتفاع الضغط الشرياني: أظهرت دراسة UKPDS أن العلاج المكثف لارتفاع الضغط الشرياني يسبب انخفاضاً ملموساً في حدوث كلّ من المضاعفات الوعائية الدقيقة والكبيرة. وبينت هذه الدراسة أنّ ثلث المرضى يحتاجون إلى استخدام ثلاثة أدوية أو أكثر، وأن ثلثاً آخر يحتاج إلى دوائين أو أكثر للوصول إلى الضغط الشريانيّ المطلوب.
- التدخين: عامل الخطر القابل للاستبعاد، ولذلك يجب عدم التنازل عن مساعدة السكريين على إيقاف التدخين.
- اضطراب شحميات الدم: تشير الدراسات السريرية إلى عدم وجود رقم محدد آمن للكولسترول يجب الوصول إليه. ويبدو أنّ أقل رقم يمكن الوصول إليه هو الأفضل، ويعني هذا في الممارسة العملية أنّ معظم مرضى النمط الثاني يجب أن يعالجوا بمركّبات الستاتين.
- الأسبرين منخفض الجرعة يخفض الخطر القلبي الوعائي، ولكن استخدامه يرافقه زيادة الإمراضية والوفيات الناجمة عن النزف. والفائدة المرجوة من استخدامه تغلب خطر النزف حين يكون احتمال الإصابة بمرض قلبيّ وعائيّ أكبر من ٣٠٪ خلال ١٠ سنوات.
- حاصرات الإنزيم ACE antagonist وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين ٢. إنّ علاج السكريين الذين لديهم على الأقل عامل خطرٍ قلبي وعائي إضافي بحاصر إنزيم يخفض الإصابة باحتشاء أو نشبةٍ أو اعتلال كلى أو وفاة من منشأ قلبي يقدر بـ ٢٥-٣٥٪. تفضل مثبطات مستقبل الأنجيوتنسين ٢ علاجاً أولياً أحياناً، وتستخدم كذلك في المرضى الذين لا يتحملون حاصرات الإنزيم.

٢- مضاعفات الأوعية الدقيقة:

تعدّ مضاعفات الأوعية الدقيقة نوعية بالنسبة إلى السكري: مقارنة بالأمراض القلبية الوعائية الشائعة جداً

في الغرب. فالأوعية الدقيقة تصاب في كل أنحاء الجسم، ولكن لتطور المرض الوعائي خطورةٌ خاصةٌ في ثلاثة أماكن:

- الشبكية.
- الكُبيبات الكلوية.
- أغمدة الأعصاب.

تميل اعتلالات الشبكية والكلية والأعصاب إلى الظهور بعد ١٠-٢٠ سنة من تشخيص المرض في المرضى صغار السن. وهي تظهر بوقتٍ أبكر في الأكبر سناً؛ وذلك لأنهم ربما كانوا سكريين لأشهرٍ أو سنواتٍ دون أن يشخصوا. وللعوامل الوراثية شأن في قابلية حدوث مرض الأوعية الدقيقة. فأبناء المرضى السكريين المصابين باعتلال الكلى والشبكية يزيد احتمال إصابتهم بهذه المضاعفات نفسها بنسبة ٣-٥ مرات في كلا النمطين الأول والثاني.

توجد كذلك فروقٌ بين العروق البشرية من حيث الإصابة باعتلال الكلية. ففي الولايات المتحدة تشاهد أعلى نسب الإصابة باعتلال الكلى عند هنود البيما، ثم يليهم الأمريكيون من أصولٍ إسبانية ثم من أصول إفريقية، يليهم الأمريكيون البيض.

أ- داء العين السكري:

تحدث الاضطرابات العينية في ثلث المرضى صغار السن المصابين بالسكري. وفي بريطانيا يصاب ٥٪ من هؤلاء بالعمى بعد مرور ثلاثين عاماً على السكري في السابق. ومازال السكريّ السبب الأكثر شيوعاً للعمى دون سن ٦٥ عاماً رغم انتشار استخدام التخثير الضوئيّ بأشعة الليزر، والسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني.

يؤثر السكريّ في العين بعدة طرق:

- اعتلال الشبكية بوجود أذياتٍ تصيب الشبكية والقزحية.
- الساد الذي يشاهد عند السكريين مبكراً مقارنة بغير السكريين. كما أن تأرجح قيم الغلوكوز قد يسبب تغيراً في الخطأ الانكساري نتيجة للتغيرات التناضحية التي تحصل في عدسة العين. فبامتصاص الماء إلى داخل العدسة يزيد مدّ البصر. وأكثر ما يحدث هذا الاضطراب في مرضى النمط الأول حديثي السن، ويسبب صعوبة في القراءة، تزول هذه الصعوبة غالباً بضبط السكر. على كل حال تسبب تراكيز الغلوكوز المرتفعة التي يصاحبها غالباً شيءٌ من الخُلال ketosis (تراكم الخلون) حدوث سادٍ حادّ (الساد المشابه لبلورات الثلج) يتشكل بسرعة، ولا يتراجع.
- شلل العضلات المحركة للعين الخارجية.
- أكثر الأعصاب تأثراً هما العصبان الثالث والسادس.

ولا يترافق شلل العصب الثالث والألم، وتتراجع هذه الحالات تلقائياً في ٣-٦ أشهر.

التطور الطبيعي للمضاعفات العينية:

(١)- الساد: يحدث الساد في سنّ أبكر لدى السكريين مقارنة بغير السكريين.

(٢)- اعتلال الشبكية السكري: يزيد اعتلال الشبكية (الشكل٣) بمرور الزمن في السكري، ففي السنوات العشر الأولى يصاب ٢٠٪ من السكريين بتغيرات شبكية، وتزيد النسبة إلى ٨٠٪ بعد عشرين سنة.

- **اعتلال الشبكية الأولي:** أول العلامات هي ظهور أمهات الدم المجهرية (بقع حمر صغيرة) في الشبكيّة حول القطب الخلفي. وعلى تصوير الأوعية بالفلوريسيئين ترافق أمهات الدم مناطق غير مُزودة بالشعريات الدموية. من المظاهر الأخرى المشاهدة حدوث نزوفٍ سطحيةٍ في طبقة الخلايا العُقديّة والطبقة الضفيرية الخارجية. هذه النزوف تشبه بشكلها بقع الحبر، وسببها انسداد الشعريات. أما بُقع القطن المتناثرة فهي احتشاءات مجهرية في الشبكية، والبقعة هي تراكم بقايا بجِبْلَة المحوار. هذه البقايا تزيلها البلعمات، وقد تتكون حين حدوث هذا نقاط بيض مكان بقع القطن السابقة (أجسام كيسانية).

قد تترافق بُقع القطن وارتفاع الضغط الشريانيّ، ولكنّها قد تعود للسكري فقط. فبقع القطن التي تُشاهد مع ارتفاع الضغط الشرياني تميل إلى التراجع بسرعةٍ، في حين قد تدوم البقع المشاهدة مع السكري أكثر من ٣-٦ أشهر.

- **اعتلال الشبكية قبل التكاثري والتكاثري:** يسبق حدوث اعتلال الشبكية التكاثريّ انتشارٌ واسعٌ لنقص التروية في الشعريات الدموية. يحرّض نقص التروية هذا تنشؤ عروقٍ دموية جديدة في الشبكية. وبعض هذه العروق تكون داخل الشبكية، ولذلك تعدّ كإجراء ترميمي، ولا تسبب أي أعراض.

تتوضّع الأوعية الدموية الحديثة أمام الشبكية (عندما يتجاوز الوعاء الدموي الشبكية، ويظهر خارجها) على سطحها، وتتشكل عادةً على حدود المنطقة التي تنسدّ فيها الشعريات الدموية. وتبدو كأنها محاولة عقيمة لإعادة التوعية. وهذه الأوعية هي بطبيعة الحال مؤهبة للنزف.

- **اعتلال البقعة:** في النمط الثاني يزيد عدد أمهات الدم، وتُسرب الدم مؤدية إلى تراكم سوائل في الشبكية. وإذا امتدّت الوذمة إلى البقعة فإنّ الشبكية تصبح ثخينة، وتتدهور الوظيفة البصرية، ويحدث فقد رؤيةٍ مركزيّ. تتشكل أوعية حديثة لاحقاً، وقد تؤدي إلى نزوفٍ زجاجيةٍ تدريجيةٍ ناكسةٍ.

أما المصير الأخير للمرضى المصابين باعتلال البقعة فهو تكوّن لويحة نضحية واسعة ضمن مركز البقعة الصفراء.

● **اعتلال الشبكية المختلط:** مع أنّ الاعتلال التكاثري واعتلال البقعة مضاعفتان متميزتان إحداهما من الأخرى؛ فإنهما قد توجدان معاً.

علاج مرض العين السكري: يستطب استئصال الساد إذا كان يُسبب عجزاً بصرياً، أو إذا كان يمنع من رؤية الشبكية بوضوح. ويُجرى استئصال السادّ مباشرةً إذا لم يكن هناك اعتلال شبكية ظاهر.

(١)- اعتلال الشبكيّة: أظهرت دراستا DCCT وUKPDS إمكان خفض حوادث اعتلال الشبكية السكري بالسعي إلى ضبط السكري ضبطاً استقلابياً مكثفاً. لا يوجد علاجٌ دوائيٌّ لاعتلال الشبكية الأولي. ويؤدي التدخين وارتفاع الضغط الشرياني إلى تسارع تطور اعتلال الشبكية. ولضبط الضغط الشرياني أهمية خاصة. ويجب أن تكون المراقبة شديدة في أثناء الحمل ولدى السكريين المصابين باعتلال كلية.

(٢)- اعتلال الشبكية التكاثري: يستطب العلاج بالليزر منذ تشكل أوعيةٍ حديثة. ويجب أن يوجّه الليزر إلى الوعاء الحديث النشوء وإلى المناطق المجاورة المصابة بنقص التروية والمجردة من الأوعية. ووجود الأوعية الحديثة على حليمة العصب إنذار سيئ جداً، ولذلك فإنّ علاجه بالليزر يجب أن يُجرى بأسرع وقت.

المستقبل: كان لضبط السكريّ وارتفاع الضغط الشريانيّ وللتخثير الضوئيّ بأشعة الليزر شأن كبير في تدبير المرضى المصابين باعتلال الشبكيّة السكري. وهناك أنظمة ليزر جديدة قيد التجربة في دراسات سريرية، يؤمل أن تكون أقل تخريباً للشبكية؛ مما يجعل تأثيرها في خسارة وظيفة الإبصار أقل. ولا توجد في الوقت الحالي أدوية لعلاج اعتلال الشبكية السكري، والأمل معقود على الأدوية الحديثة المضادة لعامل النمو البطاني الوعائيّ VEGF والتي سيزيد استعمالها للسيطرة على اعتلال الشبكية.

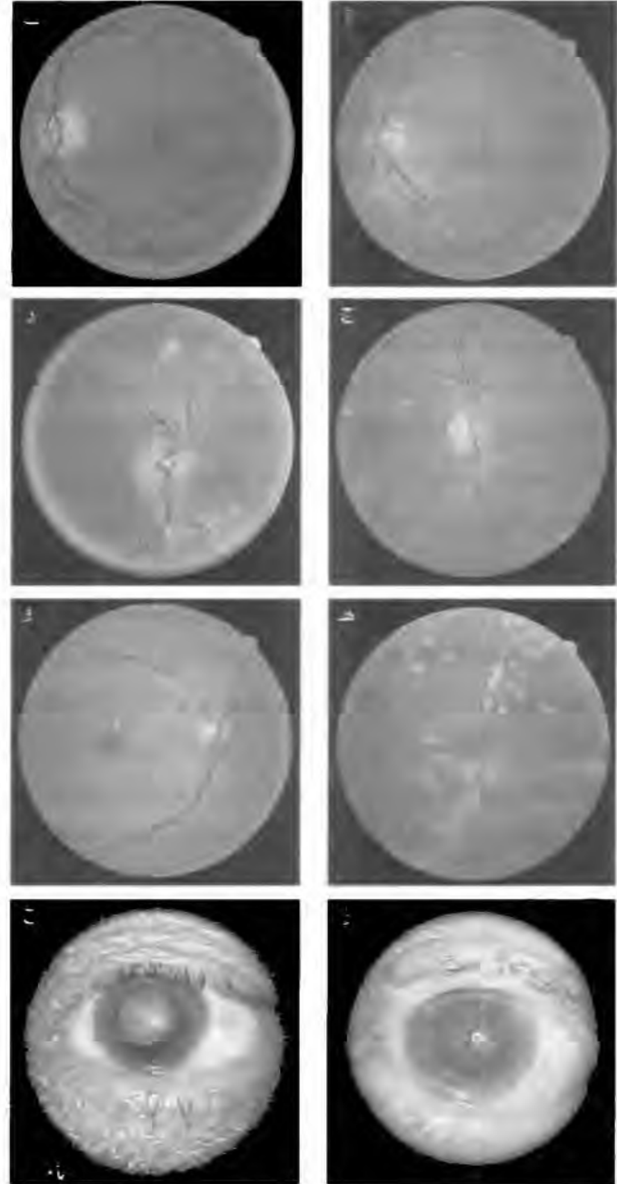
قد يلجأ إلى جراحة الشبكية والخلط الزجاجي في محاولة لإنقاذ ما تبقى من القدرة البصرية بعد حدوث نزف في الخلط الزجاجيّ، وفي علاج انفصال الشبكية في مراحل اعتلال الشبكية المتطورة.

ب- اعتلال الكلية السكري:

تتأثر الكلية بالسكري بثلاثة طرق:

● أذيةٌ كُبيبية.

● نقص تروية ناجم عن تضخم الشرينات الصادرة



(الشكل٣)

مظاهر مرض العين السكري:

أ- البقعة الصفراء الطبيعية وحليمة العصب البصري.

ب- نزوف نقطية وبقعية (اعتلال شبكية باكر).

ت- نضخات قاسية إضافة لاعتلال شبكية باكر.

ث- العديد من بقع القطن المتناثرة تشير إلى وجود اعتلال شبكية قبل تكاثري تستدعي إرسال المريض تلقائياً لاستشارة عينية.

ج- العديد من الأوعية الحديثة التشكل المشابهة لسعف النحل. وهي العلامة الوصفية لاعتلال الشبكة التكاثري، وهذه علامة اعتلال متقدم (تبدي هذه العين كذلك العديد من ندبات العلاج بالليزر في الجزء العلوي من الشبكية).

ح- نضجات تظهر على بعد مسافة تعادل قطر الحليمة من البقعة الصفراء. وهي علامة لاعتلال بقعة نضحي.

خ- سادين مركزي وقشري يمكن رؤيتهما عبر منظار قعر العين.

والواردة.

● خمج بوليٌّ صاعد.

الوبائيات: يظهر اعتلال الكلية الذي يسببه المرض السكري بعد ١٥-٢٥ عاماً من تشخيص السكري، ويصيب ٢٥-٣٥٪ من المرضى الذين شُخص لديهم المرض قبل سن الثلاثين. وهو السبب الأول للوفاة المبكرة لدى السكريين في سن الشباب. يصاب السكريون المسنون باعتلال الكلية كذلك، ولكنّ نسبة من يصاب منهم أقلّ مما في صغار السنّ.

سجّلت بعض المراكز تراجعاً في معدل الإصابة باعتلال الكلية السكري لدى مرضى النمط الأول. وقد يعكس هذا التطور النوعية الجيدة للعناية بالسكري في هذه المراكز أكثر من حدوث تغير في التطور الطبيعي للمرض نفسه. ولما أصبحت الإصابات بالنمط الثاني من السكري تبدو في سن أبكر من المعتاد، فقد أخذ معدل وقوع اعتلال الكلية بالازدياد في هذا النمط.

الإمراض: أولَ الاضطرابات الوظيفية لمرض الكلية السكري هو تضخم الكلية الذي يصاحبه زيادة في معدل الرشح الكُبَيْبيَ. ويظهر سريعاً بعد تشخيص السكري، وله علاقة بعدم ضبط السكر. وعندما تبدأ الكلية بالتأذي بسبب السكريَ تزيد سعة الشُّرين الوارد للكُبيبة على سعة الشُّرين الصادر: مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الرشح داخل الكُبيبَة، وبالتالي إلى أذية أكبر الشعريات الكُبيبة. ويسبب ارتفاع ضغط الرشح زيادة القوى الضاغطة محلياً، ويُعتقد أنَ هذا يسهم في تضخم الخلايا المسراقية، وفي زيادة إفراز المادة المسراقية خارج الخلويّة: مما يؤدي في النهاية إلى حدوث تصلب كُبيبي.

إنَ الأذية الأولية التي تصيب الكُبيبة هي تسمك الغشاء القاعدي. وتُسبّب بعض التغيرات المرافقة تهتك الصلات البروتينية المتشابكة التي تجعل من الغشاء مصفاةً فعّالةً عادة. ويحدث بالتالي تسريبٌ تدريجيَ للجزيئات الكبيرة (البروتين خاصة) في البول.

بيلة الألبومين: أول دليل على البيلة الألبومينية هو "بيلة الألبومين المجهرية" - كميات من الألبومين في البول صغيرة لدرجة لا يمكن تحريها باستخدام الغميسات العادية - تقاس بتقنية المقايسة المناعيّة الشعاعية، أو باستخدام غميسات خاصة. وهي مؤشرٌ يُنبئ ببدء اعتلال الكلية في النمط الأول، ومؤشرٌ لزيادة الخطر القلبي الوعائي في النمط الثاني من السكري.

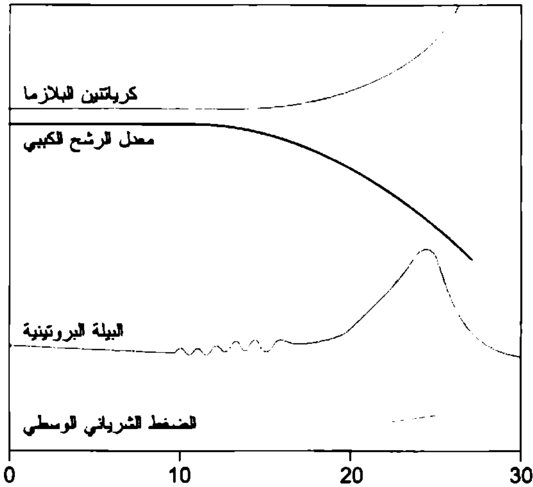
قد تتطور البيلة المجهرية بعد عدة سنوات إلى بيلة ألبومين متقطعة ثمَ دائمة. تظهر عندها على المجهر الضوئيَ تغيرات تصلب الكُبيبات، بنوعيه التصلب العقدي أو المنتشر.

يُعرف تصلب الكُبيبات العقدي بأذية "كيميل ستيل ويلسون". وفي المراحل المتقدمة من التصلب الكُبيي، تستبدل بالكُبيبة مادة زجاجية.

يكون كرياتينين البلازما طبيعياً في مرحلة البيلة البروتينية الدائمة، ولكنَ المريض لا تفصله عن المرض الكلويَ النهائيَ سوى ٥-١٠ سنوات. وقد تصبح البيلة البروتينية شديدةً لدرجة تُسبّب حدوث متلازمةٍ كُلائيةٍ عابرةٍ، تصاحبها وذماتٌ محيطيةٌ ونقص ألبومين البلازما.

يحدث لدى المصابين باعتلال الكلية السكريَ فقر دم سوي الكريات والصباغ مع زيادة سرعة التثفل. ويشيع حدوث ارتفاع الضغط الشرياني، الذي يسهم هو نفسه كذلك في زيادة الأذى بالكلية.

وارتفاع كرياتينين البلازما مظهرٌ متأخرٌ لاعتلال الكلية، ويتطور حتماً إلى القصور الكلويَ مع اختلاف سرعة هذا التطور إلى حدٍّ كبير بين الأشخاص (الشكل٤).



الشكل (٤) تمثيل بالمخططات للقصة الطبيعية لاعتلال الكلية.

يحدث البدء النمطي بعد ١٥ سنة من تشخيص السكري. تؤدي بيلة البروتين المتقطعة إلى بيلةٍ دائمة، وخلال الزمن يرتفع كرياتينين البلازما عندما يبدأ معدل الرشح الكُبيبيَ بالتراجع.

الأذيات بنقص التروية: قد تحدث الأذيات التي تصيب الشُّرينات، وتسبب تضخم الأوعية وإصابتها بالاستحالة الزجاجية في مرضى السكري. مظاهر نقص التروية تشابه المظاهر المشاهدة في ارتفاع الضغط الشرياني، وتسبب تغيراتٍ كلوية واضحة.

الأذيات الخمجية: الأخماج البولية أكثر شيوعاً لدى النساء المصابات بالسكري. وقد يحدث خمج بوليّ صاعدٌ بسبب الركودة البولية الناجمة عن إصابة المثانة باعتلال الأعصاب الذاتية، وهكذا قد يتكرر حدوث الخمج البولي في النسيج الكلويّ المتضرر.

وتبدي العينات التشريحية المرضية المأخوذة من الجثث في كثيرٍ من الأحيان تغيرات توحي بوجود خمج خلالي مزمن، ولكن نقص التروية قد يسبب حدوث تغيراتٍ مشابهة، وليس من المؤكد شيوع التهاب الكلية والحويضة لدى السكريين.

تسبب الأخماج البولية غير المعالجة لدى السكريين تموتاً حليمياً كلوياً، وقد تنقلع الحليمات الكلوية، وتنجرف مع البول، ولكن هذه المضاعفة نادرة الحدوث.

التشخيص: يجب تحري وجود البروتين في بول السكريّين على نحو متواترٍ منتظم. ويقوم العديد من مراكز السكري بتحري بيلة الألبومين المجهرية لدى المرضى صغار السنّ؛ لأنَّه من الثابت علمياً أنّ ضبط الغلوكوز الجيد أو علاج ارتفاع الضغط الشريانيّ دوائياً في هذه المرحلة يؤخر حدوث البيلة الألبومينية السريرية.

وحين وجود البروتين في البول على نحو مرضيٍّ، يجب وضع احتمال وجود أسبابٍ أخرى للبيلة البروتينية، ولكن حين نفي هذه الأسباب: يمكن اعتماد تشخيص اعتلال الكلية السكري. قد يتطور هذا الاعتلال مستقبلاً إلى مرضٍ كلويّ نهائيّ، مع العلم أنّ العلاج المبكر بخافضات الضغط قد يبطئ هذا التطور كثيراً.

يمكن الشك سريرياً بوجود سبب غير سكري لاعتلال الكلية بوجود قصةٍ سريريةٍ غير معتادة، وبغياب اعتلال الشبكية السكري (يكون موجوداً مع اعتلال الكلية عادةً، ولكنّ وجوده ليس حتمياً)، وكذلك بوجود أسطوانات كرياتٍ حمرٍ في البول. ويجب إجراء خزعة الكلية في مثل هذه الحالات، ولكنّ هذا الإجراء نادراً ما يُجرى أو يكون ضرورياً من الناحية العملية.

يجمع بول ٢٤ ساعة لتحديد كمية البروتين المفقود في البول. ويقاس كرياتينين البلازما بانتظام مع قياس معدل الرشح الكُببي.

تدبير اعتلال الكلية السكري: يشبه تدبير اعتلال الكلية السكري تدبير الاعتلال من أمراض كلوية مزمنة أخرى مع بعض الشروط الخاصة:

(١)- علاجٌ مكثفٌ لارتفاع الضغط الشرياني، والهدف هو الوصول إلى أرقام دون ١٣٠/٨٠ ملم زئبق، إذ تبيَن أنّ هذا الأمر يُبطئ تدهور القصور الكلوي إلى حدّ كبير.

الأدوية المختارة هي مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين ٢. ويجب استخدام هذه الأدوية كذلك للمرضى الذين لا يعانون ارتفاع ضغط شرياني إذا كانت لديهم بيلة ألبومين مجهرية دائمة. ويؤدي هذا العلاج إلى إنقاص بيلة الألبومين.

(٢)- يجب الابتعاد عن استخدام خافضات السكر الفموية التي تُطرح جزئياً عن طريق الكلية (مثلاً: الغليبنكلاميد والميتفورمين).

(٣)- تزداد استجابة الجسم للإنسولين، وقد يحتاج الأمر إلى إنقاص جرعات الإنسولين إلى حد كبير.

(٤)- يميل اعتلال الشبكية السكري إلى التطور بسرعة بوجود اعتلال الكلية؛ مما يجب معه التردد على العيادة العينية بزياراتٍ منتظمةٍ.

(٥)- علاج القصور الكلوي النهائي أصعب في السكريين، ذلك لأنهم يعانون مضاعفات أخرى كالعمى واعتلال الأعصاب الذاتية ومرض الشرايين المحيطية.

تميل التحويلات الشريانية الوريدية إلى التكلس بسرعة، ولذلك يفضل الديال الصفاقي المنزلي على الديال الدموي. وتكون نسبة فشل زرع الكلى أعلى مما هي لدى غير السكريين.

(٦)- يجرى أحياناً زرع المعثكلة مع زرع الكلية في الوقت نفسه. ومع أن استمرار فعالية المعثكلة المزروعة لمدةٍ طويلةٍ محدود بسبب حدوث تليّف الطعم؛ فإن زرع المعثكلة يُحرر المريض من حقن الإنسولين لمدة سنة أو أكثر.

ج- اعتلال الأعصاب السكري:

قد يخرب السكري الأنسجة العصبية المحيطية بعدة طرق. وتفترض النظرية الوعائية أن السبب الرئيس هو حدوث انسداد في الأوعية المغذية للعصب. ويبدو أن هذا هو الوضع في اعتلال الأعصاب الأحادي المعزول، ولكن الطبيعة المتناظرة المنتشرة للأشكال الشائعة من اعتلال الأعصاب توحي بوجود سبب استقلابي. فبما أن ارتفاع الغلوكوز يؤدي إلى زيادة تركيب السوربيتول والفركتوز في غمد شوان، فإنّ تراكم هذه السكريات قد يؤدي إلى اضطراب وظيفة العصب وتركيبه.

إنّ أبكر التغيرات الوظيفية في الأعصاب لدى السكريين هو نقص سرعة توصيل العصب؛ وأبكر التغيرات النسيجية هو زوال النخاعين القطعي بسبب أذية غمد شوان. ففي المراحل الأولية تبقى محاوير الأعصاب سليمة، مما يشير

إلى إمكانية الشفاء، ولكن يحدث في مراحل متقدمة تنكس محواري غير قابل للتراجع.

يمكن مشاهدة الأنواع المختلفة التالية من اعتلال الأعصاب:

- اعتلال أعصاب حسيّ عديدٌ متناظرٌ (محيطي).
- اعتلال أعصاب مؤلمٌ حادّ.
- اعتلال أعصاب وحيدة: أذيات الأعصاب القحفية، وأذيات الأعصاب المحيطية المعزولة.
- ضمورٌ عضليٌّ سكريٌّ (اعتلال عصب محرك غير متناظر).
- اعتلال الأعصاب المستقلة.

أ- اعتلال الأعصاب العديد المتناظر الحسي: لا يستطيع المريض غالباً في المراحل المبكرة التعرف إلى أعراض هذا الاعتلال. أما العلامات المبكرة فهي زوال الإحساس بالاهتزاز والإحساس بالألم (العميق قبل السطحي) والإحساس بالحرارة في الأقدام. وفي مراحل أكثر تقدماً يشكو المرضى من الشعور بأنهم يمشون على القطن. ويمكن أن يفقدوا توازنهم حين يغسلون وجوههم أو حين يمشون في الظلام، وذلك بسبب اضطراب استقبال الحس العميق. إصابة اليدين غير شائعة، ويجب البحث عن أسباب غير سكرية لاعتلال الأعصاب حين وجودها. ومضاعفات هذه المرحلة هي الرضوض التي لا يؤبه لها، والتي تبدأ بظهور نفاطات بعد ارتداء حذاء ذي قياس غير مناسب، أو حين استخدام أكياس الماء الحارة في الشتاء، وتؤدي بعد ذلك إلى حدوث التقرح.

عقابيل اعتلال الأعصاب: تسبب أذية الأعصاب المحركة للعضلات الصغيرة في الأقدام ضمور المسافات ما بين عظام مشط القدم. ويؤدي الشد غير المتوازن الذي تحدثه العضلات القابضة الطويلة إلى ظهور شكل مميز للقدم بارتفاع قوس القدم وتمخلب أصابعها: مما يؤدي إلى عدم توازن في توزع الضغط على القدم عند المشي، يؤدي إلى ظهور دشابز تحت رؤوس عظام المشط أو في أعلى الأصابع، وقرحات نافذة عصبية المنشأ.

ويحدث أحياناً اعتلال في مفصل الكاحل بسبب اعتلال الأعصاب يدعى معه مفصل شاركو. يمكن لليد أن تُصاب كذلك بضمور العضلات الصغيرة إضافة إلى تغيرات حسيّة، ولكن يجب تمييز هذه الأعراض والعلامات من تلك المشاهدة في متلازمة نفق الرسغ التي تزيد نسبة الإصابة بها في السكري، والتي يتطلب علاجها أحياناً عملاً جراحياً.

ب- اعتلال الأعصاب المؤلم: اعتلال الأعصاب المؤلم المنتشر أقل شيوعاً من الاعتلال السابق. ويصف المريض آلاماً حارقةً أو ناخزةً في القدمين ومقدمة الساقين والفخذين. هذه الآلام تشتد وصفياً في أثناء الليل، وقد يسبب ضغط أغطية الفراش ألماً غير محتمل. قد توجد هذه الآلام حين تشخيص السكري، أو تحدث تلقائياً بعد تحسن مفاجئ في ضبط السكري (مثلاً: عند البدء باستخدام الإنسولين)، وتتراجع الآلام تلقائياً بعد ٣-١٢ شهراً من ضبط الغلوكوز المستمر.

ويحدث لاحقاً نوعٌ آخر مزمنٌ من اعتلال الأعصاب المؤلم في أثناء تطور الداء السكري، قد يكون معنداً على كل أنواع العلاج. إنّ التقييم العصبيّ صعبٌ: لأنّ المريض يعاني زيادة حس الألم، فضمور العضلات ليس مظهراً مميزاً له، وقد تكون العلامات العصبية الفعلية ضئيلة.

يتضمن التدبير بداية استبعاد وجود أسباب غير سكرية لاعتلال الأعصاب. إنّ شرح الوضع للمريض وطمأنته بأن اعتلال الأعصاب سيتحسن على الأغلب خلال أشهر من ضبط السكر قد يكون كل ما يلزم في البداية. تخفف كل من الأدوية التالية الإحساس بألم الأعصاب: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، غابابنتين gabapentin، وبريغابالين pregabalin، دولكسيتين duloxetine، وميكسيليتين mexiletine، وفالبرويت والكاربامازيبين carbamazepine valproate، ولكن هذا التحسن لا يُرضي المريض غالباً. يفيد تحريض العصب بعض المرضى. وتساعد الكريمات المحتوية على كابسايسين capsaicin في تسكين الألم حين استخدامها موضعياً. وذكرت بعض التقارير أن الوخز بالإبر قد أفاد في علاج بعض الحالات.

ج- التهاب العصب الوحيد المتعدد: قد يصاب أي عصب في الجسم بالتهاب العصب الوحيد: وتكون البداية عادة مفاجئة وأحياناً مؤلمة. وقد يحدث اعتلال جذرٍ عصبي (إصابة جذر عصب شوكي).

وإصابة الأعصاب المحركة للعين المعزولة شائعة في المصابين بالسكري، وأكثر ما يُصاب العصبان الثالث والسادس. والعلامة المميزة لأذية العصب الثالث السكرية هي بقاء منعكسات الحدقة سليمة: ذلك لأن الألياف العصبية المحركة للحدقة لا تتأثر. إن التحسن الكامل التلقائي هو القاعدة في أغلب حالات التهاب العصب الوحيد خلال ٣-٦ أشهر.

د- الضمور العضلي السكري: تُشاهد هذه الحالة عند المرضى الذكور الأكبر سناً والمصابين بالسكري. تتظاهر بضمور العضلات مُربعة الرؤوس وأحياناً عضلات الكتف

ضموراً مؤلماً غير متناظر. قد يكون الضمور العضلي شديداً، ويصبح منعكس الركبة غائباً أو ضعيفاً جداً. تكون المنطقة المصابة مؤلمة جداً، وقد تصبح علامة بابنسكي إيجابية أحياناً، ويبدو بالبزل القطني ارتفاع بروتين السائل الدماغيّ الشوكي. يرافق الضمور العضلي فتراتٍ من عدم ضبط الغلوكوز، أو ظهور السكري. يتراجع الضمور العضلي غالباً مع الوقت بالسيطرة الجيدة على السكري من الناحية الاستقلابية.

هـ- اعتلال الأعصاب المستقلة: قد تكشف الاستقصاءات والفحوص في العديد من المرضى عن اضطراباتٍ عصبيةٍ مستقلة صامتة، ولكن اعتلال الأعصاب الذاتية العرضي نادر الحدوث.

يصيب الاعتلال كلاً من الجهازين الودي ونظير الودي، وقد يسبب حدوث هبوط ضغط انتصابيّ يؤدي إلى إعاقة المريض.

جهاز القلب والدوران: تسبب إصابة العصب المبهم حدوث تسرع نظم القلب في أثناء الراحة، وزوال عدم الانتظام الجيبي. وفي مراحل لاحقةٍ يزول التعصيب الذاتي عن القلب (يصبح كالقلب المزروع) بسبب تلف الأعصاب الذاتية المعصّبة له. وتزول المنعكسات القلبية الوعائية مثل مناورة فالسالفا. ويصاب المرضى بهبوط ضغط في وضعية الوقوف (هبوط ضغط انتصابي) بسبب زوال التوتر الوديّ عن الشرينات المحيطية.

قد تُشاهد أحياناً قدمٌ دافئة مع نبضٍ قوي ناجمة عن الإصابة باعتلال الأعصاب العديد؛ وذلك نتيجة لتوسع أوعيةٍ محيطيّ.

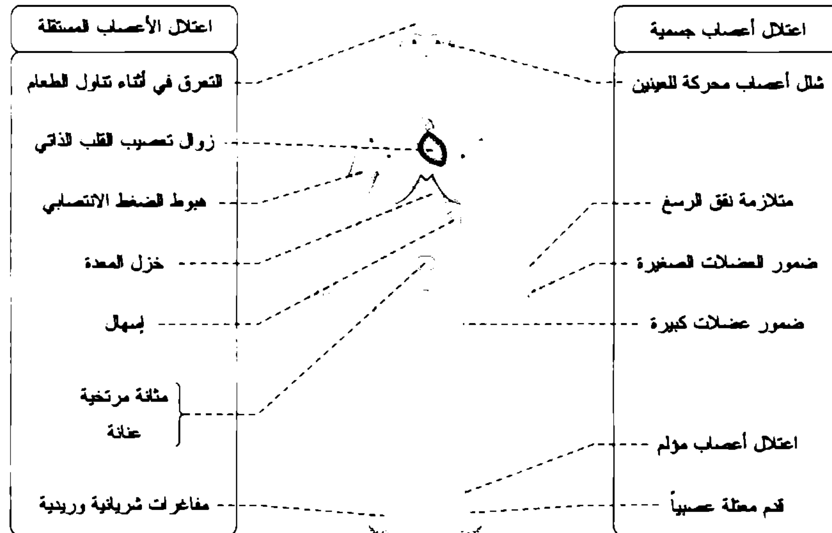
الجهاز الهضمي: تسبب أذية العصب المبهم حدوث خزل معدي لاعرضي عادة، ولكنها قد تؤدي أحياناً إلى قياء معند. قد أبدت الأجهزة القابلة للزرع - التي تحرض إفراغ المعدة - واستخدام حقن الذيفان الوشيقي في منطقة البواب - لإصابة المصرة بشلل جزئي - فعاليتها في علاج مثل هذه الحالات المعندة على العلاج.

يحدث إسهالٌ من منشأ عصبيّ ذاتي، ولا سيما في الليل يرافقه زحير وعدم التحكم بالبراز. وقد يحدث الإسهال والإسهال الدهني بسبب تكاثر الجراثيم في الأمعاء الدقيقة تكاثراً كبيراً، وتعالج هذه الحالات باستخدام التتراسيكلين.

إصابة المثانة: يؤدي زوال المقوية والإفراغ غير الكامل والركودة (التي تعرض للخمج) في نهاية الأمر إلى مثانة مرتخية متمددة وغير مؤلمة. تعالج هذه الحالة بالقثطرة البولية من وقتٍ لآخر، وحين الفشل توضع القثطرة البولية الدائمة، وتعطى الصادات وقائياً للمرضى المعرضين لأخماج ناكسة.

اضطراب وظيفة الانتصاب في الذكور: هذه المضاعفة شائعة في السكري. وأول مظاهرها انتصاب القضيب غير الكامل الذي قد يتطور مع الزمن لفشل الانتصاب فشلاً كاملاً؛ وقد يحدث لدى السكريين المصابين باعتلال الأعصاب المستقلة قذف راجع.

لضعف الانتصاب في السكري أسباب عديدة، منها: القلق والاكتئاب والمبالغة في تناول الكحول والأدوية (مثل مدرات الثيازايد وحاصرات بيتا)، وقصور الأقناد الأولي والثانوي،



الشكل (٥)

وقصور الدرق، وعدم كفاية التروية الدموية بسبب إصابة شرايين القضيب بالعصيدة. ويجب أن تركز القصة السريرية والفحص السريري على استبعاد هذه الأسباب.

تؤخذ عينة دم لقياس: FSH وLH، والبرولاكتين، والتستوستيرون ووظائف الدرق. ويجب أن يتضمن العلاج نصح الزوجين ودعمهما النفسي.

وتستخدم للعلاج - في المرضى الذين لا يتناولون مركّبات النيترات - مثبطات النمط الخامس من إنزيم فوسفودي إستراز phosphodiesterase (sildenafil, tadalafil, vardenafil) type 5، التي تزيد أثر أكسيد الآزوت في العضلات الملس، وتزيد من جريان الدم في القضيب، ويستفيد من هذا العلاج ثلثا المرضى. وهناك بدائل تستعمل للذين لم يستجيبوا للعلاج بالأدوية السابقة، والذين تزعجهم آثارها الجانبية (الصداع واضطراب الرؤية في اليوم التالي)، والذين تعدّ لديهم مضاد استطباب، هي:

- أبومورفين ٢-٣ ملغ تحت اللسان قبل الجماع بعشرين دقيقة.
- ألبروستاديل alprostadil (مركّب البروستاغلاندين E1) ويعطى على شكل حبيبة صغيرة تُدخل إلى الإحليل باستخدام جهاز خاص (١٢٥ ميكرو غرام بداية، وتُزاد تدريجياً لجرعة قصوى تقدر بـ ٥٠٠ ميكرو غرام). إذا كانت الزوج حاملاً يجب استخدام مانع حمل على شكل حاجز يمنع البروستاغلاندين من الوصول إلى الجنين.
- استخدام حقن الألبوستاديل في الجيوب الكهفية للقضيب (٢,٥ ميكرو غرام بداية ويمكن زيادتها لـ ٤٠ ميكروغرام جرعة قصوى). تتضمن الآثار الجانبية القساح priapism الذي يتطلب علاجاً إسعافياً إذا استمر الانتصاب أكثر من ثلاث ساعات.
- الأجهزة المفرغة للهواء: أجهزة تعتمد مبدأ خلق ضغط سلبي ضمن أسطوانة يوضع فيها القضيب، فتساعد على النعوظ.

جـ- القدم السكرية:

يصاب ١٠-١٥٪ من السكريين بقرحات قدم في مرحلة من مراحل حياتهم. ومشاكل القدم السكرية مسؤولة عن ٥٠٪ تقريباً من قبول السكريين في المستشفيات. يمكن الوقاية من العديد من حالات بتر الأطراف وتأخيرها بتوعية المرضى، والعناية الطبية الفضلى. تتضافر عدة عوامل في إحداث هذه الآفة كنقص التروية والخمج واعتلال الأعصاب، وتسبب تموت الأنسجة. ومع أن كل هذه العوامل قد يجتمع بعضها مع بعض، ولكن يمكن التمييز بين القدم التي تعاني نقص التروية والقدم التي تعاني اعتلال أعصاب سكري.

في ريف الهند تعود قرحات القدم الشائعة إلى أسباب خمجية وعصبية أكثر من عودتها إلى أسباب وعائية.

تدبير القدم السكرية: يمكن تفادي العديد من مشاكل القدم السكرية، لذلك يجب أن يتعلم السكريون مبادئ العناية بالقدم. أما المرضى المسنون فيجب أن يزوروا بانتظام اختصاصي القدم، ويجب ألا يقلموا أظفارهم بأنفسهم. هدف العلاج حين حدوث أذية نسيجية على شكل قرحة أو

	نقص التروية	اعتلال الأعصاب
الأعراض	عرج متقطع ألم في أثناء الراحة احمرار١٤	عادة غير مؤلمة١٥ أحياناً مؤلمة قوس قدم عالي٥
التأمل	اضطرابات اغتذائية	تمخلب الأصابع لا توجد اضطرابات اغتذائية
الجس	القدم باردة لا يوجد نبض محيطي	القدم دافئة نبض محيطي طبيعي
القرحة	مؤلمة تتوضع على العقب والأصابع	غير مؤلمة تتوضع على راحة القدم

الجدول (٣) المظاهر التي تميز القدم السكرية ناقصة التروية من القدم المصابة باعتلال الأعصاب

موات هو المحافظة على النسيج الحي.

إن التهديدات الأربعة الرئيسة للجلد والأنسجة تحت الجلد هي:

(١)- **الخمج:** وقد يحدث بسرعة حين وجود قدم سكرية.

واستخدام الصادات الباكر مهم، ويجب تحديد الصادات بحسب نتائج الزرع الجرثومي. قد تكون الجراثيم التي تنمو من الزرع المأخوذ من سطح الجلد غير تلك التي تسبب الخمج في النسج العميقة. يجب تفجير تجمعات القيح. واستئصال العظم المصاب بالخمج حين حدوث ذات عظم ونقي لم تستجب للعلاج بالصادات. ويجب تكرار تصوير القدم بالأشعة السينية لمتابعة تطور الحالة.

(٢)- **نقص التروية (الإقفار):** يُقيَّم جريان الدم في القدم سريرياً وباستخدام التصوير بالأمواج الصوتية والدوبلر. ويمكن إجراء تصوير الشرايين الفخذية الظليل لتحديد أماكن الانسداد التي يمكن علاجها بالمجازات الجراحية أو تصنيع (رأب) الأوعية. وعدد الذين يستفيدون من هذه الإجراءات قليلٌ نسبياً، ويجب في النهاية الموازنة بين أخطار التدخل الجراحي (تدهور الوضع والاضطرار للبتر) وفوائده.

(٣)- **الضغط الزائد:** يجب ألا تخضع المنطقة المتقرحة لضغط وزن الجسم. وقد تستدعي إراحة الطرف المصاب استخدام أحذية خاصة عميقة وضبانات لتحويل الضغط عن الأماكن المصابة.

بعد الاندمال يجب استخدام أحذية وضبانات خاصة على الغالب: وذلك بهدف حماية القدم، ولمنع زيادة الضغط من إلحاق الأذى ثانية بالمناطق التي ترممت. وقد يكون ضرورياً في القدم المصابة باعتلال الأعصاب إجراء تنضير جراحي دقيق يقوم به جراح القدم، وذلك لمنع الدشابز من تشويه اندمال الجرح الموضعي، ومنعها من إيذاء الجلد الطبيعي المجاور بزيادة الضغط عليه.

(٤)- **العناية الموضعية بالجرح:** تستخدم الضمادات لامتصاص النتحات أو إزالتها، وإبقاء الجرح رطباً، ولحماية الجرح من التجرثم، ويجب أن تكون هذه الضمادات سهلة التغيير. وقد يكون للضمادات الحديثة المحتوية على عوامل نمو ومركّبات أخرى فعالة بيولوجياً شأن في المستقبل، وما زالت الآن في حيز التقييم.

ومن الضروري وجود علاقة جيدة وتنسيق بين الطبيب واختصاصيَ القدم والجرّاح لكي يكون المكث في المستشفى مفيداً وفعّالاً. وحين وجود قصور شرياني غير قابل للعلاج: يُفضّل غالباً اللجوء إلى بترٍ واسعٍ مبكرٍ عوضاً عن إخضاع المريض لتداخلات عديدة متعبة وغير مفيدة.

هـ- الأخماج:

لا يوجد دليل على أن السكريين المضبوط فيهم السكري جيداً أكثر عرضة من الناس العاديين للأخماج. ولكن السكري غير المضبوط يؤهب السكريين لزيادة حدوث الأخماج التالية:

(١)- **في الجلد:** أخماج بالمكورات العنقودية (حبوب أو خراجات أو جُمرة)، التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات.

(٢)- **في الجهاز الهضمي:** التهاب حوالي السنّ المزمن، خراجاتٌ شرجيةٌ وخراجاتٌ وركيةٌ شرجيةٌ (حين يكون ضبط السكري سيئاً جداً).

(٣)- **في الجهاز البولي:** أخماج المسالك البولية (النساء)، والتهاب حويضة وكلية، وخراجاتٌ حول الكلية.

(٤)- **في الرئتين:** ذات رئة بالمكورات العنقودية والرئوية، ذات رئة بالجراثيم سلبية الغرام، التدرن.

إن واحداً من الأسباب التي يؤدي فيها عدم ضبط السكري إلى زيادة الأخماج هو تعطل وظيفة الانجذاب الكيميائي chemotaxis وبلعمة الكريات البيض عديدة النوى: وذلك لأنّ توليد جزيئات الأكسجين الفعّال يتعطل بوجود تراكيز

مبادئ العناية بالقدم السكرية:
- راقب القدم يومياً. - راجع الطبيب لدى ملاحظتك وجود أيّ أذية. - تأكد من خلوّ الأحذية من أي أجسامٍ حادةٍ مؤذيةٍ أو أماكن حادة من الداخل والخارج قبل انتعالها. - استخدم أحذيةً مزودةً برباطٍ عالٍ يترك فسحة كافية لأصابع القدم ويريحها. - أبعد القدمين عن مصادر الحرارة (الرمل الحار، أكياس الماء الساخن، مشعات التدفئة، النار). - تأكد من حرارة مغطس الحمام قبل الولوج فيه.
الجدول (٤)

غلوكوز عالية في البلازما.

وبالعكس يسبب الخمج فقدان السيطرة على السكري، وهو سببٌ شائعٌ لحدوث الحماض الكيتوني.

يحتاج المرضى المعالجون بالإنسولين لزيادة جرعاتهم بنسبة ٢٥٪ حين يتعرضون للأخماج، وقد يحتاج المرضى غير المعالجين بالإنسولين إلى استخدامه طوال فترة الخمج. ويجب أن يطلب من المرضى عدم إيقاف جرعات الإنسولين أبداً، حتى لو كانوا يعانون غثياناً أو قياء؛ ويجب عليهم في هذه الحالة مراقبة غلوكوز الدم بانتظام واستشارة الطبيب عاجلاً لمعرفة ما عليهم فعله حتى تتمّ السيطرة على الوضع.

يجب كذلك تلقيح السكريين بلقاح المكورات الرئوية، وإعطاؤهم لقاح الإنفلونزا مرة سنوياً.

و- الجلد والمفاصل:

انكماش أوتار العضلات في اليدين مضاعفة شائعةٌ لسكري الطفولة. ويمكن إظهار العلامة السريرية للانكماش بأن يطلب من المريض أن يطبق راحتي كفيه إحداهما على الأخرى، فيلاحظ أن المفاصل المشطية الأصبعية والمفاصل بين السلاميات لا تتطابق. يلاحظ في هذه الحالة وجود جلد سميك شمعي القوام على ظهر الأصابع. هذه المظاهر قد تعود إلى اتحاد الغليكوزيل glycosyl بالغراء. ويُشار إلى هذه الحالة على أنها اعتلال مفاصل اليد.

يشاهد في النمط الأول من السكري كذلك ترقق عظم في نهايات الأطراف، ولكنّه نادراً ما يؤدي إلى عقابيل سريرية.

ملاحظات على حالات خاصة في السكري:

١- الجراحة:

يقلل الضبط المرن للسكري أخطار الخمج، ويعوض التقويض catabolism الناجم عن التخدير والجراحة. والإجراءات في المرضى المعالجين بالإنسولين بسيطة:

أ- يجب إيقاف الإنسولين متوسط المفعول أو مديد المفعول في اليوم السابق للجراحة، وتعويضه بالإنسولين قصير المفعول.

ب- يجب أن يكون المرضى السكريون أول من تبدأ بهم قائمة العمليات صباحاً.

ج- يعطى المريض في أثناء الجراحة محلولاً وريدياً غلوكوزياً محتوياً على الإنسولين والبوتاسيوم. ويمكن للإنسولين أن يوضع في المحلول السكري أو أن يُحقن منفصلاً بمساعدة مضخة أو حاقن كهربائي.

يحضر المحلول المعياري بإضافة ١٦ وحدة إنسولين قصير المفعول و١٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم إلى ٥٠٠ مل محلول سكري تركيزه ١٠٪، ويُسرب بمعدل ١٠٠مل/الساعة.

د- بعد الجراحة يستمر استخدام التسريب الوريدي حتى يبدأ المريض بتناول الطعام. يجب إعطاء السوائل الأخرى التي يُحتاج إليها في أثناء العمل الجراحي وبعده عبر قثطرة وريدية منفصلة، ويجب عدم إيقاف تسريب المزيج الغلوكوزي مع الإنسولين والبوتاسيوم. يُقاس الغلوكوز كل ٢-٤ ساعات، ويراقب تركيز البوتاسيوم كذلك. يجب تعديل كميات الإنسولين والبوتاسيوم في كيس التسريب الوريديّ زيادة أو نقصاً بحسب نتائج تركيز الغلوكوز والبوتاسيوم.

يستخدم التدبير نفسه في الحالات الإسعافية، مع الاستثناء المتعلق باستخدام تسريب الإنسولين، وذلك لخفض الغلوكوز إلى قيم مقبولة قبل الجراحة.

يجب أن يُوقف المرضى غير المعالجين بالإنسولين أدويتهم قبل الجراحة بيومين. أما المرضى المصابون بارتفاع الغلوكوز الصيامي المعتدل (أقل من ١٤٠ ملغ/دل) فيعاملون وكأنّهم غير سكريين. وأما الذين لديهم غلوكوز صيامي فوق هذا التركيز فيعالجون بالإنسولين قصير المفعول قبل الجراحة، ثم بتسريب الغلوكوز والإنسولين والبوتاسيوم في أثناء العمل الجراحي وبعده كما في الذين يعالجون بالإنسولين.

٢- السكري والحمل:

يتطلب وجود السكري مع الحمل ضبطاً استقلابياً شديداً وعناية طبية نسائية دقيقة.

أ- الضبط الاستقلابي للسكري في أثناء الحمل: يجب أن تقوم المريضة بإجراء عدة قياسات يومية منزلية للغلوكوز قبل الوجبات وبعدها بساعتين وعلى الريق. تنخفض العتبة الكلوية للغلوكوز خلال الحمل، ولذلك فإن فحص السكر في البول قليل الأهمية أو لا أهمية له. تزيد الحاجة اليومية للإنسولين بالتدريج، ويجب استخدام نظم إنسولين علاجية مكثفة. وهدف العلاج هو إبقاء قيم الغلوكوز والفركتوزأمين أو الهيموغلوبين الغلوكوزي (HbA1C) أقرب ما يكون من القيم الطبيعية وبحسب تحمل المريضة لهذا الضبط. لا تستخدم خافضات السكر الفموية في أثناء الحمل.

ب- التدبير العام: تُشاهد المريضة بفاصل أسبوعين أو أقل في العيادة، ويتابعها كلٌ من اختصاصي السكري واختصاصي التوليد بآنٍ معاً. وإذا سنحت الظروف فالهدف هو متابعة المريضة في العيادات الخارجية دون حاجة إلى قبولها في المستشفى، وتوليدها ولادة طبيعية عن طريق المهبل في نهاية حملها الطبيعي.

قد يزداد اعتلال الشبكية واعتلال الكلية سوءاً خلال

الحمل. يجب إجراء صورة رقمية لقعر العين وتحري البيلة البروتينية حين تشخيص الحمل وبعد ٢٨ أسبوعاً وقبل الولادة.

جـ- المشاكل الولادية المرافقة للسكري: قد يؤدي السكري سيئ الضبط إلى وفاة الجنين، ومشاكل آلية في عبور الجنين قناة الولادة بسبب كبر حجمه، إضافة إلى الاستسقاء الأمنيوسي ومقدمة الإرجاج.

يُسبِّب الحماض السكريّ الكيتوني في أثناء الحمل وفاة الجنين في ٥٠٪ من الحالات، أما هبوط السكر لدى الأم فيكون عادةً محتملاً.

د- مشاكل جنينية: يؤدي السكريّ في الحامل إن لم يكن مضبوطاً إلى زيادة حجم الجنين. ويكون الوليد من أمٍّ سكريةٍ أكثر عرضة لحدوث داء الغشاء الهياليني hyaline membrane disease من الوليد من أمٍ طبيعيةٍ في درجة التطور الجنيني نفسها.

قد يصاب الوليد من أم سكرية بهبوط السكر. والسبب هو: إن الغلوكوز الوالديّ يعبر المشيمة، أما الإنسولين فلا يعبرها؛ وتقوم جزر لانغرهانز الجنينية بزيادة إفراز الإنسولين لمعاوضة ارتفاع الغلوكوز الوالدي، ويحدث هبوط السكر في الوليد بسبب فرط المعاوضة المعثكلية بعد قطع الحبل السري.

هذه المضاعفات سببها ارتفاع السكر في الثلث الثالث من الحمل. ويؤدي عدم ضبط السكري في وقت الإلقاح إلى زيادة خطر الإصابة بتشوهات خلقية. لذلك يجب حين التخطيط للحمل ضبط السكري ضبطاً مثالياً قبل حدوثه.

هـ- السكري الحملي: تشير هذه الحالة إلى حدوث عدم تحمل للغلوكوز في أثناء الحمل وتراجعه بعد الولادة. لا ترافق السكري الحملي أعراض عادة. والنساء المعرضات أكثر من غيرهن للإصابة بالسكري الحملي هنّ: اللواتي أُصبن به خلال حملٍ سابق، والأكبر سناً، واللواتي يعانين البدانة، واللواتي ولدن أطفالاً زائدي الوزن، وبعض النساء من مجموعات عرقية خاصة. ولكن هناك كثير من حالات السكري الحملي التي لا تنتمي إلى أي من الفئات المذكورة آنفاً. ولهذا السبب يدعو بعضهم لتقصي السكري الحملي في كل النساء الحوامل، وذلك بقياس الغلوكوز العشوائي في كل ثلث من الحمل وباستخدام اختبار تحمل الغلوكوز إذا كان تركيز الغلوكوز العشوائي ٧ ميلي مول/لتر (١٢٦ ملغ/دل) أو أكثر.

لم يتفق على مستوى غلوكوز الدم الذي يسبب أذية للجنين، ولذلك لم يتفق كذلك على القيمة الحدية للغلوكوز المستخدمة للاستقصاء والتدخل العلاجي.

يعالج السكري الحملي بداية بالحمية، ولكن معظم المريضات يجب إعطاؤهن الإنسولين في أثناء الحمل. لا يعبر الإنسولين المشيمة في حين يعبرها العديد من خافضات السكر الفموية، ولكنها لا تستخدم لاحتمال وجود خطر على الجنين بتعرضه لها.

تصاحب السكري الحملي كل المشاكل الولادية المتعلقة بحديثي الولادة المذكورة آنفاً مع السكري السابق للحمل، باستثناء عدم وجود زيادة في التشوهات الخلقية. ويعدّ السكري الحملي نذيراً لحدوث السكري من النمط الثاني لاحقاً في أثناء الحياة.

ليس كل سكري يشاهد في أثناء الحمل هو سكرياً حملياً. إذ قد يحدث في الحمل السكري من النمط الأول الوصفي. والتشخيص السريع ضروريٌّ لمنع حدوث الحماض الكيتوني. ويجب قبول المريضة في المستشفى إذا كانت لديها أعراض سكري واضحة، أو حين وجود أجسام كيتونية في البول، أو إذا كان تركيز الغلوكوز عالياً.

٣- السكري غير المستقر:

يستخدم هذا التعريف لوصف المرضى الذين يصابون بحماض كيتوني أو بغيبوبة نقص سكر متكررين أو بالحالتين معاً. إنّ القسم الأكبر من هؤلاء هم الذين يحدث لديهم هبوط سكر شديدٌ ناكسٌ.

أ- هبوط السكر المتكرر: يصيب هبوط السكر المتكرر ١-٣٪ من المرضى المعتمدين على الإنسولين. غالبهم سكريون لأكثر من ١٠ سنوات. ففي هذه المرحلة من السكري يكون إفراز الإنسولين ضئيلاً في معظم المرضى. أما خلايا ألفا في جزر لانغرهانز فما تزال موجودة بأعداد طبيعية، ولكنّ ارتكاس الغلوكاغون على هبوط السكر غائب تقريباً. وهكذا يتعرض المرضى الذين مرّ على إصابتهم بالسكري عدة سنوات لزيادة إنسولين متفاوتة بسبب عدم انتظام امتصاص الإنسولين من أمكنة الحقن تحت الجلد؛ ولديهم نقصٌ في واحدة من أهم آليات الجسم الهرمونية لحمايته من هبوط السكر. في مثل هذا الوضع يصبح إفراز الأدرينالين حيوياً، ولكنّه قد يكون غير طبيعيّ كذلك بعد مرور سنوات على السكري. ويُعزى نقص إفراز الأدرينالين للإصابة باعتلال الأعصاب المستقلة. ولكنه على الأغلب ليس السبب الوحيد: فآلية المعاوضة المركزية لنوبات هبوط السكر المتكررة قد تكون عاملاً آخر لنقص إفراز الأدرينالين.

العوامل التالية قد تؤهب كذلك لحدوث هبوط سكر متكرر:

(١)- زيادة جرعات الإنسولين: إن حدوث هبوط الغلوكوز المتكرر يخفض تركيز الغلوكوز الذي تظهر معه أعراض انخفاض السكر. وتعود أعراض هبوط السكر للظهور عندما يتحسن ضبط الغلوكوز.

(٢)- انخفاض عتبة الكلية للغلوكوز وعدم تشخيصها: قد تؤدي محاولة جعل البول خالياً من الغلوكوز إلى هبوط السكر.

(٣)- المبالغة في زيادة جرعات الإنسولين: إن واحداً من الأخطاء الشائعة زيادة جرعة الإنسولين في حين يحتاج المريض إلى زيادة عدد حقن الإنسولين للتغلب على مشكلة توقيت الحقن والوجبات.

(٤)- أسباب غدية: وتشمل قصور النخامى وقصور الكظر وزيادة الاستجابة للإنسولين قبل الطمث.

(٥)- أسباب هضمية: وتشمل قصور إفراز المعثكلة الخارجي وخزل المعدة الناجم عن اعتلال الأعصاب السكري.

(٦)- القصور الكلوي المزمن: بسبب انخفاض تصفية الإنسولين.

(٧)- أسباب متعلقة بالمريض: انخفاض القدرات الذهنية للمريض أو عدم تعاونه، أو التلاعب بالعلاج.

ب- الحماض الكيتوني الناكس: يحدث هذا الحماض عند اليافعين والشباب، ولاسيما البنات. قد يحدث انكسار المعاوضة الاستقلابية بسرعة. والسبب الأول لهذه الحالة هو اجتماع إيقاف الإنسولين مع تناول كميات كبيرة من الطعام والسكريات على نحو فوضوي، سواء أكان هذا التصرف مقصوداً أم غير مقصود. وغالباً ما تحدث هذه الحالة في فترات عدم الاستقرار والمشاكل النفسية، ولا سيما اضطرابات الأكل (النُهام - القهم العصبي). ويجب الانتباه لتقصي وجود هذه الأمور بحذر واهتمام. وليس من المستغرب في مرضٍ يقضي المصاب به وقتاً كبيراً في التفكير في الغذاء ومحاولة ضبطه أن ترى في ٣٠٪ من النساء السكريات بعض مظاهر اضطرابات الأكل في وقت من الأوقات.

اما الأسباب الأخرى للحماض الكيتوني الناكس فهي:

● **علاجية:** مثلاً: إن نظام حقنة الإنسولين الوحيدة في اليوم قد يسبب حدوث هبوط السكر في فترة بعد الظهر أو المساء، وارتفاع السكر قبل الفطور صباحاً بسبب عوز الإنسولين.

● **وجود مرض عارض:** الخمج غير المشتبه به بما في ذلك خمج المسالك البولية أو التدرن قد يكون سبباً لحدوث حماض كيتوني، وقد يتظاهر فرط نشاط الغدة الدرقية بعدم ثباتٍ وتأرجحٍ في قيم الغلوكوز لدى السكريين.

نقص سكر الدم

نجاة صنيج

إذا عُلمت أهمية المحافظة الدائمة على تركيز غلوكوز البلازما فليس من المستغرب أن تكون الآليات الفيزيولوجية التي تمنع حدوث نقص سكر الدم أو تصحيحه بسرعة متطورة ودقيقة. وفعلاً هذه الآليات فعالة جداً إلى حدٍ أن نقص سكر الدم حادث سريري غير شائع ماعدا نقص سكر الدم التالي للمعالجة بالإنسولين أو السلفونيل يوريا أو في الكحوليين.

عوامل تنظيم الغلوكوز:

العوامل الهرمونية:

تعد الهرمونات أهم العوامل المنظمة للغلوكوز. ويعد الغلوكوز - ولاسيما تركيز الغلوكوز البلازمي- أكثر العوامل المنظمة لإفراز تلك الهرمونات وهي الإنسولين insulin والغلوكاغون والإبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول.

يثبط الإنسولين (الهرمون المسيطر المخفض لسكر الدم) إنتاج الغلوكوز داخلي المنشأ، وينبه استخدام الغلوكوز من قبل النسج الحساسة للإنسولين، وبالتالي يخفض التراكيز البلازمية من الغلوكوز.

يُنظَّم معدل إفراز الإنسولين بعدد من العوامل، ويُعد الغلوكوز أكثر تلك العوامل أهمية؛ إذ إن لنقص تركيز الغلوكوز في البلازما تأثيراً مثبطاً فورياً في إفراز الإنسولين، مما يحد من هبوط مستوى غلوكوز البلازما هبوطاً إضافياً. يعد الإنسولين هرموناً حرجاً، فعوزه الشديد وزيادته قد يكونان مميتين، لكنه على أي حال ليس الهرمون المنظم الوحيد للغلوكوز.

وهناك **هرمونات أخرى رافعة للغلوكوز** تشترك في التنظيم **وهي:** الغلوكاغون والإبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول. واستجابةً لهبوط مستويات الغلوكوز البلازمية يُفرز الغلوكاغون من خلايا ألفا المعثكلية إلى الدوران البابي الكبدي، ويُعتقد أنه يعمل حصرياً في الكبد في الشروط الفيزيولوجية. فهو يُفعِّل تحلل الغليكوجين واستحداث السكر، ويزيد الإنتاج الكبدي من الغلوكوز خلال دقائق.

ويفرز الإبينفرين من الخلايا أليفة الكروم (الكرومافين) في لب الكظر استجابة لهبوط مستويات غلوكوز البلازما، وهو ينبه كلاً من الإنتاج الكبدي والكلوي من الغلوكوز ويحد من استخدامه.

وتحدُّ الارتفاعات طويلة الأمد لكلٍ من هرمون النمو والكورتيزول من استخدام الغلوكوز وتنبه إنتاجه. يكون لهرمون النمو في البداية تأثير خافض لسكر الدم شبيه بالإنسولين، ولا يظهر تأثيره الرافع لسكر الدم إلا بعد ساعات عديدة. وكذلك يسبب الكورتيزول زيادة في مستوى غلوكوز البلازما بعد نحو ٢-٣ ساعات.

عتبة غلوكوز الدم فيما يتعلق باستجابات نقص سكر الدم:

يُحدث هبوط تراكيز الغلوكوز البلازمية سلسلة نمطية من الاستجابات. ويُظهر الجدول رقم (١) عتبات سكر الدم الوريدي الشعري arterialized venous (لا الوريدي)، والاستجابات الفيزيولوجية لنقص تراكيز الغلوكوز البلازمية.

جدير بالذكر أن عتبات غلوكوز الدم ديناميكية وليست سكونية، بمعنى أنها تنحرف نحو مستويات غلوكوز بلازمية أعلى في مرضى داء السكري غير المضبوط الذين يظهرون أعراض نقص سكر الدم بتراكيز غلوكوز أعلى من الطبيعي. وتنحرف نحو الأسفل في المرضى الذين يعانون نقصَ سكر دم متكرراً كما هو في المصابين بسكري جيد الضبط وبالمصابين بورم الجزيرة insulinoma الذين يتحملون مستويات غلوكوز أقل من الطبيعي من دون أعراض.

التنظيم المضاد للغلوكوز glucose counterregulation:

هي الآليات التي تمنع نقص سكر الدم أو تصحيحه بسرعة.

مبادئ التنظيم المضاد للغلوكوز ثلاثة وهي:

١- إن الوقاية من نقص سكر الدم وتصحيحه تتضمن كلاً من تناقص الإنسولين وتفعيل عوامل التنظيم المضاد. ولا ينجم التفعيل عن تناقص الإنسولين وحده.

٢- على الرغم من أن الإنسولين هو العامل المهيمن الخافض لسكر الدم، فإن هناك عوامل تنظيم مضاد للغلوكوز وافرة تشتمل على إنقاص الإنسولين وزيادة الغلوكاغون والإبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول.

٣- هناك تسلسل هرمي بين عوامل التنظيم المضاد، فبعضها أكثر أهمية من بعض.

التظاهرات السريرية لنقص سكر الدم:

يزودنا **مثلث ويبل Whipple's triad** بمرشد عن نقص سكر الدم السريري **ويتألف من:**

١- وجود أعراض نقص سكر الدم.

شأن الاستجابة في الوقاية أو تصحيح نقص سكر الدم (التنظيم المضاد للغلوكوز)	عتبة سكر الدم (mmol/L[mg/dL)	الاستجابة response
العامل الرئيس المنظم للغلوكوز. خط الدفاع الأول ضد نقص سكر الدم	٤,٤-٤,٧ (٨٠ - ٨٥) ملي مول/ل	↓ insulin
العامل الرئيس للتنظيم المضاد للغلوكوز. خط الدفاع الثاني ضد نقص سكر الدم	٣,٦-٣,٩ (٦٥-٧٠) ملي مول/ل	↑ glucagon
له شأن حاسم حين حدوث عوز في الغلوكاغون. خط الدفاع الثالث ضد نقص سكر الدم	٣,٦-٣,٩ (٦٥-٧٠) ملي مول/ل	↑ epinephrine
لها شأن غير حاسم	٣,٦-٣,٩ (٦٥-٧٠) ملي مول/ل	↑ cortisol and growth hormone
دفاع سلوكي فوري (تناول الطعام)	٢,٨-٣,١ (٥٠ - ٥٥) ملي مول/ل	الأعراض symptoms
دفاع سلوكي معرض للخطر	< ٢,٨ (< ٥٠) ملي مول/ل	الاستعراف cognition ↓
الجدول (١)		

٢- وجود نقص في تركيز الغلوكوز البلازمي.

٣- زوال أعراض نقص سكر الدم عندما يرتفع تركيز الغلوكوز.

يمكن أن تقسم أعراض نقص سكر الدم إلى **صنفين**: أعراض ناجمة عن **قلة السكر** في الجهاز العصبي المركزي neuroglycopenic. وأعراض **عصبية المنشأ** ناجمة عن تفعيل الجهاز العصبي المستقل autonomic.

إن الأعراض الناجمة عن قلة السكر العصبي هي نتيجة مباشرة لحرمان الجهاز العصبي المركزي من الغلوكوز وتشتمل على تغيرات السلوك، والتخليط الذهني confusion، والتعب والوهن، والاضطرابات البصرية، والنوب الاختلاجية، ونقص الوعي، وقد يحدث الموت إذا كان نقص سكر الدم شديداً ومديداً.

تشتمل أعراض تفعيل الجهاز العصبي المستقل على الخفقان والرعاش tremor والقلق، والأعراض الكولينية الفعل cholinergic مثل التعرق والجوع والمذل paresthesias. وجدير بالذكر أن الأعراض الودية والكولينية الفعل تنجم عن تفعيل العصبونات الودية أكثر من تفعيل لب الكظر.

تشتمل علامات نقص سكر الدم على الشحوب والتعرق الغزير diaphoresis، ويزداد ضغط الدم وسرعة القلب، لكن هذه الموجودات ربما لا تكون مهيمنة.

قد تحدث على نحو مؤقت عيوب عصبية عابرة لكن الأذيات العصبية الدائمة نادرة. يعتقد أن أذية الدماغ ناجمة عن التأثيرات المثيرة لزيادة تحرر الغلوتامات وتشتمل على تفعيل poly-ADP ribose polymerase، وهو إنزيم يعمل طبيعياً في إصلاح الـ DNA، ويؤدي إلى عيب وظيفي عصبي وموت الخلية.

تشخيص نقص سكر الدم:

تظاهرات نقص سكر الدم لا نوعية، تتفاوت بين الأشخاص ويمكن أن تتغير من وقت إلى آخر في الشخص نفسه، وهي أيضاً عارضة: ولهذا - وعلى الرغم من أن القصة المرضية ذات أهمية جوهرية في الإيحاء باحتمال نقص سكر الدم - لا يمكن أن يبنى التشخيص على أساس الأعراض والعلامات بمفردهما، وفضلاً عن ذلك ينبغي ألا يبنى تشخيص نقص سكر الدم على أساس قياسات غلوكوز البلازما وحدها ما لم تكن أقل من الطبيعي على نحو لا يقبل الشك. ليس من الممكن تحديد تركيز غلوكوز بلازما محدد تحدث أعراض قلة السكر العصبي إذا ما كان التركيز أخفض منه، ولا تحدث إذا ما كان التركيز أعلى منه.

إن الأعراض تحدث عادة بتراكيز غلوكوز بلازمية أقل من ٣ملي مول/ل (٥٤ ملغ/دل)، لكنها قد تحدث بتراكيز أعلى في داء السكري سيئ الضبط، وتحدث فقط في مستويات منخفضة في داء السكري جيد الضبط، أو في الحالات الأخرى التي يحدث فيها نقص سكر دم متكرر مثل ورم الجزيرة.

عموماً تعد تراكيز الغلوكوز البلازمية الوريدية الأعلى من ٣,٩ملي مول/ل (٧٠ملغ/دل) بعد صيام ليلة كاملة طبيعية،

في حين تعد القيم بين ٣ و ٣,٩ملي مول/ل موحية بنقص سكر الدم، والقيم دون ٣ملي مول/ل (٥٤ ملغ/ل) مشخصة لنقص سكر الدم بعد الامتصاص (الصيامي).

ويبقى تشخيص نقص سكر الدم المعتمد على مثلث ويبل أكثر التشاخيص إقناعاً.

آليات نقص سكر الدم:

يشير نقص سكر الدم إلى أن معدل نفاد الغلوكوز من الدوران يفوق معدل تدفقه إليه، ويمكن أن ينجم ذلك عن نفاد الغلوكوز المفرط (استخدام مفرط، ضياع خارجي)، أو نقص تدفق الغلوكوز (عوز الإنتاج في غياب ورود غلوكوز خارجي المنشأ) أو عن كليهما معاً.

تشتمل الحالات التي يرافقها زيادة استخدام الغلوكوز على التمرين والحمل والخمج sepsis.

وقد يحدث الضياع الكلوي للغلوكوز بتراكيز بلازمية

١- نقص سكر الدم الصيامي:
أ- الأدوية: ● الإنسولين، والسلفونيل يوريا، والكحول على وجه الخصوص. ● البنتاميدين، والكينين. ● الساليسيلات والسلفوناميدات أحياناً. **ب- الأمراض الخطرة:** القصور الكبدي، قصور القلب، القصور الكلوي، الأخماج، السُغاب inanition. **ج- أعواز الهرمونات:** عوز الغلوكاغون والإيبينفرين، عوز هرمون النمو أو الكورتيزول أو كليهما. **د- فرط الإنسولين داخلي المنشأ:** × **اضطرابات خلية بيتا المعثكلية:** ● **ورمية:** الورم الجزيري. ● **غير ورمية:** محرضات إفراز خلية بيتا كالسلفونيل يوريا، نقص سكر الدم منيع الذات autoimmune. ● أضداد الإنسولين. ● أضداد مستقبل الإنسولين. ● أضداد خلية بيتا، إفراز هاجر للأنسولين. × **أورام الخلايا المعثكلية غير البائية.** × **نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة.**
٢- نقص سكر الدم بعد الطعام (الارتكاسي):
أ- فرط الإنسولين داخلي المنشأ: ● أضداد الإنسولين. ● نقص سكر الدم المعثكلي المنشأ غير الورم الجزيري. **ب- الأعواز الولادية في إنزيمات استقلاب الكاربوهيدرات:** ●عدم تحمل الفركتوز الوراثي. ● الغلاكتوزمية galactosemia. **ج- أمراض أخرى:** ● نقص سكر الدم الغذائي. ● نقص سكر الدم مجهول السبب بعد الطعام (الوظيفي).
الجدول (٢) التصنيف السريري لنقص سكر الدم

طبيعية كما في البيلة السكرية الكلوية renal glycosuria والحمل.

ونظراً لمقدرة الكبد الطبيعية والكلية على زيادة إنتاج الغلوكوز عدة أضعاف فإن نقص سكر الدم نادراً ما ينجم عن نفاد الغلوكوز المفرط من الدوران فحسب، إنما ينجم نقص سكر الدم عن عيوب تنظيمية أو إنزيمية أو في الركائز.

تشتمل عيوب تنظيم الغلوكوز على إفراز الإنسولين المفرط أو عوز إفراز هرمونات التنظيم المضاد للغلوكوز. وقد تكون العيوب الإنزيمية في إنتاج الغلوكوز أولية أو تكون ناجمة عن مرض كبدي. تشتمل عيوب الركائز على فشل تحرك ركائز استحداث السكر أو استخدامها.

التصنيف السريري لنقص سكر الدم:

قد ينجم نقص سكر الدم ما بعد الامتصاص (أو الصيامي) عن الأدوية أو الأمراض الكبدية أو الكلوية أو الأخماج أو عوز الهرمونات أو أورام الخلايا المعثكلية غير البائية أو فرط الإنسولين داخلي المنشأ بما في ذلك أورام خلية بيتا المعثكلية، أو الاضطرابات الاستقلابية في سن الرضاع والطفولة.

نادراً ما ينجم نقص سكر الدم ما بعد الطعام (أو الارتكاسي) عن فرط الإنسولين داخلي المنشأ أو العيوب الإنزيمية الولادية، وقد يتلو جراحة المعدة وقد يكون مجهول السبب idiopathic.

يوضح الجدول رقم (٢) التصنيف السريري لنقص سكر الدم.

أسباب نقص سكر الدم الصيامي:

الأدوية: هي أكثر أسباب نقص سكر الدم شيوعاً.

يشتمل الجدول رقم (٣) على معظم الأدوية التي تسبب نقص سكر الدم على نحو مثبت أو مُفترض.

يثبط الإيثانول استحداث السكر ولا يثبط تحلل الغليكوجين. إن نقص سكر الدم السريري المحرض بالكحول يتلو عادة (نحو ٣٦ ساعة) تناوُل الشخص كمية متوسطة إلى كبيرة من الكحول والقليل من الطعام (أي نضوب

المرض المعالج	الدواء
مؤكدة established	
داء السكري	الإنسولين ومركبات السلفونيل يوريا
——	الكحول
الأخماج	pentamidine, quinine, sulfonamides, quinolones (gatifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin)
اضطرابات النظم	quinidine, disopyramide, cibenzoline
الألم	acetylsalicylic acid
مفترضة putative	
الأخماج	chloramphenicol, ketoconazole, oxytetracycline, ethionamide isoniazid
الألم	acetaminophen, indomethacin, propoxyphene, phenylbutazone
فرط شحميات الدم	clofibrate, bezafibrate
الحساسية	orphenadrine, diphenhydramine
قرحة المعدة	cimetidine, ranitidine
داء الصرع	phenytoin, gabapentin

الجدول (٣)

الغليكوجين)، وقد يكون نقص سكر الدم المحرض بالكحول مميتاً والغالب أنه يشفى إذا توفرت العناية الطبية الداعمة. يُعاير الإيثانول في الدم لكن مستوياته لا تتماشى مع نقص سكر الدم على نحو صحيح.

قد تؤدي الساليسيلات salicylates بجرعات كبيرة نسبياً (٤-٦غ) إلى نقص سكر الدم في الأطفال، ونادراً في الكهول.

وقد تؤدي مركبات السلفوناميد في أحوال نادرة إلى حدوث نقص سكر الدم بتحريضها إفراز الإنسولين. وهناك العديد من الأدوية التي تسبب نقص سكر الدم (أنظر الجدول رقم٣).

وتأتي الأمراض الخطرة في المرتبة الثانية بعد الأدوية في إحداثها نقص سكر الدم. منها نقص سكر الدم الكبدي المنشأ الذي يحدث على نحو شائع حين يكون تدمير الكبد سريعاً وجسيماً (التهاب الكبد السمي مثلاً)، كما يحدث نقص سكر الدم أحياناً في المصابين بقصور القلب الشديد وفي بعض المصابين بالقصور الكلوي، والأخماج سبب شائع نسبياً لنقص سكر الدم، وقد يحدث نقص سكر الدم في سياق السغاب.

واضطرابات تنظيم الغلوكوز الهرمونية المنشأ المؤدية إلى نقص سكر الدم غير شائعة، وهي تشتمل فرط الإنسولينية وأعواز هرمونات التنظيم المضاد للغلوكوز. ومع ذلك قد يحدث نقص سكر الدم بعد الامتصاص في مرضى مصابين بأعواز مزمنة لهذه الهرمونات ولاسيما في فترة الرضاع والطفولة.

يحدث أحياناً نقص سكر دم بعد الامتصاص (صيامي) في سياق أورام الخلايا غير الجزيرية.

ومعظم هذه الأورام أورام ميزانشيمية خلف الصفاق retroperitoneal أو داخل البطن أو الصدر، وهي تتميز ببطء نموها على الرغم من خبثها. تشتمل الأورام الظهارية التي تسبب نقص سكر الدم على أورام الكبد أو كارسينوما المعدة أو قشر الكظر وأورام الكارسينوئيد. ويكون فرط إنتاج IGF-II سبب نقص سكر الدم عند معظم المرضى.

فرط إنسولين الدم داخلي المنشأ endogenous hyperinsulinemia:

ينجم نقص سكر الدم المرتبط بفرط إفراز الإنسولين داخلي المنشأ عن اضطرابات خلية بيتا المعثكلية الأولية وخاصة ورم خلية بيتا أو الورم الجزيري، وأحياناً الورم الجزيري المتعدد multiple insulinomas.

قد ينجم عن الاضطراب الوظيفي في خلية بيتا - مع ضخامة الخلية أو فرط تنسجها أو من دون ذلك - فرط إنسولين الدم داخلي المنشأ عند الأطفال وأحياناً عند الكهول.

كما قد يحدث نقص سكر الدم نتيجة تناول محرضات إفراز خلية بيتا كمركبات السلفونيل يوريا.

إن المظهر الفيزيولوجي المرضي البارز لفرط إنسولين الدم داخلي المنشأ هو عدم وصول إفراز الإنسولين إلى مستويات منخفضة جداً في أثناء نقص سكر الدم.

التشخيص: يجب لتشخيص فرط إنسولين الدم داخلي المنشأ - بما فيه الناجم عن الورم الجزيري - وجود نقص سكر دم صيامي (مثلث ويبل) مع وجود تراكيز إنسولين مرتفعة على نحو غير متناسب، وتركيز غلوكوز بلازمي أقل من ٥٤ملغ/دل مع معايرة التراكيز البلازمية لكل من الإنسولين والببتيدC وطليعة الإنسولين.

إذا لم تظهر هذه المعايير خلال زيارات المريض الخارجية يصبح من الضروري إدخال المريض إلى المستشفى للقيام بصيام تشخيصي مديد إذا ما كانت الشبهة السريرية قوية.

وإن سلبية الاختبارات بعد الصيام المديد تجعل تشخيص الورم الجزيري بعيد الاحتمال.

تقليدياً، إن عدم حدوث نقص سكر دم بعد ٧٢ ساعة من الصيام أمر مطلوب لدعم نتيجة سلبية الاختبار. يتم عادة إثبات وجود الورم الجزيري بعد صيام ٢٤ ساعة إذ ينقص سكر الدم في نحو ثلثي المصابين، وتصل النسبة إلى ٩٠ أو ربما ١٠٠٪ بعد صيام ٤٨ ساعة.

وإضافة إلى معايرات غلوكوز البلازما والإنسولين والببتيد C وطليعة الإنسولين ينبغي تقصي السلفونيل يوريا في المصل، وكذلك محرضات إفراز الإنسولين الأخرى (ريباغلينيد وناتاغلينيد) وحين حدوث نقص سكر الدم.

التشخيص التفريقي: توجد التراكيز المرتفعة غير المتناسبة من الإنسولين والببتيد C وطليعة الإنسولين في المصابين بالورم الجزيري وبعض اضطرابات خلية بيتا الأخرى بما فيها فرط الإنسولينية الولادي.

ينجم عن تناول مركبات السلفونيل يوريا والمحرضات الأخرى ظهور المعطيات المخبرية نفسها، لكن لحسن الحظ هذه المركبات قابلة للمعايرة.

يؤدي إعطاء الإنسولين الخارجي المنشأ إلى حدوث ارتفاع مستويات الإنسولين مع تثبيط مستويات الببتيد C وطليعة الإنسولين.

تسبب أضداد الإنسولين نقص سكر الدم في أثناء الانتقال من حالة بعد الطعام إلى حالة بعد الامتصاص: لأن الإنسولين (المفرز استجابة للوجبة المبكرة والارتباط

بالأضداد) ينفصل ببطء عن الأضداد ويسبب فرط إنسولينية نسبياً. وتكون تراكيز الإنسولين الكلي والحر مرتفعة على نحو غير متناسب.

ورم الجزيرة insulinoma:

هو أكثر أسباب نقص سكر الدم الناجم عن فرط الإنسولين داخلي المنشأ شيوعاً عند الكهول.

تبلغ نسبة حدوثه نحو حالة من بين كل ٢٥٠٠٠٠ مريض سنوياً. ونظراً لأن ٩٠٪ من أورام الجزيرة سليمة فإنها تعد عموماً السبب القابل للعلاج من بين أسباب نقص سكر الدم المميت.

قد تكون أورام الجزيرة فرادية أو جزءاً من متلازمة الأورام الغدية المتعددة ذات الوراثة الجسدية السائدة MEN1 (فرط الدريقية الأولي، أورام الجزيرة غير المقتصرة على ورم الجزيرة، وأورام النخامى).

الإنسولينومات الوحيدة هي القاعدة في الأورام الفرادية في حين تكون الإنسولينومات المتعددة شائعة في MEN1.

تقع أورام الجزيرة ضمن مادة المعثكلة على نحو دائم تقريباً، وهي صغيرة الحجم عادة؛ لذا فإنها تلفت الانتباه بسبب إحداثها نقص سكر الدم لا بسبب تأثيرات كتلة الورم.

يوضح الجدول رقم ٤ أكثر الأعراض شيوعاً في المصابين بورم الجزيرة:

لا بد عند ثبوت المعطيات السريرية والكيميائية الحيوية لورم الجزيرة من تحديد موضع الورم.

ويكشف التصوير المقطعي المحوسب ٧٠-٨٠٪ من الأورام تقريباً، في حين يكشف التصوير بالرنين المغنطيسي نحو ٨٥٪ ، كما يمكن لهاتين التقنيتين أن تكشفا نحو ١٠٪ من نقائل أورام الجزيرة الخبيثة.

قد يكشف التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير الباطن أوراماً عديدة، لكن حساسية التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير endoscopic ultrasound تبلغ نحو ٩٠٪.

المعالجة: الاستئصال الجراحي لورم الجزيرة المفرد شاف عموماً. وتشتمل المعالجة الدوائية للأورام غير القابلة للاستئصال على الديازوكسيد diazoxide ومماثل السوماتوستاتين octreotide.

ليس لدى معظم الأطفال واليافعين المصابين بنقص سكر الدم بفرط الإنسولين ورم جزيرة متميز. وفيما يلي أسباب نقص سكر الدم المرتبط بفرط الإنسولين داخلي المنشأ عند الأطفال.

نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة:

تشتمل أسباب نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة على عدم تحمل الصيام العابر، وفرط الإنسولينية، والعيوب الإنزيمية في استقلاب الكاربوهيدرات أو البروتين أو الدسم.

كما قد ينجم نقص سكر الدم عند الأطفال عن الآليات نفسها في الكهول التي تشتمل على الأدوية والأمراض الخطرة.

يوضح الجدول رقم ٥ أسباب نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة:

نقص سكر الدم الوليدي neonatal hypoglycemia:

تتضمن العلامات التي تتماشى مع نقص السكر عند الرضع انقطاع النفس apnea، ونوب زراق، ونقص الحرارة، ونقص التوتر hypotonia، وقلة الرضاعة أو الإطعام. إضافة إلى تغيرات مستوى الوعي (الهيوجية irritability، والوسن lethargy، والذهول stupor) والرعاش والاختلاج والسبات.

لم يزل تعريف نقص سكر الدم عند الولدان مثار جدل، وقد اقترحت تراكيز غلوكوز بلازمية تراوح بين ٤٠ و٥٠ ملغ/دل كحد تعريفي.

فرط الإنسولينية الولادي congenital hyperinsulinism:

على النقيض من أسباب نقص سكر الدم الوليدي مع

نسبة الحدوث (٪)	الأعراض
٨٥	مزيج متنوع من الشفع وشواش الرؤية والتعرق والخفقان والضعف
٨٠	تخليط السلوك أو اضطرابه
٣٥	نساوة amnesia أو فقد الوعي
١٢	نوب الصرع الكبير

الجدول (٤)

عدم التحمل العابر للصيام
عدم التحمل العابر للصيام الولدان ناقصو الوزن، قصور النخامى، نقص تصنع الكظر، فرط تصنع الكظر الولادي، نقص سكر الدم الكيتوني في الأطفال.
فرط الإنسولينية
فرط الإنسولينية ● أطفال الأمهات السكريات. ● الأدوية الأمومية مثل: β_2-adrenergic agonist ،sulfonylurea. ● ورم الجزيرة insulinoma، فرط الإنسولينية الولادي. ● متفرقات: عدم التوافق Rh، تبديل الدم، الكرب حول الولادة، متلازمة بيكويث - ويدمان Beckwith-Wiedemann .
أعطاب الإنزيمات
استقلاب الكاربوهيدرات: أدواء خزن الغليكوجين، عوز إنزيم إنشاء الغليكوجين، عوز استقلاب الفركتوز، والغالاكتوز deficiency; galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency **استقلاب البروتين:** عوز إنزيم α-keto acid dehydrogenase complex **استقلاب الدسم:** عيوب أكسدة الحموض الدهنية، عوز إنشاء الكيتون fatty acid oxidation defects, and the ketogenesis sequence.
الجدول (٥)

فرط الإنسولينية العابر، فإن فرط الإنسولينية الولادي (أو نقص سكر الدم الدائم مفرط الإنسولين في سن الرضاع) قد يستمر منذ فترة الولادة أو يصبح ظاهراً سريرياً في السنة الأولى من العمر.

من النادر وجود ورم جزيري خفي في هذه الفئة العمرية، على الرغم من أن أورام الجزيرة قد كشفت عند بعض الأطفال الذين حدث لديهم نقص سكر الدم بفرط الإنسولين بعد السنة الأولى من العمر.

فرط الإنسولينية الولادي هو أكثر أسباب نقص سكر الدم غير العابر عند الولدان شيوعاً، ويحدث في نحو ١ من كل ٥٠٠٠٠ وليد حي. يورث هذا المرض وراثة جسدية صاغرة وينجم عن طفرات تصيب الجينات التي ترمز قنوات البوتاسيوم الحساسة لل ATP (K_{ATP})، والتي تؤدي في النهاية إلى إفراز الإنسولين على الرغم من مستويات الغلوكوز المنخفضة.

يعالج فرط الإنسولينية الولادي في البدء معالجة طبية تشتمل على إعطاء الغلوكوز والإطعام المتكرر واستعمال الديازوكسيد diazoxide وoctreotide وglucagon على أمل تحسن نقص سكر الدم مع مرور الوقت؛ لأن لقطع المعثكلة الجزئي (الذي قد يكون ضرورياً) مخاطر حدوث الداء السكري بنسبة عالية.

نقص سكر الدم بعد الطعام (الارتكاسي) postprandial (reactive) hypoglycemia:

يحدث هذا النمط من نقص سكر الدم حصراً بعد الوجبات، ونموذجياً ضمن ٤ ساعات من تناول الطعام.

قد تؤدي بعض الاضطرابات التي تسبب نقص سكر دم صيامياً إلى نقص سكر دم يكشف بعد الوجبة أيضاً، ومع ذلك المقاربة التشخيصية والعلاجية في هؤلاء المرضى هي مقاربة نقص سكر الدم الصيامي.

يحدث نقص سكر الدم بعد الطعام في الأشخاص الذين أجريت لهم جراحة معدية، وهي تؤدي إلى سرعة تحرك الطعام نحو المعى الدقيق، ويعتقد أن نقص سكر الدم ناجم

عن فرط إنسولين الدم المبكر التالي للزيادة السريعة في غلوكوز الدم وتعزيز إفراز الأنكريتينات incretins المعوية مثل glucagon-like peptide-1 (GLP-1) مقترناً بتثبيط إفراز الغلوكاغون بوساطة GLP-1. يحدث نقص سكر الدم بعد ١,٥-٣ ساعات من تناول الطعام.

ينبغي **التفريق** بين أعراض نقص سكر الدم و أعراض متلازمة الإغراق dumping syndrome (الشعور بالامتلاء، غثيان وضعف) التي تحدث بعد أقل من ساعة من تناول الطعام.

يحدث نقص سكر الدم بعد الطعام في المصابين بنقص سكر الدم منيع الذات الناجم عن ضد الإنسولين أو المصابين بنقص سكر الدم المعثكلي المنشأ غير ورم الجزيرة مع عملية مجازة معدية سابقة أو من دون ذلك، إضافة إلى المصابين بعدم تحمل الفركتوز الوراثي أو الغالاكتوزيميا. وهذه الاضطرابات نادرة.

ويتطلب التشخيص توثيق وجود أعراض مرتبطة بتركيز غلوكوز بلازمي منخفض بعد وجبة مختلطة وزوال هذه الأعراض حالما ترتفع تراكيز الغلوكوز (مثلث ويبل).

يُنصح المصابون بنقص سكر الدم بعد الطعامي بتناول حميات منخفضة المحتوى من الكاربوهيدرات وعالية المحتوى من البروتين، كما ينصحون بتكرار وجبات الطعام وتجنب السكريات البسيطة.

معالجة نقص سكر الدم بعد الامتصاص (الصيامي):

إن الدماغ سريع التأثر بنقص سكر الدم المديد: لذا ينبغي رفع تراكيز الغلوكوز إلى المستوى الطبيعي بأقصى سرعة ممكنة، ويجب اتخاذ الاحتياطات لتجنب تكرار نقص سكر الدم.

لا يحتاج نقص سكر الدم بعد الطعام إلى معالجة إسعافية، وغالباً ما يكون محدوداً ذاتياً، لكن نقص سكر الدم الصيامي - وهو اضطراب مستمر ودائم - يتطلب معالجة مستمرة وطويلة الأمد. وينبغي حدوث التحسن السريري في الحالات الإسعافية في غضون ١٥-٢٠ دقيقة بعد ارتفاع مستويات الغلوكوز والمحافظة عليها شريطة عدم حدوث أذية دماغية. وإذا كان هناك استجابة أولية فإن مراقبة الغلوكوز ضرورية لضمان المحافظة على تركيز غلوكوز البلازما.

تتطلب المعالجة النهائية لنقص سكر الدم الصيامي تصحيح الخلل المستبطن كلما كان ذلك ممكناً؛ وحين لا يكون ذلك ممكناً ينبغي إعطاء الغلوكوز خارجي المنشأ، أو إنتاج الغلوكوز داخلي المنشأ للحد من استخدام الغلوكوز من قبل النسج ما عدا الدماغ.

نقص سكر الدم العلاجي المنشأ محدد بمدة تأثير الدواء المتهم، وينبغي التوقف عن استعمال الدواء (ولو مؤقتاً) في حين تستمر المحافظة على مستوى غلوكوز البلازما ريثما ينتهي تأثير ذلك الدواء، وتعدل الأنظمة العلاجية بعدئذ على نحو يسمح بعدم تكرار نقص سكر الدم.

ونقص سكر الدم الصيامي المرتبط بفرط الإنسولين داخلي المنشأ قابل للشفاء باستئصال ورم الجزيرة جراحياً. وإن لم يكن ذلك ممكناً بسبب وجود أورام متعددة أو نقائل، أو حين غياب آفة قابلة للتحديد يفيد الديازوكسيد أحياناً لأنه يرفع (بجرعة ١٠٠-٨٠٠ ملغ/يوم للكهول أو ٥-٣٠ ملغ/كغ/ يوم للأطفال) تركيز غلوكوز البلازما بتثبيطه إفراز الإنسولين، والديازوكسيد خافض ضغط قوي حين يعطى وريدياً بسرعة، ولكن تأثيره الخافض للضغط هذا أقل حين يعطى فموياً أو بالتسريب الوريدي البطيء، فإن هبوط الضغط محدد بالجرعة وقصير الأجل، ويبدو أن جرعة فموية بمقدار ٧ ملغ/كغ آمنة من هذه الناحية.

تشتمل المعالجات الأخرى على الـ octreotide وضادات قناة الكلسيوم.

وعلاج نقص سكر الدم الذي يرافقه أورام الخلايا غير خلية بيتا يشتمل على مقاربات دوائية أو جراحية أو شعاعية للورم. يصحح نقص سكر الدم الناجم عن عوز الغلوكورتيكوئيدات بالمعالجة المعيضة المناسبة.

ويعالج نقص سكر الدم الناجم عن السغاب أو قصور الكبد أو قصور الكلى أو قصور القلب أو الأخماج بإجراءات قصيرة الأجل، ومعالجة المرض المستبطن كلما كان ذلك ممكناً.

اضطرابات استقلاب الشحميات

نبيل عسة

فيزيولوجيا الشحميات:

الشحميات **lipids** جزيئات كارهة للماء hydrophobic، أي إنها غير ذوابة في الماء أو ذوابة بالحد الأدنى.

توجد الشحميات في أغشية الخلايا حيث تحافظ على التكامل الخلوي وتسمح للهيولى بالتحاوز compartmentalization ضمن العُضيات organelles النوعية.

تعمل الشحميات بوصفها مصدراً رئيساً للمغذيات المخزنة (ثلاثي الغليسريد)، وطلائع للستيروئيدات الكظرية والقندية gonadal والحموض الصفراوية (الكولستيرول)، ورسلاً داخل الخلايا وخارجها (البروستاغلاندينات والفوسفاتيديل إينوزيتول).

تعمل البروتينات الشحمية lipoproteins بوصفها حاملاً لنقل معقدات الشحميات في الدم كمعقدات ذوابة في الماء وبغية سوق الشحميات إلى الخلايا.

تصنيف الشحميات:

تصنف الشحميات إلى بسيطة ومعقدة وسكرية وفوسفرية...إلخ، إلا أنه سيستعرض هنا ما يتعلق بالبحث فقط.

١- الحموض الدهنية fatty acids: تختلف الحموض الدهنية في طولها وعدد الروابط المضاعفة فيها ومواضع هذه الروابط .تفتقد الحموض الدهنية المشبعة saturated للروابط في حين تحتوي الحموض اللا مشبعة على رباط مضاعف أو أكثر. تدعى الحموض الدهنية التي تحتوي رباطاً واحداً الحموض وحيدة اللا إشباع في حين تدعى التي تحتوي أكثر من رباط مضاعف الحموض متعددة اللا إشباع.

الحموض الدهنية هي مصدر الطاقة المتاح بسهولة وسرعة.

تؤستر الحموض الدهنية في النسج لجزيئات عضوية أخرى بغية تشكيل شحميات معقدة كثلاثيات الغليسريد مثلاً. وفي الدم يمكنها أن تنقل على البروتينات الشحمية بشكل شحميات معقدة، أو يمكن أن تنقل في حالة غير مؤسترة بشكل حموض دهنية حرة ترتبط بالألبومين.

٢- الكولستيرول cholesterol: للكولستيرول شأن مهم جداً بوصفه مكوناً رئيساً لأغشية الخلايا وطليعة للهرمونات الستيروئيدية (الهرمونات الكظرية والقندية)، كما أنه طليعة الحموض الصفراوية التي تتشكل في الكبد وتخزن في المرارة وتفرغ في الأمعاء حيث تسهم في امتصاص الدسم. وفضلاً عن ذلك يعد الكولستيرول طليعة للفيتامين D.

يتوزع الكولستيرول في كل خلايا الجسم وهو مكون مهم من مكونات البروتينات الشحمية.

ويكون نحو ثلثي الكولستيرول في الدم مؤستراً.

٣- ثلاثيات الغليسريد triglycerides أو الغليسرولات ثلاثية الأسيل: تتألف من ثلاثة جزيئات حموض دهنية تؤستر مع جزيء غليسيرول.

تخزن ثلاثيات الغليسريد على شكل قطيرات شحمية كبيرة في النسيج الشحمي. كما أنها تنقل أيضاً بوصفها مكوناً لبعض البروتينات الشحمية.

استقلاب الشحميات القوتية:

يبدأ هضم الدسم القوتية في المعدة ويستمر في الأمعاء الدقيقة الدانية. تحلمه ثلاثيات الغليسريد إلى حموض دهنية حرة وكمية قليلة من وحيدات وثنائيات الغلسريد، في حين تحلمه إسترات الكولستريل إلى كولستيرول حر وتتحول البروتينات الفوسفورية على نحو رئيس إلى ليزوليسيثين lysolecithin.

تُقبط الحموض طويلة السلسلة على نحو رئيس من قبل الخلايا المعوية في العفج والصائم الداني وتعاد أسترتها لثلاثيات غليسريد وتستعمل في الإنشاء الحيوي للبروتينات الشحمية.

تمتص الحموض الدهنية متوسطة السلسلة (عشرة كربون أو أقل) وتدخل الدوران البابي من دون أسترة وتصفى مباشرة من الدم بوساطة الكبد.

استقلاب ثلاثي الغليسريد والحموض الدهنية الحرة:

تتحرر الحموض الدهنية الحرة من ثلاثيات الغليسريد والدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDLs بفعل ليباز البروتين الشحمي LPL.

في النسيج الشحمي تحرض التراكيز العالية من الغلوكوز والأنسولين تحول الحموض الدهنية الحرة إلى ثلاثي غليسريد بغية التخزين.

تحرر الحموض الدهنية من النسيج الشحمي:

تتحرر الحموض الدهنية الحرة والغليسرول من مخازن ثلاثي غليسريد الشحوم في شروط فيزيولزجية مختلفة تشتمل على الكرب والتمارين والصيام وداء السكري غير

المضبوط. ترتبط الحموض الدهنية الحرة المتحررة بالألبومين وتدور في البلازما.

واعتماداً على الحالة الاستقلابية تلتقط الحموض الدهنية الحرة من قبل الكبد ويعاد استخدامها لإنشاء السكر ثلاثي الغليسريد والشحميات الفوسفورية (التي تصدر إلى VLDL) أو تؤكسد إلى ثاني أكسيد الكربون أو تتحول إلى أجسام كيتونية.

الإنشاء الحيوي للحموض الدهنية:

في الشروط الطبيعية يزود القوت بما يكفي من الحموض الدهنية من خلال هضم الدسم.

من ناحية ثانية تنبه زيادة معدل كاربوهيدرات/دسم إنشاء الحموض من قبل الكبد والنسيج الشحمي. تنشأ الحموض الدهنية بدءاً من وحدتي كاربون من acetyl-CoA.

قد يفي إنشاء الحمض الدهني بمعظم احتياجات الجسم، ولكن الجسم لا يستطيع إنشاء بعض الحموض الضرورية ولا بد للشخص من تناولها مع القوت.

الإنشاء الحيوي للكولستيرول:

يأتي الكولستيرول من القوت أو يُنشأ من قبل الخلايا.

إن مصدر جميع الكولستيرول القوتي حيواني ولا تنتج النباتات الكولستيرول. وهو ينتج في العديد من النسج كالكبد والجلد والأمعاء والأقناد والكظرين والدماغ.

يبدأ الإنشاء الحيوي للكولسيترول من الأسيتات، تشتمل الخطوة الرئيسة والمهمة في تنظيم الإنشاء الحيوي للكولستيرول على إنزيم HMG-CoA reductase. فالمثبطات التنافسية لهذا الإنزيم (الستاتينات) تنقص الإنشاء الحيوي للكولستيرول وتخفض مستويات كولستيرول البلازما.

لا يمكن إطراح الكولستيرول أو التخلص منه بتقويضه إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. لذا لا بد أن يطرح إما بشكل كولستيرول حر في الصفراء وإما يتحول إلى حموض صفراوية ويفرز إلى داخل الأمعاء. يُعاد امتصاص نحو ٥٠٪ من كمية الكولستيرول الداخل إلى الأمعاء وتدخل الدوران البابي حيث تتلقفها الكبد، أما الباقي فيطرح في البراز.

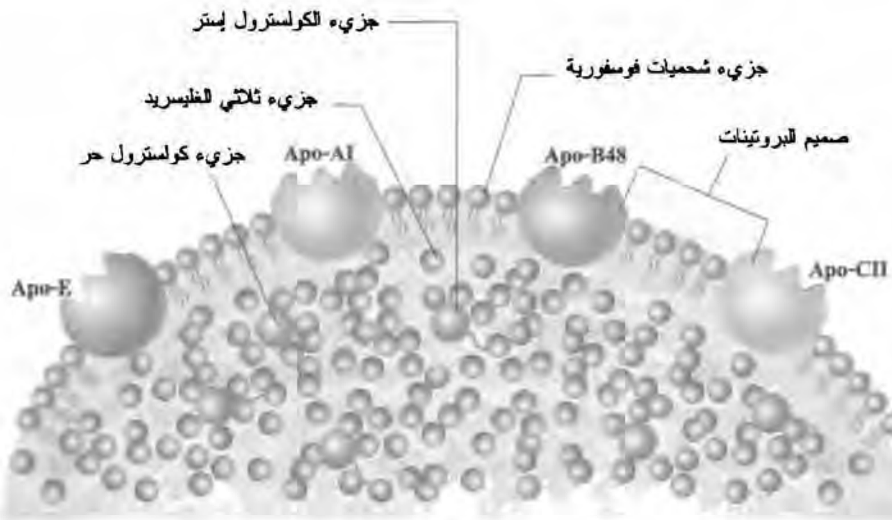
البروتينات الشحمية البلازمية:

إن الشحميات غير ذوابة في الماء نسبياً لذا تنقل برفقة البروتينات، أي على شكل بروتينات شحمية. تعمل البروتينات الشحمية lipoproteins بوصفها حوامل أو مطايا لنقل الشحميات في الدم على شكل معقد ذواب من الشحميات والبروتينات.

تشتمل الشحميات على ثلاثي الغليسريدات وإسترات الكولستيرول والكولستيرول الحر والشحميات الفوسفورية phospholipids.

البروتينات الشحمية هي جسيمات كروية تتكون من لب مكون من شحميات كارهة للماء (ثلاثيات الغليسريد وإسترات الكولستيرول) وطبقة سطحية ذات مكونات أكثر حباً للماء (مسترطبة hydrophilic)، أي البروتين والكولستيرول الحر والشحميات الفوسفورية.

يوجد على سطح الجسيمات اثنا عشر جزيئاً بروتينياً مختلفاً تدعى صمائم (جمع صميم)، البروتينات الشحمية apolipoproteins تحدد مصير البروتينات الشحمية وقد أعطي كلٌّ منها تسمية اعتمدت على الأحرف الأبجدية.



الشكل (١)

واعتماداً على التنبيذ الفائق للبلازما حُدّدت أربع زمر رئيسة من البروتينات الشحمية وهي:

١- الدقائق الكيلوسية chylomicrons:

هي أكبر البروتينات الشحمية البلازمية، تطفو مباشرة بعد التنبيذ الفائق للبلازما.

تكون الشحميات نحو ٩٨٪-٩٩٪ من الدقائق الكيلوسية (٨٥٪-٩٥٪ ثلاثي غليسريد) في حين يشكل البروتين النسبة المتبقية (الشكل ١).

تتحول الحموض الدهنية الحرة ووحيدات الغليسريدات الملتقطة من قبل الخلايا المعوية إلى ثلاثي غليسريد في الشبكة الهيولية الباطنة. يستعمل ثلاثي الغليسريد والشحميات الفوسفورية والكولستيرول (الممتص أو المصطنع من قبل الخلايا المعوية) في تشكيل الدقائق الكيلوسية في جهاز غولجي، ومن هناك تدخل الدقائق الكيلوسية اللمف المساريقي ثم تكمل طريقها عبر القناة اللمفية الصدرية إلى الدوران.

المصير الاستقلابي: في الدوران يحفز إنزيم ليباز البروتين الشحمي LPL تحرر الحموض الدهنية الحرة من ثلاثي غليسريد الدقائق الكيلوسية ويحولها إلى بقايا دقائق كيلوسية فقيرة بثلاثي الغليسريد غنية بالكولستيرول.

ولإنزيم اللیباز الكبدي شأن في التحضير النهائي لقبط بقايا الدقائق الكيلوسية من قبل الكبد وتصفيتها من البلازما.

٢- البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDLs:

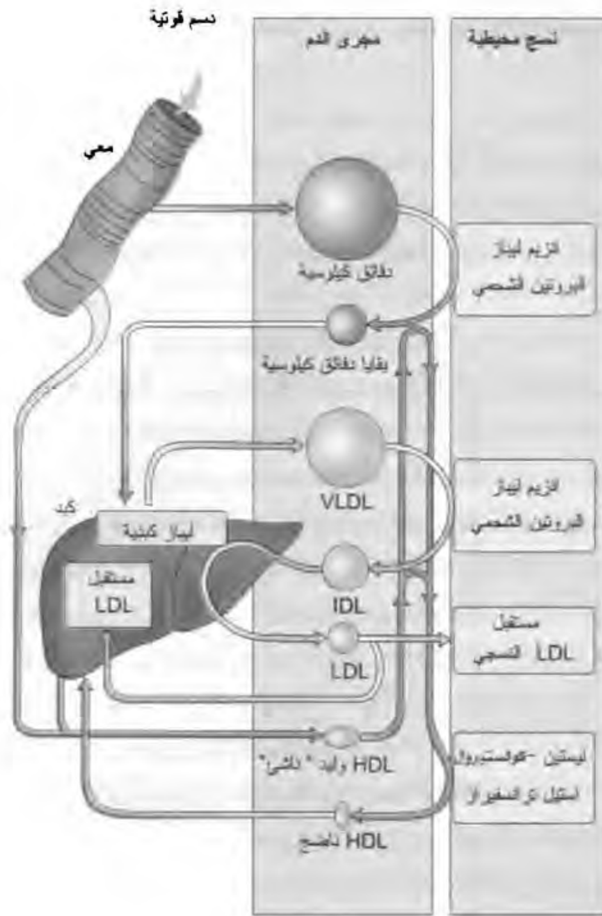
هي جسيمات تقيس نحو ٣٠٠-٧٠٠ أنغستروم قطراً.

تتكون الـ VLDLs من ٨٥-٩٠٪ من الشحميات (نحو ٥٥٪ ثلاثي غليسريد و٢٠٪ كولستيرول و١٥٪ شحميات فوسفورية) و١٠-١٥٪ بروتين.

إن الصميم المميز لـ VLDLs هو Apo- B100 وهو الشكل الكبدي لـ Apo-B. تحتوي VLDLs أيضاً على صمائم أخرى هي Apo-E و Apo-C. تنشأ الـ VLDLs من الكبد ويتنبه إنتاجها بزيادة سوق الحموض الدهنية الحرة إلى الخلايا الكبدية.

المصير الاستقلابي: تتحلمه ثلاثيات الغليسريد VLDL بفعل تأثيرات ليباز البروتين الشحمي LPL والليباز الكبدي وتتحول إلى جسيمات أصغر فأصغر وتصبح أكثر غنى بالكولستيرول.

يسمى منتج تقويض VLDL بالبروتين الشحمي متوسط الكثافة IDL الذي يتحول إلى LDL بوساطة LPL والليباز



الشكل (٢)

الكبدي. يعد IDL من بقايا VLDL وهو بروتين شحمي معصِّد (الشكل ٢).

٣- البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة low-density lipoproteins:

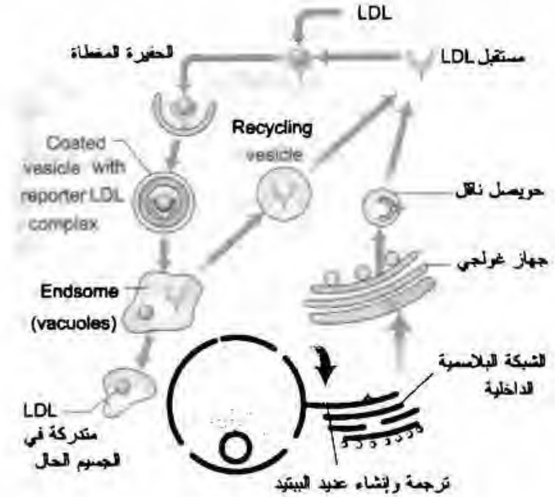
هي البروتينات الشحمية الرئيسية الحاملة للكولستيرول في البلازما حيث يوجد نحو ٧٠٪ من الكولسترول البلازمي الكلي في LDL.

تتكون LDLs من ٧٥٪ شحميات (٣٥٪ إستر كولستريل و١٠٪ كولستيرول حر و١٠٪ ثلاثي غليسريد و٢٠٪ شحميات فوسفورية) و٢٥٪ بروتين.

apo-B100 هو صميم البروتين الأساس في هذه الجسيمات مع وجود كميات قليلة من apo-E.

إن LDLs هي المنتج النهائي لحلمهة VLDLs المتواسطة بالليباز الكبدي.

المصير الاستقلابي: تقبط الخلايا الكبدية ٧٥٪ من LDL في حين تقبط النسج الأخرى الكميات المتبقية. وتعد LDLs معصدة.



الشكل (٣)

دور كولستيرول البروتين الشحمي في الاستقلاب الخلوي:
للكولستيرول المقبوط من قبل الكبد عدة مصائر، فهو يسهم في الإنشاء الحيوي للغشاء الخلوي وفي الإنشاء الحيوي للـ VLDL ويطرح بشكل كولستيرول في الصفراء ويتحول لحموض صفراوية. يستعمل الكولستيرول أيضاً كطليعة لإنتاج الهرمونات الستيروئيدية في الكظرين والمبيضين والخصيتين.

ويستعمل الكولستيرول في النسج المحيطية في الإنشاء الحيوي للغشاء الخلوي بغية ترميم الخلية وتنميها.

٤- البروتينات الشحمية عالية الكثافة high-density lipoproteins (HDLs):

هي جسيمات صغيرة تحتوي على نحو ٥٠٪ شحميات (٢٥٪ شحميات فوسفورية و١٥٪ إستر كولستريل و٥٪ كولستيرول حر و٥٪ ثلاثي غليسريد) و٥٠٪ بروتين.

تنشأ HDLs من ثلاثة مصادر رئيسة:

أ- تفرز الكبد شحماً فوسفورياً يدعى HDL الوليد nascent.

ب- تُنشئ الأمعاء مباشرة جزيئاً صغيراً من HDL.

ج- تشتق HDLs من مواد سطحية (شحم فوسفوري و Apo-AI) تتأتى من الدقائق الكيلوسية والـ VLDLs خلال تحلل الدهن.

تعمل HDLs على إعادة توزيع الشحميات بين البروتينات الشحمية والخلايا بعملية تسمى النقل المعكوس للكولستيرول reverse cholesterol transport. تكتسب HDLs الكولستيرول من الخلايا وتنقله إلى الكبد لإطراحه أو إلى الخلايا المحتاجة إلى الكولستيرول.

ولجسيمات HDLs شأن كبير مضاد للتصلب العصيدي.

صمائم البروتينات الشحمية الرئيسة:

١- **Apo-B**: يوجد **شكلان** من Apo-B في البلازما وهما Apo-B48وApo-B100، وهما يشتقان من جين مفرد يتوضع على الذراع القصيرة للصبغي ٢.

إن Apo-B هو المسؤول عن معظم التصفية المتواسطة بمستقبلات لـ VLDL وIDL.

٢- **Apo-E**: للـ Apo-E شأن مهم في تقرير المصير الاستقلابي لأصناف عديدة من البروتينات الشحمية وهو ذو شأن كبير في استقلاب الكولستيرول. ويبدو أن له شأناً في إمراضية مرض ألزهايمر.

٣- **Apo-A1**: ينشأ Apao-A1 في الكبد والأمعاء وهو من مكونات الدقائق الكيلوسية والـ HDL. يفعّل Apo-A1 إنزيم lecithin- cholesterol acyltransferase (LCAT) الذي يؤستر الكولسترول الحر على جسيمات HDL.

يوصف Apo-A1 بأنه مضاد للتصلب العصيدي وهو ضروري لإنتاج HDL.

٤- **apolipoprotein AII**: ينشأ Apo-AII على نحو رئيس في الكبد، وله شأن في تفعيل الليباز الكبدية وتثبيط LCAT.

٥- **apolipoprotein AV**: ينشأ Apo-AV في الكبد وله تأثيرات عميقة في مستويات ثلاثيات غليسريد البلازما. Apo-AVمفعل قوي لتحلل الشحم المتواسط بـ LPL .

٦- **عائلة apo-C**: وتشتمل على Apo-CI وApo-CII و Apo-CIII.

تنشأ في الكبد على نحو رئيس وهي تنظم استقلاب ثلاثيات الغليسريد.

مستقبلات البروتين الشحمي:

١- مستقبل البروتين الشحمي خفيض الكثافة LDL:

تُضبط مستويات الكولستيرول في الدم عبر سبيل مستقبل LDL بشكل رئيس، وتكمن وظيفته في قبطه LDL وبقايا الدقائق الكيلوسية وVLDLوبقايا VLDL و IDL و HDL_1.

ينظم عدد مستقبلات LDL على سطح الخلية على نحو محكم.

٢- مستقبل البروتين الشحمي وضيع الكثافة:

يربط مستقبل VLDL البروتينات الشحمية المحتوية على Apo-E. تكمن وظيفة مستقبل VLDL الرئيسة في سوق البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد إلى النسج الهدفية.

الإنزيمات والبروتينات الناقلة المسؤولة عن استقلاب البروتينات الشحمية:

١- إنزيم ليباز البروتين الشحمي lipoprotein (LPL): lipase

هو بروتين يطصنع في الخلايا الشحمية وخلايا العضل الهيكلي وعضلة القلب والبلاعم، وبعد إفرازه ينتقل إلى سطح الخلايا البطانية الشعيرية لهذه النسج. يتفاعل مع الدقائق الكيلوسية والـ VLDL في الدوران ليحرر الحموض الدهنية الحرة بغية استعمالها من قبل النسج.

٢- إنزيم الليباز الكبدي hepatic lipase:

هو ليباز فوسفوري ينشأ على نحو رئيس في الخلايا الكبدية. لهذا الإنزيم تأثيرات متعددة في استقلاب البروتينات الشحمية.

تؤدي أعواز الليباز الكبدي إلى أنماط متنوعة من تغيرات البروتين الشحمي، وتشتمل على تراكم بقايا البروتينات الشحمية و IDL و HDL_2 .

٣- إنزيم lecithin- cholesterol acyltransferase:

يدور LCAT بالترافق مع HDL في البلازما ويعمل على أسترة الكولستيرول الحر. إن معظم إسترات الكولستيرول في البروتينات الشحمية البلازمية متشكلة بوساطة فعل LCAT.

٤- إنزيم cholesteryl ester transfer protein (CETP):

ينقل هذا الإنزيم إسترات الكولستريل من HDL إلى VLDL وIDL وبقايا البروتينات الشحمية.

وبالمقابل ينقل ثلاثي الغليسريد الناتج من هذه البروتينات الشحمية إلى HDL.

فرط شحميات الدم وخلل شحميات الدم:

تختلف مستويات شحميات الدم بين الأشخاص تبعاً لعوامل جينية وقوتية. فمثلاً، تبلغ تراكيز الكولستيرول الوسطية في الرجال في أمريكا ٢٠٢ ملغ/دل في حين تبلغ في الرجال في الصين ١٦٥ ملغ/دل. من ناحية ثانية تشير معظم الدراسات إلى أن مستويات الكولستيرول تتماشى مع خطر المرض القلبي الإكليلي.

ينجم فرط شحميات الدم عن زيادة تراكيز البروتينات الشحمية في البلازما. قد يتراكم واحد أو أكثر من تلك البروتينات الشحمية في المجرى الدموي بسبب زيادة الإنتاج أو الإفراز لداخل الدوران، أو بسبب نقص تصفية البروتينات الشحمية أو الإزالة من الدوران، وقد تجتمع العمليتان معاً في بعض الحالات.

تنجم تغيرات العمليات الاستقلابية عن عيوب defects جينية تؤثر مباشرة في استقلاب البروتين الشحمي وتصنف على أنها اضطرابات أولية primary disorders، في حين قد تغير الاضطرابات استقلاب البروتين الشحمي على نحو لا مباشر وتصنف على أنها اضطرابات ثانوية secondary كداء السكري وقصور الدرقية وغيرهما.

ينجم فرط شحميات الدم غالباً عن مزيج من الأسباب الأولية والثانوية كما هو الحال حين حدوث داء السكري في شخص لديه عيب جيني في أحد البروتينات المسؤولة عن

الشذوذ الرئيس في شحميات البلازما			نمط الاضطراب
زيادة ثلاثي الغليسريد	**زيادة الكولستيرول وثلاثي الغليسريد**	**زيادة الكولستيرول**	
فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي عوز LPL عوز Apo-CII فرط ثلاثي غليسريد الدم الفرادي	فرط شحميات الدم المشترك العائلي فرط بروتين الدم الشحمي نمط III (خلل بروتين الدم الشحمي بيتا)	فرط كولستيرول الدم العائلي عيب عائلي في Apo-B١٠٠ فرط كولستيرول دم متعدد الجينات	أولي
داء السكري فرط شحميات الدم الكحولي المعالجة بالأستروجين	المتلازمة الكلائية (النفروزية) داء السكري	قصور الدرقية المتلازمة الكلائية (النفروزية)	ثانوي

الجدول (١)

استقلاب البروتين الشحمي. وهناك حالات لا يعرف فيها سبب فرط شحميات الدم وتصنف على أنها فرادية أو متعددة الجينات.

وحين الأخذ بأسباب فرط شحميات الدم من الممكن وضع تشخيص تفريقي على أساس ما إذا كان تركيز الكولستيرول أو ثلاثي الغليسريد أو كلاهما مرتفعاً.

يوضح الجدول رقم (١) هذه الطريقة التشخيصية.

ويبين الجدول رقم (٢) وعلى نحو موسع الاضطرابات الأولية لفرط شحميات الدم:

ومع أنه ليس من الضروري تشخيص الاضطراب الجيني في الأشخاص المصابين بفرط شحميات الدم من أجل المعالجة، فإن لفهم الأسباب الجينية وإدراكها مضامين مهمة عند أفراد العائلة. ولتحديد الأسباب الثانوية أهمية عظيمة نظراً لأن المعالجة يجب أن توجه في جزء منها على الأقل نحو تصحيح الخلل المستبطن.

أولاً- الاضطرابات الأولية لفرط شحميات الدم:

١- فرط كولستيرول الدم العائلي familial hypercholesterolemia:

هو اضطراب شائع نسبياً ينجم عن طفرات في جين مستقبلة LDL تؤدي إلى عيب وظيفة تلك المستقبلة أو غيابها في خلايا الكبد وخلايا النسج المحيطية مما يؤدي إلى ارتفاع تراكيز LDL والكولستيرول الكلي في البلازما.

الاضطراب	الجين الطافر	الوراثة (جسمية)	البروتين الشحمي البلازمي المرتفع	التظاهرات السريرية النموذجية		
				مرض وعائي مبكر	التهاب معثكلة	صفرومات (أورام صفراء)
عوز LPL العائلي	LPL	منتحية	الدقائق الكيلوسية، VLDL			
عوزApo-CII العائلي	Apo-CII	منتحية	الدقائق الكيلوسية، VLDL	-	+	طفحية
فرط كولستيرول الدم العائلي	LDL receptor	سائدة	LDL	-	+	طفحية (نادراً)
فرط كولستيرول الدم الجسمي الصاغر	ARH	منتحية	LDL	+	-	وترية لويحات صفر
عيب Apo-B100 العائلي	Apo-B	سائدة	LDL	+	-	وترية
فرط بروتين الدم الشحمي نمط III	Apo-E	منتحية ونادراً سائدة	بقايا lipoproteins (ß-VLDL)	+	-	وترية
فرط شحميات الدم المشترك العائلي	غير معروفة	سائدة	VLDL، LDL أو كلاهما	+	-	راحية حدبية
فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي	غير معروفة	سائدة	VLDL	غير محددة	-	—

الجدول (٢) الاضطرابات الأولية لفرط شحميات الدم

ترتفع تراكيز الكولستيرول الكلي إلى ضعفين أو ثلاثة أضعاف القيم الطبيعية في الأشخاص مختلفي الزيجوت وإلى أكثر من ذلك في الأشخاص متماثلي الزيجوت.

الملامح السريرية: يحدث الشكل **المتغاير الزيجوت** من المرض بنسبة ١ لكل ٥٠٠ شخص وهو يصيب معظم المجموعات العرقية. نموذجياً تكون تراكيز الكولستيرول البلازمي أعلى من ٣٠٠ ملغ/دل وتراكيز LDL-C أعلى من ٢٥٠ ملغ/دل. لا ترتفع تراكيز ثلاثي الغليسريد في هؤلاء الأشخاص عادة. يكون الاضطراب موجوداً منذ الولادة ويمكن الاشتباه بالتشخيص حين وجود ارتفاع تراكيز الكولستيرول في دم الحبل السري.

إن الموجودات السريرية المميزة التي يمكن ملاحظتها في ٧٥٪ من المرضى هي الصفرومات الوترية (الأورام الصفر) xanthomas التي تتوضع عادة على أوتار أشيل والأوتار الباسطة في اليدين. ربما لا يوجد في سياق المرض أي موجودات سريرية.

يمكن أن تسبب الصفرومات المتموضعة في وتر أشيل التهاب أوتار متكرراً. ويمكن للصفرومات أن تكون رقيقة وتظهر فقط على شكل تثخن في الوتر. تشتمل الموجودات السريرية الأخرى على اللويحات الصفر xanthelasma والقوس القرنية المبكرة (أي في الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن ٤٠ سنة).

المرض الشرياني الإكليلي شائع وهو يحدث بعمر ٤٥ سنة في الرجال والنساء وقد يحدث بعمر أبكر إذا ما كانت هناك عوامل خطر أخرى.

الشكل **متماثل الزيجوت** من فرط كولستيرول الدم العائلي نادر ويحدث بنسبة ١ لكل مليون شخص. تظهر الصفرومات عادة بعمر أقل من عشر سنوات، كما يلاحظ وجود فرط كولستيرول دم منذ الولادة ويكون هؤلاء المرضى عرضة للمرض الإكليلي القلبي بعمر ١٠ سنوات أو قبل ذلك، وإذا لم يعالجوا فإنهم يموتون نتيجة احتشاء عضلة القلب قبل سن العشرين. تراوح تراكيز كولستيرول البلازما في المصابين بهذا الشكل بين ٦٠٠ و١٠٠٠ ملغ/دل وتراكيز LDL-C بين ٥٥٠ و٩٥٠ ملغ/دل.

وفضلاً عن الصفرومات الوترية واللويحات الصفر يعاني مرضى هذا الشكل من المرض من صفرومات حدبية tuberous وهي مميزة لهذا الشكل، وتوجد بعمر ست سنوات تقريباً. وهذه الصفرومات هي نواشز أو حدبات جلدية مكونة من بلاعم macrophages ممتلئة بالكولستيرول تظهر في الجلد في المناطق المعرضة للرض مثل المرفقين والركبتين.

الإمراض: هو اضطراب صبغي جسدي سائد ينجم عن طفرات في جين مستقبلة LDL، وقد وصفت عدة أنماط مختلفة لهذه الطفرات.

إن تعطل وظيفة مستقبلة LDL يُعْطِبُ تصفية البروتينات الشحمية التي تعتمد على هذه المستقبلة، ونتيجة لذلك تزداد التراكيز البلازمية من الكولستيرول إلى ضعفين أو ثلاثة أضعاف في المصابين بالشكل المتغاير الزيجوت من المرض، وإلى نحو ستة أضعاف في متماثلي الزيجوت.

التشخيص: يوضع تشخيص الشكل متغاير الزيجوت من فرط كولستيرول الدم العائلي بوجود مستويات بلازمية مرتفعة من الكولستيرول والـ LDL-C، ووجود تراكيز طبيعية من ثلاثي الغليسريد، ووجود الصفرومات الوترية ووجود قصة عائلية عن حدوث مرض إكليلي قلبي مبكر.

إن تشخيص فرط كولستيرول الدم العائلي تشخيص سريري بالدرجة الأولى.

المعالجة: إن عوامل الخطر الأخرى تزيد من خطر المرض القلبي الإكليلي في المصابين بالشكل متغاير الزيجوت من فرط كولستيرول الدم العائلي؛ لذا يجب البحث عن تلك العوامل ولاسيما التدخين ووجود مستويات منخفضة من الـ HDL-C.

يشتمل تدبير الشكل متغاير الزيجوت من المرض على الحمية منخفضة المحتوى من الدسم الكلية والمشبعة (٢٠٪ و٦٪ من الحريرات على التوالي)، والكولستيرول (أقل من ١٠٠ ملغ/يوم) إضافة إلى المعالجة الدوائية. تؤدي الحمية إلى نقص طفيف في مستويات كولستيرول البلازما (نحو ٥-١٥٪).

يمكن الوصول إلى قيم كولستيرول طبيعية باستخدام دواء واحد، لكن المشاركة بين دواءين أو أكثر قد تكون ضرورية. اشتملت أولى المشاركات الدوائية الفعالة على إعطاء جرعات منخفضة من خالبات الحمض الصفراوي مع مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase (الستاتينات) أو النياسين niacin أو تلك العوامل الثلاثة مجتمعة. إلا أن المقاربة الأحدث تتضمن مشاركة جرعة عظمى من الستاتين مع الـ ezetimibe وهو مثبط لامتصاص الكولستيرول من الأمعاء.

إن وجود عوامل خطر أخرى يستطب معه البدء بالمعالجة الدوائية بعمر مبكر.

من ناحية ثانية: إن الوسائل الأكثر فاعلية في هؤلاء المرضى هي الإزالة الانتقائية لـ LDL من البلازما أو الدم

باستخدام فصادة LDL (LDL apheresis) بالمشاركة مع الستاتينات.

تشتمل المعالجات التجريبية على اغتراس الكبد الذي يزود بمستقبلات LDL فعالة، لكن لذلك الإجراء المضاعفات المصاحبة لعمليات الاغتراس وما بعدها.

٢- عيب صميم البروتين الشحمي apo-B١٠٠ العائلي:

هو مرض شائع نسبياً ينجم عن طفرة في الـ Apo-B100، الربيطة التي تربط LDL إلى مستقبلة LDL. يؤدي ذلك إلى حدوث مستويات بلازمية عالية من LDL والكولستيرول الكلي وزيادة التأهب للمرض الإكليلي القلبي.

الملامح السريرية: تتداخل الملامح السريرية والمخبرية في المصابين بالشكل المتغاير الزيجوت من هذا المرض مع الملامح السريرية والمخبرية للشكل متغاير الزيجوت من فرط كولستيرول الدم العائلي إلا أنها أقل شدة.

الإمراض: وصفت طفرات عديدة في مواضع مختلفة من تتالي الحموض الأمينية لهذا الصميم.

المعالجة: مماثلة لمعالجة فرط كولستيرول الدم العائلي.

٣- فرط شحميات الدم المشترك العائلي familial combined hyperlipidemia:

وصف هذا الاضطراب في سنة ١٩٧٣، وهو مرض شائع سببه الجيني غير معروف، ويعتقد الآن أن هناك جينات متعددة تشترك في إمراضية هذا المرض. يورث المرض وراثة ذات نفاذ جسدي سائد. ويحدث فيه ارتفاع المستويات البلازمية للكولستيرول وثلاثي الغليسريد مع زيادة التأهب للمرض الإكليلي.

يتداخل النمط الظاهري لفرط شحميات الدم المشترك العائلي مع النمط الظاهري لفرط كولستيرول الدم العائلي وقد يكونان متماثلين. كما أن النمط الظاهري لهذا الاضطراب مماثل لنمط المصابين بالمتلازمة الاستقلابية التي تتضمن المقاومة للإنسولين وارتفاع المستويات البلازمية لـ LDL الكثيفة والصغيرة الحجم، وارتفاع مستويات ثلاثي الغليسريد ومستويات Apo-B100 وانخفاض مستويات HDL البلازمية.

التشخيص: ينبغي الاشتباه بوجود فرط شحميات الدم المشترك العائلي في الأشخاص الذين لديهم فرط ثلاثي غليسريد الدم معتدل الشدة أو فرط كولستيرول دم معتدل الشدة، أو كلاهما، ولاسيما بوجود قصة عائلية لمرض قلبي إكليلي.

الصفرومات ليست مظهراً من مظاهر هذا الاضطراب. المظاهر الموجودة غالباً هي انخفاض مستويات HDL-C والبدانة والمقاومة للإنسولين وفرط حمض البول في الدم.

ينبغي تمييز هذا الاضطراب من الاضطرابات الثانوية التي تحدث نمطاً ظاهرياً مماثلاً كداء السكري والمتلازمة الكلائية وقصور الدرقية أحياناً.

المعالجة: يمكن لإنقاص الوزن والمعالجة القوتية أن يصححا الاضطرابات الاستقلابية كالبدانة والمقاومة للإنسولين التي تسهم في فرط شحميات الدم.

ينبغي أن توجه المعالجة الدوائية نحو اضطراب الشحميات المسيطر. مثال: يمكن معالجة ارتفاع كولستيرول الدم بالنياسين أو الستاتينات أو ezetimibe أو خالبات الحمض الصفراوي. تعد المعالجة بالستاتينات المعالجة المفضلة نظراً لأن النياسين يفاقم سكر الدم وحمض البول، كما أن الخالبات تفاقم فرط ثلاثي غليسريد الدم.

وقد تنقص الفيبرات مستويات ثلاثي الغليسريد وتزيد مستويات HDL-C وتنقص حدوث المرض الإكليلي في المصابين بالمتلازمة الاستقلابية الذين لديهم فرط ثلاثي الغليسريد ونقص مستويات HDL-C.

٤- فرط بروتينات الدم الشحمية نمط III (type III hyperlipoproteinemia):

يسمى هذا الاضطراب أيضاً خلل بروتينات الدم الشحمية بيتا وهو اضطراب غير شائع.

يصاب أصحاب هذا الاضطراب بالمرض الوعائي المحيطي والإكليلي المبكرين.

وهو ينجم عن طفرات تصيب جين Apo-E مما يؤدي إلى عيب في ارتباط Apo-E إلى مستقبل البروتين الشحمي. يورث المرض على شكل جسدي صاغر في معظم الحالات، ويحتاج إلى عامل استقلابي مفاقم ثانوي (بيئي أو جيني) للتعبير عن النمط الظاهري.

الملامح السريرية: يشخص المرض في مرحلة الكهولة ونادراً ما يشخص بعمر دون العشرين سنة. وهو أكثر شيوعاً في الرجال ولا يشاهد في النساء إلا في مرحلة ما بعد الإياس. ويتميز بارتفاعات متوسطة الشدة إلى شديدة في مستويات ثلاثي الغليسريد والكولستيرول (٣٠٠-٤٠٠ ملغ/دل تقريباً). وتكون تراكيز HDL-C طبيعية.

توجد الصفرومات في نحو نصف المصابين. ووجود الصفرومات الراحية - ولاسيما في طيات راحة اليد- علامة واصمة للاضطراب. إن الصفرومات الحدبية أو الحدبية الطفحية شائعة أيضاً لكنها أقل نوعية لهذا الاضطراب.

المرض الوعائي المحيطي المبكر شائع الحدوث إضافة إلى المرض القلبي الإكليلي المبكر.

الإمراض: ينجم الاضطراب عن تراكم بقايا جزئيات الـ VLDL وIDL والدقائق الكيلوسية في البلازما التالي لطفرة Apo-E.

المعالجة: نظراً لتأثر هذا المرض مع الحالات الاستقلابية المرافقة يجب معالجة البدانة وداء السكري وقصور الدرقية إن وجدت وتحديد استهلاك الكحول. ويمكن لهذه العلاجات أن تعيد شحميات البلازما إلى الحد الطبيعي من دون اللجوء إلى معالجتها معالجة نوعية. يستجيب فرط بروتينات الدم الشحمية نمط III الذي يرافقه قصور الدرقية للمعالجة بالثيروكسين على نحو جيد.

ينبغي أن توجه المعالجة القوتية نحو تحديد الدسم الكلية والمشبعة والكولستيرول. وإن تحديد الحريرات الكلية بغية إنقاص الوزن مقاربة فعالة في المرضى زائدي الوزن والبدينين.

إذا لم تُجد المعالجة القوتية ومعالجة الحالات المترافقة نفعاً، أو لم تكن نتائجها مرضية فلا بد من البدء بالمعالجة الدوائية لفرط شحميات الدم سواء باستعمال النياسين أم مشتقات حمض الفيبريك أم الستاتينات، وجميعها فعالة في معالجة هذا الاضطراب.

يمكن للحالات المعندة على العلاج بدواء وحيد أن تعالج بالستاتينات ومشتقات حمض الفيبريك معاً، ويجب استعمال هذه المشاركة بحذر لأنها تحمل مخاطر حدوث اعتلال عضلي.

٥- عوز ليباز البروتين الشحمي LPL deficiency:

هو اضطراب صاغر (متنحٍ) نادر ينجم عن طفرات في جين LPL. تؤدي هذه الطفرات إلى عوز LPL وفرط ثلاثي غليسريد دم شديد بحصارها لتصفية البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد من البلازما. وقد يرافق التراكم الهائل للبروتينات الشحمية في البلازما (يُعرف بمتلازمة الدقائق الكيلوسية في الدم) تظاهرات سريرية شديدة بما فيها التهاب المعثكلة pancreatitis.

الملامح السريرية: يبدو عوز ليباز البروتين الشحمي في مرحلة الطفولة المبكرة واليفع، كمتلازمة دقائق كيلوسية دموية تتألف من زيادة في ثلاثي الغليسريد زيادة كبيرة يرافقه ألم بطني متكرر أو التهاب معثكلة، قد يهدد الحياة. ترافق متلازمة الألم مستويات ثلاثي غليسريد تفوق ٢٠٠٠ ملغ/دل وتخف عند تخفيض ثلاثي الغليسريد.

حين تتجاوز مستويات ثلاثي غليسريد الـ ٢٠٠٠ ملغ/دل تشتمل الموجودات السريرية على الصفرومات الطفحية eruptive، والتشحم الشبكي (فرط شحميات الدم في الشبكية) lipemia retinalis.

قد تبدو البلازما شحمية عيانياً، وقد تحتوي البلازما المبردة لليلة كاملة على طبقة تشبه (الكريمة) تتوضع في الأعلى، ممثلة الدقائق الكيلوسية. ويوحي وجود عكر في أسفل البلازما بوجود تركيز عالٍ من الـ VLDL.

قد يؤدي تراكم ثلاثي الغليسريد في الخلايا الشبكية البطانية reticulo-endothelial إلى حدوث ضخامة الكبد والطحال. وتسبب الدقائق الكيلوسية الدموية أيضاً تظاهرات عصبية وضيق النفس. المرض القلبي الوعائي ليس ملمحاً بارزاً، لكن النوب المتكررة من التهاب المعثكلة قد تسبب الموت المبكر.

يشاهد في الأشخاص متغايري الزيجوت لطفرات LPL نقص في فاعلية ذلك الإنزيم وغالباً ما تكون لديهم درجة خفيفة أو متوسطة الشدة من فرط ثلاثي غليسريد الدم، وزيادة في مستويات VLDL كولستيرول، ونقص مستويات HDL-C. تتفاقم أعراض هذا النمط الظاهري بتقدم العمر والبدانة.

تُفاقم الإستروجينات فرط شحميات الدم لذا قد يزداد خطر حدوث التهاب المعثكلة في المريضات اللواتي يتناولن الإستروجين وفي أثناء الحمل والإرضاع.

الإمراض: ينجم عوز LPL التام عن طفرات متماثلة أو متغايرة الزيجوت في جين LPL تؤدي إلى غياب هذا الإنزيم أو إبطال فعله، وقد وصفت عدة طفرات.

يؤكد التشخيص النهائي بإظهار غياب فاعلية الليباز في البلازما بعد إعطاء الهيبارين.

يجب تمييز عوز LPL من عوز صميمها Apo- CII (وهو سبب آخر لفرط الدقائق الكيلوسية في الدم).

المعالجة: في المراحل الأولية لتدبير التهاب المعثكلة ينبغي أن تخلو الحمية من الدسم إلى أن يصل ثلاثي الغليسريدات البلازمية إلى ما دون ١٠٠٠ملغ/دل. وبعد أن يخمد التهاب المعثكلة تصبح الحمية حجر الأساس في التدبير. ينبغي أن تشتمل الحمية على كميات قليلة جداً من الدسم (أقل من ١٠٪ من مجمل الحريرات الكلية أو أقل من ٢٠-٢٥ غ/يوم). ونظراً لأن ثلاثي الغليسريدات متوسطة السلسلة - على النقيض من طويلة السلسلة - تمتص مباشرة إلى داخل الدوران البابي ولا تعتمد على تشكيل الدقائق الكيلوسية

بغية القبط الكبدي يمكن أن تزود بمصدر الدسم في الحمية.

إن هدف المعالجة هو الوصول إلى مستوى ثلاثي غليسريد البلازما دون ١٠٠٠ ملغ/دل والمحافظة على هذا المستوى، وهو ما يمنع حدوث نوبات التهاب معثكلة أخرى.

المعالجة الدوائية لعوز LPL الأولي غير فعالة إلى حد كبير. ويمكن لمشتقات حمض الفيبريك أو النياسين أن تخفض إنتاج VLDL وتخفف من شدة فرط ثلاثي الغليسريد في الدم. يخفض الـ Orlistat مستويات ثلاثي الغليسريد على نحو مهم في بعض المرضى المصابين بفرط ثلاثي غليسريد شديد.

ينبغي تدبير الأسباب الثانوية لفرط ثلاثي غليسريد الدم كداء السكري وقصور الدرقية بالمعالجة المناسبة.

٦- عوز صميم البروتين الشحمي CII

Apo-CII deficiency:

هو اضطراب جسمي صاغر نادر يحدث في نحو ١ من كل مليون شخص ويؤدي إلى متلازمة فرط دقائق كيلوسية مماثل لعوز LPL.

ينجم فرط بروتين الدم الشحمي هذا عن فقدان Apo-CII وهو عامل صميم مفعل لـ LPL. يحتاج التشخيص إلى اختبارات خاصة. والمعالجة مماثلة لمعالجة عوز LPL.

٧- فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي familial hypertriglyceridemia:

يتميز هذا الاضطراب بوجود زيادة في VLDLs تسبب زيادة في مستويات ثلاثي غليسريد البلازما، ولكن دون زيادة مستويات الكولستيرول.

الملامح السريرية: تراوح مستويات ثلاثي الغليسريد في المصابين بهذا المرض بين ٢٠٠-٥٠٠ ملغ/دل مع وجود مستويات طبيعية من LDL-C ومستويات منخفضة من HDL-C.

لا تصبح الارتفاعات في مستويات ثلاثي الغليسريد في الدم واضحة إلا في مرحلة الكهولة تقريباً ويمكنها أن تتفاقم بوجود عوامل ثانوية كقصور الدرقية أو المعالجة بالإستروجين أو تناول الكحول. يؤدي ذلك التفاقم إلى حدوث ارتفاعات شديدة في ثلاثي الغليسريد قد تتجاوز ١٠٠٠ملغ/دل، جاعلة الأشخاص عرضة لخطر حدوث الصفرومات الطفحية والتهاب المعثكلة.

البدانة والمقاومة للأنسولين مظهران شائعان في هذا الآفة، وفي نحو ٧٠٪ من المصابين بها معطيات تشخيص المتلازمة الاستقلابية.

التشخيص: ينبغي الاشتباه بوجود فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي في المصابين بزيادة المستويات البلازمية لثلاثي الغليسريد ومستويات طبيعية من الكولستيرول.

ويشخص الاضطراب إذا وجد فرط ثلاثي غليسريد الدم عند نصف أقارب الدرجة الأولى فقط، وقد يكون من الصعوبة تمييز هذا الاضطراب من فرط شحميات الدم المشترك العائلي الذي يمكن أن يتظاهر بفرط ثلاثي غليسريد الدم المعزول ذي العلاقة بزيادة VLDL البلازما.

المعالجة: علاوة على تحديد الدسم القوتية ينبغي استقصاء الأسباب الثانوية كالسكري، ومعالجتها، والتوقف عن تناول الكحول والإستروجين.

قد تفيد الأدوية الخافضة لثلاثي الغليسريد ولاسيما الجيمفيبروزيل والنياسين.

٨- فرط البروتين الشحمي (a) البلازمي:

يشتمل هذا الاضطراب على ارتفاعات بلازمية لجزيئات LDL المُعدلة. يشكل البروتين الشحمي Lp (a) جزءاً ضئيلاً من البروتينات الشحمية البلازمية في الأحوال الطبيعية. وتشير معظم الدراسات إلى ترافق ارتفاع التراكيز البلازمية من Lp (a) وزيادة خطر المرض القلبي الإكليلي.

الملامح السريرية: يشتبه بوجود ارتفاع Lp (a) في الأشخاص المصابين بمرض قلبي إكليلي عرضي مبكر.

التشخيص: يمكن معايرة مستويات Lp (a) في المختبرات المتخصصة.

المعالجة: يبدو أن النياسين هو الدواء الوحيد الذي يخفض مستويات Lp (a) البلازمية.

٩- فرط كولستيرول الدم متعدد المنشأ polygenic hypercholesterolemia:

يشخص هذا الاضطراب باستبعاد الأسباب الجينية الأولية لفرط كولستيرول الدم وبغياب الصفرومات الوترية، وبإظهار أن فرط كولستيرول الدم لا يوجد عند أكثر من ١٠٪ من أقارب الدرجة الأولى.

١٠- فرط ثلاثي غليسريد الدم الفرادي

يمكن لبعض العوامل الجينية والبيئية أن تؤدي إلى ارتفاع مستويات ثلاثي غليسريد البلازما.

يميز هذا الشكل الفرادي من الشكل العائلي بغياب فرط ثلاثي غليسريد الدم في الأقارب.

١١- الاضطرابات الأولية لاستقلاب البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL:

هناك العديد من الاضطرابات الجينية (المورثية) يمكنها

أن تؤثر في المستويات البلازمية للـ HDL-C.

أ- نقص بروتين الدم الشحمي ألفا العائلي familial hypoalphalipoproteinemia: هو اضطراب وراثي جسمي سائد، يتظاهر بوجود مستويات HDL-C بلازمية منخفضة ومستويات LDL-C وثلاثي غليسريد طبيعية وزيادة خطر المرض القلبي الإكليلي المبكر. تكون تراكيز HDL-C أقل من ٣٠ ملغ/دل في الرجال، وأقل من ٤٠ ملغ/دل في النساء. وليس هناك أعراض فيزيائية مميزة ولكن توجد قصة عائلية لوجود مستويات HDL-C منخفضة ومرض قلبي إكليلي مبكر.

يرى المرض في شخص واحد من كل ٤٠٠ شخص.

المعالجة: ليس هناك معالجات فعالة لرفع مستويات HDL-C. تؤدي التمارين التي تمارس على نحو منتظم إلى زيادة بسيطة في مستويات HDL-C.

من ناحية ثانية: إن مقدرة الستاتينات على إنقاص الكولستيرول الكلي والـ LDL-C وهي الطريقة الأكثر فعالية لإنقاص نسبة الكولستيرول الكلي/HDL-C الذي يكون مرتفعاً في هؤلاء المرضى، كما تنقص الستاتينات خطر الحوادث السريرية من دون إحداثها ارتفاعاً مهماً في مستويات HDL-C، لذا ينبغي أن تكون الخط العلاجي الأول.

ب- طفرات صميم البروتين الشحمي A1: يمكن لطفرات جين Apo-A1 أن تنقص تشكل HDL وتؤدي إلى انخفاض المستويات البلازمية من الـ HDL-C.الوراثة جسدية صاغرة.

تشتمل التظاهرات على التأهب للمرض القلبي الإكليلي، والصفرومات والتعتيم القرنوي.

توجه المعالجة في هذا الاضطراب نحو خفض مستويات VLDL وLDL.

ج- عــوز cholesteryl ester transfer protein(CETP): متلازمة وراثية تكون فيها مستويات HDL-C البلازمية مرتفعة نتيجة عوز فاعلية CETP البلازما الذي يؤدي إلى احتباس إسترات الكولستريل في HDL. أكثر ما تشاهد هذه المتلازمة في الشعب الياباني ووراثتها جسدية صاغرة.

تشتمل مظاهر الآفة على ارتفاع المستويات البلازمية من الـ HDL-C في متماثلي الزيجوت (أعلى من ١٠٠ ملغ/دل عادة)، في حين تكون المستويات معتدلة الارتفاع في متغايري الزيجوت. وتكون تراكيز الكولستيرول الكلي البلازمية مرتفعة.

ليس هناك معالجة نوعية لهذا الاضطراب.

د- عــــوز lecithin- cholesterol acyltransferase (LCAT): هو مرض وراثي جسدي صاغر نادر يسبب تعتيماً قرنوياً وفقر دم سوي الصباغ وقصوراً كلوياً في البالغين.

وصفت العديد من الطفرات المسببة للمرض.

تساوي نسبة الكولستيرول الحر في البلازما/الكولستيرول الكلي ١/٣ في الأحوال الطبيعية في حين يكون الكولستيرول الحر مسؤولاً عن معظم الكولستيرول البلازمي في عوز LCAT.

تراوح مستويات ثلاثي الغليسريد بين ٢٠٠-٥٠٠ للغ/ دل والكولستيرول بين ٢٠٠-٥٠٠ ملغ/دل. يؤدي تراكم الكولسترول الحر في النسج الوعائية إلى حدوث المرض القلبي الإكليلي المبكر.

المعالجة وقائية وتشتمل على تحديد الدسم القوتية إضافة إلى المعالجة بالستاتينات أو فصادة البلازما للتخلص من LDL.

هـ- مرض تانجير Tangier disease: هو اضطراب وراثي جسدي صاغر نادر يترافق مع نقص المستويات البلازمية للـ HDL-C والـ LDL ووجود لوزات متضخمة مملوءة بالشحم برتقالية اللون. يتظاهر المرض في فترة الطفولة. ليس هناك حالياً معالجة نوعية.

١٢- نقص شحميات الدم الموروثي العائلي:

أ- نقص بروتين الدم الشحمي بيتا العائلي: يعرف هذا الاضطراب بوجود مستويات LDL-C وApo-B دون خط ٥٪.

يورث المرض كصفة جسدية سائدة.

الملامح السريرية: تكون المستويات البلازمية للكولستيرول الكلي عند متغايري الزيجوت دون ١٠٠ملغ/دل، كما تنقص مستويات LDL-C بمقدار النصف أو أكثر، وتكون مستويات HDL-C طبيعية أو مرتفعة قليلاً.

غالباً ما يكون المرضى لاعرضيين، ويترافق المرض وطول عمر المصابين وربما كان ذلك بسبب نقص خطر المرض القلبي الإكليلي.

يمكن كشف الشكل متماثل الزيجوت في عمر مبكر نظراً لوجود سوء امتصاص الدسم ونقص مستويات كولستيرول البلازما. ينجم سوء الامتصاص عن عدم المقدرة على تشكيل الدقائق الكيلوسية في الأمعاء وبالتالي فشل امتصاص الدسم والفيتامينات الذوابة في الدسم.

قد يرافق سوء امتصاص الدسم التهاب الشبكية الصباغي retinitis pigmentosa، ووجود الكريات الحمر الشائكة erythrocyte acanthocytosis، وتنكس مخيخي وتنكس في الحبل الشوكي. ينجم تشكل الخلايا الشائكة عن تغير

شحميات غشاء الكريات الحمر.

التشخيص: يوحي وجود مستويات كولستيرول بلازمية وLDL منخفضة بوجود نقص بروتين الدم الشحمي بيتا العائلي. يشخص الشكل متماثل الزيجوت بوجود تراكيز منخفضة جداً من الكولسترول وثلاثي الغليسريد في الرضع أو الأطفال المصابين بسوء امتصاص الدسم.

المعالجة والإنذار: لما كان معظم الأشخاص المصابين متغايري الزيجوت لاعرضيين فليس هناك معالجة نوعية، لكن التزود بالفيتامينات الذوابة في الدسم مقاربة منطقية.

يعالج المصابون بالشكل متماثل الزيجوت بكميات كبيرة من الفيتامين E فموياً (١٠٠-٣٠٠ ملغ/كغ/يوم)، وهي كميات يمكن أن تمنع المضاعفات العصبية. كما يجب إعطاء الفيتامينات الأخرى الذوابة في الدسم.

ينبغي وضع التشخيص والبدء بالمعالجة في سن مبكرة لمنع حدوث أعواز غذائية.

ب- غياب بروتين الدم الشحمي بيتا abetalipoproteinemia:: هو مرض وراثي جسمي صاغر نادر ينجم عن عوز MTP، يؤدي فقدان الـ MTP في الأمعاء إلى عيب تشكل الدقائق الكيلوسية وسوء امتصاص الدسم والفيتامينات الذوابة في الدسم. يحدث المرض بنسبة ١ من كل مليون شخص، وتشبه ملامحه ملامح النمط الظاهري لنقص بروتين الدم الشحمي بيتا متماثل الزيجوت.

يكشف المرض في مرحلة الطفولة. ويعالج بالطريقة نفسها المستخدمة في معالجة مرضى نقص بروتين الدم الشحمي بيتا متماثل الزيجوت.

١٣- اضطرابات الشحميات الأولية الأخرى النادرة:

أ- عوز الليباز الكبدية hepatic lipase deficiency: مرض نادر جداً يرافقه فقدان فاعلية الليباز الكبدية (القابلة للتحرر بالهيبارين) من البلازما، وهو يورث وراثة جسمية صاغرة.

ب- سيتوستيرول الدم sitosterolemia: في هذا المرض النادر تمتص الستيرولات النباتية القوتية بكميات كبيرة في الأمعاء، وهي عادة لا تمتص فيها، مما يؤدي إلى تراكمها في البلازما والنسج المحيطية. قد يحدث التصلب العصيدي المبكر في سياق هذا المرض.

ج- الورام الأصفر المخي الوتري cerebrotendinous xanthomatosis: هو اضطراب نادر لاستقلاب الستيرول يرافقه مرض عصبي وصفرومات وترية وساد في مرحلة الشباب. التصلب العصيدي المبكر شائع.

ثانياً- الاضطرابات الثانوية لاستقلاب الشحميات:

١- داء السكري:

يوجد فرط ثلاثي غليسريد الدم في نحو ثلث المصابين بالسكري، وهو ذو علاقة بالدور الحاسم للإنسولين في إنتاج البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد من البلازما وتصفيتها.

وإضافة إلى ذلك، فإن لدى مرضى السكري عادة مستويات بلازمية مرتفعة من البروتينات الشحمية المعصدة ومستويات منخفضة من HDL: مما يؤهبهم للمرض القلبي الوعائي المبكر وهو السبب الرئيس للوفيات فيهم.

يؤدي عوز الإنسولين والضبط السيئ لسكر الدم في المصابين بالسكري نمط١ إلى زيادة المستويات البلازمية من ثلاثي الغليسريد والبروتينات الشحمية المحتوية على Apo-B.

يؤدي عوز الإنسولين إلى عيب فاعلية LPL ونقص تصفية الجزيئات الغنية بثلاثي الغليسريد، وإلى تحلل الدسم مما يزيد تدفق الحموض الدهنية باتجاه الكبد وبالتالي زيادة إنشاء ثلاثي الغليسريد وإنشاء VLDL-TG وإفرازه. كما قد تزداد أيضاً مستويات LDL-C البلازمية.

إن فرط شحميات الدم المرتبط بعوز الإنسولين في سياق داء السكري نمط١ عكوس بالمعالجة بالإنسولين خارجي المنشأ.

يرتبط العيب الاستقلابي في المصابين بالسكري نمط٢ بالمقاومة للإنسولين وعوزه النسبي.

عموماً تكون التراكيز البلازمية الصيامية لكل من الكولستيرول وثلاثي الغليسريد مرتفعة باعتدال، وتكون تراكيز HDL-C منخفضة عادة. من ناحية ثانية يتميز فرط شحميات الدم في المصابين بالسكري نمط٢ بزيادة LDLc الكثيفة والصغيرة والتي تعد معصدة، وتحدث تلك الزيادة حتى لو كانت مستويات الكولستيرول الكلي طبيعية.

تكون الصفرومات غائبة في هذا الاضطراب.

تشتمل العوامل التي تسهم في حدوث اضطرابات شحميات الدم في المصابين بالسكري نمط٢ على نقص فاعلية LPL في العضل والنسيج الشحمي، وزيادة تدفق الحموض الدهنية الحرة من مخازن النسيج الشحمي المحيطية نحو الكبد. وبالتشارك مع فرط إنتاج Apo-B الكبدي نتيجة المقاومة للإنسولين يحث تدفق الحموض الدهنية الحرة على إنشاء ثلاثي الغليسريد وإنتاج VLDL في الكبد.

إن حجر الأساس في تدبير فرط شحميات الدم الحادثة في سياق داء السكري نمط٢ هو ضبط سكر الدم بالحمية

والتمارين وخافضات سكر الدم الفموية المختلفة أو الإنسولين. وقد يكون لإنقاص المقاومة للإنسولين من خلال الحمية والتمارين تأثيرات مفاجئة (دراماتيكية) في كل من فرط سكر الدم وفرط شحميات الدم.

وفضلاً عن ضبط سكر الدم تشتمل أدوية فرط شحميات الدم في المصابين بالسكري نمط٢ على الستاتينات، وهي معالجة إلزامية لجميع المرضى.

يمكن في بعض الحالات إضافة مشتقات حمض الفيبريك للمعالجة والنياسين الذي ينبغي أن يستخدم بحذر شديد لأنه قد يفاقم اضطراب سكر الدم.

٢- قصور الدرقية:

قد تحدث تغيرات وظيفة الغدة الدرقية تأثيرات عميقة في شحميات البلازما: لذا ينبغي تقصي وظائف الدرقية في جميع المرضى الذين لديهم فرط شحميات الدم.

إن التظاهرة الرئيسة في سياق قصور الدرقية هي ارتفاع مستوى LDL-C (نحو ٢٥٠-٦٠٠ ملغ/دل)، ولكن قد يسبب القصور أيضاً ارتفاع مستويات ثلاثي غليسريد البلازما. لا تتغير مستويات HDL-C عادة وقد تنخفض قليلاً في سياق قصور الدرقية. تترافق ارتفاعات مستويات LDL-C في قصور الدرقية مع عيب تصفية LDL، ولربما يظهر ذلك نقص تعبير مستقبل LDL. وقد يسبب قصور الدرقية تحت السريري فرط كولستيرول دم يستجيب للمعالجة بهرمون الدرقية.

يرافق قصور الدرقية أيضاً نقص فاعلية LPL مؤهباً بذلك لحدوث زيادة مستويات ثلاثي الغليسريد البلازمية.

يستجيب فرط شحميات الدم الحادث في سياق قصور الدرقية للمعالجة بهرمون الدرقية، ولكن ينبغي أن تعطى تلك المعالجة المعيضة بحذر وبالتدريج للمصابين بالمرض القلبي الإكليلي.

٣- المعالجة بالإستروجين:

تزيد المعالجة بالإستروجين مستويات ثلاثي الغليسريد البلازمية، وقد تسبب أحياناً فرط ثلاثي غليسريد دم شديد، ولاسيما في النساء المؤهبات.

ومع أن معظم النسوة اللواتي يتناولن موانع الحمل أو المعالجة الإستروجينية المعيضة بعد سن الإياس يحافظن على مستويات ثلاثي غليسريد طبيعية، قد يحدث لديهن نتيجة تناولهن تلك المعالجات ارتفاعات شديدة في ثلاثي غليسريد الدم قد تؤدي إلى التهاب المعثكلة. وينبغي لذلك معايرة مستويات ثلاثي غليسريد الدم في كل امرأة قبل البدء بالمعالجة بالإستروجين. ويبدو أن الأستروجين يسبب فرط ثلاثي غليسريد الدم عبر زيادة إنتاج VLDL وهو مرتبط بالجرعة.

قد تنقص معالجة النساء بعد الإياس بالأستروجين LDL-C بنسبة ١٥٪، كما قد تزيد الإستروجينات HDL-C فيهن ١٥٪.

٤- تناول الكحول:

يؤثر تناول كميات كبيرة من الكحول بانتظام على نحو كبير في استقلاب ثلاثيات غليسريد البلازما. يؤدي استقلاب الكحول إلى نقص مستويات NADH التي تثبط أكسدة الحموض الدهنية في الكبد. يؤدي هذا التثبيط إلى زيادة إنشاء ثلاثي الغليسريد وتشحم الكبد وتعزيز إنتاج VLDL.

يؤدي تعزيز إنتاج VLDL إلى رفع ثلاثيات غليسريد البلازما لدرجة قد تكون شديدة مما يؤدي إلى التهاب المعثكلة ولاسيما في الأشخاص المصابين بفرط ثلاثي غليسريد دم مستبطن.

٥- المتلازمة الكلائية (النفروزية):

يحدث فرط شحميات الدم على نحو دائم تقريباً في المصابين بالمتلازمة الكلائية. ترتفع التراكيز البلازمية لكل من الكولستيرول الكلي وثلاثيات الغليسريد وApo-B و VLDL وLDL-C. ينجم فرط شحميات الدم الحادث في سياق المتلازمة الكلائية عن زيادة معدلات إنتاج LDL أوVLDL أو كليهما.

ينبغي معالجة فرط شحميات الدم في هؤلاء المرضى بحزم: لأن احتشاء عضل القلب يأتي في المرتبة الثانية بوصفه سبباً للوفاة في المصابين به. ويبدو أن الستاتينات فعالة في التدبير.

تدبير اضطرابات الشحميات:

١- مقاربة مريض فرط شحميات الدم: ينبغي البحث عن اضطراب الشحميات حين وجود مرض وعائي تصلبي عصيدي، أو التهاب معثكلة، أو صفرومات أو اكتشاف ارتفاع مستوى الكولستيرول أو ثلاثي الغليسريد أو انخفاض مستوى HDL-C.

يشتمل التقييم الأولي لهؤلاء المرضى على القصة والفحص الفيزيائي ومعايرة شحميات البلازما، ومن المهم استبعاد الأسباب الثانوية المسببة لاضطرابات الشحميات.

ينبغي أن يتضمن **الفحص الأولي تقييم عوامل خطر المرض الوعائي التصلبي العصيدي**، وهي تشتمل على:

أ- العمر: رجال ≥ ٤٥ سنة، ونساء ≥ ٥٥ سنة.

ب- التدخين.

ج- الداء السكري.

د- قصة عائلية لمرض قلبي إكليلي مبكر.

هـ- فرط ضغط الدم.

و- انخفاض مستويات HDL-C دون ٤٠ ملغ/دل.

تعد البدانة عامل خطر مستقل للمرض القلبي الإكليلي.

تفاقم البدانة فرط ضغط الدم والمقاومة للإنسولين وهي هدف للمعالجة من دون النظر إلى شدة عوامل الخطر التقليدية المذكورة أعلاه.

٢- الفحص الفيزيائي: ينبغي إجراء فحص فيزيائي شامل مع التشديد على الجهاز القلبي الوعائي، وتظاهرات فرط شحميات الدم، والاضطرابات الثانوية المسببة لاضطرابات الشحميات.

من بين الموجودات السريرية المتعددة تذكر:

أ- اللويحات الصفر xanthelasmas: هي نمط من الأورام الصفر(صفروم) على شكل بقع ضاربة للصفرة صغيرة الحجم مرتفعة، تظهر للعيان بشكل نموذجي حول اللحاظ (الموق) Canthus، لكنها قد تمتد إلى جفن العين أو إلى الجلد تحت العين تماماً.

تتراجع اللويحات الصفر عادة بالمعالجة الخافضة للكولستيرول حتى في الحالات التي تكون فيها مستويات الكولستيرول طبيعية.

ب- التشحم الشبكي lipemia retinalis: هي حالة تسبب فيها شحميات الدم تلألؤاً أو بريقاً في شرينات الشبكية يمكن مشاهدته بفحص قعر العين. وهي تشاهد نموذجياً في الحالات التي تزيد فيها مستويات ثلاثي غليسريد البلازما على ٢٠٠٠ ملغ/دل.

ج- الصفرومات الوترية tendon xanthomas: هي ترسبات عقيدية من الكولستيرول الذي يتراكم في بلاعم النسج في وتري أشيل والأوتار الأخرى، بما فيها الأوتار الباسطة في اليدين والركبتين والمرفقين (الشكل ٤).

تشاهد الصفرومات عادة في المصابين بفرط كولستيرول الدم العائلي (نحو ٧٥٪ من الأشخاص) وفي المصابين بعيب Apo-B العائلي، وأحياناً في المصابين بفرط بروتين الدم الشحمي نمط III.

ينبغي أن يشتمل فحص وتر أشيل على تقييم الثخانة وعدم انتظام الحواف.

د- الصفرومات الحدبية والحدبية الطفحية tuberous or tuboeruptive: هي عقيدات تحت الجلد تحدث في المناطق المعرضة للرض مثل المرفقين والركبتين. قد تكون مفردة أو متعددة، ويراوح حجمها بين حجم حبة البازلاء وحجم الليمونة.

تشاهد غالباً في المصابين بفرط بروتين الدم الشحمي نمط III، والمصابين بفرط كولستيرول الدم العائلي أيضاً.









الشكل (٤)



الشكل (٥)

هـ- الصفرومات الراحية palmar xanthomas: هي ترسبات جلدية في راحتي اليدين والطيات الدقيقة فيهما. وهي علامة واصمة تقريباً للمستويات البلازمية العالية من ß-VLDL وفرط بروتين الدم الشحمي نمط III (الشكل ٥).

و- الصفرومات الطفحية: هي صفرومات جلدية تبدو بشكل حطاطات papules مدورة صغيرة ضاربة للصفرة تحتوي على مركز شاحب وقاعدة حمامية erythematous. يمكن أن تلتبس هذه الصفرومات بالعد الشائع وتشاهد على جدار البطن والظهر والأليتين ومناطق أخرى، وتنجم عن تراكم ثلاثي الغليسريد في منسجات histiocytes (البلاعم) أدمة الجلد وهي تحدث عادة عندما تكون تراكيز ثلاثي الغليسريد البلازمية ١٠٠٠-٢٠٠٠ ملغ/دل أو أكثر (الشكل ٦).

٣- تقصي الأسباب الثانوية: يجب أن تُوجه القصة المرضية والفحص الفيزيائي نحو اضطرابات شحميات الدم الثانوية كالسكري وقصور الدرقية والمتلازمة الكلائية، وتحديد العوامل الأخرى التي قد تسبب فرط شحميات الدم كالإستروجينات والكحول ومحصرات بيتا.

٤- التقييم المخبري للشحميات والبروتينات الشحمية: إذا كان من المحتمل وجود الدقائق الكيلوسية في البلازما لعشر ساعات بعد الطعام فإنها قد تسهم بنحو ٦٠٠ ملغ/دل حداً أقصى من ثلاثي الغليسريد خلال تلك الفترة. مثالياً ينبغي معايرة شحميات البلازما مرتين على الأقل في حالة الصيام قبل البدء باتخاذ القرارات العلاجية. تُعاير شحميات البلازميا عادة بعد صيام ١٢ ساعة.

٥- المعاينة inspection: يمكن الحصول على معلومات مفيدة من معاينة المصل، خصوصاً قبل ليلة كاملة من التبريد وبعدها.

ينجم التلألؤ opalescence عن تبعثر الضوء بوساطة البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد. يصبح المصل غيمياً hazy حين تصل تراكيز ثلاثي الغليسريدات إلى نحو ٢٠٠ ملغ/دل (٢,٣ ملي مول/ل). ويمكن كشف الدقائق الكيلوسية مباشرة لأنها تشكل طبقة عائمة بيضاء تشبه (الكريما).

يشير وجود تعكر في المصل إلى وجود زيادة في مستويات VLDL، في حين يشير وجود الطبقة الكريمية البيضاء وتعكر المصل تحتها إلى وجود كل من الدقائق الكيلوسية وVLDL.

٦- التقنيات المخبرية: هناك العديد من التقنيات الكيميائية المفيدة لمعايرات الكولستيرول وثلاثي



الشكل (٦)

الغليسريدات، وهما أساس التمييز بين مختلف اضطرابات البروتينات الشحمية.

عادة يقاس الكولستيرول المؤستر وغير المؤستر معاً: لذا فإن القيمة التي تذكر في التقرير المخبري تعبر عن المحتوى الكلي للكولستيرول في المصل.

ويمكن قياس مستويات LDL وHDL وApo-B وLp (a) أيضاً بتقنيات خاصة.

٧- اختيار المرضى لمعايرات شحميات البلازما: تنصح الإرشادات التي وضعت من قبل برنامج تثقيف الكولستيرول العالمي National Cholesterol Education Program (NCEP) سنة ٢٠٠١ بضرورة معايرة شحميات البلازما جميعها (كولستيرول كلي، LDL-C، HDL-C وثلاثي الغليسريد) لجميع الكهول فوق سن العشرين فما فوق مرة واحدة على الأقل كل خمس سنوات.

يبين الجدول رقم (٣) تصنيف مستويات شحميات البلازما.

المستوى ملغ/دل	التصنيف
الكولستيرول الكلي	
أقل من ٢٠٠	مرغوب
٢٠٠ - ٢٣٩	على الحد الأعلى الطبيعي
يساوي أو أعلى من ٢٤٠	مرتفع
HDL-C	
أقل من ٤٠ للرجال وأقل من ٥٠ للنساء	منخفض
أعلى من ٦٠	مرتفع
LDL-C	
أقل من ١٠٠	مثالي
١٠٠ - ١٢٩	قرب مثالي
١٣٠ - ١٥٩	على الحد الأعلى الطبيعي
١٦٠ - ١٨٩	مرتفع
يساوي أو أكثر من ١٩٠	مرتفع جداً
ثلاثي غليسريد	
أقل من ١٥٠	طبيعي
١٥٠ - ١٩٩	على الحد الأعلى الطبيعي
٢٠٠ - ٤٩٩	مرتفع
يساوي أو أكثر من ٥٠٠	مرتفع جداً

الجدول (٣) مستويات شحميات البلازما

٨- اختيار المرضى بغية المعالجة: يمكن تقسيم قرارات المعالجة إلى صنفين رئيسين:

أ- معالجة فرط شحميات الدم في المرضى الذين لديهم مرض قلبي إكليلي (مرضى الوقاية الثانوية).

ب- معالجة فرط شحميات الدم في المرضى الذين ليس لديهم مرض قلبي إكليلي (مرضى الوقاية الأولية).

ينبغي معالجة مرضى فرط شحميات الدم مع مرض قلبي إكليلي مؤسس بحزم بغية الوصول إلى المستويات المنصوح بها بالدليل الإرشادي لـ NCEP .

أهداف المعالجة:

أ- يجب أن يكون الهدف من معالجة المصابين بمرض قلبي إكليلي سريري وصول LDL-C إلى مستوى أقل من ١٠٠ملغ/دل.

ب- والهدف في بعض المرضى ذوي الخطر العالي جداً الوصول إلى مستوى أقل من ٧٠ ملغ/دل.

ج- تقترح الإرشادات العلاجية بضرورة خفض مستوى LDL-C إلى ما دون ١٦٠ملغ/دل في المرضى ذوي الخطر القليل (عامل خطر واحد)، وإلى١٣٠ملغ/دل في المرضى ذوي الخطر المتوسط (عاملا خطر).

معالجة فرط شحميات الدم:

تهدف المعالجة إلى خفض كولستيرول البلازما بغية الوقاية من المراضة والوفيات الناجمة عن المرض القلبي الإكليلي.

الجرعة	الأدوية المتوافرة	الصنف
خالبات الحمض الصفراوي	cholestyramine	٤-١٢ غ/ مرتين يومياً
	colestipol	٥-١٥ غ/ مرتين يومياً
nicotinic acid	colesevelam	٣,٧٥-٤,٣٧٥ غ/يوم
	niacin (crystalline)	١ - ٢ غ/ثلاث مرات يومياً
الفيبرات	gemfibrozil	٦٠٠ ملغ/مرتين يومياً
	clofibrate	١ غ/مرتين يومياً
	fenofibrate	٥٠-٢٠٠ ملغ/يومياً
الستاتينات	lovastatin	١٠-٨٠ ملغ/يومياً
	pravastatin	١٠-٤٠ ملغ/يومياً
	simvastatin	٥-٨٠ ملغ/يومياً
	fluvastatin	٢٠ - ٨٠ ملغ/يومياً
	atorvastatin	١٠ - ٨٠ ملغ/يومياً
	rosuvastatin	٥ - ٤٠ ملغ/يومياً
مثبطات امتصاص الكولستيرول المعوي	ezetimibe	١٠ ملغ/يومياً
	omacor (1-g capsule contains eicosapentaenoic acid, 465 mg, and docosahexaenoic acid, 375 mg)	٤ غ/يومياً

الجدول (٤) أصناف الأدوية التي تستعمل في معالجة اضطرابات الشحميات

تشتمل خطة المعالجة على تغيير نمط الحياة (الحمية وزيادة الفاعلية الفيزيائية) والمعالجة الدوائية.

١- تغيير نمط الحياة: ينبغي أن تعطى لجميع المرضى الإرشادات اللازمة حول تحديد الدسم المشبعة القوتية والكولستيرول.

ينبغي أن تحتوي الحمية على أقل من ١٠٪ من مجموع الحريرات الكلية على شكل دسم. وأن يحدد المتناول من الكولستيرول بـ ٣٠٠ ملغ/يوم أو أقل.

يخفض تغيير نمط الحياة المستويات البلازمية من الكولستيرول بنسبة ٥٪-١٠٪: مما يؤدي إلى إنقاص الحوادث القلبية الإكليلية بنسبة ١٠٪-٢٠٪.

يمكن للألياف الذوابة أن تربط الحموض الصفراوية في الأمعاء وتحفز إطراح الكولستيرول، وتؤدي بالتالي إلى انخفاض مستويات LDL-C بنسبة ١٠٪ تقريباً.

٢- المعالجة الدوائية: تشتمل الأدوية المستخدمة في معالجة اضطرابات الشحميات على:

أ- الأدوية التي تتداخل مع امتصاص الحمض الصفراوي من الأمعاء.

ب- الأدوية التي تثبط إنشاء الكولستيرول في الخلايا.

ج- الأدوية التي تثبط امتصاص الكولستيرول من الأمعاء.

د- الأدوية التي تعمل على تثبيط إنشاء الـ VLDL وإفرازه، أو تعزز تصفية الجسيمات الغنية بثلاثي الغليسريد بتحريضها تقويض البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد المتواسط بـ LPL كالنياسين والحموض الدهنية أوميغا ٣ والفيبرات.

يعتمد اختيار الدواء اعتماداً رئيسياً على نمط الشحميات المضطربة وعلى التأثيرات غير المرغوبة لكل دواء.

يبين الجدول رقم (٤) أصناف الأدوية التي تستعمل في معالجة اضطرابات الشحميات.

كما يبين الجدول رقم ٥ اختيار الدواء المعتمد على اضطراب الشحميات الرئيس:

الشحميات البلازمية المرتفعة بشكل رئيس	الأدوية
الكولستيرول الكلي	(الستاتينات) مثبطات HMG-CoA reductase
	niacin
	خالبات الحمض الصفراوي (الرواتين) resins
	ezetimibe
الكولستيرول الكلي وثلاثي الغليسريد الصيامي	مشتقات حمض الفيبريك (الفيبرات)
	مثبطات HMG-CoA reductase
	ezetimibe
	niacin
ثلاثي الغليسريد الصيامي	مشتقات حمض الفيبريك
	omega-3 fatty acids
	مثبطات HMG-CoA reductase
Lp (a)	niacin

الجدول (٥) الدواء المعتمد على اضطراب الشحميات الرئيس

ثلاثي(جدول رقم٥) الدواء المعتمد على اضطراب الشحميات الرئيس

٣- مثبطات HMG-CoA reductase أو الستاتينات: هناك عدة مثبطات لهذا الإنزيم الذي يحفز الخطوة الحرجة في الإنشاء الحيوي للكولستيرول.

ينظم هذا التثبيط المستقبلات LDL الخلوية ويعزز تصفية LDL من البلازما لداخل الخلايا.

كما أنها تُنقص المستويات البلازمية لثلاثي الغليسريد التي تزيد على ٢٥٠ ملغ/دل بكميات مساوية للنقص في مستويات LDL-C تقريباً. تزيد الستاتينات أيضاً المستويات البلازمية من HDL-C بنسبة ٥٪-١٠٪.

وفضلاً عن ذلك وصفت لمركبات الستاتين تأثيرات محتملة حامية للقلب لا علاقة لها بتأثيراتها الخافضة للشحميات تشتمل على تحسينها الوظيفة البطانية وزيادتها ثبات اللويحة العصيدية وإنقاصها الالتهاب وإنقاصها أكسدة البروتين الشحمي وتحسينها الدوران.

الستاتينات جيدة التحمل وتأثيراتها غيرال مرغوبة قليلة. يعد الاعتلال العضلي myopathy أكثرها خطورة. يعرف الاعتلال العضلي بارتفاع قيم كيناز الكرياتنين إلى ١٠ أضعاف القيمة العليا الطبيعية وهو يحدث بنسبة واحد من كل ١٠٠٠٠ مريض يتلقى الستاينات، وقد يتطور هذا الاعتلال إلى انحلال عضل مخطط مع بيلة ميوغلوبين وقصور كلوي.

ينبغي معايرة البروتين كيناز على الفور في كل مريض يتناول الستاتينات ويشكو ألماً عضلياً، وينبغي إيقاف المعالجة إذا ما تجاوزت القيم خمسة أضعاف القيم الطبيعية.

يتناسب خطر حدوث الاعتلال العضلي طرداً مع التراكيز البلازمية للستاتينات، وبالتالي يرافق تثبيط تقويض الستاتينات زيادة خطر حدوث الاعتلال العضلي. ويحدث ذلك عادة في المرضى الذين تجاوزوا الثمانين سنة وفي المصابين بعيب وظيفة الكلى أو الكبد، وفي فترات ما حول العمل الجراحي وفي المصابين بأمراض جهازية متعددة وفي الأشخاص صغيري الحجم وفي المصابين بقصور الدرقية غير المعالج.

يرافق استعمال أدوية أخرى تنقص تقويض الستاتينات حدوث اعتلال عضلي بنسبة ٥٠٪-٦٠٪ من الحالات. وأكثر التأثرات التي تترافق والاعتلال العضلي شيوعاً هي تلك التي تحدث نتيجة المشاركة بين الستاتينات والفيبرات ٣٨٪ والسكلوسبورين ٤٪ والديجوكسين ٥٪ والوارفارين ٤٪ والمضادات الحيوية من زمرة الماكروليد ٣٪ وأحياناً الفيراباميل والكيتوكونازول. ومن الجدير بالذكر أن الاعتلال العضلي قد يحدث بعد سنوات عديدة من البدء بالمعالجة.

تحدث ارتفاعات الترانس أميناز الكبدية (أكثر من ٣ أضعاف الحد الطبيعي) في نحو ١٪-٢٪ من المرضى. يجب في المرضى الذين يتناولون الستاتينات معايرة ALT حين بدء المعالجة ثم بعد ٣ أشهر من ذلك. إذا ما كانت القيم طبيعية ينبغي معايرة ALT حين يكون هناك استطباب سريري فقط.

تعد الستاتينات مضاد استطباب حين وجود مرض كبدي فعال وفي أثناء الحمل والإرضاع.

٤- خالبات الحمض الصفراوي bile acid sequestrants: هي رواتين ترتبط بالحموض الصفراوية سالبة الشحنة في لمعة الأمعاء. ولأنها لا تمتص فإنها تزيد إطراح الحموض الصفراوية في البراز حتى عشرة أضعاف.

تؤدي زيادة إطراح الحموض الصفراوية إلى زيادة أكسدة الكولستيرول لتشكيل الحموض الصفراوية في الخلايا الكبدية وبالتالي يحدث تنظيم علوي لمستقبلات LDL الكبدية يؤدي بدوره إلى تخفيض تراكيز LDL البلازمية.

تعمل خالبات الحموض الصفراوية في الأمعاء، لذا تكون تأثيراتها غير المرغوبة محددة بالتأثيرات الموضعية في الجهاز المعدي المعوي (تطبل البطن والغازات والإمساك).

قد تخفض الجرعات العلاجية من هذه العوامل مستويات الكولستيرول البلازمية بنسبة (١٥٪-٢٥٪)، ولكنها من ناحية ثانية قد تزيد مستويات ثلاثي الغليسريد البلازمية، وينبغي أن تستخدم بحذر في المرضى المؤهبين لفرط ثلاثي غليسريد الدم.

وقد تتداخل هذه العوامل مع امتصاص أدوية أخرى كالليفوثيروكسين والديجوكسين والوارفارين والمدرات الثيازيدية، لذا ينبغي تناول خالبات الحموض الصفراوية قبل ٤ ساعات أو بعد ساعة من تناول الأدوية الأخرى.

٥- النياسين: هو أقل أدوية معالجة فرط شحميات الدم تكلفة.

تخفض الجرعات العلاجية من النياسين البلوري (٢-٦ غ/يوم) كلاً من الكولستيرول الكلي والـ LDL بنسبة ١٥٪-٣٠٪، كما تخفض مستويات ثلاثي الغليسريد بنسبة ٣٠٪-٤٠٪ وترفع مستويات HDL-C بنسبة ١٤٪-٢٥٪. يخفض النياسين أيضاً تراكيز Lp (a) البلازمية بنسبة تصل حتى ٤٠٪.

آلية تأثير النياسين غير واضحة ولكن يبدو أنه يرافقه نقص إنتاج VLDL الكبدي.

أكثر التأثيرات المزعجة غير المرغوبة للنياسين هو متلازمة التبيغ flushing التي تحدث بعد فترة من تناول الدواء. ويمكن إنقاص التبيغ بالبدء بجرعات صغيرة ١٠٠ ملغ تزاد تدريجياً على مدى أسابيع أو أشهر حتى الوصول للجرعات العلاجية. وتناول الأسبيرين قبل ساعة من تناول النياسين قد يخفف التبيغ.

تعد سمية الكبد أكثر مضاعفات النياسين خطورة، وينبغي أن يلي المعالجة مراقبة لاختبارات وظائف الكبد، وينبغي إيقاف المعالجة إذا ما وصلت مستويات الترانس أميناز إلى أعلى من ٣ أضعاف المستويات الطبيعية.

النياسبان niaspan هو مستحضر مديد التحرر وأقل إحداثاً للسمية الكبدية من الشكل ثابت التحرر. يجب أن يعطى النياسبان وقت النوم بجرعة ٥٠٠-٢٠٠٠ ملغ يومياً.

٦- مشتقات حمض الفيبريك fibric acid derivatives: تشتمل الفيبرات على fenofibrate و clofibrate، gemfibrozil وهي تخفض ثلاثي غليسريد البلازما بنسبة ٤٠٪ تقريباً، وتزيد مستويات HDL-C بنحو ١٠٪، لكن تأثيرها في LDL-C ضئيل. تعطى الفينوفيبرات مرة واحدة يومياً أما بقية العوامل فتعطى مرتين يومياً.

تشتمل التأثيرات غير المرغوبة على عدم الارتياح المعدي المعوي وزيادة حدوث الحصيات المرارية الكولستيرولية. ينبغي أن تستعمل مشتقات حمض الفيبريك بحذر شديد في المصابين بالقصور الكلوي لأن هذه الأدوية تطرح في البول. والمصابون بهذه الحالة عرضة لزيادة خطر حدوث الاعتلال العضلي.

يعد الفينوفيبرات - الذي لا يتداخل مع استقلاب الستاتين - الدواء المفضل للمشاركة مع الستاتينات لأن خطر حدوث الاعتلال العضلي نتيجة هذه المشاركة ضئيل. ومن ناحية ثانية لا حاجة لتعديل جرعة الفينوفيبرات في المصابين بالقصور الكلوي.

٧- مثبطات امتصاص الكولستيرول المعوي: الـ ezetimibe هو الدواء الأول الذي يثبط امتصاص الكولستيرول من قبل الخلايا المعوية. باستخدامه دواءً مفرداً تخفض الجرعة المعيارية من ezetimibe (١٠ملغ) الـ LDL-C بنسبة ١٥٪-٢٠٪.

يستخدم الدواء عادة معالجة تشاركية مع الستاتينات، وهو يزيد التخفيض الناجم عن الستاتينات بنسبة ١٥٪-٢٠٪.

٨- الحموض الدهنية أوميغا ٣ Omega-3: لهذه الحموض الدهنية (eicosapentaenoic acid (EPA أو docosahexaenoic acid (DHA) المشتقة من الأسماك عدد من التأثيرات في مستويات شحميات البلازما والتأثيرات المضادة اللانظمية تنقص من خطر الموت المفاجئ.

أجازت هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية استخدام مستحضر omacor لاستطباب واحد هو فرط ثلاثي غليسريد الدم في الأشخاص الذين تتجاوز مستوياته عندهم ٥٠٠ ملغ/دل.

تحتوي كبسولة omacor على ٤٦٥ ملغ EPA و ٣٧٥ ملغ DHA. تبلغ الجرعة المنصوح بها للمرضى ٤ كبسولات يومياً وهي تنقص مستويات ثلاثي الغليسريد بنسبة ٥٠٪ وترفع HDL-C بنسبة ١٠٪، وتخفض VLDL-C بنسبة ٤٠٪ وترفع LDL-C بنسبة ٥٠٪. وإجمالاً ينقص معدل الكولستيرول الكلي / HDL-C بنحو ٢٠٪.

لا تؤثر هذه الحموض في استقلاب الستاتين، وبالتالي لا تزيد خطر الاعتلال العضلي حين استخدامها مشاركة مع الستاتينات.

البدانة

نهاد خليفة

البدانة obesity مشكلة صحية ثابتة في الدول المتطورة. وتعرِّف منظمة الصحة العالمية البدانة بزيادة مشعر كتلة الجسم ($BMI > 30Kg/m^2$)، وتعدها مشكلة واسعة الانتشار على مستوى العالم، وتنتشر في دول العالم النامي حديثاً على نحو واسع.

تعد البدانة مشكلة صحية سهلة التشخيص بتأمل المريض فحسب، ويعاني كثير من المرضى بدانةً بسيطة، ولكنها في بعض الحالات مظهر لمشكلة صحية أخرى (الجدول ١)، ولكن حتى في البدانة المرافقة لحالات مرضية يكون الوارد من الحريرات متجاوزاً المصروف منها عادة في مدة زمنية طويلة. ويسهم عدم التوازن الهرموني عند النساء (كما في مرحلة ما بعد سن الإياس، وحين استخدام موانع الحمل الهرمونية) في زيادة الوزن في معظم الحالات، وتعزى غالباً إلى حبس السوائل. وتجدر الإشارة إلى أن طعام البدين ليس من الضروري أن يكون أكثر كمية من طعام غيره ولكنه بالضرورة أكثر من حاجته.

الآليات المقترحة:

أولاً- العوامل البيئية والوراثية:

يصعب الفصل بين العوامل البيئية والوراثية حين دراسة البدانة. وتشير الدراسات الجارية على توائم متماثلي الزيجوت ومتغايري الزيجوت (عاشوا سوية أو منفصلين) إلى أنَّ دورَ العامل الوراثي في اختلاف مشعر كتلة الجسم يصل إلى ٧٠٪ وذلك مع التقدم بالعمر، في حين يبقى دور العامل البيئي في سن الطفولة محدوداً. ولكنَّ الدراسات الغذائية نفسها تشير إلى أنَّ البدانة لا تحدث عند كل التوائم، وهذا ما يفترض دوراً ما للعوامل البيئية المختلفة.

وقد كشف البحث عن العوامل الوراثية جين البدانة المشهور (ob)، وكان ذلك بدايةً عند الفئران البدينة (ob ob)، ثم وجد عند الإنسان البدين. حُدِّد الجين ob على نحو واضح في النسيج الشحمي الأبيض والأسمر brown and white adipose tissue على الصبغي ٧، وهو مسؤول عن إنتاج بروتين يعادل وزنه الجزيئي (16 kDa)، سمي باللبتين leptin. وقد أوضحت الدراسات أنَّ طفرة وراثية عند فئران (ob ob)، تصيب الجين ob تقود إلى إنتاج لبتين غير فعال وظيفياً، وأن إعطاء اللبتين الطبيعي لهذه الفئران السمينة يُنقِصُ من معدل تناولها للطعام ويصحح ظاهرة البدانة. وقد كُشفت في الإنسان حالات بدانة وراثية نادرة ومشابهة لما سبق، يكون فيها اللبتين غير فعال، ولكن الأمر يختلف في الإنسان في معظم حالات البدانة. وقد أشارت الدراسات في البدينين إلى وجود مستوى عالٍ جداً من الـ leptin mRNA في النسيج الشحمي قياساً بالشاهد، كما أنَّ مستوى اللبتين المصلي عالٍ جداً، وإلى علاقةٍ طرديةٍ مع مشعر كتلة الجسم، وأنَّ إنقاص الوزن التالي لتحديد الوارد الغذائي يُنقِصُ بشدة مستوى اللبتين المصلي. وخلافاً لما في فئران التجربة (ob ob) تكون بنية اللبتين طبيعية، وشذوذات اللبتين ليست السبب الأساسي للبدانة عند الإنسان.

يُفرَز اللبتين من الخلايا الشحمية، ويُعتقد أنه يعمل بآلية التلقيم الراجع بين النسيج الشحمي والدماغ، ضابطاً

المتلازمات الوراثية المترافقة بقصور الغدد التناسلية: - متلازمة Prader-Willi. - متلازمة Laurence-Moon-Biedl. قصور الغدة الدرقية.
متلازمة كوشينغ. متلازمة Stein-Leventhal. الأدوية المحدثة للبدانة (مثل الـ corticosteroids). أذيات الوطاء (مثل الرضوض والأورام).
الجدول (١) الحالات التي تعد البدانة أحد مظاهرها

لتخزين الشحوم lipostat، وذلك بتنظيم آلية الجوع والشبع التي تتحكم بها عوامل أخرى كثيرة. وتجدر الإشارة في هذا المجال إلى أن حدوث البدانة ينحصر إلى حد كبير في الإنسان والحيوانات المنزلية، أو تلك التي تعيش أسيرة في حدائق الحيوان.

ثانياً- الوارد الغذائي:

ترتبط عوامل كثيرة بالبيئة المنزلية كالحالة المادية، وكثرة تناول الحلويات والوجبات السريعة، وكل ذلك يؤثر في الوارد الغذائي. وبعض الناس يأكلون كمية أكبر من الطعام في بعض الظروف كما في فترات العمل المجهد والحمل، ولكنهم لا يستطيعون بعد ذلك العودة إلى نمط طعامهم المعتاد. وتعزى زيادة البدانة في الوسط الاجتماعي الفقير إلى نوعية الأغذية المستهلكة (أغذية غنية بالسكريات والمواد الدسمة). وتؤدي العوامل النفسية وطرق تقديم الطعام دوراً مهماً في تطور البدانة. يأكل البدين عادة أكثر من المعتاد، ومع مرور الزمن قد يقود وارد غذائي زائد (مهما كان ضئيلاً) قياساً بالمصروف الحروري اليومي إلى تجمع الشحوم على نحو مهم. ومثال ذلك أن زيادة ١٠ كيلو كالوري في الوارد الغذائي يومياً قد تؤدي إلى زيادة الوزن زيادة قد تصل إلى ١٠كغ في فترة ٢٠ سنة.

ثالثاً- ضبط الشهية:

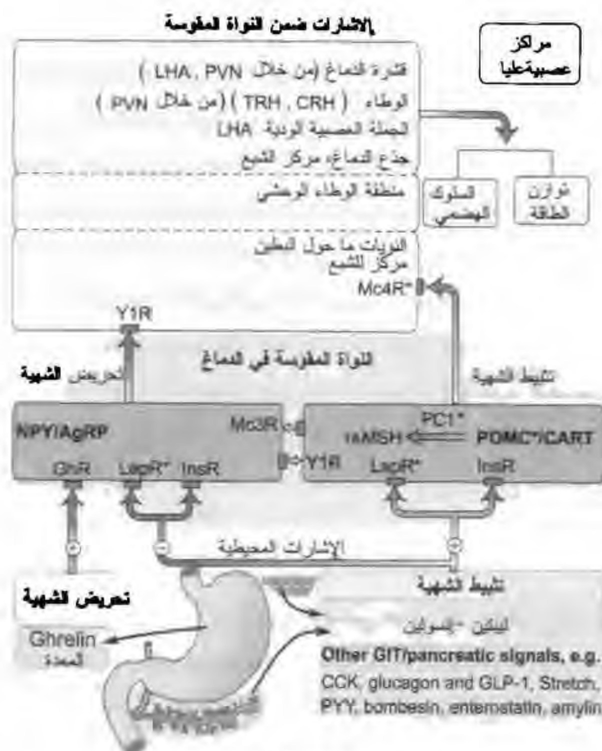
تُعرَّف الشهية على أنها الرغبة في الطعام، ونقطة البدء في تناوله، وبعد ذلك يحدث الشبع الذي تتداخل في حدوثه عوامل عديدة:

١- تمدد المعدة والعفج.

٢- تحرر كثير من المواد المحيطية والمركزية في سياق الطعام مثل (cholecystokinin، bombesin، glucagon-like peptide (GLP-1)، enterostatin، somatostatin)، وكلها تتحرر من الأمعاء الدقيقة، وتفرز المعثكلة بدورها الغلوكاكون والإنسولين.

أما مركزياً فتوجد في منطقة الوطاء مراكز عديدة تتشارك في تكامل كل الإشارات المتداخلة في الشهية والشبع وتنظيم وزن الجسم، إذ يوجد في النواة المقوّسة طريقان مركزيان: الأول لتحريض الشهية central appetite-stimulating pathway، والثاني لنهيها central appetite-suppressing pathway. (كما هو موضح في الشكل ١).

تتفاعل هذه الطرق بعضها مع بعض في منطقة الوطاء الوحشي الذي يتصل بالأجزاء الأخرى من الدماغ، ويؤثر في الجملة العصبية الذاتية، وفي السلوك الهضمي Ingestive



الشكل (١)

المؤثرات المحيطية والطرق المركزية المتداخلة في ضبط حدثية الأكل

- المؤثرات المحيطية (المحرّضة والمثبّطة) والطرق المركزية وتتضمن NPY/AgRP (Neuropeptide Y/Agouti-related protein) وهي تتدخل في طريق تحريض الشهية. والـ POMC/CART (Pro-Opiomelanocortin/Cocaine and Amfetamine- regulated ranscript) وهي مسؤولة عن طريق تثبيط الشهية. إن الـ POMC يتحول إلى Melanocortins متضمناً الـ stimulating-α−MSH (α-melanocyte hormone) وذلك بتواسط خميرة (PC1 (convertase prohormone

- البقع الحمراء في الشكل هي مستقبلات للعديد من الهرمونات: (GhR= Ghrelin receptor; LepR=Leptin receptor; InsR=Insulin receptor; Mc3R=Melanocortin 3 receptor; Mc4R=Melanocortin 4 receptor; Y1R=Y1 subtype of neuropeptide Y (NPY) receptor)

- النجوم (*) تشير إلى طفرات وراثية أدت إلى حدوث البدانة عند البشر. CCK=cholecystokinin; CRH=corticotrophin-releasing hormone;GLP-1=glucagon-like peptide; PVN=paraventicular nucleus; PYY=peptide YY; TRH=thyrotrophin-releasing hormone.

behaviour. وتتأثر هذه الطرق المركزية على نحو راجع بمختلف الإشارات المحيطية التي يمكن أن تُصنَّف على أنها محرضات ومثبطات للشهية.

النهي المحيطي للشهية peripheral appetite-suppressing: ويبرز هنا شأن الإنسولين والليبتين، ويعملان مركزياً على تفعيل طريق نهي الشهية ونهي طريق تفعيل

الشهية. وتعد هذه الهرمونات محرضات ذات تأثير مديد long-term signals. أما الببتيد PYY - الذي تنتجه خلايا L في الأمعاء الغليظة والقسم الأخير من الأمعاء الدقيقة جواباً على تناول الطعام- فإنه يتحرر باكراً بعد فترة قصيرة من تناول الطعام، ويُعتقد بأن له شأناً في إنقاص الشهية على نحو جزئي، وذلك عبر نهي طريق تحريض الشهية.

التحريض المحيطي للشهية peripheral appetite-stimulating: ويبرز هنا شأن الـ ghrelin، وهو ببتيد تنتجه الخلايا المُفرزة للحمض في المعدة، وهو أول ببتيد هضمي محرض للشهية عُرِف، ويكون مستواه المصلي عالياً قبل بدء الطعام، ويتناقص سريعاً بعد ذلك مع ارتفاع مستوى الغلوكوز المصلي، وذلك على عكس الببتيد PYY الذي يزداد سريعاً بعد تناول الطعام. كما أن الـ ghrelin قد يعمل منبهاً طويل الأمد: إذ يكون تركيزه المصلي عند الأشخاص ثابتي الوزن على علاقة عكسية مع مشعر كتلة الجسم، وذلك على عكس الإنسولين والليبتين فعلاقتهما طردية مع مشعر كتلة الجسم. من جهة أخرى يزداد إفراز الـ ghrelin أيضاً في حالات عديدة يكون فيها التوازن الحروري سلبياً كالجهد الفيزيائي على المدى الطويل، والحميات الشديدة والمديدة، والقهم العصبي، والأورام الخبيثة، والقهم القلبي المنشأ، وعلى العكس ينقص إفرازه بعد عملية مجازة المعدة (vertical banded gastric bypass surgery).

إنّ الطفرات الوراثية التي تصيب هذا الطريق عند الإنسان هي طفرات متنحية recessive mutation ونادرة، باستثناء الطفرة الوراثية التي تصيب الـ Mc4R والتي تبدو سائدة dominant وشائعة إذ تعد مسؤولة عن ٢-٦٪ من أسباب البدانة عند الإنسان.

وهناك جملةٌ أخرى تدعى الـ **endocannabinoid system:** تتدخل في آلية التنظيم المركزي والمحيطي لفعل تناول الطعام، وضبط التوازن الحروري energy balance.

تعزى جائحة البدانة أساساً إلى تبدلات السلوك ونمط الحياة، أما العوامل الوراثية فشأنها يختلف من شخص إلى آخر وقد أدى كل ذلك إلى مضاعفة مستوى البدانة ثلاث مرات في بريطانيا خلال الخمس والعشرين سنة الأخيرة، وإلى ازديادها السريع في الدول النامية.

رابعاً- صرف الطاقة:

ويتم بطريقين أساسيين:

١- معدل الاستقلاب الأساسي basal metabolic rate (BMR): وهو عالٍ عند البدينين أكثر من النحيفين، وليس هذا مفاجئاً، إذ إنّ البدانة تترافق وزيادة كتلة الجسم الغث (أي غير العظمي) lean body mass.

٢- الفعالية الفيزيائية physical activity: يميل البدينون إلى صرف حروري أعلى من النحيفين في سياق الجهد الفيزيائي، ذلك أنّ الكتلة المتحركة عندهم أكبر. من جهة أخرى فإن معظم البدينين قليلو الحركة عادة. وللفعالية الفيزيائية شأن محدود في ضياع الوزن. ومع ذلك وبسبب تجمع الشحوم الخفي عبر السنين، فإنّ أي تبدل في الميزان الحروري قد يكون مساعداً.

خامساً- توليد الحرارة:

يُصرف نحو ١٠٪ من الوارد الحروري الغذائي على تنظيم حرارة الجسم، ولا علاقة لهذا المصروف بالفعالية الفيزيائية، وتشير بعض الدراسات إلى أنّ الصرف الحروري في سياق عملية الهضم أخفض عند البدينين.

وتشير الدراسات في الحيوان إلى أن النسيج الشحمي الأسمر عندما يُحرَض بالبرد أو بالطعام يزيد من تبديده للطاقة الموجودة في الأطعمة على شكل حرارة، ويعد هذا الأمر المركب الأهم في عملية التوازن الحروري في الثدييات الصغيرة. ولكن يبدو أن شأنه في توليد الحرارة عند الإنسان محدود وأهميته السريرية مشكوك فيها.

مراضة البدانة ومعدل الوفيات الناجمة عنها:

يبقى خطر الموت الباكر أعلى عند البدينين، ويعزى ذلك إلى كثرة الإصابة بالداء السكري والأمراض القلبية الوعائية والحوادث الوعائية الدماغية، وكلما كانت البدانة أشد كان خطر المرض والموت أكبر، ومثال ذلك: إن الرجال الذين يزيد وزنهم ١٠٪ على الوزن المثالي يزيد خطر الموت فيهم ١٣٪، ويرتفع هذا الخطر إلى ٢٠٪ مع زيادة الوزن أكثر من ٢٥٪، وتبدو هذه الزيادة في خطر الوفاة أقل عند النساء وعند المسنين فوق عمر الـ ٦٥ سنة، مما يوحي بأن البدانة ليست عامل خطر مستقل، ومع ذلك فإن إنقاص الوزن يُنقص نسبة الوفيات، والمزايا تكون أكثر وضوحاً في الأشخاص البدينين (الجدول ٢).

التظاهرات السريرية:

يعرف كثيرٌ من المرضى البدينين مشاكلهم الصحية جيداً، وهم في الوقت نفسه غافلون عن معرفة الأطعمة الأساسية المحدثة للبدانة، وتُعزى كثير من الأعراض إلى مشاكل نفسية وضغوط اجتماعية، مثال ذلك المرأة البدينة التي لا تستطيع أن تجد ثياباً جميلة وعصرية ترتديها.

تُقيم شدة البدانة من جداول الوزن المثالي، كجداول مشعر

الوفيات	نقص الوفيات (بكل الأسباب) بنسبة ٢٠-٢٥٪ نقص الوفيات الناجمة عن الداء السكري بنسبة٣٠- ٤٠٪ نقص الوفيات الناجمة عن الأورام بنسبة ٤٠-٥٠٪
الضغط الشرياني	نقص في مستوى الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي بمعدل ١٠ملم
الداء السكري	نقص خطر تطور الداء السكري بنسبة ٥٠٪ نقص مستوى سكر الدم الصباحي ٣٠-٥٠٪ نقص مستوى الـHbA1c ١٥٪
شحوم المصل	نقص مستوى الكولستيرول الكلي ١٠٪ نقص مستوى الـ LDL ١٥٪ نقص مستوى الشحوم الثلاثية ٣٠٪ زيادة مستوى الـ HDL ٨٪

الجدول (٢) مزايا إنقاص الوزن١٠ كغ عند مريض وزنه ١٠٠كغ

كتلة الجسم BMI وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية WHO (الجدول٣).

ويمكن تقييم شدة البدانة اعتماداً على ثخانة ثنية الجلد، كقياسها فوق العضلة مثلثة الرؤوس، وقيمتها الطبيعية ٢٠ ملم في الرجل و٣٠ ملم في المرأة. أما البدانة المركزية فيمكن تقييمها بحساب نسبة محيط الخصر/ محيط الورك، وتكون أكثر من١ في الذكور وأكثر من ٠,٩ في الإناث، وهي تترافق عادة وخطورة استقلابية وقلبية وعائية عالية، وارتفاع نسبة الوفيات ارتفاعاً شديداً مقارنة بالبدانة المحيطية عندما يكون محيط الخصر/ محيط الورك أقل من ٠,٨٥ في الذكر وأقل من ٠,٧٥ في الأنثى. وتعزى هذه الخطورة العالية في البدانة المركزية (ولاسيما حين تتوضع الشحوم داخل البطن) إلى حساسية هذه التوضعات الشحمية الحشوية لتأثير حالات الشحوم، مما يؤدي إلى ارتفاع وشذوذات مهمة في شحوم المصل تكون أشد خطورة. ويلخص الجدول (٤) أهم المضاعفات المرافقة للبدانة.

يبدو أنَّ العلاقة بين أمراض القلب الوعائية وفرط شحوم الدم والتدخين وتدني درجة الفعالية الفيزيائية والبدانة علاقة معقدة، ويبرز هذا التعقيد جلياً حين تفسير سبب الوفيات، وربما يعود ذلك إلى كثرة العوامل المرضية المتداخلة في البدينين. فكثير من الدراسات لم تستطعْ أنْ تُميّزَ بين أنماط الجهد الفيزيائي المفيد، يُضاف إلى ذلك الأخطاء

تصنيف WHO	BMI (kg/m²)	أخطار البدانة
زيادة وزن	٢٥-٣٠	أخطار خفيفة
بدانة	< ٣٠	
درجة I	٣٠-٣٥	أخطار معتدلة الشدة
درجة II	٣٥-٤٠	أخطار شديدة
درجة III	< ٤٠	خطر شديد جدا

الجدول (٣) تصنيف البدانة والأخطار الناجمة عنها باعتماد مشعر كتلة الجسم (BMI)

المضاعفات المرافقة للبدانة
- مضاعفات نفسية - أذيات المفاصل (فصال عظمي osteoarthritis) - دوالي الأوردة - الفتوق الحجابية - حصيات المرارة - مضاعفات ما بعد الجراحة -إجهاد العمود الفقري - كثرة الحوادث - اضطرابات التنفس في أثناء النوم - فرط الضغط الشرياني - عسر التنفس - نقص التروية القلبية - السكتة الدماغية - الداء السكري نمط٢ - فرط شحوم الدم - اضطرابات الدورة الشهرية - زيادة نسب المراضة والوفيات - زيادة نسبة الإصابة بالأورام - قصور القلب
الجدول (٤)

في قياس الضغط الشرياني (كالخطأ مثلاً حين عدم استخدام مقياس ضغط ذي كم كبير لذراع كبيرة). ومع كل ذلك يبقى دور البدانة كبيراً في كل هذه الأمراض، والاستثناء الوحيد هو في زيادة الوزن التالية لوقف التدخين، إذ تكون الفائدة هنا أهم من علاج أي من عوامل الخطر الأخرى، كما أن الرياضة يمكن أن تساعد كثيراً على مكافحة البدانة ومشاكلها، فالبدين الرياضي قد يكون مماثلاً في الخطر القلبي الوعائي، وربما أقل، مقارنة بالنحيف غير الرياضي.

المتلازمة الاستقلابية metabolic syndrome:

كَثُرَ الحديث عنها واختلف تصنيفها، فهي واسعة الانتشار في العالم، وتقف وراء ازدياد حدوث المرض القلبي الوعائي. وتشخيصها سهل بالاعتماد على المعايير المخبرية والعلامات الحيوية المعتادة، إضافة إلى قياس محيط الخصر. وفي الجدول (٥) تتبين المعايير التشخيصية للمتلازمة الاستقلابية بحسب البرنامج الوطني للتثقيف ضد الكولسترول ATP III NCEP والاتحاد الدولي للسكري IDF.

مع ملاحظة ما يلي:

١- تعتمد الـ IDF زيادة محيط الخصر علامة أساسية لتشخيص المتلازمة الاستقلابية، وتبقى هذه العلامة أقل تشدداً في تصنيف الـ ATP III NCEP.

٢- تعتمد الـIDF أرقاماً منخفضة لمحيط الخصر توافق $BMI = 25kg/m^2$، وأرقاماً منخفضة لمستوى سكر الدم الطبيعي، وعليه فإن نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية وفق معايير الـ IDF تكون أعلى مقارنة بمعايير الـ ATP III NCEP، هذه المعايير المشددة تحدد على نحو أكثر دقة الأشخاص ذوي الخطورة العالية في مراحل باكرة، وتمكن من اتخاذ الإجراءات الوقائية والعلاجية المناسبة.

٣- إن زيادة الوزن والبدانة والمقاومة على الأنسولين والاضطرابات الاستقلابية الناجمة عنها تجعل بعضهم يعتمد الـ BMI معياراً أساسياً بدلاً من محيط الخصر في تقييم المتلازمة الاستقلابية.

٤- إن المتلازمة الاستقلابية خليط من عوامل الخطر، وتتجلى أهمية شأنها السريري في التنبؤ بالخطر القلبي الوعائي. هذا الخطر الذي جعل من تدبير المتلازمة

عامل الخطر		ATP III NCEP ثلاثة من خمسة مظاهر	IDF محيط خصر كبير + مظهران آخران
محيط الخصر	- رجال - نساء	> ١٠٢سم > ٨٨سم	> ٩٤سم > ٨٠سم
شحوم ثلاثية		> ١٥٠ ملغ/دل	> ١٥٠ ملغ/دل
كولسترول HDL	- رجال - نساء	< ٤٠ملغ/دل < ٥٠ ملغ/دل	≥ ٤٠ ملغ/دل < ٥٠ ملغ/دل
الضغط الشرياني		≤ ١٣٠/≤ ٨٥ ملمز	≤ ١٣٠/≤ ٨٥ ملمز
سكر الدم الصيامي		≤ ١١٠ ملغ/دل	≤ ١٠٠ملغ/دل

الجدول (٥) المعايير التشخيصية للمتلازمة الاستقلابية

الاستقلابية وعلاجها هدفاً لدراسات كثيرة، اتفقت جميعها على أهمية الحمية الغذائية والرياضة وإنقاص الوزن، وربما العلاج الدوائي الهادف إلى ضبط الضغط الشرياني والشذوذات الاستقلابية على مستوى سكر الدم والبروفيل الشحمي واضطرابات التخثر.

المعالجة:

١- الحمية الغذائية:

إنقاص الوارد الحروري هو أساس الحمية الغذائية، ومعظم أنواع الحميات تسمح يومياً بوارد حروري يقارب ١٠٠٠ كيلو كالوري. وقد يسمح بزيادتها إلى ١٥٠٠ كيلو كالوري عند الذين يمارسون جهداً فيزيائياً كبيراً. ويقترح بعضهم حميات شديدة خلال فترة زمنية قصيرة، ولكن من المؤكد أن الحمية التي لا يرافقها تغيُّر جدي في نمط الحياة ستكون نتيجتها الإخفاق لاحقاً وسريعاً. ويشدد الكثيرون على أهمية إطالة أمد الحمية الغذائية مدة زمنية كافية؛ لأنّ ذلك يساعد على فقدان كميات كبيرة من الشحوم. وفي كل الأحوال يبدو أنه ليس من الصعب على معظم البدينين فقدان عدة كيلو غرامات من الوزن خلال المراحل الأولى للحمية، ولكنّ نسبة النجاح على المدى الطويل تبقى أمراً شاقاً لا تتجاوز الـ ١٠٪.

تهدف معظم الحميات الغذائية إلى إنقاص الوزن بمعدل ١كغ تقريباً في الأسبوع، ويكون نقص الوزن في البدء سريعاً نسبياً على حساب فقدان الماء والغليكوجين والبروتين، ولكن فقد الوزن يصبح شاقاً وبطيئاً جداً بعد ٣-٤ أسابيع من البدء؛ لأنّ ضياع الماء يقل، وضياع الشحوم يحتاج إلى وقت وصبر طويلين.

ومِنَ المهم أنْ يفهمَ المرضى معنى الوارد والمصروف من الحريرات، ويمكن الحصول على أفضل النتائج بتثقيف المرضى المهتمين، وبوجود فريق تثقيفي متخصص، إذ إنّ ذلك يُحَسِّنُ من مطاوعة المريض، ومن الوصول إلى الأهداف العلاجية. والجدير بالذكر أنّ نقص ١٠٪ من الوزن الأساسي يعد من قبل بعضهم نجاحاً أولياً مهماً، يُخَفِّضُ كثيراً من مخاطر البدانة (الجدول ٥).

وزيادة الجهد الفيزيائي تزيد من الصرف الحروري، ويجب تشجيع ذلك ما لم يكن هناك مضادُ استطباب. إن نجاح ضبط الوزن يحتاج إلى اجتماع كلّ العوامل ولاسيما الحمية الغذائية والجهد الفيزيائي الكافي والمنظم، ومع أن نتائج الجهد الفيزيائي وحده تبقى متواضعةً على المدى الطويل فإنّ للجهد المنظّم (٣٠ دقيقة/يومياً) شأناً مهماً في تحسين الصحة العامة.

يجب أن تكون الحمية الغذائية غنية بالبروتين والڤيتامينات والعناصر النادرة، ومثال ذلك: إنّ حميةً تعادلُ ١٠٠٠ كيلو كالوري في اليوم يجبُ ألا يقل الواردُ البروتيني فيها عن ٥٠غرام ونحو ١٠٠غرام من الكاربوهيدرات و٤٠غرام من الدسم، مع تأكيد أنّ الكاربوهيدرات يجب أنْ تكون معقدة، وضرورة الابتعاد عن الكاربوهيدرات البسيطة سريعة الامتصاص. أما الكحول ويحتوي على ٧ كيلو كالوري/غرام فيجب النصح بعدم استعماله أبداً، وأما الڤيتامينات والمعادن فيجب الانتباه لتعويضها على نحو كافٍ في سياق الحميات

الغذائية، مع العلم أنَّ مثل هذا التعويض ربما لا يكون ضرورياً دوماً. وباختصار فإنَّ الحمية المتوازنة أفضل قيمة وأكثر سلامة من الحميات المنحّفة المنتشرة انتشاراً واسعاً في المحلات التجارية.

إنَّ كثيراً من الأشخاص يتأرجحون في وزنهم في سياق الحميات المتكررة، يقل وزنهم ثم يزيد، وغالباً ما تكون زيادة الوزن أكبر، والخطر في هذا التأرجح كما تشير دراسات كثيرة يكمن في تطور أمراض القلب الإكليلية.

لقد أصبح عالم الحميات الغذائية بلا حدود، فمنها ما هو ناقص الشحوم، ومنها ما هو ناقص الكربوهيدرات... وبعضها يناسب بعض الناس أكثر من غيرهم، **والتلخيص التالي يوضح بعض النقاط المتعلقة بهذه الحميات:**

أ- تؤدي كل أنواع الحميات الغذائية ناقصة الحريرات إلى نقص الوزن والنسيج الشحمي، ولكن كثيراً منها لا يحترم تركيبه توازن الغذاء.

ب- يكون نقص الوزن على المدى القصير سريعاً في الحميات ناقصة الكربوهيدرات، نتيجة ضياع سوائل الجسم الكبير، ولكن هذا الضياع يُستعاد سريعاً بعد إيقاف الحمية التي هي بطبيعتها غير متوازنة، ولا يمكن أن تستمر طويلاً.

جـ- الحميات ناقصة الدسم هي ناقصة الفيتامين E والفيتامين B12 والـ Zinc. أما الحميات ناقصة الكربوهيدرات بشدة فهي غذائياً غير كافية، ويمكن أن تؤدي إلى حالات عوزية.

د- في الحميات ناقصة الدسم ينقص مستوى الـ LDL والشحوم الثلاثية ويزداد الـ HDL، أما الحميات ناقصة الكربوهيدرات فتحدث نقصاً مهماً في الشحوم الثلاثية والـ HDL ولا يتبدل الـ LDL.

هـ- قد تسبب الحميات ناقصة الكربوهيدرات وعالية الدسم والبروتين على المدى الطويل زيادة في حدوث تخلخل العظام والحصيات الكلوية والعصيدة الشريانية وذلك نتيجة للمستوى العالي من الدسم المشبعة والكولسترول، ونقص الفواكه والخضار والحبوب الكاملة.

و- الحميات الخفيفة ناقصة الحريرات low energy density diets: هي حميات غنية بالألياف والكربوهيدرات المعقدة، وقد تؤدي إلى نتائج جيدة، ولكنها غير مُستساغة قياساً بالحميات المتوازنة، ولهذا تأثيره في مطاوعة المريض على المدى الطويل.

ز- أما السوائل كالمشروبات ناقصة الحريرات soft drinks فتبدو أقل إحداثاً للشبع من الطعام الصلب، ولكن الجوع في سياق الحمية سبب مهم لإخفاقها.

٢- المعالجة السلوكية:

الهدف من تعديل السلوك هو تشجيع المريض على تغيير نمط حياته، وتغيير عاداته الغذائية، وزيادة الفعالية الفيزيائية، إضافة إلى أن تثقيف العائلة قد يكون مفيداً ولا سيما حين تكون البدانة مشكلةً تعني طفلاً أو أطفالاً ضمن العائلة. وتحتاج مثل هذه المعالجة السلوكية النفسية إلى وقت طويل وكلفة عالية.

٣- المعالجة الدوائية:

يمكن الاعتماد على المعالجة الدوائية لوقت قصير (حتى ثلاثة أشهر)، إضافة إلى النظام الغذائي، ولكنها لا يُمكن أن تكون بديلاً عنه.

أ- الأدوية ذات التأثير المركزي centrally acting drugs:

● **الأدوية التي تؤثر في الطريق السيروتونيني والنورادريناليني** serotoninergic and noradrenergic pathways مثل الـ tesofensine والـ sibutramine الذي سُحب مؤخراً من الأسواق.

● **حاصرات مستقبلات الـ cannabinoid-1:** وهي تعمل على مستوى جملة endocannabinoid. وقد سحبت حالياً من السوق الدوائية بسبب ازدياد خطر الهمود والانتحار.

● **الأدوية ذات التأثير النورادرناليني noradrenergic pathways:** ولها فعلٌ ناهٍ للشهية، ولكنها جميعها سحبت في بريطانيا بسبب تأثيراتها القلبية الوعائية السيئة.

ب- الأدوية ذات التأثير المحيطي peripherally acting drugs:

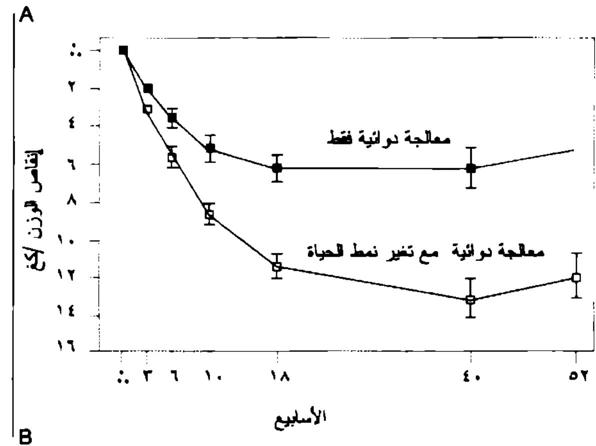
● **الأورليستات Orlistat:** دواء يساعد على إنقاص الوزن بإنقاص الامتصاص المعوي للدسم، وذلك بتعطيل خميرة الليباز المعثكلية والمعدية، ولكن زيادة الوزن تعود سريعاً بعد إيقاف العلاج. استعملت هذه الأدوية (في دراسات عديدة) وعلى نحو مستمر مدة طويلة وصلت حتى السنتين، وقد يعاني المريض من الإسهال في أثناء استعمالها، ولتجنب هذا التأثير المزعج يُنصح بتناول الأغذية قليلة الدسم، وهذا بنفسه يسهم في إنقاص الوزن.

● **الأنكريتين incretins:** وهي هرمونات هضمية يذكر منها الـ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) والـ glucose- (GIP) dependent insulinotropic polypeptide. استعملت هذه الهرمونات في علاج الداء السكري نمط٢، ولها تأثير ناهٍ للشهية شجع على استعمالها في علاج البدانة.

وأهم الأدوية لعلاج البدانة والتي وافقت عليها الإدارة

الأمريكية للأدوية FDA هي Sibutramine Hcl وOrlistat. إلا أن السيبوترامين سحب مؤخراً من الأسواق.

وقد تبين في دراسة على الأورليستات والسيبوترامين على مدى سنة أنّ التأثير الخافض للوزن كان ضعيفاً (٢,٧كغ، ٣,٤كغ على التتالي). وأشارت دراسات أخرى بوضوح إلى أن المشاركة بين تعديل نمط الحياة والمعالجة الدوائية كان لها أفضل النتائج على إنقاص الوزن قياساً بالمعالجة الدوائية منفردة (الشكل ٢).



الشكل (٢)

٤- المعالجة الجراحية:

تُستعمل الجراحة في بعض حالات البدانة الشديدة (BMI > 40 Kg/m²)، والبدانة الأقل شدة (BMI > 35 Kg/m²)، التي ترافقها مضاعفات، وذلك بعد إخفاق المعالجة الطبية التقليدية. والمعالجات الجراحية على الطريق الهضمي متعددة، **ويمكن تصنيفها في مجموعتين:**

- **إجراءات جراحية حاصرة** restrictive procedures: وهي تحد من المقدرة على الأكل.
- **إجراءات جراحية تحد من الامتصاص** malabsorptive procedures: وهي تحد من مقدرة الأمعاء على امتصاص المواد الغذائية.

والدراسات على جراحات البدانة مقارنة بالمعالجات غير الجراحية تشير إلى نتائج جيدة لهذه الجراحة تصل إلى نقص وزن يصل إلى ٢٣-٣٧ كغ، ويستمر مدة تزيد على ٨ سنوات، ويرافقه تحسن واضح في نوعية الحياة، وندرة المشاكل المرضية المرافقة عادة للبدانة. **ومن هذه الجراحات:**

أ- المجازة المعدية Roux-en-Y gastric bypass: ويحقق هذا الإجراء الجراحي هدفين: تحديد حجم المعدة، وإنقاص امتصاص العناصر الغذائية، وذلك عبر مفاغرة معدية صائمية. وهو كغيره من الإجراءات المحددة للامتصاص يمكن أن تؤدي إلى عوز في بعض العناصر الغذائية، مما يستوجب متابعة المريض متابعة جيدة على المدى الطويل.

ب- التحويل الصفراوي المعثكلي biliopancreatic diversion: وهو إجراء جراحي يهدف إلى إحداث نقص في الامتصاص، ويحتاج إلى تقييم على المدى الطويل.

جـ- ربط المعدة بالتنظير laparoscopic adjustable gastric banding: وهو إجراء جراحي مُحدد لحجم المعدة. يتم بوضع رباط حول القسم العلوي من المعدة، لإحداث جيب معدي صغير دانٍ، وقسم معدي كبير قاصٍ. نسبة الوفيات ما حول الجراحة أقل من ٠,٥٪، وتساعد هذه الجراحة على نقص أكثر من ٦٠٪ من الوزن الزائد خلال ٣ سنوات، وتبقى الدراسات ضرورية على المدى البعيد لتحديد الأهمية السريرية لهذه الجراحة. وقد أشير إلى أن هذا الإجراء يُحدث أكبر نسبة من نقص الوزن ونسبة أقل من التأثيرات الجانبية كالقياء، وذلك مقارنة بالـ vertical banded gastroplasty.

د- مص الشحوم liposuction: إن سحب كميات كبيرة من الشحوم بوساطة المص لا يمكن عدها صفقة رابحة في علاج البدانة، وذلك مع بقاء المشكلة الكامنة وراءها، وعودة زيادة الوزن المؤكدة، يضاف إلى ذلك عدم تراجع الخطر القلبي الوعائي.

الوقاية:

يجب أن تكون الوقاية من البدانة هدفاً أساسياً عند مقاربة هذه المشكلة الصحية الكبرى، فالبدينون عادة يجدون صعوبة في الحفاظ على أي نقص وزن يصلون إليه هذا من ناحية، ومن ناحية أخرى يقع عبئ كبير على عاتق الفريق الصحي الاختصاصي: فخطر البدانة كبير بما يخفيه وراءه من مشاكل أخطرها استقلابية وقلبية وعائية، وبإصابته لكل شرائح العمر، فالأطفال واليافعون في ذلك كالكبار. وحديثاً نال الفقير حصته من هذا الوباء، وربما أكثر من الغني.

إن زيادة الوزن زيادة بسيطة كل عام على مدى فترة طويلة قد تقود إلى بدانة مهمة تصعب معالجتها: ولذلك يتوجب على الهيئات الصحية إنشاء مراكز عامة لتشجيع الرياضة، وزيادة الفعالية الفيزيائية، والتثقيف حول أهمية إنقاص الوزن، والأهم من ذلك عدم الوصول إلى زيادة الوزن أصلاً وذلك عبر التغذية الجيدة، وتعديل العادات الغذائية السيئة، والفعالية الفيزيائية الكافية. فجائحة البدانة الحالية نجمت عن التبدل الحاصل في نمط الحياة، وتصحيح هذا الخلل يبدو ضرورياً، ليس فقط بوصفه خطاً علاجياً أول

في تدبير زيادة الوزن، ولكن في الوقاية من البدانة أيضاً. وتعديل نمط الحياة يمكن أن يتضمن تحديد عدد ساعات مشاهدة التلفاز واستعمال الحاسوب، وإحداث التغيير الغذائي المطلوب والفعاليات الثقافية الموجهة للبدين وللأهل والأطفال. إن كل المعالجات النوعية المذكورة أعلاه بما فيها المعالجة الدوائية يمكن أن تكون جزءاً من مجموع أساسه تغيير نظام حياة البدين.

النحول واضطرابات الأكل

مازن طليمات

غالباً ما ينذر نقص الوزن غير المقصود عند شخص صحيح الجسم سابقاً بوجود مرض مجموعي مستبطن. ويجب دائماً في أثناء الفحص الطبي المنوالي الاستفهام عن تبدلات الوزن إذ إن فقد ٥٪ من وزن الجسم في فترة ٦-١٢ شهراً يجب أن يستدعي مزيداً من التقييم.

فيزيولوجية تنظيم الوزن:

يحافظ الفرد السويّ على وزن الجسم على نحو ملحوظ عند "نقطة ضبط" مستقرة رغم الاختلاف الواسع في المتناول الحروري اليومي ومستوى النشاط. وبسبب الأهمية الفيزيولوجية للمحافظة على مخزونات الطاقة: يكون إنقاص الوزن الإرادي صعب الوصول والتثبيت.

تنتظم الشهية والاستقلاب بشبكة معقدة من العوامل العصبية والهرمونية [ر. البدانة].

يحدث نقص الوزن حين يتجاوز مصروف الطاقة الحريرات المتاحة لاستخدام الطاقة. وعند أغلب الأفراد، يستخدم نصف الطعام للعمليات الأساسية كالمحافظة على درجة حرارة الجسم. فعند شخص وزنه ٧٠ كلغ، يستهلك النشاط الأساسي نحو ١٨٠٠ كيلو حريرة/اليوم. ويستخدم نحو ٤٠٪ من مدخول الكالوري للنشاط الجسدي. ويستخدم نحو ١٠٪ منه لتوليد الطاقة المصروفة للهضم والامتصاص واستقلاب الطعام.

تشمل آليات نقص الوزن نقص تناول الطعام، وسوء الامتصاص، وفقد السعرات الحرارية، وزيادة حاجات الطاقة (الشكل١). وقد تتضمن تبدلات الوزن فقد كتلة النسيج أو



الشكل (١) توازن الطاقة والفيزيولوجية المرضية لفقد الوزن.

محتوى سوائل الجسم. يتوافق نقص ٣٥٠٠ كيلو حريرة مع فقد ٠,٤٥ كغ من شحم الجسم. ويعكس نقص الوزن الذي يستمر خلال أسابيع أو أشهر فقد كتلة النسيج.

قد يتأثر مدخول الطعام بعدد من التنبيهات البصرية، والشمية، والذوقية إضافة إلى عوامل وراثية، ونفسية، واجتماعية. وقد يضعف الامتصاص بسبب قصور المعثكلة، والركودة الصفراوية، والداء البطني celiac disease، وأورام الأمعاء، والأذية الإشعاعية، وداء الأمعاء الالتهابي، والأخماج، أو تأثير الأدوية. قد تتظاهر هذه الأحداث المرضية بتبدلات في تواتر البراز واتساقه. كما قد يتم فقد السعرات بسبب القياء أو الإسهال، أو البيلة الغلوكوزية في الداء السكري، أو نزح ناسوري. ينقص صرف الطاقة في أثناء الراحة مع تقدم العمر، وقد يتأثر بالحالة الدرقية. وبعد عمر ٦٠ سنة، ينقص وزن الجسم بمعدل ٠,٥٪ سنوياً. كما يتأثر تركيب الجسم بتقدم العمر: إذ يزداد النسيج الشحمي وتتناقص كتلة العضل بتقدم العمر.

أهمية نقص الوزن:

نقص الوزن غير المقصود - ولاسيما عند المسنين - حدث شائع، يترافق وزيادة معدلات المراضة والوفيات. وتشير الدراسات الاستباقية prospective إلى أن أهمية نقص الوزن اللاإرادي يرافقها معدل وفيات ٢٥٪ في أثناء الأشهر ١٨ التالية. أما الدراسات الاستعادية retrospective لنقص الوزن المهم عند المسنين: فإنها تبين معدلات وفيات ٩-٣٨٪ في فترة ٢-٣ سنوات.

يبدي مرضى السرطان المترافق ونقص الوزن حالة انخفاض الأداء، وضعف الاستجابات للمعالجة الكيميائية، ونقص وسطي البقيا. كما يعرض نقص الوزن الواضح للأخماج. أما المرضى الذين يخضعون لجراحة انتخابية، وفقدوا > ٤,٥ كغ في ٦ أشهر، فإنهم يتعرضون لمعدلات وفيات جراحية أعلى. كما يمكن لأعواز الفيتامين والمغذيات أن ترافق نقص الوزن الشديد.

أسباب نقص الوزن:

قائمة الأسباب الممكنة لنقص الوزن (الجدول ١) كثيرة عند المسنين، أكثر أسباب نقص الوزن هي الاكتئاب، والسرطان، والأمراض المعدية المعوية الحميدة، وسرطان الرئة والسرطان المعدي المعوي. أما عند الأفراد الأصغر سناً، فيجب

التفكير بالداء السكري، وفرط الدرقية، والاضطرابات النفسية بما فيها اضطرابات الأكل، والأخماج، ولاسيما بفيروس عوز المناعة البشرية.

نادراً ما يكون سبب نقص الوزن اللاإرادي خفياً، إذ يمكن بأخذ القصة والفحص الجسدي المتأنيين، مع الاختبارات التشخيصية المباشرة: معرفة سبب نقص الوزن عند ٧٥٪ من المرضى. وقد لا يكتشف السبب عند المرضى الباقين على الرغم من الاختبارات الشاملة.

يبدي المرضى المصابون بالأسباب الطبية لنقص الوزن علامات أو أعراضاً تشير إلى إصابة جهاز معيّن.

ويمكن للأورام المعدية المعوية بما فيها أمراض المعثكلة والكبد أن تؤثر في تناول الطعام باكراً خلال سير المرض:

أسباب نقص الوزن	
السرطان **غدي واستقلابي:** ● فرط الدرقية ● الداء السكري ● ورم القواتم ● قصور الكظر **الاضطرابات المعدية المعوية:** ● سوء الامتصاص ● الانسداد ● فقر الدم الوبيل الاضطرابات القلبية: ● الإقفار المزمن ● قصور القلب الاحتقاني المزمن **الاضطرابات التنفسية:** ● النفاخ ● الداء الرئوي الالتهابي المزمن **القصور الكلوي** **الداء الرثوي** **الأخماج:** ● فيروس عوز المناعة البشري ● السل (التدرن) ● الخمج الطفيلي ● التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد	**الأدوية:** ● الصادات الحيوية ● الأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب ● مثبطات قبط السيروتونين ● الميتفورمين ● الليفودوبا ● مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ● أدوية أخرى **اضطرابات الفم والأسنان** **العوامل المتعلقة بالعمر:** ● تبدلات فيزيولوجية ● ضعف حاستي التذوق والشم ● حالات العجز الجسدي **عصبية:** ● السكتة ● داء بركنسون ● اضطرابات عصبية عضلية ● الخرف **اجتماعية:** ● الذاتوية (التوحد) ● البؤس الاقتصادي **نفسية وسلوكية:** ● الاكتئاب ● القلق ● الحرمان ● الكحولية ● اضطرابات الأكل ● زيادة النشاط أو التمارين **مجهولة السبب**

الجدول (١)

مما يسبب نقص الوزن قبل ظهور الأعراض الأخرى.

قد يتظاهر سرطان الرئة بالتهاب رئوي تالٍ للانسداد، أو ضيق نفس، أو سعال ونفث دموي؛ ولكنه قد يكون صامتاً، ويجب التفكير فيه حتى عند المرضى الذين لا يظهرون في قصتهم التدخين. وقد يسبب الاكتئاب والانعزال نقص الوزن الشديد ولاسيما عند المسنين. وقد يؤدي الداء الرئوي المزمن وقصور القلب الاحتقاني إلى القهم، وقد يزيدا مصروف الطاقة في أثناء الراحة.

قد يكون نقص الوزن أحد علامات الإصابة بأحد الأمراض الخمجية مثل عوز المناعة البشرية المكتسب AIDS، والسُّل، والتهاب الشغاف، والأخماج الفطرية والطفيلية.

يزيد فرط الدرقية أو ورم القواتم معدل الاستقلاب. فالمرضى المسنون المصابون بفرط الدرقية المُقنع قد يبدو فيهم نقص الوزن والضعف، مع ملامح قليلة أخرى للانسمام الدرقي.

غالباً ما يترافق الداء السكري حديث البدء مع نقص الوزن الذي يعزى إلى البيلة الغلوكوزية وانعدام التأثيرات الابتنائية للإنسولين. ويمكن الاشتباه بقصور الكظر بزيادة التصبغ، ونقص صوديوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم.

مقاربة المريض:

نقص الوزن: قبل القيام بتقييم شامل، من المهم إثبات وجود نقص الوزن وتحديد الفترة الزمنية التي حدث في أثنائها. فنصف المرضى الذين يدعون حدوث نقص شديد في الوزن لا يظهرون أي تبدل في وزن الجسم عندما يقاس بطريقة صحيحة. وفي غياب أي توثيق، قد تكون تبدلات قياس ثقوب الحزام أو ملاءمة الثياب دليلاً أكيداً. وليس من النادر، أن يكون المرضى الذين أظهروا فعلياً نقص الوزن المستمر غير منتبهين لحدوثه. ولذلك فإن تسجيل الوزن المتوالي في أثناء مراجعات العيادة أمر مهم.

يجب أن تتركز دراسة أجهزة الجسم على العلامات والأعراض التي ترافقها اضطرابات تسبب عادة نقص الوزن. وهي تشمل الحمى والألم وضيق النفس والسعال والخفقان وتشمل دليلاً على مرض عصبي. يجب البحث عن أي اضطرابات معدية معوية، بما فيها صعوبة الأكل وعسر البلع والقهم والغثيان وتبدل عادات التغوط. كما يجب الاستفهام عن قصة السفر، والتدخين والكحول، وجميع الأدوية المستخدمة سابقاً، ويجب سؤال المرضى عن الأمراض أو الجراحات السابقة إضافة إلى أمراض أفراد العائلة الآخرين. ويجب النظر في علامات الاكتئاب، والأدلة على وجود الخرف، والعوامل الاجتماعية بما فيها القضايا المالية التي قد تؤثر في تناول الطعام.

يبدأ الفحص الجسدي بتسجيل الوزن والعلامات الحيوية. ويفحص الجلد بحثاً عن الشحوب، واليرقان، والتورم turgor، وندوب جراحة سابقة، وسمات المرض المجموعي. غالباً ما يؤدي البحث - عن سُلاق الفم أو مرض الأسنان، وضخامة الغدة الدرقية، وضخامة العقد اللمفاوية، والشذوذات التنفسية أو القلبية، والفحص المفصل للبطن - إلى ضرورة التوجه نحو مزيد من الدراسة. ويجب إجراء فحص المستقيم بما فيه فحص الموثة (البروستات) واختبار البراز بحثاً عن الدم الخفي عند الرجال؛ كما يجب عند جميع النساء فحص الحوض، حتى لو سبق لهن إجراء استئصال الرحم. ويجب أن يتضمن الفحص العصبي تقييم الحالة العقلية وتحري وجود الاكتئاب.

يجب أن تثبت الفحوص المخبرية التشخيصات الممكنة المستنبطة من القصة والفحص الجسدي أو تنفيها (الجدول٢). يجب أن يشمل الطور الأولي للاختبارات إجراء

اختبارات تقييم نقص الوزن غير الإرادي	
الاختبارات الأولية	**اختبارات إضافية**
تعداد الدم الكامل	اختبار فيروس العوز المناعي البشري
الكهارل، الكلسيوم، الغلوكوز	التنظير المعدي المعوي العلوي أو السفلي أو كلاهما
اختبارات الوظيفتين الكلوية والكبدية	تصوير البطن المقطعي المحوسب أو بالرنين المغنطيسي
تحليل البول	تصوير الصدر المقطعي المحوسب
الهرمون المنبه للدرقية	
صورة الصدر الشعاعية	
التقصي المنصوح به للسرطان	

الجدول (٢)

تعداد الدم الكامل مع الصيغة، واختبارات كيمياء المصل بما فيها الغلوكوز والكهارل واختبارات الوظيفة الكلوية والكبدية والكلسيوم والهرمون المنبه للدرقية TSH ثم تحليل البول، وصورة الصدر الشعاعية. أما المرضى المعرضون لخطر الإصابة بفيروس عوز المناعة البشري HIV فيجب أن تتحرى فيهم أضداد HIV. وفي جميع الحالات، تجرى الاختبارات المناسبة لتحري السرطان بحسب الجنس والمجموعة العمرية، وتصوير الثدي الشعاعي، وتنظير القولون. فإن وجدت علامات أو أعراض معدية معوية: يكون لإجراء التنظير الهضمي العلوي والسفلي وتصوير البطن بالتصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغنطيسي فائدة عالية، تنفق مع الانتشار العالي للاضطرابات المعدية المعوية عند المرضى الذين يظهرون نقص الوزن. فإذا لم يكشف سبب نقص الوزن: يكون من المنطقي إجراء متابعة سريرية دقيقة من دون الاستمرار باختبارات غير مباشرة.

اضطرابات الأكل eating disorders:

تتميز متلازمتا القهم العصابي والنهام bulimia العصابي باضطرابات شديدة في سلوك الأكل. ويكون الملمح البارز في القهم العصابي رفض المحافظة على وزن سوي أدنى للجسم. أما النهام العصابي فيتميز بنوبات راجعة من الأكل السَّرفي، يتلوه حالات من السلوك المُعاوض الشاذ، كتحريض القياء. والقهم العصابي والنهام العصابي متلازمتان سريريتان مختلفتان، رغم أنهما تشتركان ببعض الملامح. إذ يحدث الاضطرابان بصورة رئيسة عند الشابات صحيحات الجسم سابقاً واللاتي يبدين اهتماماً زائداً بشكل الجسم ووزنه. يبدي مرضى النهام العصبي في سوابقهم قصصاً للقهم العصابي، وتظهر كثيرات من مريضات القهم العصابي سرفاً في الأكل ترافقه إسهالات. يعتمد التفريق بين القهم العصابي والنهام العصابي على وزن الجسم: فالمصابات بالقهم العصابي هن بالتعريف ناقصات الوزن على نحو واضح، أما المصابات بالنهام العصابي: فيبدين وزناً ضمن المجال السوي أو أعلى من ذلك.

وقد وصفت حديثاً متلازمة اضطراب سرف الأكل binge eating disorder (BED) التي تتصف بنوب متكررة من سرف الأكل، مماثلة لما يحدث في النهام العصابي، مع غياب السلوك المعاوض كالقياء المفتعل. يكون المصابون بمتلازمة اضطراب سرف الأكل رجالاً أو نساءً متوسطي العمر مصابين بسمنة شديدة وبتواتر زائد من القلق والاكتئاب مقارنة بالبدينين الآخرين غير المصابين بمتلازمة اضطراب سرف الأكل. وليس من الثابت ما إذا كان مرضى متلازمة اضطراب سرف الأكل معرضين لزيادة المضاعفات الطبية أو يحتاجون إلى مداخلات علاجية نوعية.

١- القهم العصابي anorexia nervosa:

الوبائيات: انتشار المتلازمة الكاملة للقهم العصابي طول عمر الإناث نحو ١٪. وهي أقل شيوعاً بكثير عند الذكور. والمتلازمة أكثر شيوعاً في الأوساط التي يكون فيها الغذاء وافراً، وتترافق النحافة فيها مع الفتنة والإغراء. ويكون الأفراد الذين يركزون اهتماماتهم على أولوية النحافة، كراقصي الباليه وعارضي الأزياء أكثر تعرضاً. وقد ازداد شيوع القهم العصابي في العقود الأخيرة.

السببيات: أسباب القهم العصابي مجهولة، ولكن يبدو أنه ينجم عن مشاركة عوامل خطر نفسية وبيولوجية وثقافية. وتكون عوامل الخطر كالإيذاء الجنسي أو الجسدي، وقصة عائلية لاضطراب المزاج: هي أكثر ما ينظر إليه على أنه عوامل خطر لا نوعية تزيد التعرض لعدد من الاضطرابات النفسية، بما فيها القهم العصابي.

المريضات اللاتي يبدين القهم العصابي ميالات إلى أن يكن أكثر وسوسة ويتوخين الكمال أكثر من قريناتهن. غالباً ما يبدأ الاضطراب على شكل حمية (ريجيم) لا تختلف عن الحمية التي يتخذها كثير من المراهقات والشابات. ومع ترقي نقص الوزن، ينمو شعور بالخوف من زيادة الوزن ثانية: وتصبح الحمية أكثر صرامة: وتزداد الزيوغ aberration النفسية والسلوكية والطبية.

وقد وصفت في القهم العصابي اضطرابات فيزيولوجية كثيرة، منها شذوذات عدد من جمل النقل العصبي. ويصعب التمييز بين التبدلات الكيميائية العصبية والاستقلابية والهرمونية التي قد يكون لها شأن في بدء المتلازمة أو ديمومتها وتلك التبدلات التي تكون ناجمة عنها.

تشارك عوامل وراثية في خطر حدوث القهم العصابي. إذ يكثر الوقوع في العائلات التي يكون فيها عضو مصاب، ويكون التواؤم عند التوائم أحادية الزيجوت أعلى مما هو عليه عند ثنائية الزيجوت، ولكن لم يتم حتى الآن تحديد وجود جينات نوعية.

الملامح السريرية: يبدأ القهم العُصابي نمطياً في منتصف المراهقة حتى المراهقة المتأخرة مرافقاً حدثاً حياتياً مُكرباً كمغادرة المنزل إلى المدرسة. يحدث الاضطراب أحياناً في بداية البلوغ قبل الإحاضة، وقلما يبدأ بعد عمر الأربعين. ومع أن المريضات يكن دون الوزن السوي: فهن خائفات من

زيادة الوزن. كما يبدين تشوه صورة الجسد، وهو ما يعبر عنه بعدة طرق. فعلى سبيل المثال، تعتقد المريضات المصابات بالقهم العصابي ورغم النحول البادي عليهن أن جسدهن كله، أو جزءاً منه: سمين جداً. وتنظر المريضة إلى المزيد من انخفاض الوزن على أنه إنجاز، في حين تنظر إلى زيادة الوزن على أنها إخفاق شخصي. نادراً ما تشكو المصابات بالقهم العصابي من جوع أو إعياء، وغالباً ما يقمن بتمارين قاسية. ورغم نكران الشعور بالجوع: فإن ربع المصابات بالقهم العصابي حتى نصفهن يشاركن في سرف الأكل. تميل المريضات إلى العزلة الاجتماعية وزيادة الالتزام بالعمل أو الدراسة والحمية والتمارين الجسدية. ومع ترقي نقص الوزن، تسيطر أفكار الطعام على الحياة العقلية، وتتطور قواعد ذاتية خاصة تتعلق بالطعام. قد تجمع المصابات بالقهم العصابي كتب الطبخ ووصفاته، وينجذبن إلى المهن المتعلقة بالطعام.

الملامح الجسدية: تظهر المصابات بالقهم العصابي قليلاً من الشكاوى الجسدية، ولكن قد يظهرن عدم تحمل البرد. تخف حركة المعدة والأمعاء: مما يؤدي إلى نقص الإفراغ المعدي والإمساك. وتذكر بعض النساء اللاتي أصبن بالقهم العصابي بعد الحيض أن الحيض قد توقف قبل حدوث نقص الوزن نقصاً شديداً. ويجب قياس الوزن والطول لحساب منسب كتلة الجسم. قد تُظهر من العلامات الحيوية: بطء القلب، وهبوط ضغط الدم، وانخفاض حرارة الجسم قليلاً. وقد ينمو أحياناً شعر أملس (زغب). وقد تحدث ثعلبة alopecia. قد تؤدي ضخامة الغدد اللعابية - التي تترافقها المخمصة إضافة إلى سرف الطعام والقياء - إلى جعل الوجه يبدو ممتلئاً بشكل مدهش مما يتنافى مع الهزال العام الجلي، ويشيع زراق الأصابع. ولكن قد تشاهد الوذمة المحيطية مع غياب نقص ألبومين الدم: ولاسيما حين تبدأ المريضة كسب الوزن. قد يؤدي تناول كميات كبيرة من الخضار الحاوية الفيتامين A إلى اصفرار الجلد (فرط كاروتين الدم)، وهو ما يشاهد بوضوح على الراحتين.

الشذوذات المختبرية: يشيع حدوث فقر دم خفيف سوي الصباغ، إضافة إلى نقص الكريات البيض نقصاً خفيفاً إلى متوسط، مع انخفاض لا متناسب في الكريات البيض كثيرات النوى. قد يؤدي التجفاف إلى زيادة مستويات نتروجين اليوريا الدموية والكرياتينين زيادة خفيفة. وقد تزداد مستويات ناقلات الأمين في المصل، ولاسيما في أثناء المراحل الباكرة من إعادة الأكل. يكون مستوى بروتين المصل سوياً عادة. وغالباً ما يكون سكر الدم منخفضاً، وقد يكون كولستيرول المصل مرتفعاً ارتفاعاً خفيفاً. يشير قلاء نقص بوتاسيوم الدم إلى القياء المُحرض أو استعمال المدرات. ويشيع حدوث نقص صوديوم الدم، وقد ينجم عن زيادة تناول السوائل واضطراب إفراز الهرمون المضاد للإدرار.

الشذوذات الصمّاوية: يتغير تنظيم كل الجُمل الصماوية تقريباً في القهم العصابي، لكن أبرز التبدلات تحدث في جهاز التوالد. يكون الضهى amenorrhea (انقطاع الحيض) من منشأ وطائي، وسببه نقص إنتاج الهرمون المطلق لموجهة القند GnRH. ويسبب عوز موجهة القند انخفاض إستروجين البلازما عند النساء ونقص التستوستيرون عند الرجال.

تنخفض مستويات ليبتين المصل leptin على نحو بارز في القهم العصابي نتيجة نقص التغذية ونقص كتلة دُهن الجسم. ويبدو أن نقص الليبتين هو العامل الأول المسؤول عن اضطرابات محور الوطاء - النخامي - القند، ووسيط مهم في الشذوذات العصبية الصماوية الأخرى المميزة للقهم العصابي.

يزداد هرمون النمو، لكن ينخفض عامل النمو ١ المشابه للإنسولين IGF-1، والذي ينتج بصورة رئيسية من الكبد، كما هي الحال في الحالات الأخرى للمخمصة. ومنوالياً، يلاحظ في القهم العصابي نقص كثافة العظم، وهو يعكس تأثير الأعواز التغذوية المتعددة. تتناسب درجة نقص الكثافة العظمية مع فترة المرض، وتتعرض المريضات لخطر حدوث كسور عرضية. وقد يؤدي القهم العصابي خلال المراهقة إلى توقف مبتسر (باكر) لنمو العظم الخطي وفشل الوصول إلى الطول المتوقع للبالغ.

الشذوذات القَلْبِيّة: يقل نتاج القلب، ويحدث فشل القلب الاحتقاني في حالات نادرة خلال إعادة التغذية السريعة. وفي العادة يبدي تخطيط كهربائية القلب بطء القلب الجيبي ونقص فولتاج مركب QRS، وشذوذات لا نوعية في موجة ST-T.

التشخيص: يقوم تشخيص القهم العصابي على وجود صفات مميزة سلوكية ونفسية وجسدية (الجدول ٤). وقد ذكرت المعايير التشخيصية المقبولة على نطاق واسع في الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية DSM-IV للجمعية النفسية الأمريكية. تشمل هذه المعايير وزن < ٨٥٪ من المتوقع نسبة إلى العمر والطول، وهو ما يساوي تقريباً منسب كتلة الجسم ١٨,٥/م² للبالغات. يعدّ معيار الوزن هذا اعتباطياً نوعاً ما إذ إن المريضة التي تفي بجميع

الخواص الشائعة للقهم العصابي والنهام العصابي		
	القهم العصابي	**النهام العصابي**
الخواص السريرية		
البدء	منتصف المراهقة	المراهقة المتأخرة/بداية البلوغ
الإناث : الذكور	١٠ : ١	١٠ : ١
انتشاره طوال حياة النساء	١٪	١-٣٪
الوزن	منخفض بوضوح	سوي عادة
الطمث	غائب	سوي عادة
سرف الأكل	٢٥-٥٠٪	ضروري للتشخيص
الوفيات	~ ٥٪ لكل عقد	منخفض
الموجودات الجسدية والمختبرية آ		
الجلد/الأطراف	الزغب	
	زراق الأطراف	
	الوذمة	
الجملة القلبية الوعائية	بطء القلب	
	انخفاض ضغط الدم	
الجملة المعدية المعوية	ضخامة الغدد اللعابية	ضخامة الغدد اللعابية
	بطء إفراغ المعدة	تآكل الأسنان
	الإمساك	
	ارتفاع إنزيمات الكبد	
الجملة المولدة للدم	فقر دم سوي الصباغ، سوي الكريات	
	قلة الكريات البيض	
السائل/الكهرليات	زيادة نتروجين اليوريا الدموية، الكرياتينين	نقص بوتاسيوم الدم
	نقص بوتاسيوم الدم	نقص كلور الدم
		قلاء

الغدد الصماوية	نقص سكر الدم	
	نقص الإستروجين أو التستوستيرون	
	انخفاض LH و FSH	
	التيروكسين منخفض - سوي	
	سواء الهرمون المنبه للدرقية TSH	
الجملة المعدية المعوية	زيادة الكورتيزول	
العظم	قلة العظم osteopenia	
الجدول (٣)		

المعايير التشخيصية الأخرى - لكنها تزن بين ٨٥-٩٠٪ من الوزن المتوقع - تبقى ضمن تشخيص القهم العصابي. تتطلب المعايير التشخيصية الحالية انقطاع الحيض العفوي في المصابات بالقهم العصابي، لكن بعض المصابات بأعراض القهم العصابي ومُضاعفاته يبقى حيضهن منتظماً. وقد حدد للقهم العصابي نمطان فرعيان مُتبادلان استثنائيان في الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية DSM-IV للجمعية النفسية الأمريكية. فالمريضات اللاتي تتم المحافظة عندهن على نقص الوزن بإنقاص المدخول الحروري يصبن بنمط ثانوي "مُقيَد" من القهم العصابي. أما نمط "شراهة الأكل binge eating" فيتميز بفرط الأكل وتحريض القياء الذاتي أو سرف استخدام المسهلات. المصابات بالنمط السرف/الإسهال منهن معرضات أيضاً للإصابة باضطرابات كهرلية، وهنَّ أكثر تقلقلاً من الناحية الانفعالية، وأكثر ميلاً لإظهار مشاكل أكثر مع السيطرة على الاندفاع، مثل سرف المخدرات.

يكون وضع تشخيص القهم العصابي موثوقاً في مريضة تحمل قصة نقص وزن يرافقه نظام غذائي مقيد وتمارين زائدة مع كره واضح لكسب الوزن. غالباً ما تنفي المصابات بالقهم العصابي إصابتهن بمشكلة خطيرة، وقد يؤتى بهن للعناية الصحية من أحد أفراد العائلة أو الأصدقاء المهتمين. وفي التظاهرات اللانمطية، يجب التفكير بالأسباب الأخرى لنقص الوزن الواضح عند شباب كانوا أصحاء قبل ذلك، بما فيها داء الأمعاء الالتهابي، وانسداد مخرج المعدة، والداء السكري، وأورام الجملة العصبية المركزية، أو السرطانات.

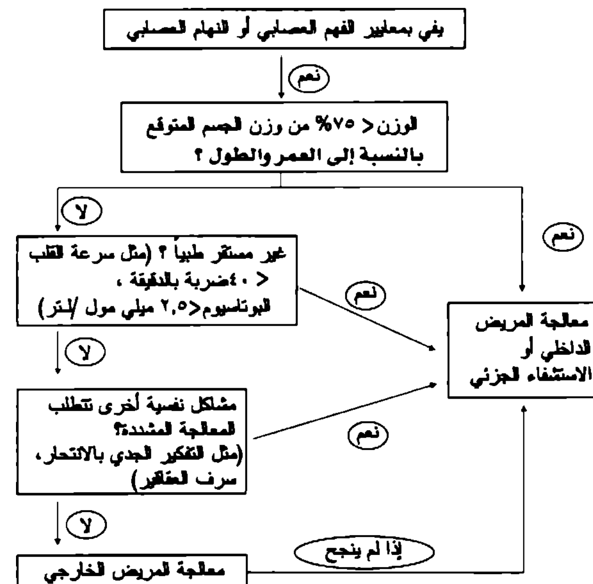
الإنذار: يكون سير القهم العصابي ونتائج معالجته متفاوتاً كثيراً. فربع المريضات إلى نصفهن يشفين تماماً في النهاية، مع بعض العقابيل النفسية أو الجسدية. لكن تبدو في كثير من المريضات صعوبات مستمرة مع المحافظة على الوزن مثل الاكتئاب واضطرابات الأكل بما فيها النهام العصابي. نادراً ما تحدث السمنة بعد القهم العصابي. أما معدل الوفيات على المدى البعيد فيكون عالياً عند من يظهرن

الملامح التشخيصية للقهم العصابي
رفض المحافظة على وزن الجسم عند الوزن السوي الأدنى نسبة إلى العمر والطول أو فوق هذا الوزن (ويشمل هذا الفشل في الوصول إلى كسب الوزن المتوقع خلال فترة النمو: مما يؤدي إلى انخفاض وزن الجسم انخفاضاً شاذاً).
خوف شديد من كسب الوزن أو أن يصبح الشخص بديناً.
تشوه صورة الجسد (كالشعور بالسمنة رغم انخفاض الوزن عملياً أو تخفيف خطورة انخفاض الوزن).
الضهى.
الجدول (٤)

أي اضطراب نفسي. يموت نحو ٥٪ من المريضات خلال كل عقد من المتابعة، وربما كان ذلك بسبب التأثيرات الجسدية للمخمصة المزمنة أو الانتحار.

عملياً، تتحسن جميع الشذوذات الفيزيولوجية المترافقة مع القهام العصابي على نحو ملحوظ أو تختفي مع كسب الوزن. والاستثناء المزعج هو نقص كتلة العظم الذي قد لا يشفى كاملاً، ولاسيما عندما يحدث القهم العصابي خلال المراهقة في الوقت الذي يتم فيه الوصول في الحالة السوية إلى ذُروة كتلة العظم.

مُعالجة القهم العصابي: هناك إجماع واسع على أن استعادة الوزن إلى ٩٠٪ على الأقل من الوزن المتوقع هو الهدف الأول في معالجة القهم العصابي. ولكن لسوء الحظ، يقاوم أغلب المرضى هذا الهدف. والعادة أن يبالغ المرضى بذكر ما يتناولون من الطعام، ويخففون أعراضهم. ويلجأ بعض المرضى للاحتيال كي تبدو أوزانهم أعلى، كشرب الماء بكثرة قبل وزنهم. قد يكون مفيداً للطبيب أن يستغل مخاوف المريض الجسدية (كتخلخل العظم، أو الضعف، أو العقم) ويقوم بتثقيفه حول أهمية إسواء الحالة التغذوية: كي تتم



(الشكل ٢)

مخطط ترسيمي لقرارات المعالجة الأساسية للمرضى المصابين بالقهم العصابي أو النهام العصابي بحسب توصيات الرابطة النفسية الأمريكية لمعالجة المرضى المصابين باضطرابات الأكل. ورغم أنه قد يتم التفكير بتدبير المرضى الخارجيين المصابين بالقهم العصابي الذين يزنون أكثر من ٧٥٪ من المتوقع، يجب أن تكون هناك عتبة منخفضة لاستخدام التداخلات الأشد إذا كان نقص الوزن سريعاً أو إذا كان الوزن الحالي < ٨٠٪ من المتوقع.

مواجهة هذه المخاوف. يجب أن يؤكد الطبيب للمريض أن كسب الوزن لن يصبح "خارج السيطرة"، ويؤكد في الوقت نفسه أن استعادة الوزن ضرورة طبية ونفسانية.

يتوجب التفكير بالاستشفاء جدياً للمرضى الذين يقل وزنهم عن ٧٥٪ من الوزن المتوقع، حتى لو كانت نتائج الدراسات الدموية المنوالية ضمن الحدود السوية. ويمكن غالباً الوصول إلى الاستعادة التغذوية بنجاح بالإطعام الفموي، ونادراً ما توجد ضرورة للمعالجة زرقاً. تجب مراقبة الوجبات، ويكون ذلك بصورة نموذجية من قبل أفراد صارمين فيما يتصل بأهمية تناول الطعام، ومتعاطفين فيما يتصل بالتحديات التي تتم مواجهتها، ويعيدون الطمأنينة فيما يتصل بالشفاء النهائي للمريض. يبدي المرضى صعوبات نفسانية شديدة في الاستجابة للحاجة إلى زيادة السعرات، وتكون مساعدة الأطباء النفسانيين واختصاصيي علم النفس على معالجة القهم العصابي أمراً ضرورياً عادة.

يمكن معالجة المرضى الأقل إصابة من حيث الشدة في برنامج استشفاء جزئي تتاح فيه المراقبة الطبية والنفسية، ويمكن مراقبة تقديم عدة وجبات كل يوم. تجب مراقبة الوزن بفواصل متقاربة، وتحديد أهداف واضحة فيما يتعلق بكسب الوزن، مع معرفة أن المعالجة الأكثف قد تكون ضرورية إذا كان مستوى الرعاية المستخدم في البداية غير ناجح. أما للمرضى الأصغر سناً، فتكون مشاركة الأسرة الفعالة في المعالجة أمراً ضرورياً بغض النظر عن موقع هذه المعالجة.

تركز **المعالجة النفسية** بصورة أولية على **مسألتين: أولاً-** يحتاج المرضى إلى كثير من الدعم العاطفي في أثناء فترة كسب الوزن. وغالباً ما يوافق المرضى من الناحية الفكرية على الحاجة إلى كسب الوزن، لكنهم يقاومون بصورة عنيفة زيادة تناول السعرات، وغالباً ما يتخلصون خلسة من الطعام المقدم لهم. **ثانياً-** يجب أن يتعلم المرضى ألا يرتكز تقديرهم لذاتهم على الوصول إلى وزن منخفض على نحو غير مناسب، بل على تطور علاقات شخصية مُرضية، وإحراز أهداف مهنية معقولة. وفي حين يكون هذا الأمر ممكناً غالباً؛ فإن بعض المرضى المصابين بالقهم العصابي يظهرون أعراضاً أخرى خطرة انفعالية وسلوكية كالاكتئاب وتشويه الذات وسلوك وسواسي - قهري، والتفكير بالانتحار. قد تتطلب هذه الأعراض مُداخلات علاجية إضافية على شكل معالجة نفسية ودوائية، أو استشفاء.

تحدث المُضاعفات الطبية أحياناً في أثناء إعادة الإطعام، ولاسيما في المراحل الباكرة من المعالجة، حين يبدي المصابون

بسوء التغذية "متلازمة إعادة الإطعام" التي تتميز بنقص فسفات الدم، ونقص مغنيزيوم الدم، وعدم استقرار قلبي وعائي. وقد وصف حدوث تمدد المعدة الحاد عندما تكون إعادة الإطعام سريعة. يتوجب إعطاء الفيتامينات العديدة، كما يجب إعطاء مقدار كاف من الفيتامين د (٤٠٠ وحدة/يوم) والكلسيوم (١٥٠٠ ملغ/يوم) لتخفيف ضياع العظم.

لا توجد قيمة مثبتة للأدوية نفسية التأثير في معالجة القهام العصابي؛ ويمنع استعمال مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات حين وجود تطاول فاصلة QTc في تخطيط كهربائية القلب. لا تحتاج تبدلات استقلاب الكورتيزول وهرمون الدرقية إلى معالجة نوعية، ويتم تصحيحها باكتساب الوزن.

٢- **النهام العصابي bulimia nervosa:**

الوبائيات: تحدث المتلازمة الكاملة للنهام العُصابيّ عند النساء في أثناء العمر كله بنسبة ١-٣٪. تكون أنواع هذا الاضطراب - كسرف الأكل النوبي episodic أو الشراهة - أكثر شيوعاً بكثير، ويحدث عند ٥-١٠٪ من الشابات. وقد ازداد انتشار النهام العصابي على نحو مفجع في بداية السبعينيات والثمانينيات، لكنه أصبح يتوازن أو ينخفض نوعاً ما في السنوات الأخيرة.

السببيات: كما في القَهَم العُصابيّ، تميل سببيات النُّهام العَصَبيّ إلى أن تكون متعددة العوامل. إذ يكون انتشار السمنة في طفولتهم أعلى من المتوقع وكذا عند الوالدين، مما يشير إلى أن أهبة السمنة تزيد التعرض لهذا الاضطراب الأكلي. وتشير الزيادة الواضحة في حالات النهام العصابي خلال السنوات ٢٥ الأخيرة وندرة النهام العصابي في الدول غير المتحضرة إلى شأن العوامل الثقافية.

الملامح السريرية: المريض النمطي الذي يتقدم للمعالجة من النهام العصابي امرأة سوية الوزن في منتصف العقد الثالث من العمر تذكر سرف الأكل والإسهال ٥-١٠ مرات بالأسبوع لمدة ٥-١٠ سنوات (الجدول ٥). يبدأ الاضطراب في نهاية اليفع أو بداية البلوغ في أثناء الحمية أو بعدها؛ مترافقاً غالباً ومزاجاً اكتئابياً. يؤدي تقييد الكالوري المفروض على الذات إلى زيادة الجوع وفرط الأكل. وفي محاولة تجنب زيادة الوزن، يحرض المريض حدوث القياء، ويتناول الملينات أو المدرات، أو يندمج في شكل ما من السلوك المعاوض. خلال سرف الأكل binge، تميل مريضات هذا الاضطراب إلى استهلاك كميات كبيرة من السكريات مع محتوى عالٍ من الدهن، كالحلويات. وتكون أكثر السلوكيات المعاوضة شيوعاً القياء المحرض ذاتياً وسرف الملينات. قد يشعر المرضى في البداية بحس ارتياح اعتقاداً أن الطعام المشتهى قد يؤكل دون كسب الوزن. ولكن - مع تقدم الاضطراب - يدرك المرضى نقص السيطرة على الأكل. يزداد سرف الأكل حجماً وتواتراً، ويتحرض بعدد من المنبهات، كالاكتئاب العابر والقلق. وبين فترات سرف الأكل، يحد المرضى من تناول السعرات، وهو ما يزيد الجوع ويطلق مرحلة السرف التالية. يخجل المرضى المصابون بالنهام العصابي من سلوكهم، ويسعون إلى إبقاء اضطرابهم خافياً عن العائلة والأصدقاء. وكما هي الحال عند مرضى القهم العُصابي، يركز مرضى النهام العصابي على الوزن والشكل كأساس لتقديرهم لذاتهم. يبدي كثير من المريضات المصابات بالنهام العصابي أعراضاً خفيفة من الاكتئاب. وتبدي بعضهن

الملامح التشخيصية للنهام العصابي
نوب راجعة من سرف الأكل. تتميز باستهلاك كمية كبيرة من الطعام في أثناء فترة قصيرة من الزمن والشعور بأن الأكل خارج عن السيطرة.
سلوك راجع غير مناسب للتعويض عن سرف الأكل، كالقياء المحرض ذاتياً.
حدوث سرف الأكل مع سلوك التعويض غير المناسب على الأقل مرتين أسبوعياً - على نحو وسطي- لمدة ٣ أشهر.
المغالاة في الاهتمام بشكل الجسم والوزن.
ملاحظة: إذا لوحظت المعايير التشخيصية للقهم العصابي في الوقت نفسه: يوضع فقط تشخيص القهم العصابي.
الجدول (٥)

اضطرابات خطرة مزاجية وسلوكية، كمحاولات الانتحار، أو اتصال جنسي لا شرعي، أو سرف العقاقير والكحول. ومع أن القياء قد يتحرض في البداية بالتنبيه اليدوي لمنعكس القياء؛ فإن أغلب المريضات المصابات بالنهام العصابي يبدين القدرة على تحريض القياء إرادياً. تلجأ المريضات كثيراً إلى تناول الملينات والمدرات بكميات كبيرة، ٣٠ أو ٦٠ قرصاً ملينا دفعة واحدة. يؤدي النقص الناتج في السائل إلى حدوث تجفاف وشعور بالجوع مع تأثير ضئيل في توازن الكالوري.

تنجم الشذوذات الجسدية المترافقة والنهام العصابي بصورة أولية عن الإسهال. وقد تلاحظ ضخامة الغدد اللعابية غير المؤلمة في الجانبين (داء الغدد اللعابية). وقد تحدث ندب أو أثفان على ظهر اليد ناجمة عن الرضح المتكرر من الأسنان عند المرضى بسبب التنبيه اليدوي لمنعكس القياء. يؤدي القياء المتكرر وتعرض السطوح اللسانية للأسنان لحمض المعدة إلى فقد ميناء الأسنان، وفي النهاية إلى تشظي الأسنان الأمامية وتآكلها. ومما يثير الدهشة ندرة الشذوذات المختبرية، وأحياناً يلاحظ نقص بوتاسيوم الدم، ونقص كلور الدم، ونقص صوديوم الدم. قد يؤدي القياء المتكرر إلى القلاء، أما السرف المتكرر في الملينات فقد يؤدي إلى حماض استقلابي خفيف.

تندر المضاعفات الجسدية الخطيرة الناجمة عن النهام العصابي. إذ تكون ندرة الطموث والضهى أكثر شيوعاً مما هي عليه عند النساء غير المصابات بهذا الاضطراب. تحدث اضطرابات النظم أحياناً تالية لاضطرابات كهرلية (شاردية). وتبدو وذمة محيطية عابرة في بعض المرضى الذين يسرفون مدة طويلة في تناول الملينات والمدرات.

التشخيص: الملامح التشخيصية المهمة للنهام العصابي هي النوب المتكررة من الأكل السرَفيّ يتلوه سلوك غير مناسب وشاذ يهدف لتجنب كسب الوزن (**الجدول ٥**). يتطلب تشخيص النهام العصابي قصة صريحة يقدمها المريض يشرح فيها حدوث حوادث متكررة من السرف الشديد للأكل، يتلوها استعمال آليات غير مناسبة لتجنب زيادة الوزن. يكون أغلب المرضى المصابين بالنهام العصابي والذين يتقدمون للمعالجة حزينين لعدم قدرتهم على السيطرة على سلوكهم الأكلي.

وكما في القهم العُصابي، يوجد نمطان من النهام العصابي. فالمرضى من النمط الأول الإسهالي يستخدمون سلوكيات معاوضة تخلصهم مباشرة من سعرات الجسم أو سوائله (كالقياء المفتعل، أو استعمال الملينات، أو سرف المدرات)، أما مريضات النمط الثاني "غير الإسهالي" فيحاولن المعاوضة عن فترات السرف بالصيام أو كثرة التمارين الجسدية.

الإنذار: إنذار النهام العصابي أفضل بكثير من إنذار القهم العصابي. الوفيات منخفضة، ويحدث شفاء كامل عند نحو ٥٠٪ من المرضى خلال ١٠ سنوات. يبدي نحو ٢٥٪ من المرضى أعراضاً مستمرة للنهام العصابي خلال سنوات كثيرة. ويتطور قليل من المريضات من النهام العصابي إلى القهم العصابي.

معالجة النهام العصابي: يمكن معالجة النهام العصابي دون استشفاء. وتكون المعالجة المعرفية السلوكية معالجة نفسانية قصيرة الأمد (٤-٦ أشهر) تركز على اهتمام شديد بالشكل والوزن، ونظام غذائي مستمر. وسرف الأكل والمسهلات التي تميز هذا الاضطراب. يوجه المرضى نحو مراقبة الظروف والأفكار والمشاعر المرافقة لنوبات السرف/الإسهال، والأكل بانتظام، وتحدي تخيلاتهم التي تربط الوزن مع تقدير الذات. تؤدي المعالجة المعرفية السلوكية إلى هدأة الأعراض عند ٢٥-٥٠٪ من المرضى.

أثبتت تجارب كثيرة مزدوجة التعمية، أن الأدوية مضادة الاكتئاب تفيد في معالجة النهام العصابي مقارنة بالدواء الغفل، ولكنها ربما كانت أقل فعالية من المعالجة المعرفية السلوكية. وقد رخصت إدارة الأدوية والأغذية الأمريكية الفلوكسيتين fluoxetine (بروزاك) الذي يعيد قبط السيروتونين انتخابياً للاستعمال في النهام العصابي. تفيد الأدوية المضادة للاكتئاب حتى عند المرضى المصابين بالنهام العصابي غير المصابين باكتئاب. وتكون جرعة الفلوكسيتين المستطبة لمعالجة النهام العصابي (٦٠ ملغ/يوم) أعلى مما هو مستخدم بصورة نمطية لمعالجة الاكتئاب. تشير هذه الملاحظات إلى أن آليات مختلفة قد تستبطن استخدام هذه الأدوية في النهام العصابي وفي الاكتئاب.

لا تستجيب فئة من المرضى للمعالجة المعرفية السلوكية، أو الدواء المضاد للاكتئاب، أو مشاركتهما. وقد تكون هناك حاجة إلى أشكال أكثف من المعالجة بما فيها الاستشفاء.

اضطرابات الاستقلاب الخلقية

عماد حمودة

أولاً- الأخطاء الخلقية لاستقلاب الكاربوهيدرات inborn errors of carbohydrate metabolism:

١- داء اختزان الغليكوجين glycogen storage disease:

تستطيع جميع خلايا الثدييات تصنيع الغليكوجين، وتكون أماكن إنتاجه الرئيسة الكبد والعضلات. والغليكوجين هو مكثور polymer غلوكوز ذو وزن جزيئي عالٍ.

في داء اختزان الغليكوجين هناك شذوذ في البنية الجزيئية، أو في ازدياد تركيز الغليكوجين نتيجة عيب إنزيمي معين. وجميع هذه الحالات تقريباً وراثتها صبغية جسدية متنحية، تظهر في سن الطفولة باستثناء داء ماك آردل McArdle's disease الذي يظهر في البالغين.

يعرض (الجدول رقم١) تصنيف بعض هذه الأدواء وملامحها السريرية.

٢- وجود الغالاكتوز في الدم galactosemia:

يحول الغالاكتوز على نحو طبيعي إلى غلوكوز. لكن عوز إنزيم (غالاكتوز-١- فوسفات يوريديل ترانسفيراز) يؤدي إلى تراكم غالاكتوز-١- فوسفات في الدم. ينجم عوز الترانسفيراز المتوارث بصفة خلة صبغية جسدية متنحية في ٧٠٪ من المصابين عن طفْرةٍ مغلوطة المعنى missense mutation.

يسبب عدم هضم الغالاكتوز (أي الحليب) إلى المسغبة inanition وفشل النمو والقياء وضخامة الكبد واليرقان وداء السكري والساد وتأخر النمو. توقف الحمية الخالية من اللاكتوز (سكر اللبن) السمية الحادة، لكن النمو السيئ والمشكلات العقلية والكلامية تستمر في عوز الترانسفيراز. يستخدم برنامج مسح حديثي الولادة بغية كشف وجود الغالاكتوز في الدم في أجزاء من الولايات المتحدة وفي عديد من الدول الأخرى. ومن الممكن - عن طريق قياس مستوى غالاكتوز-١- فوسفات في الدم- وضع التشخيص السابق للولادة، وتشخيص حالة الحمل carrier state.

٣- عيوب استقلاب الفروكتوز defects of fructose metabolism:

يستقلب الفروكتوز الممتص على نحو أساسي في الكبد إلى حمض اللاكتيك أو إلى سكر الغلوكوز. تحدث ثلاثة عيوب استقلاب في الكبد والأمعاء، تورث جميعها بصفة وراثة صبغية جسدية متنحية. وتؤدي إلى حدوث عدة متلازمات أهمها:

أ- البيلة الفروكتوزية fructosuria: تنجم عن عوز إنزيم فروكتوكيناز. وهي حالة حميدة غير مصحوبة بأعراض.

ب- عدم تحمل الفروكتوز الوراثي hereditary fructose intolerance: يسببه عوز فروكتوز-١- فوسفات ألدولاز. يؤدي العوز إلى تثبيط كل من تحلل الغليكوجين واستحداث السكر gluconeogenesis، محدثاً أعراض نقص سكر دم حاد. كما تحصل ضخامة في الكبد وعيوب في النبيبات الكلوية، لكنها عكوسة.

ثانياً- الأخطاء الخلقية لاستقلاب الحموض الأمينية inborn errors of amino acid metabolism:

تورث الأخطاء الخلقية لاستقلاب الحموض الأمينية على نحو رئيس بصفة وراثة صبغية جسدية متنحية. يبين الجدول (٢) أهم الأخطاء الاستقلابية.

عيوب نقل الحمض الأميني amino acid transport defects: يتم رشح الحموض الأمينية عبر الكبيبة الكلوية، بيد أن ٩٥٪ من الحمل الراشح يعاد امتصاصه في النبيب الملفف القريب proximal convoluted tubule بآلية نقل فاعلة.

تحدث البيلة الحمضمينية بسبب:

١- مستويات الحموض الأمينية في البلازما مرتفعة وغير طبيعية (مثل بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria).

٢- أي مرضٍ وراثي يضر بالنبيبات بشكلٍ ثانوي (مثل وجود الغلوكوز في الدم).

٣- عيوب عود الامتصاص النبيبي سواء المعممة (مثل متلازمة فانكوني) أو النوعية (مثل البيلة السيستينية cystinuria).

عيوب نقل الحمض الأميني قد تكون خلقية أو مكتسبة.

١- البيلات الحمضمينية المعممة generalized aminoacidurias:

أ- متلازمة فانكوني Fanconi syndrome: تشاهد هذه المتلازمة في اليفعان (الشكل اليفعي) أو الكهول (الشكل الكهلي): غالبا ما يكون الشكل الكهلي مكتسبا بالتسمم بالفلزات الثقيلة، أو الأدوية، أو بسبب بعض الأمراض الكلوية. يوجد عيب معمم لعود الامتصاص في النبيبات القريبة لكل من: معظم الحموض الأمينية والغلوكوز واليورات urate والفوسفات والبيكربونات، وغير ذلك من الشذوذات.

يبدأ الشكل اليفعي في عمر ٦-٩ أشهر بفشل في النمو وقياء وعطش. تحدث الملامح السريرية نتيجة فقد السوائل

النمط	النسيج المصاب	الإنزيم المعيب	الملامح السريرية	النسيج الضروري للتشخيص	النتيجة
داء اختزان الغليكوجين الكبدي:					
النمط I فون غيركه Von Gierke (٢٥٪)	الكبد، الأمعاء، الكلية	عوز غليكوجين سينتاز، غلوكوز-٦-فوسفاتاز	ضخامة الكبد، نقص سكر الدم الكيتوني، قصر القامة، السمنة، نقص التوتر	الكبد اختبار DNA	إذا اجتاز المرضى نقص سكر الدم البدئي فالإنذار جيد: فرط حمض يوريك الدم مضاعفة متأخرة
النمط III فوربس Forbes (٢٤٪)	الكبد، العضلات (بنية غليكوجين شاذة)	إنزيم الغليكوجين المشذب	مثل النمط I	الكريات البيضاء، الكبد، العضلات	الإنذار جيد لكن اعتلال الأعصاب المترقي واعتلال عضلة القلب
النمط IV أندرسون Anderson (٣٪)	الكبد (بنية غليكوجين شاذة)	الإنزيم المفرع	فشل النمو، ضخامة الكبد، تشمع الكبد ومضاعفاته	الكريات البيضاء، الكبد، العضلات	الموت خلال ٥ سنوات. زرع كبد
النمط VI هيرس Hers (VI+VIII= ٣٠٪)	الكبد	فسفوريلاز -الكبد أو فسفوريلاز كيناز	ضخامة الكبد مع نقص سكر الدم في أثناء الطفولة	الكبد	جيد
النمط VIII	الكبد	عوز فسفوريلاز بي كيناز	ضخامة الكبد، تعوبية (قابلية للتعب) بنقص سكر الدم	الكبد، العضلات	لا معالجة
داء اختزان الغليكوجين العضلي:					
النمط II بومبه Pompé (١٥٪)	الكبد، العضلات، القلب	حمض الجسيمات الحالة، ألفا غلوكوزيداز	نقص توتر عضلات التنفس، فشل القلب، اعتلال عضلة القلب	الأرومة الليفية، العضلات	العلاج بألفا غلوكوزيداز متوافر الآن. لوحظ تفاوت شبابي وكهولي
النمط IIb داغون Dagon	العضلات	المالتاز المرتبطة بالجسيمات الحالة	اعتلال عضلة القلب	بروتين الغشاء ٢	نقص توتر العضلات
النمط V ماك أردل McArdle	العضلات	الفسفوريلاز	معص عضلي، بيلة ميوغلوبلينية بعد التمارين (عند البالغين)	العضلات	مدى عمر طبيعي: يعطى سكروز قبل بدء التمارين
النمط VII تاروي Tarui	العضلات	فسفوفروكتوكيناز	مماثل للنمط V	العضلات	مماثل للنمط V

الجدول (١) بعض أدواء اختزان الغليكوجين

المرض	العوز الإنزيمي	نسبة الحدوث	الملامح السريرية والبيوكيميائية	المعالجة	الإنذار
المهق (البرص) albinism	تيروزيناز	١ من ١٣٠٠٠	انعدام الميلانين amelanosis، شعر ضارب إلى البياض، جلد أبيض-قرنفلي، عيون رمادية-زرقاء، الرأرأة، رهاب الضوء، الحول strabismus	معالجة الأعراض	جيد
بيلة ألكابتونية alkaptonuria	أكسيداز حمض الهوموجنتيزيك homogentisic acid oxidase	١ من ١٠٠٠٠٠	حمض الهوموجنتيزيك يتبلمر polymerizes ليشكل منتجا بنيا-أسود يترسب في الغضاريف وانسجة أخرى (التمعر) ochronosis	—	جيد
بيلة هوموسيستينية النمط I homocystinuria	سيستاتيونين سينثاز cystathionine synthase	--	طرح هوموسيستين في البول، صعوبات التعلم، متلازمة مشابهة لمارفان، نوبات خثارية،	—	--
بيلة هوموسيستينية النمط II	ميثلين تتراهيدروفولات ردكتاز	--	يعاني الباقون على الحياة صعوبات التعلم	--	يموت الكثير في مرحلة الوليد
بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria	هيدروكسيلاز الفينيل ألانين	١ من ٢٠٠٠٠	ضرر دماغي مع صعوبات في التعلم ونوبات صرع. يطرح فينيل بيروفات ومشتقاته في البول	حمية قليلة الفينيل الانين في أشهر العمر الأولى تمنع الضرر	جيد لكن مع اختلال فكري
وجود الهيستيدين في الدم histidinemia	هيستيداز	نادر جداً	صعوبات التعلم	—	—
داء شراب القيقب maple syrup disease	branched-chain ketoacid dehydrogenase	نادر جداً	فشل النمو، نوبات، حماض وليدي وتنكس دماغي شديد. يتم طرح الفالين، الأيزولوسين ومشتقاتهما في البول. شوهد نمط مخفف منه.	—	موت مبكر
الداء الأوكسالي oxalosis	ألانين: غليوكسيلات أمينو ترانسفيراز	نادر جداً	كلاس كلوي nephrocalcinosis، حصيات كلوية، فشل كلوي بسبب ترسب أوكسالات الكلسيوم. التشخيص قبل الولادي والمبكر ممكنان الآن	—	زرع كبد. معالجة بالجينات؟

الجدول (٢) أهم الأخطاء الاستقلابية الخلقية في الحموض الأمينية

والكهارل electrolytes، والرخد المقاوم لفيتامين (د) الوصفي vitamin D-resistant rickets. يشابه المرض لدى البالغين الشكل اليفعي، لكن تلين العظام osteomalacia ملمح أساسي.

المعالجة: تعالج الأعراض العظمية بكميات كبيرة من الفيتامين (د) مع مراقبة كلسيوم الدم مراقبة منتظمة. ومن الضروري طبعا تصحيح السوائل والكهارل المفقودة.

ب- متلازمة لو Lowe's syndrome (المتلازمة العينية الدماغية الكلوية oculocerebrorenal dystrophy): في هذه المتلازمة تشاهد بيلة حمضمينية معممة مترافقة وتخلف عقلي، ونقص في التوتر العضلي hypotonia، وساد خلقي، وتشوه شكل القحف.

٢- البيلات الحمضمينية النوعية specific aminoacidurias:

أ- البيلة السيستينية: تتصف بوجود عيب في عود الامتصاص النبيبي tubular reabsorption، والامتصاص الصائمي jejunal لكل من السيستين، والحموض الأمينية ثنائية القاعدة dibasic، تؤدي بيلة السيستين إلى حصيات بولية تشكل ١-٢٪ من مجموع الحصيات البولية.

المعالجة: باستخدام كميات كبيرة من السوائل بغية الحفاظ على تركيز منخفض للسيستين في البول. يجب استخدام البنسيلامين للمرضى غير القادرين على إبقاء مستوى السيستين منخفضاً في بولهم. ويجب تفريق الداء السيستيني cystinosis عن بيلة السيستين.

ب- داء هارتناب Hartnup's disease: يتصف بوجود عيب في عود الامتصاص النبيبي والصائمي لمعظم الحموض الأمينية المحايدة neutral وليس ببتيداتها. يؤدي سوء امتصاص التريبتوفان بسبب ذلك إلى عوز النيكوتيناميد. وقد لا يبدي المصابون أي أعراض، وقد تبدو في بعضهم أعراض البلاغرة pellagra مع رنح مخيخي المنشأ، واضطرابات نفسية وآفات جلدية.

المعالجة: بالنيكوتيناميد، الذي غالباً ما يؤدي إلى تحسن ملحوظ.

ج- متلازمة سوء امتصاص التريبتوفان (متلازمة الحفاظ الأزرق blue diaper syndrome):

تنجم هذه المتلازمة عن عيب منعزل في نقل التريبتوفان. يؤكسد التريبتوفان المفرغ مما يؤدي إلى ظهور لون أزرق في حفاظ الطفل.

ثالثاً- أدواء الاختزان في الجسيمات الحالة lysosomal storage disease:

تنتج أدواء الاختزان في الجسيمات الحالة عن خطأ خلقي في الاستقلاب، وتكون الوراثة جسدية متنحية.

١- شحامات الغلوكوزيل السيراميدي glucosylceramide lipidoses:

داء غوشيه Gaucher's disease: هو أكثر أدواء اختزان الجسيمات الحالة انتشارا. ينجم عن عوز غلوكوسيريبروزيداز glucocerebrosidase داخل الجسيمات الحالة. يسبب هذا العوز تراكم الغلوكوزيل سيراميد في الجسيمات الحالة التابعة للجملة الشبكية البطانية reticuloendothelial system، وخاصة في الكبد ونقي العظم والطحال. وقد حددت أكثر من ٣٠٠ طفرة لجين الغلوكوزيل سيراميدي. يعثر في نقي العظم على خلية غوشيه النموذجية، وهي خلية منسجة histocyte حاوية على الغلوكوسيريبروزيد.

هناك **ثلاثة أنماط** سريرية لهذا الداء أكثرها شيوعا (**النمط١**) الذي يتظاهر في الطفولة أو في الكهولة ببداية مخاتلة من ضخامة في الكبد والطحال. يرتفع معدل وقوعه incidence rate لدى يهود الأشكناز (١ من أصل ٣٠٠٠ ولادة). تبدو في المرضى تصبغات مميزة على الأجزاء الظاهرة وخاصة الجبهة واليدين. الطيف السريري متغير، ويتضمن فقر الدم، ودلائل على فرط نشاط الطحال، وكسور مرضية ناجمة عن إصابة العظم. ومع ذلك فإن غالبية المرضى يعيشون مدى عمر طبيعي.

يعتمد التشخيص على كشف عوز بيتا غلوكوسيريبروزيداز β glucocerebrosidase في الجسيمات الحالة للكريات البيض.

يتظاهر داء غوشيه الحاد (**النمط٢**) في الطفولة ببداية سريعة بضخامة في الكبد والطحال: مع إصابة عصبية بسبب وجود خلايا غوشيه في الدماغ. الإنذار سيئ جداً.

أما (**النمط٣**) فيبدأ في الطفولة المتأخرة أو المراهقة بضخامة في الكبد والطحال تترقى بشكل متفاوت معتنكسات عصبية neurodegeneration وأمراض عظمية. الإنذار سيئ.

يتحسن بعض المرضى المصابين بداء غوشيه غير المترافق باعتلال عصبي تحسناً جيداً بتسريب الغلوكوسيريبروزيداز البشري المأشوب human recombinant glucocerebrosidase.

٢- الشحامات السفينغوميالينية الكولستيرولية sphingomyelin cholesterol lipidoses: داء نيمان بيك Niemann-Pick disease: ينجم هذا المرض عن عوز إنزيم سفنغوميليناز sphingomyelinase في الجسيمات الحالة ما يؤدي إلى تراكم سفينغوميالين كولستيرول والشحميات السفينغولية السكرية glycosphingolipids في بلاعم الشبكية

البطانية لكثير من الأعضاء وخاصة الكبد والطحال ونقي العظم والعقد اللمفية.

يظهر المرض عادة في الأشهر الستة الأولى من العمر بتأخر عقلي وضخامة كبد وطحال: وهناك نمط خاص (11C) يظهر في البالغين بخرف dementia. تكتشف الخلايا الرغوية النموذجية في نقي العظم والعقد اللمفية والكبد والطحال.

٣- داء عديد السكاريد المخاطي mucopolysaccharidoses (MSPs):

هي مجموعة من الأمراض تنتج من عوز إنزيمات الجسيمات الحالة الضرورية لتقويض غليكوز أمينوغليكان glycosaminoglycans (السكاريد المخاطي).

يؤدي تراكم غليكوز أمينوغليكان في الجسيمات الحالة لأنسجة مختلفة إلى حدوث المرض. وقد تم وصف عشرة أنماط من داء عديد السكاريد المخاطي جميعها مزمنة لكنها مترقية. تبدي أدواء عديد السكاريد المخاطي كثيرا من الملامح السريرية بدرجات مختلفة، بيد أن خلل التعظم dysostosis، وتشوهات السحنة abnormal facies وسوء النظر والسمع وعسر حركة المفاصل joint dysmobility (سواء فرطا كانت أم يبوسة في المفاصل): هي الأكثر مشاهدة. كما يبدو التأخر العقلي في بعض أنماط هذا المرض.

٤- الأدواء الغانغليوزيدية gangliosidoses GM2:

يحدث في هذه الحالات تراكم الغانغليوزيد (GM2) في الجهاز العصبي المركزي والأعصاب المحيطية. يكثر هذا المرض خاصة في يهود الأشكناز (١ من ٢٠٠٠).

داء تاي زاكس Tay-Sachs هو أشد أشكالها، يحدث فيه تنكس جميع الوظائف المخية تنكسا مترقياً: مع نوبات صرعية وخرف وعمى، وتحدث الوفاة عادة قبل عمر السنتين.

٥- داء فابري Fabry's disease:

يحدث في هذا المرض المتنحي المرتبط بالصبغي X (X-linked recessive)، عوز إنزيم هيدرولاز الجسيمات الحالة (ألفا- غالاكتوزيداز A)، ما يسبب تراكم الغلوبوترايوسيل سيراميد globotriaosylceramide في الجسيمات الحالة لأنسجة مختلفة مثل الكبد والكلية والأوعية الدموية والخلايا العقدية ganglion cells في الجهاز العصبي.

يتظاهر المرض بإصابة الأعصاب المحيطية وبأعراض معدية معوية، كما يعاني غالبية المرضى سكتة قلبية ومرضاً كلوياً خلال مرحلة الرجولة. يؤكد التشخيص بغياب ألفا - غالاكتوزيداز A في الكريات البيض أو تدني مستواها بشدة. الفحص الوراثي متوافر. **المعالجة:** بتسريبات أغالزيداز ألفا بيتا agalsidase alpha beta.

رابعاً- الداء النشواني amyloidosis:

اضطراب في استقلاب البروتين يحدث فيه ترسيب خارج خلوي لبروتينات ليفية: لا ذوابة: مرضية في الأنسجة والأعضاء. قد يكون الداء النشواني مكتسباً أو وراثياً. يعتمد تصنيفه على طبيعة طليعة بروتينات البلازما protein precursor (٢٠ على الأقل) التي تشكل الرواسب الليفية. ويبدو أن آلية إنتاج هذه الليفات آلية متعددة العوامل وتختلف ضمن الأنماط المتنوعة للنشواني.

١- الداء النشواني AL (الغلوبولين المناعي المترابط بالسلسلة الخفيفة) AL amyloidosis (immunoglobulin light :chain-associated)

هو خلل في الخلية البلازمية plasma cell dyscrasia، ذو صلة بالورم النقيي المتعدد multiple myeloma، تنتج فيه خلايا بلازمية في نقي العظم غلوبولينات مناعية مولدة للنشواني amyloidogenic.

هذا النمط من الداء النشواني غالباً ما تصاحبه اضطرابات تكاثرية لمفية مثل ورم النقي المتعدد ووجود الغلوبولين الكبْروي بالدم لوالدنستروم Waldenström's macroglobulinemia أو اللمفومة اللاهودجكينيَّة. المرض نادر الحدوث قبل سن الأربعين.

تتعلق الملامح السريرية بالأعضاء المصابة، وهي تشمل إصابة الكلى (بيلة بروتينية ومتلازمة كلائية nephrotic syndrome)، والقلب (قصور القلب). أما الاعتلالات العصبية الحسية والمستقلة فشائعة نسبياً، وقد تكون متلازمة النفق الرسغي carpal tunnel syndrome المصحوبة بضعف وخدر اليدين ملمحاً مبكراً. الاعتلال العصبي الحسي شائع، لكن الجهاز العصبي المركزي لا يصاب.

بالفحص السريري، قد تشاهد ضخامة الكبد، ونادراً ضخامة الطحال، واعتلال عضلة القلب، واعتِلال الأعْصاب، وكدمات. تحدث ضخامة اللسان macroglossia في ١٠٪ من الحالات، والفرفرية حول الحجاج periorbital purpura في ١٥٪ منها.

٢- الداء النشواني العائلي (ATTR) (المرتبط - بالترانسثايريتين transthyretin-associated):

هي أمراض تتوارث بشكل صبغي جسدي سائد، يبدأ فيها تشكيل البروتين الطافر mutant protein لليفات النشوانية في منتصف العمر. ينجم الشكل الأكثر شيوعاً عن طفرة

في ترانسثايريتين، وهو بروتين يعمل ناقلا لهرمون الدرق يصنع بشكل أساسي في الكبد. وقد وصف أكثر من (٨٠) إزفاء للحموض الأمينية، تفقد هذه الإزفاءات البروتين استقراره ما يجعله يترسب بعد التحريض، كما قد تسبب الإزفاءات اضطرابات مثل اعتلال الأعصاب النشواني العائلي (FAP) أو اعتلال عضلة القلب أو المتلازمة الكلائية. وأكثر ما يحدث الـ(FAP) في البرتغال واليابان والسويد.

سريرياً تكثر اعتلالات الأعصاب الحسية الحركية المحيطة والمستقلة: مع إسهال وفقد وزن، واضطرابات قلبية في التوصيل conduction. وربما تكون هناك قصة عائلية لمرض عصبي مجهول الهوية.

في حمى البحر المتوسط العائلية يعد الداء النشواني الكلوي مضاعفة شائعة وخطيرة.

٣- الأدواء النشوانية الجهازية التفاعلية reactive systemic amyloidosis (الأدواء النشوانية الثانوية secondary AA):

تنشأ هذه الأدواء من المادة النشوانية المصلية serum (SSA) amyloid-A التي هي من بروتينات الطور الحاد، فهي لهذا مرتبطة بالاضطرابات الالتهابية المزمنة والأمراض المعدية المزمنة.

تتعلق الملامح السريرية بطبيعة الاضطراب المستبطن، فالاضطرابات الالتهابية المزمنة تشمل التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis، وداء الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease، وحمى البحر المتوسط العائلية غير المعالجة.

أما في الدول النامية فما يزال الداء النشواني الثانوي مرتبطاً بالأمراض المعدية كالسل: وبتوسع القصبات bronchiectasis، والتهاب العظم والنقي osteomyelitis. غالبا ما يتظاهر الداء النشواني AA بمرض كلوي مزمن، أو بضخامة كبد وطحال. ضخامة اللسان ليست ملمحاً سريرياً، وإصابة القلب نادرة. وتتعلق درجة الفشل الكلوي بمستوى المادة النشوانية A في المصل (SAA)، وترى الأشكال الخفية في المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة منها.

٤- الأدواء النشوانية الأخرى:

أ- الداء النشواني الدماغي، داء آلزهايمر (الخرف الكهلي)، والاعتلال الدماغي الإسفنجي الساري transmissible spongiform encephalopathy: الدماغ مكان شائع لترسب المادة النشوانية، مع أنه لا يصاب بشكل مباشر في أي من الأدواء النشوانية الجهازية المكتسبة. تشاهد الترسبات النشوانية داخل الدماغ والأوعية الدماغية في داء آلزهايمر. معظم الحالات فرادية sporadic، لكن شوهدت أنماط وراثية سببها طفرات جينية. لوحظ في اعتلالات الدماغ الإسفنجية الوراثية عديد من لويحات المادة النشوانية، وكثيراً ما تكتشف الرواسب النشوانية لدى المسنين.

ب- الداء النشواني المرتبط بالديال dialysis-related amyloidosis: ينجم هذا الداء عن الغلوبولين المكروي- بيتا ٢ β-Microglobulin المنتج لليفات نشوانية في مرضى الديال المزمن. كثيراً ما يتظاهر بمتلازمة النفق الرسغي.

التشخيص: يعتمد تشخيص الداء النشواني على الشك السريري، وإذا أمكن على الفحص النسيجي للخزعات. تبدو المادة النشوانية في الأنسجة على شكل مادة عديمة الشكل amorphous ومتجانسة homogeneous، تتلون بلون قرنفلي باستخدام الهيماتوكسيلين والإيوزين، وبلون أحمر مع أحمر الكونغو. كما أن لها تألقاً أخضر في الضوء المستقطب polarized light. يمكن الحصول على الخزعات من المستقيم أو اللثة أو شحم البطن. قد يظهر نقي العظم خلايا بلازمية في الداء النشواني أو في الاضطرابات التكاثرية اللمفية. كما قد يشاهد بارابروتين في الدم paraproteinaemia وبيلة بروتينية مع سلاسل خفيفة في البول في الداء النشواني AL. ويرافق الداء النشواني الثانوي أو التفاعلي اضطراب مستبطن.

يفيد التصوير الومضاني باستخدام النشوان المصلي الموسوم باليود ١٢٣ ([123]I- labeled serum amyloid P component) لتقييم الأدواء النشوانية، لكنه ليس متوافراً على نطاق واسع كما أنه مرتفع التكلفة.

المعالجة: هي معالجة اعراضية، ومعالجة الاضطرابات المصاحبة. فتعالج المتلازمة الكلائية وقصور القلب الاحتقاني بالمعالجات المناسبة لهما. كما يجب البدء بمعالجة أي مصدر التهابي أو الداء الالتهابي المعوي. قد يفيد الكولشيسين في حمى البحر المتوسط العائلية. والإبروديسات Eprodisate - الذي يتداخل في التآثر interaction الحاصل ما بين البروتين النشواني والغليكوزامينوغليكان glycosaminoglycan - يثبط بلمرة polymerization ليفات المادة النشوانية ويبطئ تراجع الوظيفة الكلوية في الداء النشواني الثانوي amyloidosis AA. وتفيد المعالجة الكيميائية باستخدام النفلان nephalan والديكساميتازون في الداء النشواني AL.

أما في الداء النشواني العائلي (ATTR) - حيث يتشكل

الترانسثايريتين على نحو سائد في الكبد - فيعد زرع الكبد المعالجة النهائية.

خامساً- البرْفيريات porphyrias:

تعد هذه المجموعة المتغايرة المنشأ heterogeneous من الأخطاء الاستقلابية الخلقية التي تنجم عن شذوذات في الإنزيمات الداخلة في التخليق البيولوجي للهيم haem، ما يسبب فرط إنتاج مركبات متوسطة تدعى «البرفيرينات».

تبدي البرفيريات تغايراً جينياً كبيراً. ففي البرفيرية المتقطعة الحادة acute intermittent porphyria مثلاً حُدِّدَت أكثر من تسعين طفرة في جين نازعة أمين البرُفوبيلينوجين porphobilinogen deaminase، منها طفرة واحدة ذات انتشار واسع لدى المرضى في الشمال السويدي. يمكن تقسيم البرفيرينات إلى يوروبرفيرينات (أصباغ بولية) uroporphyrins، كوبروبرفيرينات coproporphyrins، أو بروتوبرفيرينات protoporphyrins بحسب بنية السلسلة الجانبية. تسمى بالنمط (I) إذا كانت البنية متناظرة، والنمط (III) إذا كانت غير متناظرة. وكلا اليوروبرفيرينات والكوبروبرفيرينات يفرغان في البول.

المرحلة الأساسية المحددة لسرعة الإنتاج rate-limiting step هي مرحلة الإنزيم دلتا- حمض أمينوليفولينيك سينثاز. ولهذا الإنزيم شكلان إسْويان (two isoforms)؛ ALA-N غير المحمر non-erythroid و ALA-E والمحمر erythroid.

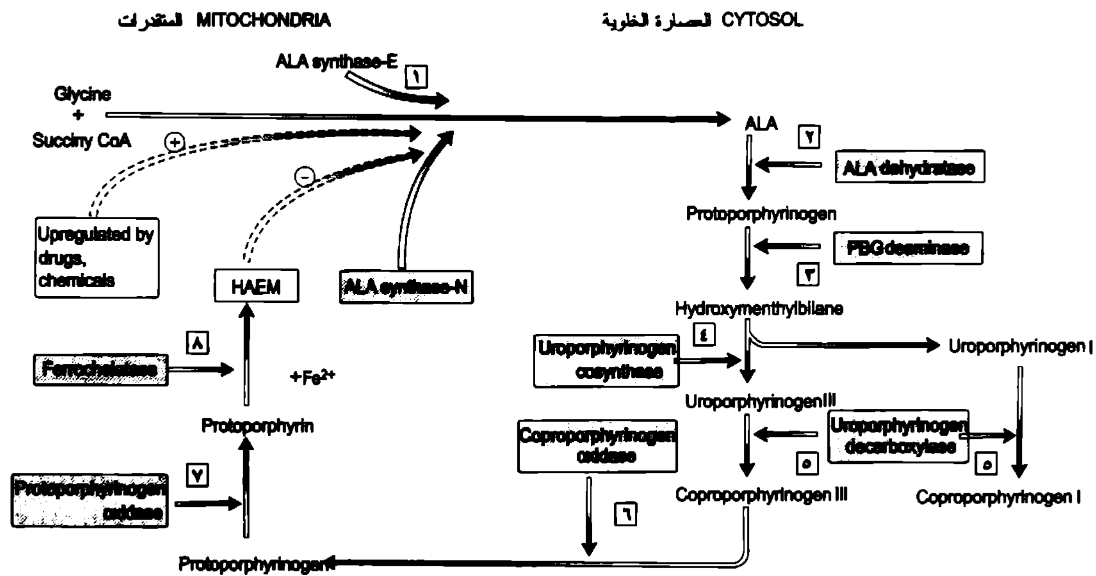
الملامح السريرية: كل المتواسطات الداخلة في تخليق الهيم محتملة السمية. وتشاهد **ثلاثة نماذج** من الأعراض في الأنماط المتنوعة للبرفيرية:

- العصبية الحشوية (الجدول ٣).
- المتحسسة للضوء.
- فقر الدم الانحلالي.

(الجدول رقم٣) الأعراض العصبية الحشوية للبرفيرية

وأكثر أنماط البرفيرية شيوعاً: البرفيرية المتقطعة الحادة (AIP)، البرفيرية الجلدية الآجلة (PCT)، البرفيرية المكونة للحمر (EPP).

يعتمد تشخيص أنماط البرفيرية المختلفة على المستويات المفرغة في البول لكل من حمض أمينوليفولينيك (ALA)،



رسم لاستقلاب البرفيرين مبيناً البرفيريات المتنوعة. ALA سينثاز هو الإنزيم المحدد لمعدل عوز الإنزيمات السبعة الأخرى (مشار إليها بالتصالب) تسبب البرفيريات المختلفة.

١- فقر الدم الحديدي الأرومات المرتبطة بالصبغي إكس (X-linked Sideroblastic Anemia)

٢- ALA ديهيداز برفيريا (ADP)

٣- البرفيرية المتقطعة الحادة (AIP)

٤- البرفيرية المكونة للحمر الخلقية (CEP)

٥ - البرفيرية الجلدية الآجلة (PCT) البرفيرية الكبدية المكونة للحمر (HEP)

٦- الكوبروبرفيرية الوراثية (HCP)

٧- البرفيرية المبرقشة (VP)

٨ - البروتوبرفيرية المكونة للحمر (EPP)

والبرفوبيلينوجين (PBG)، والبرفيرين في القسامات aliquots المأخوذة من البول المجموع في ٢٤ ساعة. يقاس نشاط إنزيم نازعة أمين البرفوبيلينوجين في الكرية الحمراء عند وجود أعراض عصبية حشوية. كما يفيد في التشخيص قياس تركيز البرفيرين في البلازما والبول في الذين لديهم تظاهرات جلدية ضيائية. ويفيد تحليل البرفيرين البرازي faecal porphyrin للتأكيد.

١- الأنماط العصبية الحشوية neurovisceral:

البرفيرية المتقطعة الحادة acute intermittent porphyria (AIP): هي اضطراب وراثته سائدة صبغية جسدية autosomal dominant. يتظاهر في مرحلة الشباب المبكرة عادة نحو الثلاثينات، والنساء أكثر إصابة من الرجال.

قد يحرض حدوثه تعاطي الكحول والأدوية مثل الباربيتورات barbiturates وموانع الحمل، تظهر الهجمات الحادة بأعراض عصبية حشوية (**الجدول٣**).

العصبية النفسية Neuropsychiatric	الحشوية Visceral
اعتلال الأعصاب: - الحركي (٧٠٪). - الحسي. الصرع (١٥٪) **اضطرابات نفسية (٥٠٪):** - الاكتئاب - القلق - الذهان Psychosis	ألم البطن، القياء، الإمساك: نحو ٩٠٪ إسهال (أحياناً) حمى (~ ٣٠٪) فرط الضغط (قرابة ٥٠٪) تسرع القلب (نحو ٨٠٪) ألم عضلي (~ ٥٠٪)

الجدول (٣) الأعراض العصبية الحشوية للبرفيرية

الاستقصاءات:

- يتحول البول إلى اللون الأحمر البني أو الأحمر عند ركوده.
- تعداد كريات الدم: يكون عادة طبيعياً، وتشاهد أحياناً كثرة الكريات البيض العدلة neutrophil leucocytosis.
- الاختبارات الكيميائية الحيوية: ارتفاع البيليروبين وإنزيم ناقلة الأمين aminotransferase.
- يوريا المصل غالباً مرتفعة.
- حمض أمينو ليفولينك ALA وPBG مرتفعان.
- هبوط نازعة أمين PBG في الكرية الحمراء.

التحري: يجب تحري أفراد العائلة لكشف الحالات الخفية latent cases. تحليل البول غير كاف لكن قياس نازعة أمين PBG في الكرية الحمراء وALA سينتاز حساس بشدة.

٢- الأنماط العصبية الحشوية والجلدية الضيائية المختلطة mixed neurovisceral & photocutaneous:

أ- البرفيرية المبرقشة variegate porphyria (VP): تمتزج فيها أعراض البرفيرية العصبية الحشوية بالبرفيرية الجلدية الضيائية. ينشأ طفح فقاعي bullous eruption حين التعرض لأشعة الشمس نتيجة لتفعيل البرفيرينات المترسبة في الجلد. يبدي الاستقصاء ارتفاع ALA و PBG في البول. يميز تنظير طيف الإصدار التألقي للبلازما fluorescence emission spectroscopy of plasma هذا النمط من البرفيريات الجلدية الأخرى.

ب- الكوبروبرفيرية الوراثية hereditary corproporphyria (HCP): نادرة جداً وتشابه في تظاهراتها البرفيرية المبرقشة.

٣- الأنماط الجلدية الضيائية:

أ- البرفيرية الجلدية الأجلة (البرفيرية الجلدية الكبدية) (PCT) porphyria cutanea tarda (cutaneous hepatic porphyria): تتظاهر هذه الحالة - ذات الاستعداد الوراثي- بطفح فقاعي حين التعرض لأشعة الشمس؛ يشفى الطفح مخلفاً ندبات. ويعد الكحول العامل السببي الأكثر شيوعاً ولكن قد يحرض على حدوث المرض التهاب الكبد C، والتحميل المفرط للحديد iron overload أو فيروس العوز المناعي البشري (HIV). وقد تكون هناك دلائل بيوكيميائية أو سريرية على إصابة الكبد. وشوهدت البرفيرية الجلدية الأجلة مرافقة أورام الكبد السليمة أو الخبيثة.

ب- البرفيرية الكبدية المكونة للحمر (HEP) hepatoerythropoietic porphyria: مرض نادر، يتظاهر سريرياً في الطفولة ويحدث فيه فقر دم انحلالي. العيب في HEP مماثل لما في PCT.

يعتمد التشخيص على إظهار المستويات الزائدة من اليوروبرفيرين في البول. غالباً ما يكون حديد المصل وإشباع الترانسفيرين مرتفعاً. تظهر خزعة الكبد تحميلاً مفرطاً للحديد، مع ملامح إصابة كبد كحولية.

ج- البروتوبرفيرية المكونة للحمر (EPP) erythropoietic protoporphyria: وتورث بشكل صفة صبغية جسدية سائدة. تتظاهر بتهيج irritation وألم حارق في الجلد حين التعرض لضوء الشمس. الكبد عادة طبيعية، التشخيص بتأليق خلايا الدم الحمر المحيطية، وبازدياد البروتوبرفيرين في الكريات الحمر وفي البراز.

التدبير العلاجي للبرفيريات:

١- العصبية الحشوية:

الحادة: التدبير العلاجي للنوبات الحادة هو غالباً تدبير داعم. فالأسباب التي تعجل في حدوث الأعراض كالأدوية يجب إيقافها. ويجب إعطاء المسكنات (مع تجنب الأدوية التي قد تفاقم الهجمة). يثبط إعطاء الكربوهيدرات وريدياً، مثل الغلوكوز نشاط ALA سينثاز. ينقص إعطاء الهيم أرجينيت (الهيمين الإنساني human haemin) بشكل تسريب وريدي من إفراغ ALA وPBG نتيجة التأثير السلبي في نشاط N- سينثاز ALA، كما أنه يقصر من مدة الهجمة وهذا أمر مفيد في الهجمات الشديدة. يجب أيضاً المحافظة على المدخول intake المناسب من السوائل والسعرات الحرارية.

الوقاية في مرحلة الهدأة prevention in remission period: تتم عن طريق تجنب العوامل المحرضة المحتملة كالأدوية والكحول. ومن المفيد إيقاف التدخين، ومعالجة الأمراض المعدية وتجنب الكرب stress. كما يجب الإبقاء على حمية عالية الكربوهيدرات، وقد يكون تسريب الهيمين مفيداً. أما الجراحة فقد تحرض الهجمات.

٢- النوبات الجلدية الضيائية photocutaneous episodes:

تعالج الهجمات الحادة التالية للتعرض للأشعة فوق البنفسجية معالجة عرضية فحسب. لكن يمكن استخدام الفصد venesection- المنقص للبرفيرين في البول - في PCT للمرحلتين الحادة والهدأة. وقد يساعد الكلوروكين على الإفراغ عن طريق تشكيله مركبات ذوابة بالماء مع اليوروبرفيرين.

يلجأ إلى زرع الكبد في الحالات الشديدة.

الوقاية: تتم عن طريق تجنب ضوء الشمس، واستخدام حاجبات الأشعة الشمسية والملابس الواقية. يحمي بيتا الكاروتين β-Carotene عن طريق الفم - الذي يخمد الجذور الحرة free radicals - من التحسس الشمسي solar sensitivity في برفيرية EPP.

البحث		الصفحة



الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

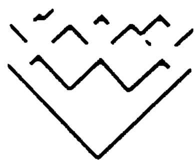
الموسوعة الطبية المتخصصة



المجلد السابع

أمراض الجلد

الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية



الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد السابع

أمراض الجلد

الأقسام العلمية

دمشق - الروضة - شارع قاسم أمين - رقم ٣٩ - ص.ب ٧٢٩٦

هاتف ٣٣١٥٢٠٥ و٣٣١٥٢٠٤ - فاكس ٣٣١٥٢٠٧

الإدارة العامة

دمشق - مزة - فيلات غربية - شارع الغزاوي - ص.ب ٩٢٦٨

هاتف ٦١٣٠٥٨٢ و٦١٣٠١٩٨ - فاكس ٦١٣٠٥٨٣

البريد الإلكتروني

ARAB-ENCY@MAIL.SY

الموقع الإلكتروني

www.arab-ency.com

الطبعة الأولى

٢٠١١

إلى الزميل الكريم

لقد امتدت آفاق العلوم وترامت أطراف المعرفة وأصبح إنسان اليوم عاجزاً عن الإحاطة بجوانبها كافة، فكان لزاماً ظهورُ موسوعات عامة ومتخصصة يتناول كلٌ منها نواحي معرفية خاصة به. ونحن حريصون في هذه الموسوعة الطبية المتخصصة على تقديم آخر ما توصَّلت إليه مستجدات العلوم الطبية المختلفة، ولا نبخل ببذل الجهود لتحقيق الغايات المرجوَّة، وخصوصاً وقد تهيأت لنا الظروف الملائمة التي أتاحها لنا تشجيع سيادة الرئيس الدكتور بشار الأسد ودعمه لهذا المشروع العلمي الضخم.

تفخر الموسوعة الطبية المتخصصة بأن تقدِّم اليوم مجلَّدها السابع بعد صدور المجلدات الستة الأولى التي أسعدنا أن تلقى الصدى الحسن في الأوساط الطبية المختلفة. ويبحث هذا الجزء في الأمراض الجلدية التي هي من أكثر الأمراض صلةً بغيرها؛ إذ لا يخفى أن هناك أعراضاً جلدية كثيرة تظهر أحياناً بعد الإصابة ببعض الأمراض الخمجية والغذائية والتحسسية وأمراض أخرى. ويغلب أن يكون الطبيب المعالج هو من يلجأ المريض إليه أولاً في هذه الحالات. ولكن هناك أعراض جلدية يتوجه المريض فيها مباشرة إلى الطبيب المختص بأمراض الجلد.

وضع الأستاذ الدكتور مأمون الجلاد مساق هذا المجلَّد بعد دراسة وافية لأكثر الأمراض الجلدية انتشاراً في بلادنا؛ وقد تولَّى أيضاً مراجعة البحوث على نحو علمي متعمِّق متوخِّياً الحرص على دقة المعلومات، وعلى تقديم أحدث ما توصلت إليه الدراسات العالمية في هذا المجال المهمّ لكل معنيٍّ بالأمراض الجلدية، سواء في ذلك طالبُ الدراسات العليا والطبيبُ العام الممارس والطبيب المختص.

يضم هذا المجلَّد اثنين وعشرين بحثاً أسهم في كتابتها واحد وعشرون طبيباً متخصصاً. وبعد أن تمَّ تدقيقها علمياً، راجعها الأستاذان الدكتور إبراهيم حقي والدكتور عبد الرحمن القادري؛ كما عُرضتْ على مدقِّقي اللغة العربية لتصحيح أخطاء ربما وردت فيها.

ولا بدَّ لي من إسداء الشكر جزيلاً للأستاذ الدكتور محمد عزيز شكري المدير العام لهيئة الموسوعة العربية، لما يبذله من جهود مخلصة، ولما يتصف به من همة عالية تجعل هذا العمل العلمي يسير بخطوات حثيثة لتحقيق الغايات المنشودة.

ولا يسعني أيضاً إلاّ أن أشيد بجهود العاملين في هيئة الموسوعة العربية جميعهم، وبتفانيهم في أداء عملهم على الوجه الأكمل؛ فلهم الشكر والامتنان.

وأخيراً، نأمل مخلصين أن يكون التوفيق حليفنا في هذا الإصدار، وأن نكون قد وضعنا لبنةً نخدم بها زملاءنا الأطباء، وطلاب الدراسات العليا وغيرهم من المهتمين بالأمراض الجلدية.

والله الموفق

رئيس الموسوعة الطبية المتخصصة
الأستاذ الدكتور عدنان تكريتي

خصائص الأمراض الجلدية وتشخيصها

مأمون الجلاد

تتصف الأمراض الجلدية بخصائص متعددة منها: سعة انتشارها، وارتباطها الوثيق بأجهزة العضوية الداخلية وأمراضها، وصلتها المتينة بالعلوم الطبية الأساسية، مما سيأتي بيانه لاحقاً.

وتتميز بصفتين فريدتين:

الأولى: أن الأمراض الجلدية أمراض عيانية في المقام الأول، تبدو مظاهرها المرضية جليّة للأعين لكنها عصيّة على التفهم والمعرفة لمن لا يلم بمصطلحاتها وعناصرها والتي هي بمنزلة راموز code خاص بها، ينبغي للطبيب الممارس معرفته، وسيُعنى بشرحه في هذا البحث.

والثانية: أن الأمراض الجلدية لا تقتصر تأثيراتها على الناحية الصحية للمصاب، بل تتعداها إلى نواح أخرى لا تقل أهمية عنها، فهي تتفاعل مع المجتمع، يؤثر فيها وتتأثر به. ومن ذلك علاقتها بالناحية الجمالية، مما أغدق عليها مزيداً من الاهتمام والعناية، وقد اتسعت آفاق هذه الناحية كثيراً ممّا أبعد أبحاثها عن البحوث المرضية الحالية.

تُعدّ الأمراض الجلدية من أكثر الأمراض شيوعاً وانتشاراً. وتظهر الدراسات الإحصائية العالمية أن نسبة انتشار الشكايات الجلدية التي تتطلب مراجعة الأطباء تزيد على ٣٠٪ من عامة الناس، كما تشير تلك الدراسات إلى أن قلّة فقط من أصحاب تلك الشكايات تراجع الأطباء الجلديين أو العيادات العامة الشاملة التي غالباً ما يشرف عليها الأطباء الممارسون العامون وأطباء الأسرة.

تؤلف الشكايات الجلدية المدونة في العيادات العامة الشاملة نحو ٨-١٠٪ من مجموع الأمراض المشاهدة فيها وذلك بحسب الإحصائيات في البلاد الغربية. وتعلو هذه النسبة في عيادات الأطفال؛ إذ تؤلف الأمراض الجلدية فيها نحو ٣٠٪ من مجموع أمراض الأطفال.

دور الطبيب العام الممارس في تدبير الأمراض الجلدية: تتجه الأنظمة الصحية في معظم بلدان العالم إلى تعزيز مكانة الطبيب العام الممارس وطبيب الأسرة في مختلف المجالات الصحية؛ وخاصة في عياداتها الشاملة وفي مؤسسات التأمين الصحي العامة والخاصة الآخذة بالانتشار، وأصبحت فئة واسعة من مرضى الأمراض الجلدية تقصد تلك المراكز. وقد عملت الدول الغربية المتقدمة باكراً بهذا الاتجاه، وأجرت تقييمات لها ودراسات لنتائجها كشفت عن وجود صعوبات لقيها ثلث الأطباء الممارسين في تعاملهم مع الأمراض الجلدية، وعُزيت تلك الصعوبات لنقصٍ في التعليم والتدريب الجلدي قائم لدى معظم كليات الطب في العالم.

وتذليلاً لتلك الصعوبات صدرت في الغرب في العقود الأخيرة مؤلفات جلدية حديثة عُنيت بالأمراض الجلدية الشائعة؛ المشاهدة بكثرة في العيادات العامة، وزُوّدت تلك المؤلفات بالأشكال والأطالس الملونة الراقية وبالإيضاحات والرسوم مما ساعد بيسر على تبديد كثير من تلك الصعوبات.

وإن الأمل معقود أن تكون الأبحاث المقبلة في هذا الجزء عوناً للطبيب العربي الممارس في تعامله مع الأمراض الجلدية، وأن تكون مرجعاً سهلاً يفيد منه الطالب والباحث والطبيب من مختلف الاختصاصات.

أولاً- خصائص الأمراض الجلدية:

١- كثرة الأمراض الجلدية ومتلازماتها: تجاوز عدد الأمراض الجلدية ومتلازماتها الألفين بحسب ما أشارت إليه بعض المراجع الجلدية. وأصبح من العسير على الطالب والطبيب العام الإحاطة بها إحاطة تامة، ومما ساعد على تهوين الأمر أن معظم الشكايات المشاهدة في العيادات العامة هي أمراض جلدية شائعة يسهل تدبيرها وتشخيصها، أما ما كان معقّد التشخيص أو عصياً على المعالجة أو نادر الحدوث فيمكن إحالته إلى المراكز الجلدية والعيادات الجلدية المتخصصة.

٢- سعة انتشار الأمراض الجلدية: تشير المؤلفات الجلدية إلى أنه قلما يوجد إنسان لم تلمّ به شكاية جلدية واحدة أو أكثر في مختلف سنيّ حياته. وقد أوردت الإحصائية الأمريكية التي شملت شرائح واسعة من مختلف طبقات الشعب أن نسبة الشكايات المرضية الجلدية التي تستوجب استشارة الطبيب بلغت ٣١,٢٪ بين عامة من شملتهم تلك الدراسة. وفي إحصائية أجريت في الهند في ريف مدينة (مدراس)، شملت أطفال المدارس بلغت نسبة انتشار الأمراض الجلدية ٣٨,٥٪ من مجموع التلاميذ هناك. وأخيراً أشارت إحصائية لمنطقة سامراء في العراق أن نسبة انتشار الأمراض الجلدية فيها بلغت ٢٤,٩٪ من مجمل الأمراض التي سجلتها تلك الإحصائية.

وسبقت الإشارة إلى أن قلّة من المرضى الجلديين تراجع الأطباء لشكاياتهم الجلدية، كما أوضحت بعض الدراسات المنشورة في الغرب أن ٧٥٪ من هذه القلة يقصدون الأطباء الممارسين العامين و٢٥٪ منهم يستشيرون الأطباء الجلديين المتخصصين. ولم يأت البحث على ذكر الكثرة ممن تبقّى من المرضى الجلديين الذين لا يراجعون الأطباء، وأغلب الظن أن منهم - كما لدينا- يتداوى بالأدوية الشعبية أو بالمداواة العشبية، ومنهم من يتردد على مدّعي الطب وهم منتشرون في جميع الشعوب، أما البقية الباقية فتهمل شكايتها ولعلّ ذلك أخف الأضرار!!

٣- **ارتباط الأمراض الجلدية بالعلوم الأساسية:** وتأتي في طليعتها العلوم المناعية وقد كانت الأمراض الجلدية بين أوائل الأمراض والحالات التي درست مناعياً؛ إذ كان الجلد فيها ساحة متميزة للاختبارات، كما كان عنصراً أساسياً فاعلاً في تلك الساحة وخاصة في أبحاثه الخاصة كالتهابات الجلد الأرجية والتأتب الجلدي والشرى والطفوح الدوائية وغيرها من الأمراض والمتلازمات.

ويُعدّ الجلد بتركيبه وبمكوناته الخلوية المناعية العديدة وبموجوداته الوعائية الدموية والوعائية اللمفية وارتباطها بالعقد اللمفية المجاورة؛ وحدةً مناعية منتظمة ومتقدمة في الخط الأمامي المناعي للدفاع عن العضوية.

٤- **علاقة الأمراض الجلدية بالأجهزة الداخلية:** لطالما وصف الجلد بكونه مرآة تنعكس عليها الاضطرابات الداخلية والروحية. وقد عُرف منذ القدم علم الهيئة وتشخيص الأمراض بسيماها الخارجي. وذُكر في الأدب الطبي وفي الطب الصيني ارتباطُ مناطق مهمة في الجلد بمناطق أخرى داخل العضوية. وتجدر الإشارة إلى ضرورة إحاطة الطبيب الجلدي بالأمراض العامة تشخيصاً وعلاجاً؛ ليكون حاذقاً في اختصاصه الجلدي.

٥- **علاقة الأمراض الجلدية بالأحوال الاجتماعية:** تكاد العلاقة في الأمراض العامة تقتصر على الناحية الصحية للمصاب، وربما تنال ذويه أحياناً، أما في المرض الجلدي فالإصابة تتناول الناحية الصحية ونواحي أخرى كما تقدم ذكره، إضافةً إلى النواحي التالية:

أ- **التأثيرات النفسية:** قد يثير المرض الجلدي كالبهق في بعض المجتمعات الخوف والهلع مخافة عدوى يزعمونها فيه وهو منها براء، ويجتنبه ذووه ويبتعدون عنه لمعتقدات موروثة خاطئة يحملها مجتمعه وتودي بالمريض إلى الانزواء والاضطراب النفسي وأحياناً إلى الابتعاد عن أهله وعشيرته وعمله، ولا تُعامل بمثل ذلك الأمراض الأخرى وإن خبثت.

ب- **التأثيرات الاقتصادية:** تعاظم شأن الأمراض الجلدية المهنية عالمياً في العقود الأخيرة وخاصة في البلاد والمراكز الصناعية. وتشير الإحصائيات الغربية إلى أن الإصابات الجلدية المهنية وحدها تؤلف نصف الأسباب المؤدية إلى تعطل الأعمال وما ينجم عنها من خسائر مادية، توليها الحكومات جلّ اهتمامها.

ج- **علاقتها بالناحية الجمالية:** لا يخفى ما للأمراض الجلدية - وخاصة ما بدا منها في الأماكن المكشوفة - من تأثير بالغ ووقع مقلق في نفس المصابين أو المصابات بها، وقد أصبحت الناحية الجمالية سائدة في هذا العصر، يذكيها إعلامها التجاري المتدفق بما يحمله من صدق المعلومات وباطلها، حتى غدت الإصابات الجلدية مهما صغر شأنها مقلقةً للنفس ومثيرة لليأس وتودي بصاحبها وصاحباتها أحياناً إلى مداخلات ضارة بصحة الجلد وسلامته ومستقبله.

ثانياً- بنية الجلد ووظائفه:

تتطلب دراسة الأمراض الجلدية الإحاطة بصفات الجلد ومعرفة بنيته ولواحقه وإدراك وظائفه المهمة في العضوية وما قد يعتريها من اعتلال أو قصور. وهذه الدراسة واجبة للتمكّن من تشخيص الأمراض الجلدية وتشخيصها التفريقي، فلا يمكن تفهم الأمراض الفقاعية مثلاً من دون معرفة بنية البشرة والموصل البشروي الأدمي معرفة دقيقة.

الجلد هو أحد الأعضاء الكبيرة في الجسم ولربما كان أكبرها، يغلف الجلد الجسم بأكمله ويحميه، ويشكل صلة الوصل بينه وبين الوسط الخارجي. وفيما يلي أهم صفات الجلد في البالغين:

١- **وزن الجلد:** يبلغ ٤كغ وقد يصل وزنه إلى ١٦٪ من وزن الجسم.

٢- **مساحة الجلد:** هي ما بين ١,٦-٢م^{٢}.

٣- **سماكة الجلد:** ٠,١ ملم في الجفن وتتجاوز ٤ملم في الراحتين والأخمصين.

٤- **تختلف ألوانه بحسب العروق** وتتبدل في الحالات المرضية وبتأثير العوامل الخارجية.

٥- **سطحه** مستو تتخلله خطوط وأسِرّة، كما تنفتح عليه المسام العرقية الدقيقة وفويهات الجريبات الشعرية الزهمية.

٦- **قوامه** مرن وممتلئ، تغيره السنّ والتبدلات الصحية الداخلية والعوامل الخارجية.

٧- **للجلد لواحق هي:** الأشعار والأظفار والغدد العرقية والزهمية.

٨- وتبقى **المقولة** عن الجلد سائدة: (لا بديل للجلد بعد، ولا تستقيم حياة من دون جلد).

وعسى أن تعيض الخلايا الجذعية ومثيلاتها مستقبلاً ما يفقد منه.

بنية الجلد:

يتألف الجلد (الشكل١) من ثلاث طبقات رئيسة متطابقة يتصل بعضها ببعض اتصالاً وثيقاً، وهي بدءاً من السطح الخارجي إلى الداخل: البشرة epidermis، الأدمة dermis، الطبقة الشحمية تحت الجلد subcutaneous fat، ويقع الموصل البشروي الأدمي dermoepidermal junction ما بين البشرة والأدمة ويصلهما بعضهما ببعض. كما يلحق بالجلد لواحقه السابق ذكرها.

وتُقصر بعض المؤلفات الجلدية بنية الجلد على الطبقتين الأوليين وتعدّهما الجلد الحقيقي، أما الطبقة الثالثة فينظر إليها أنها أنسجة ضامة داعمة خازنة للشحوم.

١- البشرة:

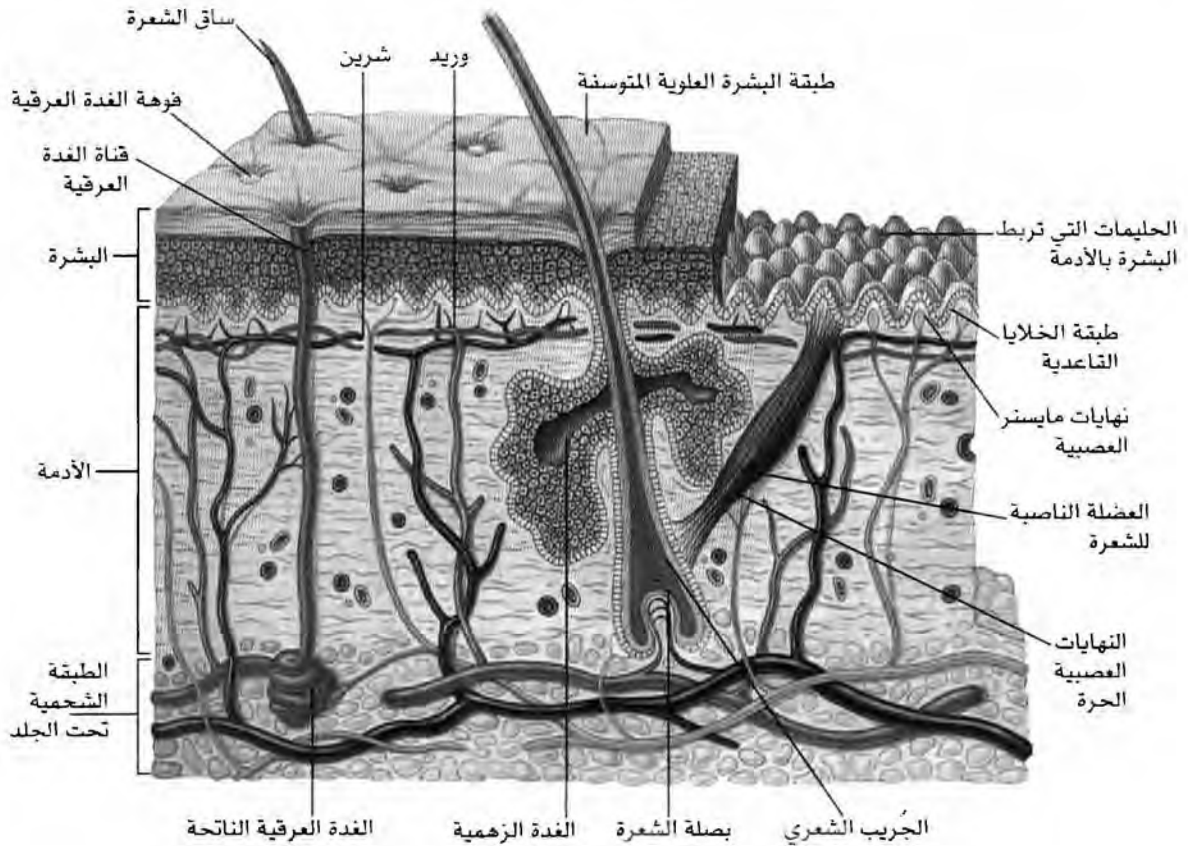
هي الطبقة السطحية الخارجية من الجلد، تتألف من كتلة خلوية مهمة، وهي خالية من الأوعية الدموية وتشعباتها. تنشأ في الحياة الجنينية من الأديم الظاهر.

تتألف خلايا البشرة (الشكل٢) من الخلايا التالية:

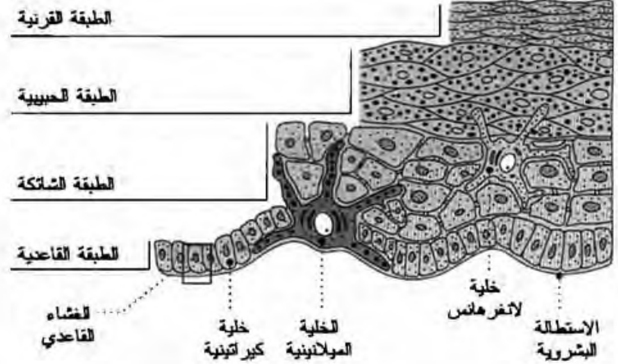
- **الخلايا المقرنة (الكيراتينية) keratinocytes**: وتؤلف نحو ٨٥٪ من خلايا البشرة.
- **الخلايا الميلانينية melanocytes**: وتؤلف نحو ١٠٪ من خلايا البشرة.
- **خلايا لانغرهانس langerhans cells**: وتؤلف نحو ٥٪ من خلايا البشرة.
- **خلايا مركل merkel cells**: وأعدادها قليلة في البشرة.

أ- الخلايا المقرّنة: تتوضع الخلايا المقرنة مرصوفة متطابقة بعضها فوق بعض، مشكلة أربع طبقات متميزة تضم فيما بينها خلايا البشرة الأخرى، وطبقات البشرة الأربع (الشكل ٣) هي التالية بدءاً من القاعدة ومتدرجة إلى الأعلى:

- **الطبقة القاعدية:** تشكل صفاً خلوياً واحداً من الخلايا المقرنة القاعدية الأم، وتوجد بينها الخلايا الميلانينية وبعض



الشكل (١) بنية الجلد العامة



الشكل (٢) طبقات البشرة وخلاياها

خلايا مركل وبعض خلايا لانغرهانس.

● **الطبقة الشائكة:** تتألف من بضعة صفوف من الخلايا المقرنة الابنة، يرتبط بعضها ببعض بجسيمات تبدو كالأشواك، وتضم فيما بينها معظم خلايا لانغرهانس.

● **الطبقة الحبيبية:** وتحوي خلاياها المقرنة حبيبات الكيراتوهيالين ومنها بروتين الفلاغرين الذي يؤدي إلى تكتل خيوط الكيراتين. كما يؤدي تدركه (الفلاغرين) في النهاية إلى أحماض أمينية تؤثر في المحافظة على رطوبة الطبقة القرنية وترابط خلاياها.

● **الطبقة القرنية horny layer:** تحوي خلايا قرنية corneocytes هي نتاج عملية التقرن، يتطابق بعضها فوق بعض كالقرميد وتتوسف بشكل غير مرئي. أما أهميتها فبالغة في وظيفة الجلد الدفاعية.

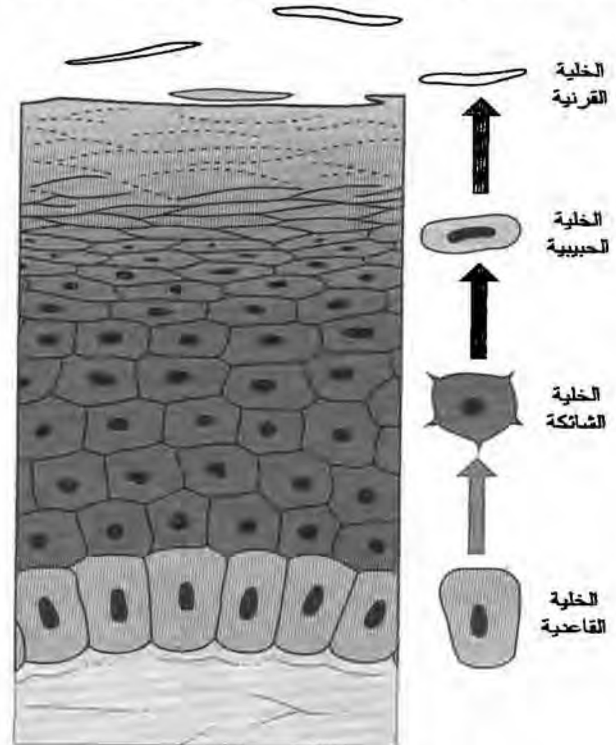
وتشاهد طبقة خامسة في بشرة الراحتين والأخمصين فقط تدعى الطبقة النيرة، تقع بين الطبقة الشائكة والطبقة القرنية وتأخذ خلاياها شكلاً نيراً.

تبدي الدراسات الحركية kinetic أن الخلية القاعدية الأم الآخذة بالانقسام تتمّ الانتساخ بزمن يبلغ متوسطه ٢٠٠-٤٠٠ ساعة، وأن الخلايا الابنة الناتجة تتطلب ١٤ يوماً لتبلغ الطبقة القرنية، كما تتطلب ١٤ يوماً أخرى لتنطرح. ويختلف زمن هذا النضج الخلوي في حالات اضطراب التقرن فيكون أقصر في الصدفية مثلاً.

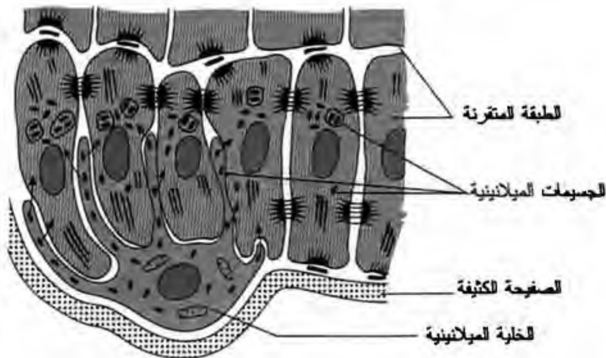
ب- الخلايا الميلانينية: تنشأ في الحياة الجنينية من القنزعة العصبية، وتهاجر إلى البشرة حيث تتوضع في الطبقة القاعدية بين الخلايا القاعدية المقرنة بشكل خلايا غصينية؛ مشكلة مع مجموعة من الخلايا القاعدية والشائكة ما يسمى بـ"**الوحدة الميلانينية البشروية**" (**الشكل٤**)، وتكون نسبة خلاياها في هذه الوحدة بمعدل خلية ميلانينية واحدة لكل ٣٦ خلية مقرنة. ولا تختلف أعداد الخلايا الميلانينية باختلاف العروق أو اختلاف لون الجلد، وإنما يكون الاختلاف في أحجام (الملانوزومات melanosomes) وانتشارها في تلك الخلايا وفي نشاط خميرة التيروزيناز المساهمة في صنع الميلانين.

تصنع الخلايا الميلانينية الصباغ الجلدي (الميلانين) الواقي من أذى الإشعاعات، وينشط صنعه بتأثير الإشعاعات الضوئية وبتأثيرات التهابية مرافقة وبتأثيرات آلية موضعية كالدلك والاحتكاك.

ج- خلايا لانغرهانس: تنشأ جنينياً من نقي العظام، وهي خلايا غصينية الشكل أيضاً، وتأخذ شكلاً مميزاً بالمجهر

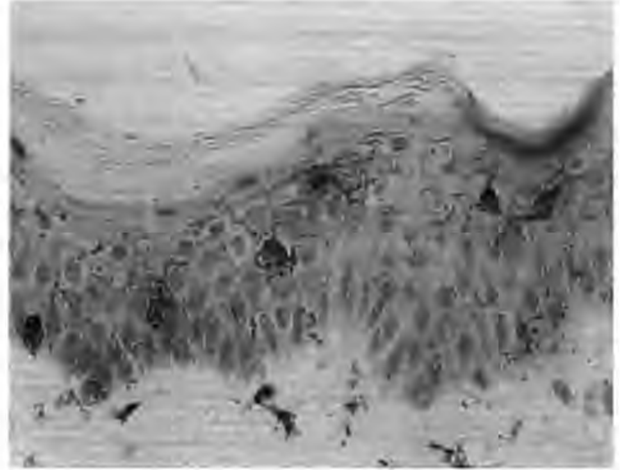


الشكل (٣) تطور خلايا البشرة المقرنة



الشكل (٤) الوحدة الميلانينية البشروية

الإلكتروني باحتوائها على عضيات هيولية خاصة تعرف بحبيبات بيربك Birbeck granules، تنتشر خلايا لانغرهانس بين خلايا البشرة، ويوجد نحو ٨٠٠ خلية لانغرهانس في المليمتر المربع من جلد الإنسان (الشكل ٥).



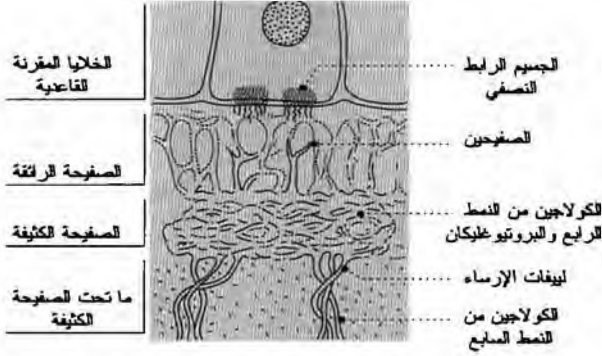
(الشكل ٥) خلايا لانغرهانس في البشرة

لخلايا لانغرهانس وظيفة دفاعية مناعية مهمة في الجلد؛ إذ تعمل على تهيئة المستضدات وتقديمها للخلايا اللمفية التائية، ولها دور أساسي في الآلية المناعية لبعض الحالات المرضية الجلدية (كالتهاب الجلد التأتبي وحالات رفض الطعم).

د- خلايا مركل: هي خلايا شبيهة بالخلايا المقرنة وهي غير غصينية، قليلة العدد في الحالات العادية، توجد بين خلايا البشرة قرب الطبقة القاعدية وتبدو أكثر تجمعاً قرب الجريبات الشعرية، تحتوي في هيولاها على عضيّات حبيبية تنتهي إليها غالباً لييفات عصبية انتهائية لا نخاعية ترجح علاقتها بنقل حس اللمس الدقيق. تحتوي هيولاها على حبيبات ببتيدات عصبية ولييفات عصبية وكيراتين.

٢- الموصل البشروي الأدمي:

يربط الموصل البشروي الأدمي بين البشرة والأدمة، ويجعل التلاحم بينهما وثيقاً. يبدو منظره بالمجهر الضوئي كخط رفيع متعرج يفصل ما بين البشرة والأدمة، أما بنيته المستدقة فترى بالمجهر الإلكتروني مؤلفة من جزء بشروي قاعدي يمتد منه شق الجسيمات الرابطة؛ ومن جزء أدمي فيه ألياف مغرائية ولييفات إرساء. وتتشكل ما بين هذين الجزأين صفيحة صافية أقرب إلى البشرة، وصفيحة أخرى كثيفة أقرب إلى الأدمة تتثبت فيها الأجسام الرابطة، ويبدي (الشكل ٦) رسماً توضيحياً لهذا الموصل.



الشكل (٦) رسم توضيحي للموصل البشروي الأدمي

وظيفة الموصل البشروي الأدمي هي تحقيق الترابط والاندماج ما بين البشرة والأدمة، وتنظيم انتقال السوائل المغذية والخلايا بينها، والعمل كحاجز تصفية نصف نفوذ، كما أن له شأناً في التئام الجروح الجلدية ومكانة رئيسة في الآليات الإمراضية لبعض الأمراض الفقاعية (كما في الفقاع الفقاعاني وفي انحلال الجلد الفقاعي).

٣- الأدمة:

تقع الأدمة تحت البشرة، ويصلها بها الموصل البشروي الأدمي. ويختلف ثخنها باختلاف مناطق الجلد فهي رقيقة في الأجفان وثخينة في جلد الظهر ويتجاوز ثخنها فيه ٣-٤ملم. **تتألف الأدمة من جزأين هما:**

أ- الأدمة الحليمية: تشكل الجزء العلوي من الأدمة ولها استطالات تتطاول داخل البشرة التي فوقها كأصابع القفاز، وتدعى بالحليمات الأدمية.

ب- الأدمة الشبكية: وهي الجزء السفلي من الأدمة وتؤلف القسم الأكبر منها (الشكل ٧). وتتألف بنية الأدمة الأساسية من ألياف مغرائية (الكلاجين) وتؤلف ٧٠٪ من مكوناتها وتخالطها ألياف مرنة وشبكية مختلفة، يضاف إليها المادة الخلالية وتتألف من عديدات السكاريد المخاطية وبروتينات هيولية وشوارد.

توجد في الأدمة خلايا متعددة أهمها: مصورات الليف والبالعات والخلايا البدينة والناسجات والخلايا اللمفية وغيرها.

أما نسيج الأدمة فليفيّ ومتماسك تتخلله الأوعية الدموية واللمفية التي تمد الجلد بالعناصر المغذية وتنجده بالخلايا اللازمة في حال احتياجها، كما تشارك أوعيته الدموية في تنظيم حرارة الجسم، وتنتشر في الأدمة الألياف العصبية والنهايات العصبية الحرة والجسيمات العصبية، وتوجد فيها معظم مراكز الإحساسات الجلدية المتعلقة باللمس والحرارة والألم والضغط. وتشاهد النهايات



الشكل (٧) الأدمة والطبقة الشحمية تحت الجلد

العصبية الحسية الحرة في الأدمة قرب الموصل البشروي الأدمي وقد يتصل بعضها بخلايا مركل في البشرة. كما توجد في الأدمة مستقبلات متخصصة كجسيمات باسيني لتلقي إحساسات الضغط والاهتزاز، وجسيمات مايسنر لإحساسات اللمس ويتوضع معظمها في أدمة الراحتين. وتختلف كثافة النهايات العصبية بحسب الأمكنة فهي أكثر انتشاراً في الأنامل والوجه والنواحي التناسلية. كما تحوي الأدمة أيضاً الألياف العصبية الذاتية التحريك التي تعصب الأوعية الدموية والغدد العرقية والعضلات الناصبة للأشعار.

٤- الطبقة الشحمية تحت الجلد:

وتدعى بالسبلة الشحمية أيضاً (الشكل٧). تتألف من نسيج ضام رخو وخلايا شحمية تتوضع بشكل فصيصات يجتمع بعضها إلى بعض، وتفصل فيما بينها شرائح من النسيج الضام تتخللها الأوعية والأعصاب. يختلف ثخن هذه الطبقة أيضاً باختلاف المناطق فتبلغ في ناحية البطن نحو ٣سم، وتعد عازلاً حرورياً يساعد على حفظ حرارة الجسم؛ ومخزناً للطاقة لما تختزنه من سعيرات.

وتتصف هذه الطبقة بخاصة امتصاصها للرضوح والصدمات الخارجية التي تطرأ على الجلد؛ ويدعمها الجلد وربطه مع لحافات وصفق العضلات الواقعة تحتها.

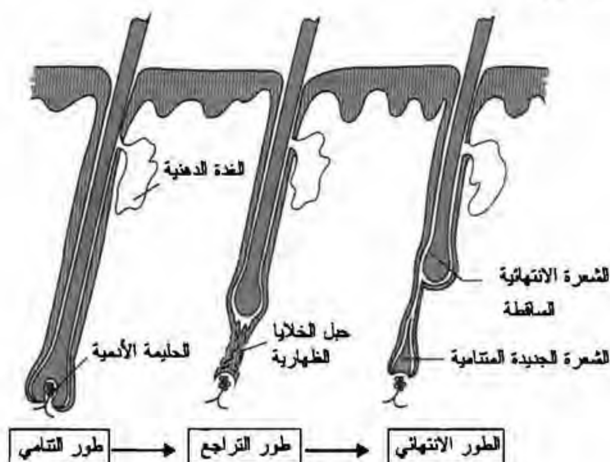
٥- ملحقات الجلد:

يقتصر البحث هنا على ذكر **بعض خصائصها:**

أ- الأشعار: توجد الأشعار بشكليها الانتهائي والوبري في جميع أنحاء الجلد ما عدا الراحتين والأخمصين والحشفة وباطن الشفرين. وللأشعار أهمية صحية في الوقاية والحماية من الإشعاعات والأذيات الخارجية ولا يخفى ما لها من مكانة جمالية وجنسية. تنمو الأشعار بشكل دوري، ولكل شعرة دور يمر بثلاثة أطوار (**الشكل ٨**).

أطوار النمو في أشعار الرأس (الجدول (١):

يبلغ معدل نمو الشعرة يومياً: ٠,٤ ملم (نحو ١سم في الشهر).



الشكل (٨) أطوار نمو الشعرة

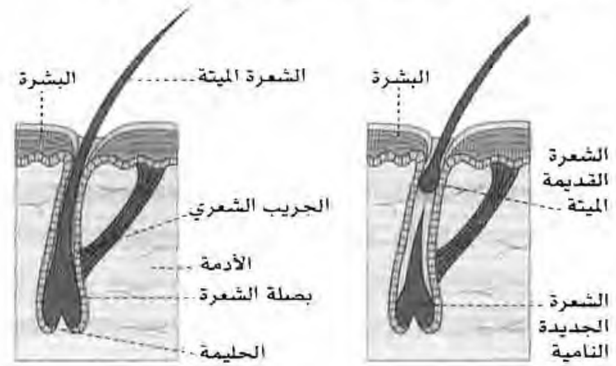
الطور	مدته (وسطياً)	نسبة شموله (وسطياً)
طور النمو والتوليد	٣- ٧ سنوات	٨٠-٩٠٪ من الأشعار
طور التوقف والراحة	٢ -٤ شهور	١٠-٢٠٪ من الأشعار
طور التراجع والانطراح	بضعة أسابيع	يتساقط ٥٠-١٠٠ شعرة يومياً

الجدول (١) أطوار النمو في أشعار الرأس

ومعدل نمو الشعرة في كامل دورتها: ٧٢سم.

ويقدر متوسط عدد الأشعار في الرأس بـ: ١٠٠,٠٠٠ شعرة.

ويتم نمو الأشعار وتساقطها (الشكل ٩) بشكل إفرادي أيضاً، فلكل شعرة دورة نمو خاصة لا يشترط تزامنها مع جوارها في الوقت؛ إلاّ في حالات مرضية وحالات شدّة أو حالات علاجية، كما في الأدوية السامة للخلايا إذ يحدث تساقط عام شامل، ويتأثر نمو الأشعار بالهرمونات وخاصة الجنسية منها وباضطراب التغذية وعوامل أخرى.

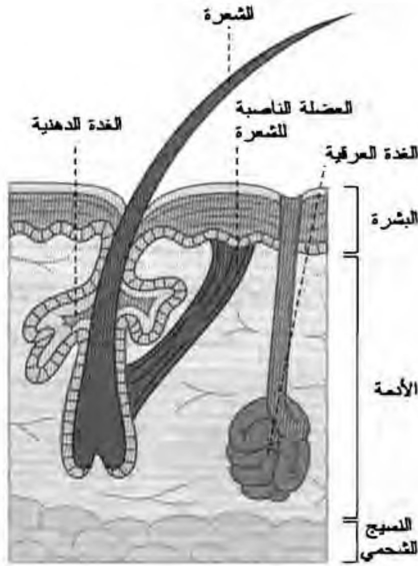


الشكل (٩) تساقط الشعرة ونمو الشعرة الجديدة

ب- **الغدد العرقية**: تتوضع الغدد العرقية في الأدمة، (**الشكل١٠**) وتخترق قنواتها اللولبية البشرة وتطرح العرق من مساماتها على سطح الجلد. وللغدد العرقية **نوعان**:

● **الغدد العرقية الناتحة eccrine**: توجد في مختلف أنحاء الجسم وتتكاثر في الراحتين والأخمصين والإبطين والوجه، وتنشط بالتأثيرات الحرورية والانفعالات النفسية والعوامل الغذائية (الأطعمة الحارة)، وتعصبها ألياف من أعصاب الجملة الودية الكولينرجية الفعل.

يحتوي العرق على كلور الصوديوم وكلور البوتاسيوم والبولة والنشادر وباهاؤه PH4-6.8، وينطرح من العرق يومياً ما مقداره ٠,٥ ليتر في حده الأدنى ونحو ١٠ ليترات في حده الأقصى.



الشكل (١٠) الغدد العرقية والزهمية في الجلد

● **الغدد العرقية المفترزة apocrine**: وإفرازها العرقي مختلط بانفراز خلايا الغدة الزهمية، وتنشط بعد سن البلوغ لارتباطها بالهرمونات الجنسية، وتتميز بانفتاح قنواتها داخل الجريب الشعري الزهمي، وبوجودها في الإبطين وحول هالة الثدي وفي ناحية العجان. ويعتقد أن هذه الغدد تمثل بقايا الخلايا الجنسية ذات الرائحة الخاصة الموجودة في الثدييات. ولها رائحة جسدية خاصة؛ إلاّ أن الرائحة غير المستحبة التي ترافق عرقها في بعض الحالات، إنما تنجم عن فعل الجراثيم المشاركة في تلك الأنحاء.

ج- **الغدد الزهمية**: وترافق الأشعار (الشكل١٠) ولذا توجد في جميع أنحاء الجلد عدا الراحتين والأخمصين، وتنفتح قنواتها داخل الجريب الشعري في ثلثه العلوي مشكلة معه الجريب الشعري الزهمي. تنشط الغدد الزهمية مع البلوغ بتأثير الأندروجينات وتسهم في ترطيب الجلد وطراوته وحمايته، ولها خاصة مقاومة لنمو بعض أنواع الفطور.

د- **الأظفار**: تتكون من القراتين وهو من نوع أقسى من



◄ الشكل (١١) تركيب الظفر

قراتين الأشعار والبشرة، وتصنعه خلايا تشبه الخلايا القاعدية الأم في البشرة تعرف بأم الظفر. تنشط باستمرار مكونة صفيحة الظفر (الشكل١١). ويقدر معدل نمو الظفر في أصابع اليدين بنحو ٠,١ ملم في اليوم وأقل من ذلك في أظفار أباخس القدم. أما سماكة الظفر في الحالات الطبيعية فهي ما بين ٠,٣ – ٠,٦٥ ملم.

تحمي الأظفار رؤوس الأنامل ونقل حس اللمس فيها وتساعد على الإمساك بالأشياء.

وظائف الجلد:

يقوم الجلد بوظائف حيوية أساسية يؤديها بسكينة وديمومة، وقلَّ أن تولى مكانته قدرها إلاّ بعد افتقادها أو اضطرابها مرضياً أو وراثياً أو صنعياً. يأتي في طليعة هذه الوظائف وظيفة الجلد الدفاعية المناعية والحفاظ على الاستتباب homeostasis في الجسم، ولذلك دعي الجلد بخط الدفاع الأول في الجسم، ودعي الجلد أيضاً بعضو الاتصالات ليقظته الدائمة ونقله الإحساسات والتبدلات التي تقع في الوسط الخارجي المحيط بالجسم إلى أجهزته الداخلية المسؤولة. ووظيفة ثالثة مهمة هي تنظيم الحرارة في الجسم لما لها من تأثير فعال في تفاعلات الجسم الحيوية داخل العضوية.

وللجلد وظائف أخرى يوجزها جميعها الجدول رقم ٢.

يضاف إلى ما تقدم ذكره أن الجلد مرآة للروح والنفس، كما هو مرآة لما يكون عليه الجسم من صحة أو علة، يعبّر الجلد بأساريره عن مشاعر الراحة والتعب وعن المحبة والبغضاء وعن الشجاعة والخوف وغير ذلك من المشاعر بأبلغ مما يفصح به اللسان.

وفيما يلي إيضاحات لبعض وظائف الجلد:

١- التقرن وحماية العضوية: تشكل الطبقة القرنية حاجزاً يحول دون نفوذ كثير من عوامل الأذيات الخارجية إلى الجسم، ويحول مع بقية طبقات البشرة دون ضياع السوائل الخلالية الداخلية ومرورها إلى الخارج. ويشكل القراتين المادة الأساسية العازلة والمقاومة في هذه الطبقة، ويعدّ تشكل القراتين من وظائف الخلايا المقرنة الأساسية، وتؤدي عيوب جينة القراتين إلى أمراض جلدية منها انحلالات البشرة الفقاعية، والقراتين مادة بروتينية ليفية تتكون من حموض أمينية متعددة فيها جذور ثنائية الكبريت تجعلها متينة ومرنة ومقاومة للتمزق، وهي لا تنحل في الماء وإنما تمتصه بمقدار يصل إلى ثلاثة أضعاف وزنها وتتناقص مرونتها في حال تجفافها. تتوضع الخلايا القرنية بشكل متطابق ومتراكب وتتضرج بالإفرازات الزهمية والعرقية وبما قد تحويه من مواد استقلابية وبولة وحموض شحمية، كما تختلط بها بعض خلاياها المتوسفة والمنطرحة،

الوظيفة	البنية ذات العلاقة بها
- الحماية والوقاية والدفاع:	
• تجاه المؤثرات الآلية والكيميائية	الطبقة القرنية
• تجاه العوامل الإشعاعية المؤذية	الخلايا الميلانينية
• تجاه الجراثيم والعوامل الممرضة	الطبقات المتقرنة وخلايا لانغرهانس
• تجاه المستضدات والنواشب	خلايا لانغرهانس والخلايا اللمفية التائية
- الحفاظ على توازن الوسط الداخلي ومنع تسرب السوائل والكهارل	الطبقة القرنية وطبقات البشرة الأخرى
- تنظيم الحرارة	الأوعية الدموية في الأدمة والغدد العرقية الناتحة
- نقل الإحساسات المختلفة	النهايات العصبية والأجسام العصبية المتنوعة
- امتصاص الصدمات والمرونة الجلدية	الأدمة وطبقة ما تحت الأدمة
- تركيب الفيتامين D3	الخلايا المقرنة والأدمة
- العزل الحروري وخزن الطاقة	الطبقة الشحمية تحت الأدمة
- التأثيرات الجمالية والجنسية	البشرة والأشعار والأظفار
- التأثيرات النفسية والانفعالية	البشرة والأدمة
- الرائحة الجسدية الخاصة	الغدد العرقية المفترزة

(الجدول ٢) وظائف الجلد الرئيسة

وينجم عن ذلك طلاء دسم على سطح الجلد يمنح الجلد طراوة ونعومة، وهو ذو تفاعل حمضي لا يتلاءم مع نمو كثير من الجراثيم والفطور. ويساعد توسف الخلايا القرنية وانطراحها المستمر وتركيب الخلايا المقرنة المتطابق على إعاقة نفوذ الجراثيم والفطور ودفعها خارجاً والحؤول دون اختراقها الجلد، على أن هذا لا يمنع دخول بعض المواد كالغازات وبعض المركبات المنحلة في الزهم إلى داخل الجلد.

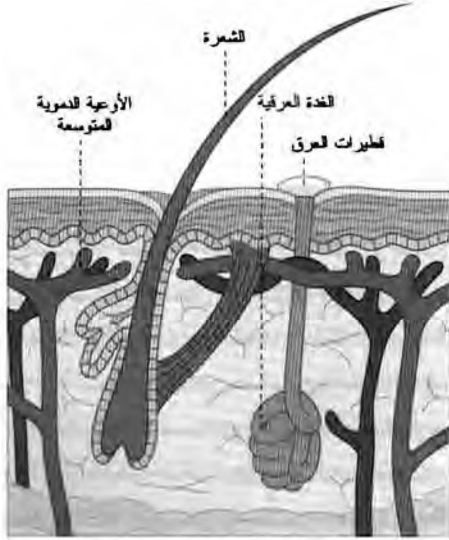
٢- الحماية من الإشعاعات: تقوم الخلايا الميلانينية المتوضعة في الطبقة القاعدية للبشرة وفي الجريبات الشعرية بتشكيل الميلانين، وهو الصباغ الجلدي الذي يمتص ويخفف من تأثير الإشعاع فوق البنفسجي ومن دونه يتعرض الجلد للحروق الضيائية ولتسرطن الجلد. تنشر الخلايا الميلانينية الملانوزومات - وهي عضيّات دقيقة تحمل الميلانين- بشكل غطاء فوق نوى الخلايا المتقرنة لحمايتها والإقلال من تأثير الإشعاع فيها.

وعرف للجلد ستة أنماط ظاهرية phenotypes I-VI تحدث في الأوائل منها عند تعرضها المديد للشمس حروق شمسية متدرجة الشدة ولا تترك دبغاً (اسمراراً) دائماً. وتكون الأنماط الأخيرة عديمة الحروق الشمسية عادة والجلد فيها معتدل اللون قابل للدبغ أو مصطبغ دوماً.

٣- الحماية من الجراثيم والمستضدات والنواشب: تقوم خلايا لانغرهانس الموجودة في البشرة بدور رئيس في هذه الوظيفة كما تقدم ذكره، وتُعد هذه الخلايا الحرس الأمامي المتقدم في الجهاز المناعي الخلوي. وتقوم بمثل هذه المهمة خلايا أخرى منها الخلايا اللمفية التائية والخلايا البدينة. كذلك تقوم خلايا البشرة المتقرنة بتكوين السيتوكينات والبروستاغلاندينات.

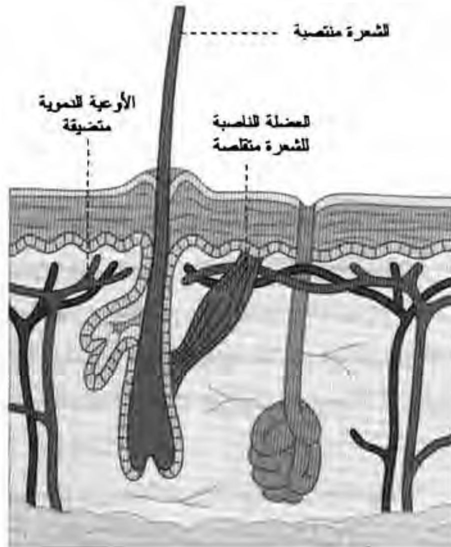
٤- نقل الإحساسات: يتلقى الجلد المؤثرات الخارجية وينقلها بوساطة النهايات العصبية الحرة المنتشرة في جميع مناطق الأدمة إلى الجملة العصبية المركزية، وكذلك تنقل المستقبلات الحسية والألياف العصبية الخاصة الإحساسات المختلفة كحس الألم والحكة والحرارة والبرودة وحس اللمس والضغط، وتقع جميع أجسام الخلايا العصبية في عقد الجذور الخلفية.

٥- تنظيم الحرارة: يشارك الجلد في تنظيم حرارة الجسم، سواء في الحالات المرضية أم في حالات اختلاف الحرارة الجوية، وإن الحفاظ على حرارة ثابتة في الجسم أمر مهم للتفاعلات الكيميائية الحيوية في داخله، ففي حال ارتفاع الحرارة تنشط الدورة الدموية السطحية في الأدمة بتوسع الأوعية الدموية (الشكل ١٢) وتنطرح الحرارة بالإشعاع ويزداد التعرق بنشاط الغدد العرقية ويؤدي تبخره على سطح الجلد إلى إحداث البرودة.



الشكل (١٢) عند ارتفاع حرارة الجسم تتوسع الأوعية وتطرح الحرارة بالإشعاع والتعرق

وفي حال انخفاض الحرارة يحدث تقبض في شبكات الأوعية الدموية الجلدية، ويتجمع الدم في الأحشاء الداخلية محافظاً على حرارتها (الشكل١٣) ويتم تنظيم الحرارة بسيطرة الأعصاب الودية على الجملة الوعائية الدموية في الجلد وعلى الغدد العرقية وإفرازها للعرق.



الشكل (١٣) عند انخفاض حرارة الجسم تتقبض الأوعية الدموية السطحية وتقف الأشعار

٦- **تركيب الفيتامين D_3:** يشارك الجلد أيضاً في تركيب الفيتامين D_3 ويتم ذلك التركيب بتأثير أشعة الشمس في الخلايا المقرنة البشروية، ويستمر في خلايا الأدمة وتكتمل آلية تركيبه في الكلية حيث يتم تشكل الفيتامين D_3 العامل المهم في استقلاب الكلسيوم وتثبيته في العظام، وفي حال الحرمان من الشمس أو في حال وجود اضطرابات في الكلية يمكن حدوث عوز الفيتامين د وحدوث اضطراب العظام المعروف بالرخَد rickets.

صحة الجلد:

تقوم العناية بصحة الجلد بالحفاظ على وظائفه الطبيعية سليمة بعيدة عن التأذي والإخلال بنظامها. وإن كثيراً من العادات والأفكار والأزياء السائدة في هذا العصر يتعارض مع صحة الجلد. فدبغ tanning الجلد المتكرر بالشمس أو بأجهزة الأشعة فوق البنفسجية يعرض الجلد للحروق وللشيخوخة الباكرة وللسرطانات الجلدية المتأخرة. وكثرة استعمالات الكيميائيات كالمنظفات دون حماية الجلد - في المهن اليدوية وفي المنازل - قد زاد كثيراً من شكايات الالتهابات الجلدية التحسسية والتخريشية. والإفراط في استعمال المزوقات cosmetics والإساءة بتطبيق المستحضرات والعلاجات الخارجية يؤدي إلى مضاعفات مرضية وإلى ترهل الجلد وشعرانيته وشيخوخته.

كما أن لكثير من الأزياء غير المريحة في الألبسة والأحذية تأثيرات ضارة، وما كان منها من نسيج تركيبي صناعي قد يكون محسساً، وما كان نسيجه قاسياً وضيقاً فإنه يخرش الجلد ويزيد في نشر ما قد يحل به من التهابات وأخماج لا توقفها الصادات والمعالجات الخارجية، وما كان منها مكشوفاً واسعاً فقد يزيد من تعرض الجلد للحساسية الضوئية وللأخماج بلسع الحشرات وللرضوح وأذيات الجلد ويضعف من وقايته وحفظه. وأكثر ما يتطلب الجلد لصحته هو غسله بالماء والصابون المعتدل أو بما يماثله غسلاً معتدلاً من دون إفراط ومن دون تخريش، وتختلف كثرة الحاجات إلى الغسل باختلاف المهن والإقليم والفصول والسنّ والوراثة. وتجب الاستعانة بالمطريات الصحية المناسبة في حالات جفاف البشرة في الأطفال وربات البيوت، وفي حالات جفاف الأيدي أو تشقق الأقدام.

الآليات الإمراضية في الأمراض الجلدية:

توضّحت الآليات الإمراضية في كثير من الأمراض كانت قبلاً غامضة أو مجهولة الآلية؛ وذلك بفضل تقدم العلوم الطبية الأساسية وتوسعها في العقود الأخيرة توسعاً مذهلاً.

وتتناول الآليات الإمراضية مجالات مختلفة من البحوث، لعل أكثرها أهمية في الأمراض الجلدية هي التالية:

١- الآليات المناعية:

تقدمت الإشارة إلى إسهام الجلد في الأبحاث المناعية إسهاماً جلياً، مشاركةً وفعالية، وقد ساعد على ذلك **أمران** أساسيان: *الأول* يعود إلى احتواء الجلد الطبيعي على معظم عناصر المناعة الخلوية باستثناء الخلايا البائية B cells، **والثاني** كون الجلد عضواً قريب المنال، سهل التناول، وواضح الرؤية لنتائج الاختبارات المستخدمة فيه.

أ- الخلايا المناعية في الجلد: وقد تقدم ذكرها في بحث بنية الجلد وتشمل:

- **خلايا لانغرهانس:** تشكل شبكة مهمة في البشرة (الشكل٥) تتعرف على المستضدات وتعمل على تحضيرها وتقديمها للخلايا التائية وعلى تفعيل هذه الخلايا، وهي تفرز الأنترلكين وعامل النخر الورمي والإيكوسانوئيد eicosanoid، وهذه وسائط التهابية لانوعية.
- **الخلايا البدينة:** هي من الخلايا المقيمة في الأدمة مع البالعات الكبيرة وكلتاهما تهرعان إلى النواحي الالتهابية في الجلد حين حدوثها. وتحتوي الخلايا البدينة على محركات وعائية وعوامل انجذاب مؤثرة في النمط المباشر من التفاعلات المناعية مطلقة الهيستامين والهيبارين والإيكوسانوئيد.
- **الخلايا التائية:** لها انجذاب خاص ومشاركة في التفاعلات المناعية الجلدية مثل النمط الآجل (كما في أكزما التماس الأرجية). تجوب هذه الخلايا أرجاء الجلد ولها أنماط عدة منها: المؤازرة والكابتة والمسممة للخلايا وخلايا التحساس الآجل. وتطلق الأنترلكين والأنترفرون.
- **الخلايا المتقرنة:** تعَد مثالاً للمناعة الخلقية أو المتأصلة innate بتركيبها المقاوم الذي يحول دون دخول العوامل الممرضة التي تكون بتماس الجلد، كما أنها تسهم في إنتاج السيتوكينات cytokines وهي جزيئات قابلة للانحلال تتواسط التفاعلات بين الخلايا وخاصة الأنترلكين-أ في إيجاد جزيئات تفاعل مناعية على سطح خلاياها، وفي إفراز عوامل النمو والأنترفرون وعامل النخر الورمي.

ب- التفاعلات المناعية: وتشمل تفاعلات فرط التحسس ويُعنى بها الاستجابات المناعية المفرطة أو غير الملائمة التالية لوجود مستضد؛ والمؤدية عادة إلى حالة مرضية أو أذية نسيجية.

ومن المتعارف عليه تصنيف تفاعلات فرط التحسس في

النمط	اسم النمط	الوسائط mediators	مثال لها
النمط I	التأقي / العاجل	IgE ، الهيستامين	الشرى
النمط II	المسمم للخلايا	IgG ، IgM المتممة،	الداء الفقاعاني الفقاعي
النمط III	تواسط بالمعقدات المناعية	IgM ، IgG	الالتهابات الوعائية
لنمط IV	التحساس الآجل (المتواسط بالخلايا)	الخلاياالتائية، اللمفوكينات	التهاب الجلد التماسي الأرجي

الجدول (٣) تصنيف تفاعلات فرط التحسس

أربعة أنماط رئيسة كما في الجدول (٣).

ج- المتممة complement: هي مجموعة بروتينات مصلية معقدة (إنزيمات) تؤدي دوراً مهماً في الحالات الالتهابية، وفي حال تفعيلها - كما في المعقدات الضدية ـ المستضدية - تنشط عناصر الجهاز المناعي مؤدية إلى انطلاق وسائط الالتهاب وإلى انحلال الخلايا.

يؤدي العوز في عناصر المتممة إلى حدوث تظاهرات جلدية مرضية منها أعراض تبدو في متلازمات المناعة الذاتية. كما أن مثبطات المتممة تعمل على الاستتباب وعلى منع التفعيل في غير محله، وفي حال عوزها أو فقدانها -كما في فقدان مثبط الاستراز C1 الولادي مثلاً- فإنها تؤدي إلى إحداث الوذمة الوعائية الوراثية الخطرة أحياناً.

٢- الآلية الإمراضية في الأخماج:

يتعرض الجلد لغزو العضويات الممرضة التي تأتيه عبر طريقين: الأول الطريق الخارجي وهو الطريق الشائع لمعظم الأخماج الجلدية الجرثومية والفطرية ونحوها، والثاني عبر الطريق الداخلي (كالطريق التنفسي في الأخماج الفيروسية الطفحية مثلاً). يكافح الجلد الغزو الخارجي بوسائل مختلفة منها التفاعلات المناعية وتقدم ذكرها، ومنها المناعة الذاتية في بنية البشرة المشار إليها سابقاً، ومنها النبيت الجلدي الطبيعي.

النبيت الجلدي الطبيعي normal skin flora: يتوضع على سطح الجلد وهو أحد مكونات طلاء الجلد الخارجي، ويتألف من جراثيم وخمائر غير ممرضة في الأحوال الطبيعية، تنافس العضويات الممرضة وتزاحمها في وجودها وتشكل أحياناً صادات مضادة لها. ويضم هذا النبيت مكورات هوائية كالعنقوديات البشروية -التي تتكاثر في طيّات الجلد وثناياه- وكذلك الخناقات اللاهوائية كالجراثيم البروبيونية العدّية وتتكاثر في الجريبات الزهمية الشعرية، ومنها الوبيغاء الدويرية ولها شأن في التهابات الجلد الزهمية.

وأهم الأخماج الجلدية الشائعة هي التالية:

أ- الأخماج الجرثومية: وينجم معظمها عن نوعين: النوع **الأول هو العنقوديات الذهبية** وتوجد عادة بشكل مستعمرات على سطح الجلد، وتنفذ من خلال فويهات الجريبات الشعرية الزهمية (كالدمل) أو بسبب إضعاف مباشر للبشرة (كالقوباء المعدية)، وتحدث بسبب ذلك تفاعلات التهابية تترافق وحالات انجذاب كيميائي chemotactic يجذب العدلات ويشكل القيح، كما تسهم إنزيمات في تلك الاستجابات الالتهابية، وتطلق بعض العنقوديات ذيفاناًtoxin حالاً لخلايا البشرة (كما في انحلال الجلد العنقودي).

والنوع الثاني: هو العقديات وإن زمرة A منها **لا** تستعمر الجلد مباشرة كالعنقوديات ولكنها تنفذ من جلد مؤوف، وتتميز بإطلاق إنزيمات حالة للبروتين proteolytic enzymes تفكك العناصر الأدمية وتؤدي إلى الأخماج الجلدية كما في التهابات الهلل cellulitis.

ب- الأخماج الفيروسية: ينجم معظمها عن الأنواع الثلاثة للفيروسات من عائلة الدنا DNA (الحلئية والجدرية والحليمومية)، وأخماجها تنفذ عادة عبر الجلد باستثناء فيروسات الحماق- الحلأ النطاقي التي تدخل في الأصل عبر الطريق التنفسي. ويختلف تأثير الفيروسات في الجلد فالحلئية تخرب الخلايا البشروية مشكلة حويصلات (كالحلأ البسيط)، والحليمومية تحدث فرط تنمّ بشروي ورمي الشكل (كالثآليل)، ومنها ما يعد مسرطناً (كما سيأتي في بحث التنشؤات الورمية)، ومنها ما يميل إلى خمج نوع خاص من الخلايا (كإصابة اللمفيات المؤازرة في متلازمة عوز المناعة المكتسب).

وللحال المناعية التي يكون عليها الثوي شأن كبير في تقبل الإصابات الفيروسية وانتشارها أو تمنيعها.

ج- الأخماج الفطرية: تعود الأخماج الفطرية الجلدية الشائعة في الإنسان بمنشئها إلى الفطور السطحية (وأما

العميقة فنادرة الحدوث)، وتشمل زمرتين أساسيتين هما: الفطور الجلدية (وتشكل السعفات tinea) وهي الأكثر انتشاراً، والخمائر yeast ومنها المبيضات البيض. تحدث الفطور الجلدية في غزوها الجلد حالات التهابية يعزى معظمها إلى التفاعلات المناعية من النمط الرابع (التحسس الأجل المتواسط بالخلايا). ومن هذه الفطور الجلدية ما هو من منشأ حيواني zoophilic وتكون تفاعلاته أكثر حدةً وأعراضه السريرية أشد، وتؤدي إلى حدوث مناعة وشفاء تلقائي وربما تركت آثاراً دائمة. وأما ما كان من منشأ إنساني anthrophilic فتفاعلاته أقل حدة وأبطأ سيراً وأعراضه السريرية تنبئ عن تفاعل التهابي معتدل الشدة. ويعزى الشكل السريري الدائري النابذ الذي تحدثه الأخماج بالفطور الجلدية إلى تكون مناعة محلية في الأماكن المركزية لا تتقبل عودة الخمج إليها بل تدفعه إلى الانتشار محيطياً، وقد أيدت ذلك سلبية الاختبارات الجلدية في تلك الأماكن. كما تثبط المفرزات الزهمية التي تنشط مع البلوغ وبعده نمو الفطور وانتشارها.

وأما **الخمائر** وأشهرها المبيضات البيض فهي توجد متعايشة ومطاعمة (مؤاكلة) دائمة ubiquitous commensal في الأغشية المخاطية، ويمكن أن تقوم بأخماج انتهازية وخاصة في حالات العوز المناعي، وهي تصيب الجلد والأظفار في حالات خاصة كازدياد رطوبة الجلد. وتؤدي إصابة البشرة إلى تشكل عناصر خيطية تعمل على تفعيل جملة المتممة بطريق السبل البديلة alternate pathway مفضية إلى إحداث حالات التهاب احمرارية بثرية في الجلد.

د- الأخماج الأخرى: ومنها الأخماج بالملتويات spirochaetaceae والأخماج بالمتفطرات mycobacteria وهي أخماج غير شائعة. فأخماج الملتويات كالسفلس (الإفرنجي) وداء ليم Lyme تتميز بمرورها في مراحل سريرية متعددة، كما أن للحال المناعية التي تكون عليها العضوية شأناً مهماً في سيرها وأعراضها السريرية ومرورها بدور كمون طويل؛ مما يستوجب المعالجة الباكرة التامة لهذه الأخماج.

وتتميز أخماج المتفطرات بتوضعها في الأنسجة وبين الخلايا ولها غلاف سميك مقاوم للأضداد، وللمناعة الخلوية (كالناسجات) شأن أساسي فيها، وتفضي استجابتها المناعية الخلوية إلى حالة خمج مزمن يأخذ أشكالاً حبيبومية granulomatous.

٣- الآلية الإمراضية في التنشؤات الورمية neoplasia:

تأتي في طليعة التنشؤات الورمية: السرطانات الجلدية وهي من أكثر الخباثات البشرية شيوعاً، وعلى الرغم من إمكانية الكشف الباكر فيها والمعالجة الباكرة لها فإن الإحصائيات لا تزال تشير إلى خطورتها وضحاياها وخاصة في الملانومات واللمفومات.

وقد أسهمت الدراسات الجلدية الباكرة في تقديم معلومات مفيدة عن الأسباب والآليات الإمراضية في السرطانات الجلدية، وكشفت في أوائل أبحاثها عن الأسباب الأربعة في نشوء السرطانات الجلدية وهي: الأول تأثيرات الإشعاعات فوق البنفسجية البدئية والمتأخرة في حال التعرض المديد للشمس؛ والثاني تأثيرات الأشعة السينية وكانت شائعة قبلاً وهي نادرة اليوم بفضل الوسائط الوقائية المتخذة تجاهها؛ والثالث تأثيرات العوامل الكيميائية كالقطران وهو أول كشف ظهر بإحداثه لسرطانة حرشفية الخلايا عند منظفي المداخن في إنكلترا؛ وأخيراً الرابع وهو دور الفيروسات وترافق بعض أمراضها الجلدية مع نشوء الخباثات أو أثرها في إحداثها.

وتؤثر معظم هذه العوامل بإحداث تبدلات وأذيات في DNA وRNA الخلايا وفي بروتيناتها الأخرى، وخاصة في الأفراد المهيئين جينياً للتأثر بهذه العوامل. ومن المعلوم أن جينات الخلايا الطبيعية المشرفة على تنظيم نمو الخلايا تطلق بروتينات عوامل النمو ومستقبلاتها وعناصر إشارات التنبيغ transduction ومنظمات انتساخ transcription الجينات، وفي حال اضطراب بروتينات عوامل النمو بتأثيرات العوامل السابق ذكرها أو بما يشابهها فإن الجينات المنظمة للنمو تفقد سيطرتها على نمو الخلايا وعلى انتظام تكاثرها مؤدية إلى اضطراب نموها اضطراباً عشوائياً وتشكيل أورام منها ما هو خبيث. ويتعاظم دور الفيروسات في إحداث السرطانات الجلدية فمنها ما تأكد في التجارب على الحيوانات المخبرية، ومنها ما كشف فيروسه منذ عقود كما في داء ثدن البشرة الثؤلولي الشكل ودور فيروساته الحليمومية - وخاصة HPV-5- في التسرطن الجلدي، وكذلك ما عرف عن أثر فيروسات HPV-16 وHPV-18 في سرطانة عنق الرحم، ومثلها ما عرف عن مشاركة بعض الفيروسات في لمفومات الخلايا التائية الجلدية.

ثالثاً- تشخيص الأمراض الجلدية:

يرتكز التشخيص في الأمراض الجلدية - كما في معظم الأمراض الأخرى - على ركنين أساسيين هما: السيرة المرضية والفحص السريري، يضاف إليهما في حال اللزوم بعض الاستقصاءات المخبرية. وتختلف الحال قليلاً في الأمراض الجلدية: إذ يفضل كثير من أطباء الجلد البدء بالسؤال عن الشكاية الحالية وإجراء الفحص السريري أولاً، ثم العمل

على إتمام السيرة المرضية وتوجيه الأسئلة الهادفة: بعيداً عن الإفادات والتعليلات الشخصية المضللة أحياناً.

والأمراض الجلدية هي -كما سبق ذكره - أمراض مرئية، يبنى التشخيص الأساسي فيها على التبدلات الجلدية المرئية وتعرف صفاتها وخصائصها، ويستكمل بالقصة المرضية متضمنة الأعراض الشخصية والسوابق المرضية. ومن الأمراض الجلدية ما تكفي فيها نظرة خبيرة واحدة لوضع التشخيص الصحيح وذلك في معظم الحالات النموذجية للآفات الشائعة مثل السعفات الجلدية النموذجية والتآليل ونموها، ومنها ما يتطلب الفحص السريري الدقيق والاستجواب الموسع والاستعانة بفحوص مخبرية ومتابعة سيرها، وخاصة في الأمراض التي أسيئت معالجتها وبُدّلت معالمها الأصلية أو أزمنت وانتشرت أو كانت من الأمراض والمتلازمات غير الشائعة، وأعدادها كثيرة لكنها قليلة الحدوث.

١- السيرة المرضية:

للسيرة المرضية أهمية خاصة في وضع التشخيص والتشخيص التفريقي والسير والإنذار للمرض الجلدي، ولا يجوز التغاضي عنها بل يجب العمل بها ولو على نحو مختصر في حال وضوح الفحص السريري، وما يبدو للفاحص من أعراض مشخصة يمكن لهذه الأعراض أن يعتريها اللبس والخطأ، وليس هذا مما يندر حدوثه.

وللعمل بالسيرة المرضية واستجواب المريض وجه آخر خفيّ ومهم: هو التواصل مع المريض وتعزيز الثقة بينه وبين طبيبه، وليس أسوأ ما يترك في نفس المريض الخيبة وعدم الثقة من اكتفاء الطبيب بالنظر إلى الآفة الجلدية وكتابة الوصفة العلاجية ، من دون الرجوع إلى محادثة المريض، وهذا ما قد يحدث في العيادات المزدحمة أحياناً.

وتشمل السيرة المرضية الجلدية النقاط المتعارفة التالية:

أ- الشكاية الحاضرة: وتتضمن معلومات عن:

- **بدء المرض** ومدته ومكان بدئه وتوسعه وتطوره.
- **الأعراض الشخصية:** كالحكة والألم الموضع وحس الحرق والوذمة وما يرافقها من أعراض في الأغشية المخاطية وضخامة في عقد الجوار اللمفية، والأعراض العامة: كارتفاع الحرارة أو البرودة (في الأطراف).
- **المعالجات السابقة:** سواء الموصوفة من قبل أطباء سابقين لمعرفة تأثيراتها أو لعدم تكرارها في حال عدم جدواها؛ أم المعالجات الشخصية الموضعية التي غالباً ما يلجأ إليها المريض الجلدي قبل استشارة الطبيب والتي قد تبدل المعالم الأصلية للمرض الجلدي.

ب- السوابق المرضية: وتشمل:

- **السوابق المرضية الجلدية:** معاودة المرض (كحالات التأتب، الصدفية) أو حالات مرضية منفصلة: كالأخماج الطارئة.
- **العادات الشخصية:** كالهوايات والعادات الاجتماعية (كالتعرض المديد للشمس، تقرنات ضيائية) والمهنة (التهابات الجلد الأرجية بالتماس).
- **السوابق المرضية العامة:** كالداء السكري والربو والأمراض الجهازية وغيرها.
- **السوابق العائلية:** الجلدية الوراثية (كالأدواء الحرشفية والحاصة الذكرية الوراثية والتصلب الحدبي).
- و**الإصابات العامة** كالسرطانات وأمراض الغدد الصم وغيرها.
- و**الآفات الطارئة في الأسرة:** كالجرب والقمل.

٢- الفحص الجلدي السريري:

أ- فحص المريض: يتطلب فحص المريض الجلدي شروطاً عامة، كحسن الإضاءة لأهميتها في الفحص العياني وتبيّن دقائق التبدلات المرضية، وأفضل الإضاءة ما كان طبيعياً كضوء الشمس، ويمكن الاستعانة بالمكبرات الضوئية المتألقة لرؤية دقائق المرض الجلدي كما في الحزاز المسطح. ويتطلب الفحص أيضاً الوضع المريح للطبيب الفاحص وللمريض جسمياً ونفسياً: للكشف عن جميع النواحي المصابة وإجراء كامل الفحوص اللازمة كفحص العقد اللمفية والأغشية المخاطية. وتحسن المراعاة الممكنة لتقاليد المريض وعاداته على ألا تخلّ بشروط الفحص. وتتجنب الفحوص غير المريحة كالتطلع من خلال الثياب، ولا يكتفى مطلقاً بالوصف والتشبيه كلامياً عوضاً عن المعاينة، لما يوقعانه من أخطاء في التشخيص يظل الطبيب مسؤولاً عنها.

ب- مناطق الفحص: يجب أن يشمل الفحص السريري الجلدي جميع المناطق الجلدية المصابة وغير المصابة أحياناً للتأكد والمقارنة كما في الإصابات وحيدة الجانب أو القطعية وكذلك في حالات انتشار الإصابة وتوسعها أو إزمانها، لما قد يعثر عليه من اندفاعات حديثة أو نموذجية تؤكد التشخيص، وبما قد يكتشفه الطبيب من تبدلات مهمة أخرى لم يعرها المريض اهتماماً (كتحول بعض الوحمات الصباغية إلى الخباثة مثلاً). ويضاف إلى فحص الجلد دوماً: فحص الأغشية المخاطية لباطن الخد واللسان وفحص العقد اللمفية وفحص الأشعار والأظفار. وفي حال الاشتباه بإصابة عامة أو جهازية تجرى للمريض الفحوص السريرية

ترسيم الاندفاع	مثال	التعريف	عنصر الاندفاع الجلدي
	نمش، نخالية مبرقشة	تبدل محصور في اللون من دون تبدل واضح في القوام	البقعة macule
	حزاز مسطح ، ثآليل مسطحة	ارتفاع سطحي، صلب، صغير ومحدود (أقل من ٥ ملم)	الحطاطة papule
	صدفية ذأب حمامي قرصي	ارتفاع على سطح الجلد كحطاطات مجتمعة يزيد قطره على ٠,٥ سم	اللويحة plaque
	وحمة وعائية مسطحة	بقعة واسعة مستوية مع سطح الجلد	اللطخة patch
	حمامى عقدة	حطاطة واسعة مقببة وعميقة يزيد قطرها على ٠,٥ سم	عقيدة nodule
	شرى	سطح وذمي مرتشح في الجلد بسبب توسع وعائي	انتبار wheal
	الحلأ البسيط	حطاطة صغيرة تحوي سائلاً	حويصل vesicule
	الفقاع الشائع	حويصل كبير مملوء بسائل يزيد قطره على ٠,٥ سم	فقاعة bullae
	التهاب الأجربة الشعرية	حطاطة محتواها سائل قيحي	البثرة pustule
	كيسة بشروية	عقيدة تحوي سائلاً أو مادة نصف صلبة	الكيسة cyst

الجدول (٤) العناصر الجلدية المرضية الأولية

الداخلية ويستشار الطبيب الداخلي المختص بشأنها.

ج- **عناصر الآفات الجلدية:** لا تغني الدراسة النظرية مهما اتسعت عن المعرفة السريرية العيانية في تبين شكلياء morphology العناصر المرضية الجلدية والتي دعيت (بأبجدية الأمراض الجلدية). ويتظاهر المرض الجلدي عموماً بتبدلات جلدية مرئية تتناول اللون والقوام والشكل، ويمكن أن ترافقه أعراض شخصية وعامة. ولعل أحوج ما يتطلبه الطبيب الممارس في تدبيره للأمراض الجلدية هو معرفة تلك التبدلات وتحديد عناصرها ليتوصل إلى التشخيص والتشخيص التفريقي.

وفيما يلي عرض مقتضب لشكلياء هذه العناصر ومن ثمّ طراز توزعها وتوضعها:

(١)- شكلياء العناصر المرضية الجلدية: وتشمل العناصر الأولية التي تتظاهر بها الأمراض الجلدية والعناصر الثانوية التي قد تعقبها، يضاف إليها ذكر بعض العناصر الخاصة لأمراض جلدية خاصة، وإنّ هذا التقسيم لا يزال متبعاً في المؤلفات الجلدية الحديثة. والجدول رقم (٤) يمثل أهم العناصر الجلدية المرضية الأولية.

يضاف إلى جدول العناصر الجلدية المرضية الأولية العناصر الأولية التالية:

الورم tumor	وذمة وعائية angioedema
ورم دموي hematoma	الكدمة ecchymosis
الكيسة cyst	الفرفرية purpura
الخراج abscess	الحَبَر petechiae
الحليموم papilloma	الحمامى erythema

العناصر الجلدية المرضية الثانوية: ويمثل الجدول رقم (٥) أهم عناصرها.

عنصر الاندفاع الجلدي	التعريف	مثال	ترسيم الاندفاع
الجلبة crust	تشكلات تالية لتجفاف سوائل أو حطام خلوي	جلب التقرحات القوباء المعدية	
التآكل erosion	خدش أو ضياع بشروي سطحي يشفى من دون ندبة	تسحجات أكالية	
الشق fissure	فسخ خطي لداخل الأدمة	شقوق العقب	
التسحج excoriation	انتكالات خطية تالية للحك	داء القمل الجسدي	
الندبة scar	آثار تليفية للتقرحات بعد الشفاء	ندبة اللايشمانية الجلدية	
الوسوف scales	صفائح قرنية دقيقة متراكمة	الصدفية	

الجدول (٥) العناصر الجلدية المرضية الثانوية

الناحية	المرض
فروة الرأس	الحاصة الذكورية (الصلع)، الحاصة البقعية (الثعلبة)، الحاصات الندبية. الأخماج: سعفة الرأس، التهاب الأجربة الشعرية، قمال الرأس. التهابات الجلد الزهمي، الصدف، التهابات الجلد الأكزمائية (التماس)، الوحمات والأورام (الكيسات البشروية)، التقرانات الزهمية والسفعية.
الوجه	العد الشائع، وردية الوجه، أكزيمة التماس، التأتبية (نخالية الوجه البيضاء). اضطرابات التصبغ: النمش، الكلف، البهق، الوحمات الوعائية (المنبسطة). الأخماج: الحلأ البسيط، الثآليل المسطحة، القوباء السارية، اللايشمانية الجلدية. الآفات الضيائية، الذأب الحمامي القريصي، التقرانات الضيائية والزهمية، الشرى. الوحمات والأورام: السليمة والخبيثة (السرطانة القاعدية والحرشفية والملانوم).
الأجفان: الشفتان: باطن الفم:	أكزيمة التماس، الأكزيمة التأتبية، اللويحات الصفر، التهاب الجلد والعضل. أكزيمة التماس، التهاب الشفة الضيائي، الحلأ البسيط، السرطانة الحرشفية. القلاع، الحزاز المسطح، الفقاع الشائع، الطلوان.
الجذع الصدر والظهر	العد الشائع، النخالية الوردية، التهاب الجلد الزهمي، الطفوح الدوائية، الصدف، السماك. الأخماج: التهاب الأجربة الشعرية، الدمل، النخالية المبرقشة، سعفة الجسد، الدخنيات. الحكات، الحكاك، الجلاد العصبي، الأحمريات. الوحمات والتقرانات الزهمية والجدرات الليفية، الزنمات.
الثدي: الإبط:	أكزيمة التماس، الجرب (في النساء)، داء باجت في الثدي، البهق، المذح. التهاب الغدد العرقية التقيحي، أكزيمة التماس، الأكزيمة الزهمية (أطفال)، الآفات الفطرية والخمائرية.
النواحي التناسلية	الآفات المنتقلة بالجنس (الحلأ البسيط التناسلي، الثآليل التناسلية، قمل العانة).
في الذكور:	الجرب الحطاطي، الحزاز المسطح، الاندفاع الدوائي الثابت، التهاب الحشفة والقلفة الخمائري، الحكة الصفنية.
في الإناث:	الحزاز التصلبي الضموري، الحزاز المزمن البسيط، الأخماج الفطرية والخمائرية، الحكة الفرجية.
الأطراف:	التهابات الجلد الأكزيمائية بالتماس، التهابات الجلد التأتبية (في الثنيات)، الصدف (النتوءات المفصلية)، الحزاز المسطح (قرب المعصم) السماكات والتقرانات الراحية الأخمصية، لسع الحشرات.
الأيدي:	التهابات الجلد بالتماس التخريشية الأرجية، أكزيمة خلل التعرق، التهاب الأفوات الخمائري، فرط التعرق، الثآليل الشائعة، الداحس، الجرب (أثلام المعصم والأفوات) صلابة الجلد، داء رينو.
الأقدام:	الأثفان والأشثان والثآليل الأخمصية، أخماج الأظفار الفطرية، الظفر الناشب، سعفة القدم.
الشاملة لمعظم أنحاء الجسم	الأحمريات: الأكزيمائية (التأتبية، الزهمية، التماس) الصدفية، النخالية الحمراء الجرابية، اللمفومات (سيزاري) الأدوية. الطفوح الدوائية: أشكال حصبوية وشروية وأحمرية وحويصلية فقاعية (صادات حيوية، مسكنات، أملاح الذهب...). أمراض جلدية معممة: وراثية (سماكات) ولادية (وحمات) أرجية (شرى، حكات وحكاكات معممة) خمجية (فيروسية، سفلس)، مناعية (فقاع شائع) استقلابية (صفرومات) غير محددة السبب (النخالية الحمراء الجرابية) بهق.

الجدول (٦) التوضعات الانتقالية لعدد من الأمراض الجلدية الشائعة.

العناصر الجلدية المرضية الخاصة: وأمثلة عليها العناصر التالية:

- **الزؤان** comedo ويشاهد في العد الشائع.
- **الثلم** burrow ويشاهد في الجرب.
- **القديح** scutula ويشاهد في القرعة.
- **التوسعات الوعائية** telangiectasia كالعنكبوت الوعائي (في العد الوردي).

وتجدر الإشارة إلى أن بعض العناصر الجلدية المرضية يمكن أن تكون أولية تارة أو ثانوية تارة أخرى كالضمورات والصلابات الجلدية. وتوجد ظواهر جلدية وعلامات خاصة يشار إليها في أمراضها الخاصة كظاهرة كوبنر في الصدفية.

(٢)- توزع العناصر المرضية وطراز توضعاتها configuration: تختلف الصفات الشكلية التي تأخذها العناصر المرضية في توضعاتها وتوزعاتها كما في الإشارات التالية:

- **الشكل**: يشمل رسوماً مختلفة منها الخطية (كالوحمات) والحلقية (كالحبيبوم الحلقي) والمقوسة (كالسعفات) ومنها اللاطئة (تقرنات زهمية) والمعنقة (زنمات).
- **العدد**: قد يكون العنصر وحيداً (القرح الصلب) أو متعدداً (ثآليل مسطحة).
- **الموقع**: تظهر الأعراض في الأماكن المكشوفة (التحسسات الضيائية والصباغية كالنمش) أو تتوضع في الثنايا (كالمذح) أو في المخاطيات (طلوان).
- **التوضع والشمول**: فقد يكون التوضع متناظراً (التقران الراحي الأخمصي) أو وحيد الجانب (الحلأ النطاقي) أو قطعياً (بهق) أو شاملاً (الأحمريات).
- **صفات أخرى**: السطح (منبسط، شئز، مقبب، منخمص) الحدود (واضحة، مقطوعة، متلاشية) الشكل الهندسي (نقطي، ديناري، جغرافي) القوام (قاسي، لين، مجسوس) الأعراض (مؤلم، واخز، حاك).

٣- التشخيص الناحيوي:

يميل عدد من الأمراض الجلدية إلى انتقاء أماكن ونواح مفضّلة من الجسم لتوضعاته ومظاهره الجلدية المرضية، وتعرف هذه الأماكن (بالأماكن الانتقائية)، ومعرفتها تساعد على التشخيص التفريقي بين هذه الأمراض والتوصل إلى التشخيص الصحيح. ومثال على ذلك تشابه المظاهر السريرية في كل من التهاب الجلد التأتبي والتهاب الجلد الزهمي، وإن معرفة الأماكن الانتقائية لكل منهما تساعد على التوصل إلى التشخيص التفريقي بينهما، فالتهاب الجلد التأتبي ينتقي الثنيات (المرفقية والمئبضية)؛ والتهاب الجلد الزهمي ينتقي الفروة والجبين وزوايا الأنف والصدر.

والجدول رقم (٦) يبدي أمثلة على الأماكن الانتقائية لعدد من الأمراض الجلدية الشائعة.

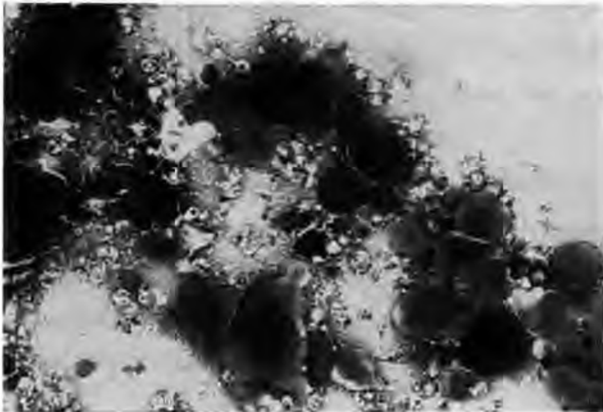
٤- الوسائل التشخيصية والاختبارات في الأمراض الجلدية:

تضم هذه الوسائل أجهزة مساعدة في الفحص السريري وفحوصاً مخبرية واختبارات تكشف العوامل أو توضح الآلية الإمراضية وتؤكد التشخيص.

أ- وسائل الفحص السريري: تستعمل مكبرات عدسية في فحص الآفات الجلدية وخاصة المكبرات الضوئية المتألقة لتسهيل الفحص والتدقيق فيه (كالكشف عن الثلم الجربي وشبكة ويكهام في الحزاز المسطح)، أو تستعمل أشعة وود Wood وهي إشعاعات تألقية بما فوق البنفسجية لكشف أنواع من الإصابات الفطرية والبرفرية والتصبغية وتشخيصها، وتستعمل وسائط تنظير الجلد المجهرية في فحص التبدلات الجلدية السطحية كما في الأورام الملانية السطحية. وتستعمل المعاينة الشفوفية diascopy بالضغط البلوري ونحوه للكشف عن الإصابات الوعائية والنزفية (كالحبَر والفرفرية وتوسع الشعريات الدموية).

ب- الفحوص المخبرية: تستخدم معظم الفحوص المخبرية المتداولة في الأمراض العامة للكشف عن العوامل والأسباب في الأمراض الجلدية، وتأتي في طليعتها الفحوص التالية: **تحري الفطور**: والتحري المباشر سهل باستعمال هيدروكسيد البوتاسيوم KOH ٢٠٪. ويتم تحديد أنواعها بالزرع.

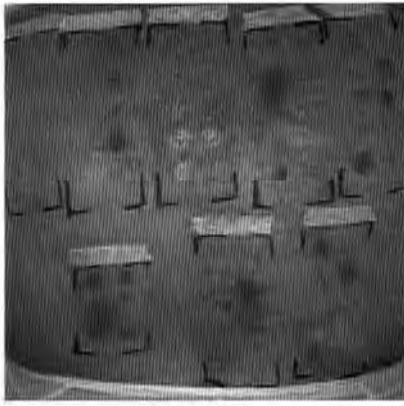
فحوص خلوية: منها لطاخة تزانك Tzanck smear (الشكل١٤) للكشف عن الخلايا متحلة الأشواك في الفقاع



الشكل (١٤) لطاخة تزانك


أ- التحضير


ب- التطبيق


جـ- القراءة

الشكل (١٥) اختبارات الرقعة

الشائع وعن الخلايا العملاقة متعددة النوى في الأمراض الفيروسية كالحماق والحلأ البسيط.

الفحص بالساحة السوداء: وقد استعمل في التحري عن اللولبيات الشاحبة في الإفرنجي (السفلس) syphilis. ومن الفحوص المخبرية الجلدية التحري عن جسيمات الليشمانية الجلدية المباشر من محيط الآفة، وبالزرع أحياناً.

ج- فحوص أخرى واختبارات مناعية: ومنها:

• اختبارات الرقعة patch: وتستعمل في التهابات الجلد الأرجية بالتماس لتحري الأسباب المؤرجة فيه (الشكل١٥).

• اختبارات الوخز prick: وهي أقل استعمالاً وتطبق بحذر شديد لاحتمال حدوث تفاعل تأقاني نادر في حالات من التأتب والشرى الأرجي وعند توقع أرج دوائي.

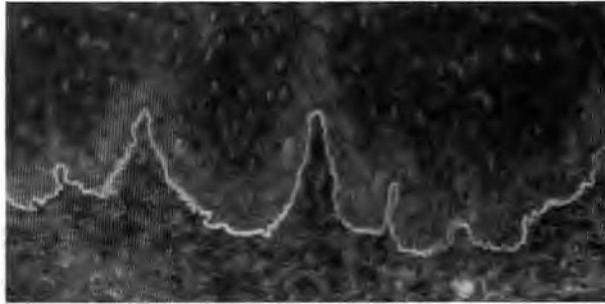
• اختبارات حقن داخل الجلد: كتفاعل السلين والجذامين.

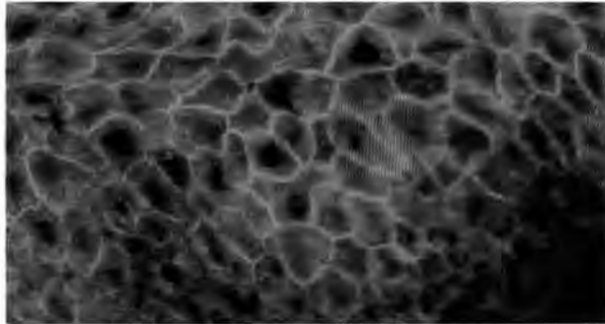
• تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR): لكشف بعض الأخماج وتشخيصها وخاصة الفيروسية والجرثومية في الأنسجة والأخلاط.

د- الخزعة الجلدية وفحوص التشريح المرضي الجلدي:

تعد بين أفضل الوسائل لوضع التشخيص الجلدي وخاصة في التنشؤات والأورام السليمة منها والخبيثة وفي كثير من الحالات الالتهابية والحبيبومية.

تؤخذ الخزعات عادة بوساطة المخرم أو الخازع punch في الحالات الجلدية التي تتصف باندفاعاتها الصغيرة والدقيقة أو المتوضعة في الأماكن المكشوفة؛ أو بالمشرط وتكون استئصالية في الآفات المحدودة أو جزئية في الأماكن الواسعة أو العميقة. ولانتقاء مكان الخزعة أهمية في التشخيص ويختلف بحسب نوع الآفة الجلدية، ويغلب أن يكون انتقاؤها من ناحية حديثة التشكل أو من أماكن غير ظاهرة للعيان أو


تألق مناعي غير مباشر في الداء الفقاعاني الفقاعي
(شريط خطي من IgG في الموصل البشروي الأدمي)


التألق المناعي المباشر في الفقاع الشائع
(توضع IgG بين خلايا البشرة)


التألق المناعي المباشر في التهاب الجلد الحلئي الشكل
(توضع IgA بنموذج حبيبي في ذرى الحليمات الأدمية)

الشكل (١٦) التألق المناعي في الأمراض الفقاعية

من أماكن يقل فيها تشكل الجدرات الليفية وتكون سهلة الالتئام.

ويمكن إجراء تلوينات خاصة على المقاطع النسيجية لتحديد بنية الخزعة الجلدية وتركيبها أو كشف عوامل ممرضة قد تحتوي عليها، كما تستخدم طرق التألق المناعي immunofluoressence على الخزعات المجمدة في تشخيص بعض الأمراض الجلدية كالأمراض الفقاعية (الشكل ١٦).

ويجب تزويد المشرح المرضي دوماً بالمعلومات السريرية الوافية لوضع التشخيص والتشخيص التفريقي. وقد أصبح علم التشريح المرضي الجلدي علماً أساسياً وشبه مستقل عن علوم الأمراض الجلدية وفي علوم المرضيات (الباتولوجيا).

يضاف إلى ما تقدم وجود اختبارات مهمة أخرى وفحوص عديدة مستجدة آخذة بالانتشار وخاصة في تشخيص الأورام والجينات الوراثية ونحوها، مما يساعد على تشخيص عدد من الآفات الجلدية لا يزال يُفتقر إليها لتأكيد التشخيص.

وتجدر الإشارة أخيراً إلى وسائل فضلى من وسائل التشخيص ومتابعة السير في الأمراض الجلدية وقد أصبحت متاحة وسهلة وجمة الفائدة، منها التصوير الضوئي الرقمي لتسجيل الحادثات المهمة والنادرة ومنها تقنيات الحاسوب المتعاظمة لبناء (آرشيف جلدي) يغني بعون الله الأبحاث والدراسات المستقبلية.

الأمراض الجلدية جرثوميّة المنشأ

مي كويتر

تسبب الجراثيم إصابات جلدية سواء بغزوها المباشر، أم بإفرازها الذيفانات، أم بإحداثها تفاعلات أرجية.

تصنف الأخماج الجرثومية bacterial infections التي تصيب الجلد إلى:

١- أخماج جلدية أولية.

٢- أخماج ثانوية لأمراض جلدية كالتأتب الجلدي المتقوبئ.

٣- أخماج تنجم عن إصابة أولية جهازية كخمج الدم.

٤- اضطرابات جلدية انعكاسية لنواتج جرثومية.

تعتمد الإمراضية على: مدخل الجرثوم، ومناعة المضيف والاستجابة الالتهابية لديه، والخواص الإمراضية للجرثوم.

يعدّ الجلد السليم (الطبقة الكيراتينية) حاجزاً جيداً ضد الغزو الجرثومي، وإن أي تفرق اتصال فيه يسمح بدخول عضويات ممرضة، حيث يزداد الباهاء (pH) ومحتوى ثاني أكسيد الكربون والماء؛ ممّا يؤهّب لنمو مستعمرات الجراثيم ولاسيما العنقوديات إيجابية الغرام.

كما أنّ لدسم سطح الجلد (الحموض الدسمة الحرة FFA، حمض اللينوليك واللينولينيك) تأثيراً مضاداً للجراثيم.

والجهاز المناعي في الجسم مدافع ممتاز ضد الجراثيم بعدة آليات منها: البلعمة وتفعيل نظام المتممة، وتحريض السبيل الالتهابي عبر بعض المستقبلات كالببتيدات المضادة للجراثيم والمستقبلات الشبيهة بحواجز الرسوم toll-like receptors (TLRs) وجهاز المتممة.

وتعزى زيادة الجراثيم وفوعتها إلى:

١- ظهور عوامل ممرضة جديدة.

٢- تكوّن جراثيم مقاومة للصادات.

٣- زيادة عدد المثبطين مناعياً.

وتشمل الجلادات جرثومية المنشأ مجموعات مختلفة العوامل، منها: تقيحات الجلد pyoderma، وتسببها العنقوديات والعقديات، ومنها الأخماج بالمتفطرات mycobacterial infections كسل الجلد والجذام.

أولاً- تقيحات الجلد: وتشمل:

١- القوباء المعدية impetigo contagiosa:

إنّ القوباء المعدية خمج جرثومي بالعنقوديات أو بالعقديّات، أو بكلتيهما معاً يصيب الطبقات السطحية من الجلد، وهو مُعدٍ بشدّة. تشيع القوباء في الطفولة وفي الصيف والرطوبة، وتنتقل بوساطة الحيوانات الأليفة والأيدي من أطفال مصابين، وتكثر في دور الحضانة والمدارس والأماكن المكتظة. وتعالج عادة بصادّ موضعي.

للقوباء المعدية **شكلان سريريان:** القوباء اللافقاعيّة والقوباء الفقاعيّة.

أ- القوباء اللافقاعيّة non bullous impetigo: هي الأكثر شيوعاً، وتؤلف ٧٠٪ من حالات القوباء المعدية. تنجم غالبيّتها في البلدان المتقدمة عن العنقوديّات المذهبة وبشكل أقل عن العقديّات المقيّحة في حين يحدث العكس في البلدان النامية.

تشيع القوباء اللافقاعية على الأجزاء المكشوفة من الجسم، والرأس، وغالباً ما تكون مضاعفة لقمال أو جرب أو حلأ بسيط أو لدغ حشرات أو رضح جلد أو آفات نازة. تبدأ ببقع حمامية تقيس ٢ ملم تتحول مباشرة إلى حويصلات أو فقاعات تتمزق تاركة قشوراً رقيقة قشيّة مصلية قيحية رخوة ذهبية اللون، تتراكم لتتثخن وتتقشّر بسهولة مخلّفة مكانها سطحاً ناعماً أحمر رطباً ونازاً، وقد تشفى مركزياً، وتتسع محيطياً مكونة حلقات كبيرة دوامية الشكل. يشيع اعتلال العقد اللمفية في قوباء العقديات، وقد يتضاعف بالتهاب الكبب والكلية.

والقوباء اللافقاعيّة غير مؤلمة إلاّ في الآفات الواسعة، ولا ترافقها حمّى غالباً، وتشفى دون حدوث ندبات (الشكل ١).

ب- القوباء الفقاعية: تنجم عن نوع خاص من العنقوديّات المذهّبة إيجابية الكواكولاز، وبإمكانها إصابة الجلد السليم، وهي أكثر ما تصيب الولدان والرضع، وتتميز بتطور سريع لحويصلات فقاعية رخوة بمحتوى مصلي رائق أصفر، يغمق



الشكل (١) قوباء لافقاعية متفشية على الذقن والخد.

هذا السائل، ويتعكر لاحقاً مع بقاء حواف الفقاعة واضحة من دون هالة حمامية، وتكون علامة نيكولسكي إيجابية (تتشكّل الفقاعة نتيجة لسمّ خارج الخلية وهو الوسفين exfoliatin الذي يصيب بروتين الديسموغلين١ desmoglein 1، ويعمل على انفلاقه في منطقته خارج الخلايا، فيؤدي إلى انحلال أشواك في الطبقة الحبيبيّة)، تتمزق الفقاعة السطحية خلال يوم أو يومين مشكلة قشوراً بنية فاتحة إلى صفراء ذهبية (الشكل ٢).



الشكل (٢) قوباء فقاعيّة: حويصلات متعدّدة، بعضها ذات محتوى رائق، وأخرى ذات محتوى عكر تتّحد سريعاً لتكوّن فقاعات رخوة

قد يتضاعف الداء إذا لم يعالج بخمج غازٍ أو التهاب نسيج خلوي أو التهاب أوعية لمفاوية أو خمج دم أو ذات عظم ونقي والتهاب مفاصل خمجي أو ذات رئة. وقد يؤدي الوسفين إلى حدوث متلازمة الجلد المسموط بالعنقوديات staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) لدى المثبطين مناعياً.

العلاج: تعالج القوباء غير الفقاعيّة بالصادات الموضعيّة كالموبيروسين mupirocin أو بالحمض الفوسيدي fusidic acid ٤ مرّات يومياً حتّى تشفى (تزال القشور بلطف بعد ترطيبها بالماء والصابون قبل الدهن). أمّا القوباء الفقاعيّة والحالات المعنّدة من القوباء غير الفقاعيّة؛ فتعالج بالصادّات بالطريق العام. وتناقص استعمال البنسيلّين والأموكسيسيلّين بسبب زيادة مقاومة الجراثيم لهما، ويفضّل استعمال الماكروليدات (إريثروميسين أو أزيثروميسين، أو الكلاريتروميسين) والسيفالوسبورينات (سيفالكسين، أو سيفبروزيل أو سيفدينير).

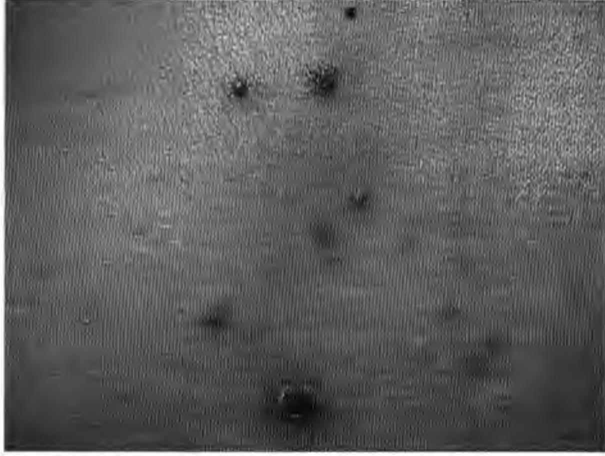
الوقاية من القوباء: تتم الوقاية بغسل أماكن الخدوش وأذيّات الجلد الصغيرة بالماء والصابون والابتعاد عن أماكن الاكتظاظ. أمّا إذا تكرّرت إصابة الشخص بالقوباء؛ فيحسن إجراء الزرع من داخل الأنف للتأكد من حمل المريض العنقوديّة المذهّبة، ويجب عندها معالجة حملة العنقوديّات بالموبيروسين داخل الأنف.

٢- التهاب الأجربة الشعرية folliculitis:

خمج شائع جداً بالمكوّرات العنقوديّة، يصيب الأجربة الشعرية، ويتميّز بوجود بثرات دقيقة هشة بيض مصفرة بشكل مجموعات تشفى خلال أيام من دون ندبات. ينتقي الأطراف والفروة والوجه ولاسيما حول الفم وكذلك اللحية والألية. وقد يتطور ثانوياً بسبب دخنيات أو تسحج أو عضّ حشرات.

يبدأ الخمج في فوهة جريب الشعرة، ويصنّف تبعاً لعمق الغزو والإمراضية الجرثومية إلى:

- التهاب الأجربة الشعرية السطحي (الشكل ٣).



الشكل (٣) التهاب الأجربة الشعرية السطحي

- التهاب الأجربة الشعرية العميق تزداد فيه الآفات غير المعالجة عمقاً وإزماناً (الشكل ٤).



الشكل (٣) التهاب الأجربة الشعرية العميق

العلاج: تنظف المنطقة بصابون مطهر، وتبزغ الآفات العميقة، أما الآفات السطحية فتنفرغ تلقائياً. يشفى معظم المرضى بتطبيق مطهرات وصادات مثل: موبروسين، كليندامايسين، هكساميدين موضعياً. أمّا حين فشل المعالجة الموضعيّة أو ترافق التهاب الأجربة وخمج نسيج ضام؛ فتعطى سيفالوسبورينات جيل أول أو بنسيلين مقاوم للبنسيليناز (د. كلوكساسيلّين). وتستعمل الكمادات الحارة بمحلول بورو Burow's solution ممدداً بنسبة ١/٢٠ في الحالات الحادة، ويطبق رهيم الصاد العيني في التهاب حواف الأجفان.

التهاب الأجربة الشعريّة الكاذب pseudofolliculitis: ينجم عن الأشعار النامية بشكل مائل عن جرابها؛ مما يؤدي إلى انغراسها داخل الجلد وارتكاس الجلد لها كما لو كانت جسماً أجنبياً، ويحدث غالباً في أشعار الذقن وفي الأعراق الداكنة. (الشكل ٥) وإنّ شدّ الجلد وحلاقته بعكس اتجاه الشعرة يزيد من احتمال حدوثه، ويحدث في منطقة العانة أيضاً وكذلك عند النساء الشرقيّات أو الأوسطيّات بعد إزالة شعر الساقين وبقاء بعض الجذور التي تتكوّر داخل الجراب. تتظاهر سريرياً بحطاطات صغيرة التهابية وبثور سطحية قد تترك تصبغات دقيقة.

استعملت في علاجها الريتينوئيدات موضعيّاً وداخليّاً، لكنّ النتائج لم تكن مرضية. وإنّ التهاب الأجربة الشعريّة الكاذب لشعر الأنف vibrissae: هو نوع من هذا الارتكاس، ويحدث نتيجة قص شعر الأنف قصاً قصيراً جداً، وقد يلتبس بالتهاب الأجربة الثاقب للأنف.



الشكل (٥) التهاب الأجربة الشعرية الكاذب

٣- الدمّل furuncle:

خمج حاد مدور ممض واضح الحدود، يصيب عمق الجريب الشعري وما حوله بالمكورات العنقودية المذهبة، وينتهي بنخر خلوي مركزي، أما الدمال furunculosis فهو اجتماع دملين منفصلين أو أكثر (الشكل ٦). يبدأ الخمج في أجربة الأشعار بعد رضح الجلد عبر دخول الجرثوم بعدوى ذاتية قريبة (دمل مجاور) أو بعيدة (أنف، مغبن)، ويستمر بالتلقيح الذاتي. قد تتراجع بعض الآفات، ولكن ينتهي معظمها بنخر مركزي وانفتاحها عبر الجلد طارحة حطاماً نخرياً قيحياً يعرف بالغثيث core. يشيع الدمل في النقرة والإبط والأليتين، وقد يحدث في أيّ مكان آخر يحتوي أشعاراً.



الشكل (٦) دمّل

وقد يصبح الدمل خطراً إذا أصاب الناحية فوق الشفة العليا لإمكانية امتداده إلى الجيب الكهفي؛ مما يتطلب إعطاء الصادات المناسبة باكراً.

العوامل المؤهبة: السكري والكحولية وسوء التغذية واعتلالات الدم واضطرابات وظيفة العدلات، والتثبيط المناعي. ويكثر حدوث المرض في المعالجين بالتحال الكلوي وفي المعالجين بالإيزوترتينوئين أو الإيتريتينات والمصابين بالتأتّب والحكات.

تكثر المقاومة للصادات في دمل المستشفيات، وتتم الوقاية منه باستعمال المطهرات مثل محلول كلور هكسيدين ٤٪ للجلد والحبل السري لدى الولدان.

نسجياً - في الحالات الحادة يلاحظ تشكل خرّاج عميق في الجريب الشعري وما حوله مع عدلات ولمفاويات، أما في الحالات المزمنة فيلاحظ وجود خلايا مصورية وخلايا عرطلة لجسم أجنبي.

العلاج: تثبط المرحلة الباكرة بكمادات دافئة مع إعطاء صاد فموي، كأن يعطى البنسيلّين المقاوم للبنسيليناز، أو سيفالوسبورينات جيل أول أو الأحدث بجرعة ١-٢ غ/يوم بحسب شدة الآفة. حين إخفاق العلاج يجري الزرع مع التحسس، ويطبق صاد كالموبروسين على فوهتي الأنف يومياً لمدّة ٥ أيام لمنع النكس. يمنع بضع الآفة الأولية، ويستطب

الشق مع التصريف حين وجود علامة التموج. أمّا عند إصابة قناة السمع الظاهرة أو الشفة العليا أو الأنف؛ فيعطى الصاد داخلاً مع تطبيقه موضعياً، ولا يجرى الشق والتصريف إلا إذا أخفق العلاج بالصادات، وتشكل الخراج.

الدمامل المزمنة: قد تنكس على الرغم من العلاج ودون أي مرض مستبطن، وذلك بعدوى ذاتية أو غيرية تحدثها الحكات والاحتكاكات كالتدليك والفرك في الاستحمام وارتداء الملابس الضيقة والخشنة. ولابد من منع العدوى الذاتية بتعقيم المناطق المحتملة بالمطهرات ككلور هكسيدين لكسر دائرة النكس. تعطى الصادات مثل د. كلوكساسيلّين أو مركّبات السلفا مدة ١٠ أيام، أو كليندامبسين ١٥٠ملغ كل يوم طوال ٣ أشهر. لابد من تطبيق صاد كالموبروسين مرتين كل يوم في أنف المرضى المعالجين بالإيزوترتينوئين.

٤- الجمرة الحميدة carbuncle:

آفة أكبر حجماً وأكثر التهاباً من الدمامل وذات قاعدة أعمق منه، تنجم أيضاً عن العنقوديات المذهبة إيجابية الكواغولاز (المخثرة)، وهي أكثر حدوثاً في السكريين. تتظاهر بشكل آفة مؤلمة جداً على النُّقرة أو الظهر أو الفخذ وكثيراً ما يرافقها حمّى ودعث. تبدو المنطقة المصابة حمراء قاسية، سرعان ما تظهر على سطحها بثرات تنتح إلى الخارج من فوهات الأجربة الشعريّة، وتتطوّر لتصبح بشكل فوهة كبيرة بلون أصفر رماديّ قد تشفى ببطء بوساطة التحبّب مع إمكانيّة بقاء المنطقة بلون بنفسجيّ غامق لفترة طويلة من الزمن، وتترك بعد شفائها ندبة واضحة كثيفة (الشكل ٧).

يكون العلاج كما في الدمّل وبالحدّ الأعلى من الصادّات.



الشكل (٧) الجمرة الحميدة، دمامل متجمّعة وملتحمة بعضها مع بعض تنتح قيحاً من فتحات متعدّدة

٥- التينة الشائعة (تينة اللحية) sycosis vulgaris: (sycosis barbae)

خمج بالعنقوديات مزمن بثري يصيب الجريبات الشعرية لناحية اللحية كما يظهر على ناحية الشارب قرب الأنف، يتميز بحطاطات وبثرات التهابية مع ميل للنكس، تتطور إلى حمامى مع حس حرق وحكة، تنبثق خلال يوم أو يومين بثرة أو أكثر من الأشعار كرأس الدبوس، تنفجر بالاحتكاك تاركة بقعة حمامية تكون مسرحاً لمجموعة جديدة بثرية تسمح باستمرار الخمج وانتشاره سطحياً وعمقاً باتجاه الجراب الشعري مؤدية إلى ندبات ضمورية جرداء محاطة ببثرات وقشور. وفي الحالات الشديدة قد يحدث التهاب حواف أجفان هامشي والتهاب ملتحمة.

تميز التينة الشائعة من السعفة التي تصيب أسفل الفك السفلي والتي توجد فيها أغصان وأبواغ فطرية بالفحص المجهري، وكذلك تميز من العد الشائع، والتهاب الأجربة الشعرية الكاذب ذي الحطاطات الهامدة في مناطق انغراز الأشعار، ومن الحلأ البسيط ذي الحويصلات المميزة.

٦- القوباء السوداء (الإكثيمة) ecthyma:

خمج جلدي بالعقديّات أو العنقوديّات. يتميز بتسحجات وتقرحات ذات قشور ثخينة قد تنجم عن رضح أو قوباء مهملة ضمن ظروف خاصة (جنود، مشردون في مناطق حارة رطبة) أو عن انتشار جلاد ما. يخترق الخمج الجلد عميقاً مشكلاً قرحة عميقة ذات قشور. كثيراً ما يصيب ناحية الظنبوب أو ظهر القدم. يبدأ بحويصل بثري يتمزّق، ثم تعلوه قشرة ثخينة تخفي تحتها تقرحاً ذا قاعدة منسلخة raw وحواف مرتفعة (الشكل ٨). قد تشفى بعد عدة أسابيع تاركة ندبة، وقد تتطور لموات عند المدنفين مع اعتلال عقد لمفية أو لخمج غازٍ مع التهاب أوعية لمفاوية أو لالتهاب نسيج خلوي أو حمرة أو حتّى لتجرثم دم أو انسمام دم.



الشكل (٨) قوباء سوداء على الساق

٧- القوباء السّوداء المواتية أو الإكثيمة المواتية ecthyma gangrenosum:

قرحة تنجم عن الزائفات الزنجارية وهي تشبه القوباء السوداء بالعنقوديّات والعقديّات، وتصيب الأطراف السفلية في الأطفال أو الكهول المهملين أو السكريين. تكثر مشاهدتها في المناطق الاستوائية على الكاحل وظهر القدم، ولها مظهر مخروم "punched out" مع حطام و قيح ذي قشور صفر رمادية متّسخة، وحوافها صلبة جاسئة بنفسجية اللون، وقاعدتها حبيبومية تمتد عميقاً باتجاه الأدمة. وتتسع الآفات غير المعالجة خلال أسابيع لتبلغ ٢-٣سم (الشكل ٩)، تعالج بالصاد المناسب لأسابيع عديدة.



الشكل (٩) القوباء السوداء المواتية

٨- التهاب الهلل cellulitis:

التهاب مقيح يصيب النسيج الشحمي خاصةً، وينجم عن العقديّات المقيّحة أو العنقوديّات المذهّبة. وغالباً ما يأتي عقب جرح أو سعفة في القدم. تكثر إصابة الساق؛ إذ تظهر حمامى موضعة مع مضض ودعث وعرواءات وحمى. وتشتد الأعراض، وتنتشر مع ارتشاح وذمي في المنطقة، وتنخمص بالضغط. قد يصبح الجزء المركزي عقيدياً، وتنتشر خطوط التهاب الأوعية اللمفاوية في منطقة الإصابة إلى العقد اللمفية الناحيّة، أو يتبعها موات أو خراجات انتقالية، أو خمج دم وخيم. وتصيب هذه المضاعفات الأطفال أو المثبطين مناعياً (الشكل ١٠).

تعطى البنسيلينات المقاومة للبنسيليناز وريدياً، أو سيفالوسبورينات جيل أول. ويجرى الزرع والتحسس حين نقص الاستجابة.



الشكل (١٠) التهاب الهلل، الطرف السفلي منتبج، حمامي ومؤلم

٩- التهاب اللفافة الناخر necrotizing fascitis:

خمج حاد يصيب اللفافة fascia بعد جراحة أو رض ثاقب، وقد يحدث أولياً إذ يتطور احمرار سريع خلال ٢٤-٤٨ ساعة، يرافقه وذمة وبقع مركزية أو تلون أزرق مسود مع نفاطات مصلية دموية أو من دونها. وخدر المنطقة عرض مميز جداً. تتموت المنطقة المحمرة خلال ٤ -٥ أيام. وقد كشف العديد من العوامل الممرضة بالزرع، منها العقديّات الحالة للدم بيتا والكولونيات والمكورات المعوية والزائفات الزنجارية والعصوانيات. وتتضمن **العلامات المساعدة على تحديد عمق الانتشار:** وجود انخفاض بالضغط، وارتفاع الكريات البيض لأكثر من ١٥٤٠٠ وانخفاض صوديوم المصل لأقل من ١٣٥ ميلي مول/لتر. وتعدّ **العلامات التالية دليل إنذار سيئ:** نقص النزف ووجود المفرزات العاتمة ونقص المقاومة بإدخال الإصبع. يتضمن العلاج التنضير الباكر مع صاد مناسب وريدياً وعلاج داعم. يبلغ معدل الوفيات ٢٠٪ في أحسن الحالات، وتزداد النسبة بعد سن الخمسين، وعند المصابين بالسكري أو تصلّب الشرايين أو إذا تأخر التشخيص لأكثر من ٧ أيام، أو حين تكون الإصابة في الجذع أو أقرب إلى الجذع منها إلى الأطراف. ويصيب التهاب الصفاق عند الولدان جدار البطن عادة مع معدلات وفيات مرتفعة.

١٠- التهاب الأجربة الشعرية بالزائفات الزنجارية (التهاب الأجربة الشعرية بالماء الساخن (hot tub folliculitis):

يتميز التهاب الأجربة الشعرية بالماء الساخن بآفات جرابية حاكة بقعية حطاطية وحويصلية بثرية تحدث خلال ١-٤ أيام بعد الاستحمام بماء ساخن (جاكوزي، أحواض سباحة)، ويعزى السبب إلى ارتفاع حرارة الماء الساخن الذي تنزل مستويات الكلور فيه؛ مما يسمح بالغزو الجرثومي، وقد تساعده بدلات السباحة والغطس؛ إذ تصيب جوانب

الجذع والإبطين والأليتين (الشكل ١١). وقد يرافقه ألم أذن أو بلعوم، وحمى، وصداع، ودعث، وقد سجلت جائحات كبيرة لهذه الإصابة.

يتراجع الخمج خلال ٧-١٤ يوماً دون علاج ما، وقد يتطلب صاداً جهازياً في الحالات الحادة أو الشديدة. الوقاية مهمة بالحفاظ على باهاء الماء مناسباً عبر الكلورة والفلترة المناسبة، أو بإضافة البروم أو الأوزون.



الشكل (١١) التهاب الأجربة الشعرية بالماء الساخن

١١- الداحس المقيّح pyogenic paronychia:

يتميز بتورم نسجي التهابي حاد أو قيحي مزمن مؤلم ناجم عن تشكل خراجة صغيرة في طية الظفر، يؤدي الإزمان أو النكس إلى ظهور أثلام أفقية في قاعدة الظفر.

تنجم الحالة عن تآكل طيات الظفر التالي لترطيبه المستمر مهنياً (عمال مطاعم، أو ممرضات) يتبعه رض يؤدي إلى انفصال طية ما فوق الظفر عن صفيحته مما يسمح بغزوه بعوامل ممرضة، وهي عادة العنقوديّات المذهبة، والعقديّات المقيحة، والزائفات الزنجارية، والمتقلبات، واللاهوائيات، أو المبيضات البيض. وتتظاهر سريرياً بتشكل خراج صغير (عنقوديّات) (الشكل ١٢). أو حمامى مع تورم (عقديّات)، أو تورم مزمن (مبيضات بيض)، ولتأكيد وجود الخراج يضغط ضغطاً خفيفاً بالسبابة على الوجه الراحي لنهاية الإصبع المصاب، فيبدو تشكل ابيضاضي محدد.

يتضمن العلاج الوقاية من الرضوح والترطيب الدائم، أمّا في الحالات الحادة فيشق الخراج ويصرَف، وتعطى البنسيلينات نصف التركيبية أو السيفالوسبورينات واسعة الطيف، وقد يضطر إلى إجراء الزرع والتحسس وإعطاء ما يناسب.

تكشف المبيضات عادة في الحالات المزمنة، وتشفى ٥٠٪ من الحالات بعد معالجة الفطور موضعياً أو فموياً، وتصل



الشكل (١٢) الداحس المقيح: التهاب حول الظفر بوساطة العنقوديّات المذهبة. يشاهد خرّاج على ظهر الأصبع ابتدأ من جرح صغير في القشيرة

النسبة إلى ٨٠٪ حين إضافة الستيروئيدات المضادة للالتهاب.

١٢- الحمرة erysipelas:

خمج بالعقديّات بيتا الحالة للدم، يصيب النسيج الخلوي العلوي تحت الجلد والجهاز اللمفي الأدمي السطحي، تتميز باحمرار موضع حار، مع تورم له حواف صلبة مرتفعة مميزة. ويسبق بأعراض جهازية منذرة تتضمن العرواءات وارتفاع الحرارة والصداع والقياء والآلام المفصلية مع كثرة الكريات البيض على حساب عديدات النوى.

تختلف أشكال آفات الجلد من تبيغ عابر إلى التهاب شديد مع حويصلات وفقاعات. يبدأ الطفح بأي نقطة كبقعة حمامية تنتشر محيطياً. ويكون الجلد في المراحل الباكرة قرمزيّ اللون، حارّاً متورّماً يتميز بحواف مرتفعة محددة تبدو كجدار باللمس (الشكل ١٣).



الشكل (١٣) الحمرة: توجد حمامى حارّة ومؤلمة على الطرف السفلي حدودها واضحة

ويصحبها أحياناً حويصلات أو فقاعات ممتلئة مصلاً وقيحاً مؤدية إلى موات موضع.

تشيع الإصابة في الساقين، وفي الوجه حيث تبدأ على الخدين قرب الأنف أو أمام فص الأذن، وتنتشر إلى الأعلى باتجاه الفروة، ويقوم خط الشعر أحياناً بدور حاجز ضد الانتشار. تسيطر الوذمة والفقاعات في الساقين غالباً. وقد

تحدث بعض العقابيل مثل خمج الدم، أو التهاب الهلل العميق، أو التهاب اللفافة النخري.

تؤهب للحالة أذيات سابقة في الجلد مهملة أو مزمنة. إنّ تشخيص الخمج سهل، لكنه يلتبس أحياناً بالجلاد بالتماس، أو بوذمة عرقية عصبية، أو بحمى قرمزية، أو بذأب حمامي، أو بالتهاب غضروف ناكس.

ويحسن البنسيلين الجهازي الحالة العامة سريعاً خلال ٢٤-٤٨ ساعة، أما الآفات الجلدية فتحتاج إلى عدة أيام إضافية لتراجعها؛ لذا تستمر المعالجة ما لا يقل عن ١٠ أيام. ويفيد الإريثروميسين. وتطبّق موضعياً كمادات باردة وثلج. ويستطب إعطاء صادّ وريدي حين إصابة الساق بالفقاعات أو حين تقرحها وخاصة عند المدنفين.

١٣- الوذح erythrasma:

ينجم عن الجراثيم الوتدية الدقيقة corynebacterium minutissimum، وهي جراثيم عصوية إيجابية الغرام غير مشكلة للأبواغ، قد تحدث حبيبوماً جلدياً، أو خمج دم في مرضى عوز المناعة، كما تحدث انحلال البشرة المنقر، أو الفطار الشعري الابطي.

ويتميز الوذح ببقع حوافها محددة جافة بنية وسفية قليلاً في الثنيات (**الشكل١٤**) وخاصة الإبطين، وفي المنطقة التناسلية العجانية، وفي الأفوات (خاصة الفوت الرابع) وفي الشق الأليوي. وتكون الآفات لاعرضية عدا المغبن حيث تحدث حكة وحرقة. يؤهب لها السكري، والأمراض المدنفة.



الشكل (١٤) الوذح: بقع حمراء مسمرة واضحة الحدود تحت الإبط

ويعدّ الومضان الأرجواني الذي تظهره أشعة وود Wood والناجم عن وجود البورفرين في بقع الوذح علامة مشخصة، ويزول بمعالجة المنطقة. وتفيد الصادات موضعياً، والإريثروميسين جهازياً ٢٥٠ملغ ٤ مرات يومياً لأسبوع، أو محلول تولنافتات مرتين يومياً لـ ٢-٣ أسابيع، أو مكونازول موضعياً.

١٤- انحلال القرنين المنقر pitted keratolysis:

انحلال القرنين المنقر (الشكل ١٥) خمج جرثومي يصيب الجزء الحامل لثقل الجسم في الأخمصين، يبدو بحفر دائرية سطحية واضحة بقطر ١-٣ملم تتلاقى فيما بينها مشكّلة أخاديد لاعرضية كريهة الرائحة. ويشيع عند الذكور ذوي الأقدام المتعرقة خلال صيف حار رطب.

العامل الممرض مثار جدل، ويعد من الجراثيم الوتدية، والتشخيص السريري سهل، وتبدي النسجيات حفراً مملوءة بمكورات صغيرة وجراثيم خيطية.

يعالج بالصادات ومضادات الفطور موضعياً، وبنزويل بيروكسيد ٥٪، وسائل كلوريد الألمنيوم ١٠-٢٠٪ لتخفيف التعرق.



الشكل (١٥) انحلال القرنين المنقر

ثانياً- الأخماج الجلدية بالمتفطرات:

١- سلّ الجلد tuberculosis cutis:

يحدث سلّ الجلد بالمتفطرة السلّية البشريّة أو البقريّة وأحياناً بعصيّة كالميت وغيران BCG (سلالة مخفّفة معدّلة من المتفطرة البقريّة)، ويشمل أشكالاً سريرية عديدة، اعتمد

في تصنيفها على مصدر العصيّة السليّة:

أ- سلّ الجلد الناجم عن تلقيح من مصدر خارجي مباشر:

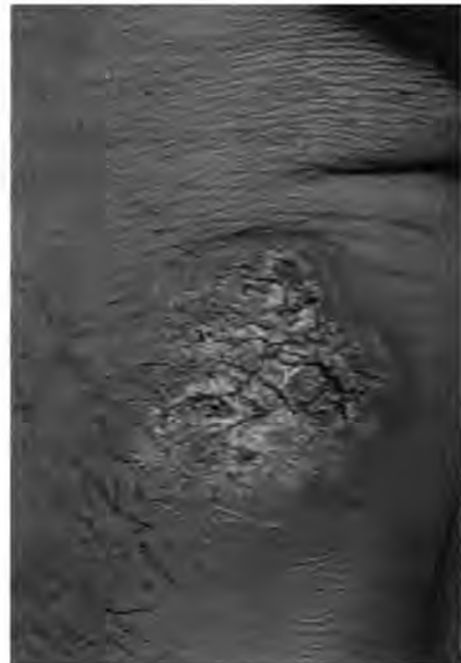
(١)- القرح السلّي tuberculous chancre: نادر المشاهدة، يحدث بعد التلقيح بالمتفطّرة السلّية (م. س) دون تعرّض سابق لها، غالباً ما يحدث عند الأطفال بعد أذيّة جلديّة أو أعمال كالختان أو الوشم.

تظهر بعد ٣ إلى ٦ أسابيع من التلقيح حطاطة بنّية متقرّحة، قاعدتها نزفيّة، ترافقها ضخامة العقد اللمفاوية في المنطقة، وتشفى معظم الحالات تلقائياً.

(٢)- سلّ الجلد الثؤلولي tuberculosis verrucosa cutis: هو نوع يحدث بعد التلقيح بالـ (م. س) عند مريض تعرّض سابقاً لهذه العصيّة، تتوضّع الآفة على جانب اليدين والأصابع أو على ظهرها. مصدر العصيّة خارجي، وقد سجّلت حالات عديدة حصلت العدوى فيها من قشع المريض (الشكل ١٦).

تبدو الآفة على شكل لويحة وحيدة مفرطة التقرّن، بطيئة النموّ محاطة بمنطقة التهابيّة، وقد تحدث آفات واسعة شبيهة بالورم. تتوضّع الآفة على جانب اليدين والأصابع أو على ظهرها عند البالغين الأوربيين، ولكنّها شائعة أكثر على الأطراف السفليّة عند الأطفال الآسيويين. إصابة العقد اللمفية فيها نادرة، كما أن عدد العصيّات في الآفة قليل.

تتطوّر الآفة ببطء، وقد تبقى ثابتة لعدة سنوات، وقد يحدث الشفاء تلقائياً.



الشكل (١٦) سلّ جلد ثؤلولي على ظهر اليد

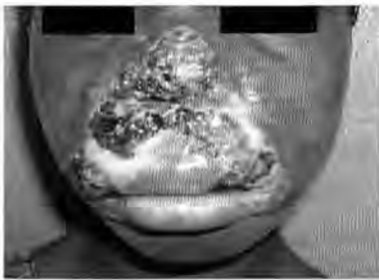
ب- سلّ الجلد بالتلقيح من مصدر داخلي:

(١)- خنزرة الجلد scrofuloderma: تصيب العقد اللمفية، ويحدث انتشار عصية السل إليها من مصدر داخلي، وكثيراً ما تصاب العقد اللمفاويّة القفويّة، ويكون مصدرها سلّ العظام أو سلّ المفاصل أو سلّ البربخ. الخنزرة أكثر شيوعاً لدى الأطفال. تتطوّر الآفات على شكل عقيدات حمر مزرقّة تحت الجلد تغطي منطقة الخمج، ثمّ تتجبن هذه العقيدات، وتنثقب مخلّفة قرحات وقنوات تصريف، ثم تحدث الندبات، وتكون شديدة مصحوبة بكتلة ليفيّة كبيرة (الشكل ١٧).



الشكل (١٧) خنزرة الجلد في منطقة الترقوة، يلاحظ خراج ينتح مادة قيحية ومتجبنة

(٢)- سلّ الفوهات tuberculosis cutis orificialis: وهو نادر، يصيب الأغشية المخاطيّة والجلد المحيط بها، وينتقل من سل رئوي أو معديّ معوي وأقلّ من ذلك من سلّ بوليّ تناسليّ. توجد العصيّات فيه بأعداد ضخمة، وقد يحدث الانتشار بالطريق اللمفاوي أو الدموي. يكون الفم الأكثر إصابة، وقد تصاب المنطقة الشرجيّة المهبليّة. وتبدو الآفة على شكل عقيدة حمراء مؤلمة متقرّحة. يبدو تفاعل السلّين عند أغلب المرضى إيجابيّاً، والإنذار سيّئ لتطوّر الإصابة الداخليّة (الشكل ١٨).



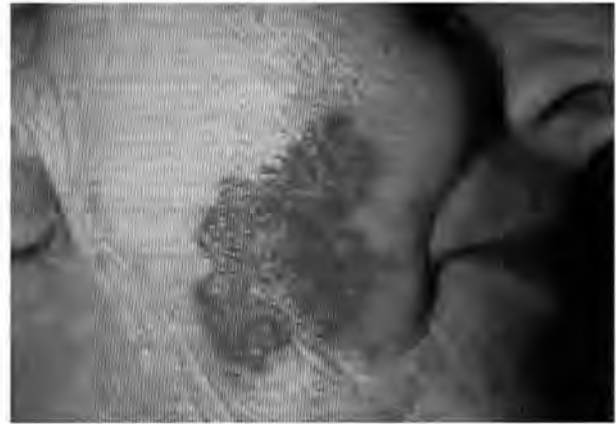
الشكل (١٨) سلّ الفوهات في مريض مصاب بسلّ رئويّ متقدّم

ج- السلّ من منشأ دموي:

(١)- السلّ الدخني الحاد acute miliary tuberculosis: نادر، ويبدو بشكل حطاطات وفقاعات وعقيدات متناثرة، تشاهد عند الأطفال غالباً، ويكون اختبار السلين سلبيّاً

(مناعة مثبطة) والعصيّات كثيفة في الآفة.

(٢)- الذأب الشائع lupus vulgaris: هو شكل مزمن، يعدّ أكثر أشكال سل الجلد مشاهدة، يحدث عند المرضى المعرّضين سابقاً للعصيّة، يتوضع غالباً على الرأس والوجه والعنق، وتكون نسبة الإناث إلى الذكور (٢-٣ إلى ١). يحدث الانتشار من سلّ رئوي أو من العقد اللمفيّة القفويّة، وكشف العصيّة في الآفات صعب. يبدأ بشكل لويحة غالباً ما تتوضّع على ناحية الأنف، ثم تنتشر تدريجيّاً، وتحوي درنات تبدي بالضغط البلوري لوناً شُبّه بلون جمد التفّاح. تنوّع الاندفاعات نموذجي: التقرّح وأشكال حطاطيّة وعقيديّة ودرنية. المعالجة الدوائية النظاميّة ضروريّة. والتطوّر نحو الخباثة وخاصة في الندبات شائع (سرطانة شائكة الخلايا غالباً) (الشكل ١٩).



الشكل (١٩) الذأب الشائع

(٣)- القرحة السلّية التقائليّة: يحدث بالانتشار الدموي من بؤرة خمجيّة، ويؤدي إلى تشكل خرّاج جلدي قد يتقرّح. وقد تعزل العصيّة السلّية منه.

د- طفوح سلّيّة أخرى:

هي تفاعلات أرجيّة متأخرة، تنشأ على الجلد نتيجة وجود مستضدّات جرثوميّة وتشكّل أضداد لها، تحوي الاندفاعات حبيبومات درنية نموذجيّة دون وجود العصيّات. يكون اختبار السلّين إيجابياً بشدة. يستجيب الطفح الجلدي للعلاج بمضادّات السلّ. وتشمل الطفوح السلية ما يلي:

(١)- الحزاز الخنزري lichen scrofulosorum: اندفاع نادر غير حاكّ، حطاطي مسطّح بلونورديّ إلى مصفرّ، يحدث على جلد الجذع في المرضى المصابين بسل العقد اللمفيّة والعظام، وقد يتطوّر إلى لويحات على مدى شهور، ثم تشفى تلقائياً ببطء، لكنّ المعالجة الخاصة تشفيها بسرعة.

(٢)- الطفح الحطاطي النخريّ papulonecrotic tuberculids: حطاطات متنخرة متناظرة تبدو على الأطراف، تتظاهر على شكل آفات متقرّحة ومزمنة قد تستمرّ لعدّة أشهر، وهي لاعرضيّة وتحدث عند الشباب البالغين عادة (الشكل ٢٠).



الشكل (٢٠) طفح حطاطي نخريّ

(٣)- الحمامى الجاسئة لبازان erythema induratum of Bazin: عقيدات حمر صلبة متناظرة على الأطراف السفليّة للنساء متوسطات الأعمار. تكون ثابتة أو معاودة. التقرّح شائع، وتترك ندبات عند الشفاء.

تشخيص سلّ الجلد:

يعتمد التشخيص على اختبار السلّين، ومن أشكاله اختبار مانتو Mantoux واختبار هيف Heaf، لمعرفة التعرّض للسل إمّا بالتلقيح وإما بالغزو. على أنه ارتكاس غير نوعي قد يحدث للمتفطّرات غير السلّية.

إظهار العصيّة المقاومة للحمض: تبقى هي الطريق الوحيدة لإثبات التشخيص بوساطة المجهر أو بالزرع (٨ أسابيع) أو بتلقيح الحيوان المخبري أو بوساطة PCR أو بالقياس المصلي للاستجابة المناعيّة الخلطيّة لمستضدّات المتفطّرات.

المعالجة:

تعتمد المعالجة الكيميائيّة النظاميّة للجمعيّة الصدريّة البريطانيّة وكذلك الجمعيّة الأمريكيّة باستخدام أربعة

أدوية: إيزونيازيد وريفامبيسين وبيرازيناميد والإيتامبوتول لمدة شهرين، ثم إيزونيازيد وريفامبيسين لمدة ٤ أشهر. تستخدم هذه المعالجة لجميع حالات سل الجلد، وتكون الاستجابة لهذه الأدوية بحدود ٩٥٪ من الحالات. وللجراحة شأن في استئصال الآفات الصغيرة للذأب الشائع والسل الثؤلولي. كما أنّ للجراحة التصنيعيّة شأناً في تدبير التشوّهات الحاصلة في الذأب الشائع والندبات.

٢- الجذام leprosy:

الجذام أو داء هانسن Hansen disease (**ويعرف بالبرص**) مرض قديم قدم التاريخ المدوّن، ويعدّ من الأمراض التي لم يعرف لها قديماً علاج نوعي.

ينجم عن المتفطّرة الجذاميّة التي تغزو الأعضاء الأكثر برودة في الجسم كالجلد والأعصاب المحيطيّة والجهاز التنفسي العلوي والغرفة الأماميّة للعين مؤدّية إلى جملة من الأعراض والعلامات السريريّة المرتبطة بهذه الأعضاء. قد يكون سير المرض سليماً نسبياً أو أنه يختلط بتفاعلات متواسطة مناعياً، فيصبح أكثر تعقيداً.

طرق العدوى: غير واضحة تماماً، ويعدّ شكل الجذام الجذمومي غزير العصيّات مُعدياً بشدّة (من المفرزات الأنفيّة كثيرة العصيّات ومن الآفات المتقرّحة كذلك)، وذلك على العكس من الجذام الدرني قليل العصيّات الّذي لا يعدّ معدياً.

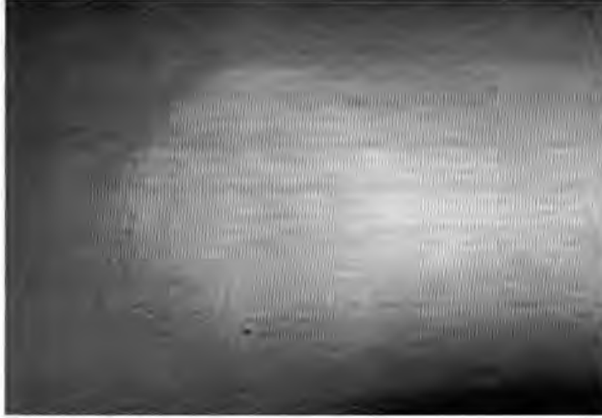
الليبرومين lepromin (الجذامين) يحتوي على أجزاء مستضدية من المتفطّرة الجذاميّة المقتولة بالحرارة.

اختبار ميتسودا Mitsuda: يجري باستخدام الليبرومين، وهو لا يستخدم للتّشخيص، بل لتصنيف مرضى الجذام، إذ يحقن الليبرومين في الأدمة، ويقرأ بعد ٣ إلى ٤ أسابيع، ويعدّ إيجابيّاً إذا حدث تفاعل التهابي عقيدي وكان قطر التفاعل أكثر من ٥ملم؛ وسلبيّاً إذا كان دون ٣ ملم. ويكون الاختبار إيجابيّاً في الجذام الدرنيّ حيث المناعة جيّدة؛ وسلبيّاً في الجذام الجذامي حيث تكون مناعة المريض ضعيفة.

التظاهرات السريريّة والمناعيّة:

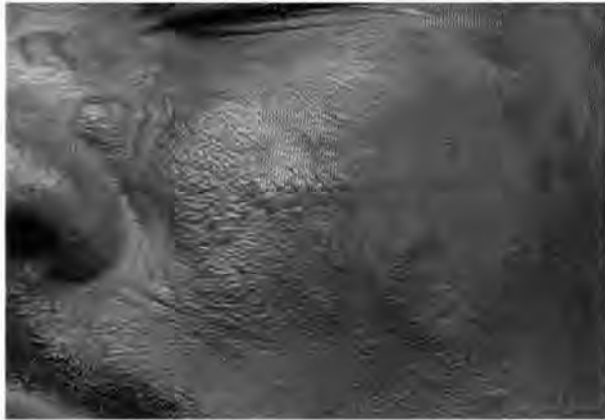
بالاعتماد على اختبار الليبرومين والموجودات السريريّة والتشريح المرضي للجلد المصاب: قسّم ريدلي - جوبلنغ الجذام إلى:

أ- الجذام الدرنيّ tuberculoid leprosy: تبدو الآفة بشكل بقعة حماميّة صريحة الحدود تميل إلى الشفاء مركزيّاً تاركة نقص تصبّغ وضموراً مركزيّاً، ثمّ تصبح مرتفعة أكثر وحماميّة مع ازدياد المناعة. وتكون الآفات وحيدة أو متعدّدة، وهي فاقدة للحسّ، ويلاحظ مع الوقت تضخّم العصب قرب الآفة (**الشكل ٢١**). يتميز الجذام الدرني بأنه غير معدٍ وبندرة وجود العصيات الجذامية وبإصابة الأعصاب وفقدان حسّ الألم والحرارة.



الشكل (٢١) بقعة وحيدة من الجذام الدرني

ب- الجذام الجذمومي lepromatous: لا تسبّب الآفات في الجذام الجذمومي إحساساً بالخدر، وتتصف بتعددها وانتشارها وتناظرها، وتكون غزيرة ومرتشحة ولمّاعة وحطاطية وبشكل لويحات حمامية مضطربة اللون وتأخذ أشكالاً عقيديّة (الشكل ٢٢).



الشكل (٢٢) جذام جذمومي

قد تتلاشى العقيدات لتحلّ مكانها ثخانة جلديّة منتشرة ذات بنية عجينيّة، ويسقط شعر الجسم والحواجب والرموش، وتتورّم فصوص الأذن، وتحدث السحنة الأسديّة بسبب ازدياد عمق خطوط الوجه الناجمة عن هذا الارتشاح المنتشر. وتغزو العصيّات مخاطيّة الأنف، وتسبّب احتقاناً فيه وانثقاب حاجزه الغضروفي وتشوّه سرجه.

الموجودات الأخرى: وذمة الأجفان والشفاه، وتورّم الأصابع. يحدث خدر اليدين والقدمين متأخّراً مع جذوع عصبيّة

متضخمة وتعطّل وظيفة النقل العصبي، ويعود هذا إلى الارتشاح الشديد بالعصيّات، لذلك تكون أذيّة الأعصاب متناظرة ومتأخرة.

ج- الجذام الحدّي borderline: إصابة متوسطة في معظم مرضى الجذام، والأعراض السريرية مشتركة بين الشكلين الدرني والجذمومي، تمليها الحال المناعية التي يكون عليها المريض، ويكون تفاعل الجذامين سلبياً؛ والمتفطرات الجذامية موجودة، ويعرف للجذام الحدي نمطان:

الجذام الحدّي الجذمومي borderline lepromatous leprosy، والجذام الحدّي الدرنيّ borderline tuberculous leprosy (الشكل ٢٣).



الشكل (٢٣) جذام حدي درني

د- الجذام غير المحدّد indeterminate leprosy: شكل من الجذام الباكر، يوجد في أطفال لم تحدّد مناعتهم بعد تجاه المرض. يتظاهر ببقعة حماميّة أو ناقصة الصباغ وناقصة الحس.

المضاعفات:

يشاهد **نوعان من التفاعلات** التي قد تحدث بعد بدء العلاج، وتكون شديدة:

١- التفاعل الجذامي نمط ١ lepra type 1: يصيب مرضى الجذام الحديّ الجذمومي؛ إذ تصبح الآفات الجلديّة ملتهبة وحسّاسة، وتظهر آفات جديدة، وقد تتظاهر بضخامة أعصاب مؤلمة أو التهاب أعصاب صامت يتطوّر ببطء لعسر وظيفيّ محيطيّ. وهي **تعالج** بالكورتيزون.

٢- التفاعل الجذامي نمط ٢ lepra type 2: وفيه الحمامى العقدة الجذاميّة تحدث عند نصف مرضى الجذام الحدّي والجذام الجذمومي في السنوات الأولى بعد العلاج، وتكون على شكل مجموعات من العقيدات الحماميّة الوسفيّة المؤلمة في الجلد والنسيج تحت الجلد. قد تتطوّر العقيدات في الحالات الشديدة إلى بثرات تتقرّح وتتندّب، وهي لا تقتصر على الطرفين السفليّين، بل قد تصيب أيّ مكان مثل السطوح الباسطة للذراعين والفخذين والوجه أحياناً. إنّها اضطراب جهازي يرافقه حمّى ووهن وأرق وارتفاع في البيض وفقر دم. يتم علاجها بالتاليدوميد thalidomide.

ظاهرة لوسيو Lucio: وتشاهد في أمريكا اللاتينيّة ولاسيما لدى المكسيكيّين. وعلى العكس من الحمامى العقدة لا علاقة لها بالعلاج. يحدث فيها لدى المرضى شكل سيّئ من الجذام المعمّم والمنتشر، تشاهد فيه الفقاعات الكبيرة الّتي تتقرّح وتتوضّع خاصة تحت الركبتين. تنجم عن احتشاء الأوعية السطحيّة؛ وتكون العصيّات موجودة في الخلايا البطانيّة للأوعية. وقد يؤدّي تأخّر التشخيص والخمج الثانوي إلى تجرثم الدم والوفاة.

التظاهرات الجذامية السريرية الأخرى:

(١)- عجز اليدين والقدمين: ينجم الضعف الحركي عن نقص تعصيب العضلات كما يؤدي نقص الإحساس إلى حدوث أذيّات كحروق وجروح متكرّرة تؤدّي إلى تقرّحات ضموريّة (كالداء الثاقب الجذامي) تعمل على تخريب الأنسجة وإحداث الندوب، ويعمل اشتراك الندوب والتقلّصات الناجمة عن الضعف العضلي على زيادة التشوّهات الحاصلة، ومفصل شاركو Charcot نوع من هذه التشوّهات.

(٢)- العين: قد تؤدّي إصابة الغرفة الأماميّة للعين- ولاسيما التهاب القزحيّة - وتقرّحات القرنيّة إلى العمى أحياناً. وقد تحدث شتور في الأجفان والتهاب الملتحمة الاحتقاني حول القرنية.

(٣)- الخصى: يترافق ضمور الخصى بضخامة الأثداء والعجز الجنسي، وقد يحدث التهاب بربخ ثنائي الجانب والعقم.

الآلية الإمراضيّة:

المتفطّرة الجذاميّة عصيّة مجبرة على العيش داخل الخليّة، وهي تتلوّن باللون الأحمر بملوّن تسيل- نلسون. تبقى حيّة من يوم واحد حتّى ٧ أيّام في المفرزات الجافّة. وهي غير متحركة وغير قادرة على إنتاج السموم؛ ولكنّها تمتلك القدرة على الدخول إلى الأعصاب، وهذا هو جوهر إمراضها. وهي غير قابلة للزرع على أوساط أو مزارع نسيجيّة عادية، لكنّها تنمو بشكل محدود في الوسادة الأخمصيّة للفأر.

العلاج:

هنالك مراكز مختصّة لعلاج الجذام بالأدوية المضادّة

للمتفطّرة والتي تشمل:

١- الدابسون.

٢- الريفامبيسين.

٣- الكلوفازيمين.

٤- الإيتيوناميد تطبق بحسب خطط معيّنة تختلف تبعاً للحالات.

٥- الصادّات الأحدث كالمينوسيكلين والكلاريترومیسين والأوفلوكساسين لها فعّاليّة قاتلة للمتفطّرات أقوى من فعالية الدابسون والكلوفازيمين، ولما كانت التأثيرات الجانبيّة للمينوسيكلين قليلة وله تأثير مضادّ للالتهاب؛ لذلك يفضّل على غيره في بعض الحالات.

الوقاية:

تتمّ الوقاية بفحص كلّ شخص على تماس مع المريض المصاب بالجذام ولاسيما أفراد عائلته وعلى مدى خمس سنوات بعد تشخيص الإصابة (وخاصة الأطفال منهم). يعطى الدابسون وقائياً، وهو لا يمنع الإصابة بالجذام الجذامي إلاّ أنّه يقلّل من انتشار الجذام الدرني. وللـ BCG شأن ولو أنه ضعيف في الوقاية من الجذام.

الأفات الجلدية الفيروسية المنشأ

عبد الرحمن القادري

أمراض الفيروسات:

الفيروسات **viruses** وحدات حية يراوح قدها ما بين ١٥ و٣٠٠ نانو متر، تتكاثر داخل الخلايا الحية للمضيف مستخدمة ريباسات ribosomes تلك الخلايا لإنتاج الجسيمات الفيروسية virions التي تقوم بنقل المجين genome إلى خلايا أخرى.

تتألف المكونات البنيوية لجزيء الفيروس من لب مركزي من الحمض النووي nucleoid ومن غطاء بروتيني واقٍ يسمى القفيصة capsid ومن غشاء خارجي بروتيني يوجد في بعض المجموعات الفيروسية.

تختلف الفيروسات باستعمارها وبالتالي خمجها لنمط خاص من الخلايا يُذكر على سبيل المثال أن فيروسات شلل الأطفال تخمج النورونات العصبية، والفيروسات الحليمومية الإنسانية تخمج الخلايا البشروية.

عزلت حتى الآن **زمرتان رئيستان من الفيروسات**، تتضمن **الزمرة الأولى** الفيروسات التي **تحتوي** على الحمض النووي **DNA**. وتحتوي الزمرة **الثانية** الحمض النووي **RNA**، علماً بأن الفيروس الواحد لا يحتوي سوى واحد فقط من الحمضين المذكورين.

من فيروسات الزمرة الأولى: الفيروسات الحلئية herpesvirus والفيروسات الجدرية poxvirus والفيروسات البابوفية papovavirus والفيروسات الغدية adenovirus.

ومن فيروسات الزمرة الثانية التي غالباً ما تتشارك فيها الإصابة الجلدية والإصابة المخاطانية: الفيروسات البيكورناوية والفيروسات الخلفية والفيروسات نظيرة المخاطية (الحصبة) .measles v وفيروسات طخائية togavirus وفيروسات الحصبة الألمانية .rubella v وفيروس كوكساكي .Coxsackie v 16A، والفيروس المعوي enterovirus .v (متلازمة يد - فم - قدم).

تحرض الإصابة بالخمج الفيروسي خلايا الجسم على تشكيل أضداد جوالة في الدم يمكن معايرتها، ويمكن الاستعانة بها في كشف هوية الفيروس وتحديد شدة الإصابة الفيروسية، كما اكتشف أن الخلايا الحيوانية المصابة بإحدى الفيروسات تشكل جسيمات بروتينية سكرية دقيقة ذوابة تدعى الإنترفيرونات interferons، وهي مواد قادرة على منع تكاثر الفيروسات ومقاومة الفيروسات نفسها أو أي نوع آخر من الفيروسات في الخلايا الحيوانية الأخرى.

أولاً- الفيروسات الحلئية (الهربسية):

عرف لفيروسات الحلأ (الهربس) herpesvirus ثمانية أنواع، هي: فيروس الهربس البسيط الأول والثاني HSV1.HSV2 وفيروس الحماق - المنطقة $VZVorHHv_3$ وفيروس إبشتاين بار $EBVorHHv_4$ والفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus $CCMorHH_5$ - والفيروسات الحلئية الإنسانية HHV6 - والفيروسات الحلئية الإنسانية HHV7 - والفيروس المرافق لغرن كابوزي.

١- الحلأ البسيط herpes simplex:

لفيروس الحلأ البسيط الذي يدعى أيضاً حلأ الحمى herpes febrilis نمطان مختلفان (نمط١ - ونمط٢) يميزان مخبرياً، يؤدي فيروس النمط الأول إلى أخماج فموية وأخماج جلدية في حين يؤدي فيروس النمط الثاني إلى أخماج تناسلية وأخماج تتوضع على النواحي الأليوية. لكن فيروس النمط الأول قد يسبب أخماجاً تناسلية كما قد يسبب فيروس النمط الثاني أخماجاً فموية من جراء التماس التناسلي الفموي الجنسي.

تحدث العدوى عن طريق التماس المباشر بالآفة أو بوساطة الرذاذ التنفسي وتماس مفرزات الاندفاعات والتقبيل والجماع والولادة.

وغالباً ما تحدث الإصابة الأولى بالحلأ البسيط في سن الطفولة وذلك بعد فترة حضانة تمتد من يومين إلى سبعة أيام. وإن أكثر من ٦٠٪ من المصابين بالفيروس يبقون حملة له.

يكمن الفيروس في العقد العصبية للجذور الخلفية وذلك بعد الإصابة الأولى، وتميل الآفة إلى النكس عدة مرات مكان الإصابة الأولى في بعض الأشخاص؛ مما دعا لتسمية هذا الخمج التالي الحلأ البسيط الناكس، أما سبب النكس فيرجح أن يتم بتنشيط الفيروس بآلية الزناد.

وأهم العوامل المؤدية إلى هذا التنشيط هي: التعرض لأشعة الشمس والحيض والرضح الفيزيائي والكرب النفسي، لذا يمكن قسمة أخماج الفيروس البسيط طورين، هما: الخمج الأولي، والخمج الثانوي أو الناكس.

أ- الخمج الأولي: قد تكون الإصابة بهذا الخمج لاعرضية، ولا يمكن كشفها إلا بارتفاع مشعر أضداد الغلوبولين المناعي

G، لكن المظهر السريري الوصفي للآفة يتميز بظهور مجموعة من الحويصلات، حجم الواحد منها بقدر حجم رأس الدبوس، تحتوي سائلاً وتتوضع على قاعدة حمامية مكان التلقيح الذي يكون وحيداً أو متعدداً والذي غالباً ما يتوضع على أماكن الوصل الجلدي المخاطي أو بالقرب منه، ويسبق هذه الاندفاعات حس وخز ونمل وألم، وضخامة العقد اللمفية المجاورة.

يستمر سير الآفة نحو أسبوع، تميل بعده إلى الشفاء من دون تندب إلا إذا طرأ عليها خمج ثانوي، وقد تتوضع الإصابة على أي مكان من الجلد وذلك بعد فترة حضانة تراوح بين ٢ و٦ أيام. فقد يتوضع الحلأ على الشفة (الشكل ١) وقد يتوضع على ذرى الأصابع محدثاً ما يعرف بالداحس الحلئي. (الشكل ٢) الذي كثيراً ما يشاهد في أفراد الهيئة الطبية



الشكل (١) حلأ بسيط على الشفة



الشكل (٢) الداحس الحلئي

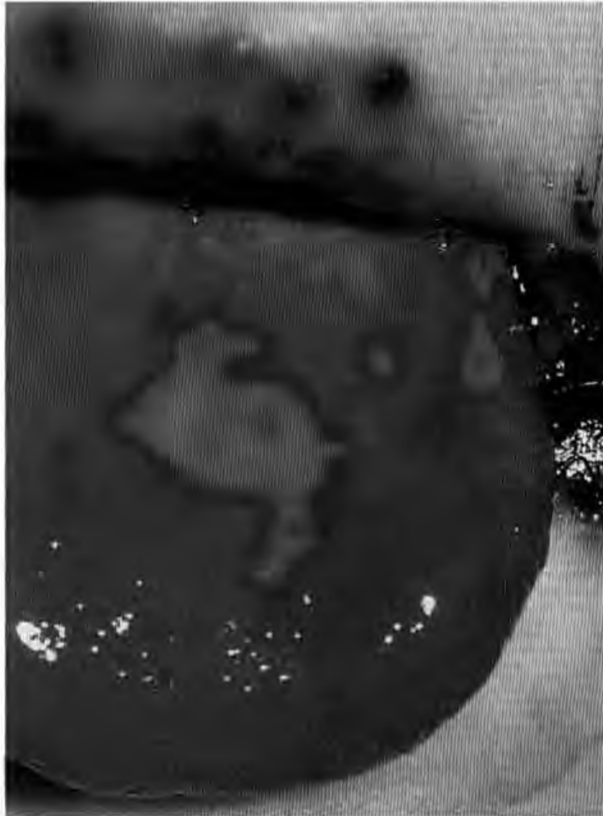
(أطباء وأطباء أسنان وممرضات) الذين هم على تماس مع المرضى.

وقد تصاب اللثة والفم بالفيروس مؤدية إلى التهاب اللثة والفم الحلئي (الشكل ٣) الذي يكثر ظهوره في الأطفال، وقد يحدث تفيرس الدم viremia الذي يؤدي إلى التهاب المعدة والأمعاء أو التهاب الدماغ أو إلى خلل الوظيفة الكبدية والكظرية محدثاً الكثير من الوفيات.

المكان المنتقى لتوضع الآفة في النساء هو عنق الرحم حيث تتجلى الإصابة بارتفاع الحرارة وعسر التبول والثر الأبيض والألم التناسلي وضخامة العقد الإربية، وقد تتوضع الإصابة على الأشفار والفرج والبظر.

يعدّ الحلأ الذي يصيب الأعضاء التناسلية عامل خطر لنقل فيروس عوز المناعة المكتسب (الإيدز)، (الشكل ٤) وثبت حديثاً أن العامل المسبب للآفات ما قبل السرطانية أو السرطانية في عنق الرحم هو فيروس الحلأ البسيط نموذج II، كما وجد أن ٨٣٪ من المصابات بسرطانة عنق الرحم يحملن أضداد هذا الفيروس.

أما في الذكور فإن المناطق الشائعة للإصابة بالحلأ في المنطقة التناسلية هي الحشفة والقلفة وجسم القضيب.

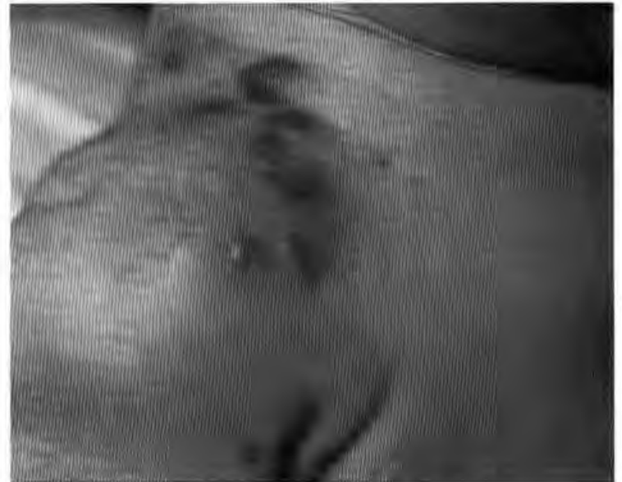


الشكل (٣) التهاب الفم الحلئي



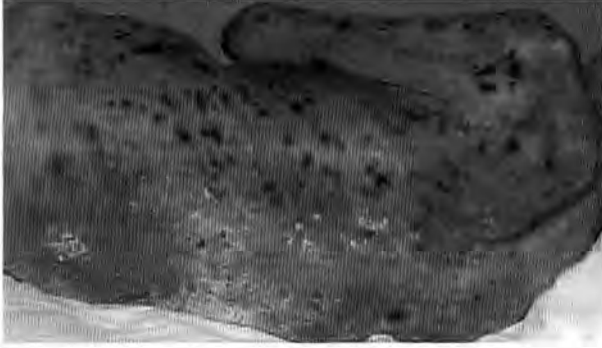
الشكل (٤) حلأ بسيط في مصاب بالإيدز

قد تؤدي إصابة الجنين داخل الرحم بفيروس الحلأ إلى تشوهه، وقد يصاب بصغر الرأس أو التهاب الدماغ، وتقل هذه التشوهات إذا أصيب الجنين بعد تكون أعضائه. أما الوليد فإن العامل المسبب للحلأ فيه هو فيروس الحلأ II، وتراوح التظاهرات السريرية فيه بين الإصابة الجلدية الوصفية (الشكل ٥) والإصابة الشديدة المنتشرة مع التهاب الدماغ، وفيروس الحلأ البسيط هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب الدماغ.



الشكل (٥) حلأ بسيط في حديث الولادة

ولا تقتصر الإصابة الشديدة المنتشرة على الولدان والخدج، وإنما قد تصيب الرُّضَّع والأشخاص سيئي التغذية والمصابين بداء هودجكن والأمراض المشابهة له (الشكل ٦) والأشخاص الذين توضعت إصابتهم بفيروس الحلأ على آفة جلدية سابقة كالحروق الشديدة والأكزيما التأتبية.



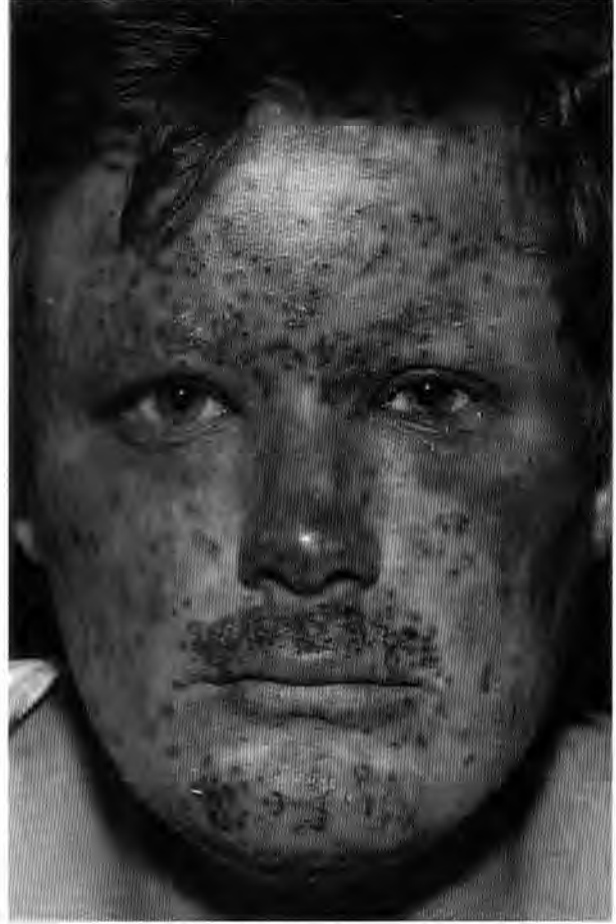
الشكل (٦) حلأ بسيط منتشر عند مضعف المناعة

يصاب ٥٠٪ من الولدان بالحلأ حين مرورهم في القناة التناسلية المصابة به، لذلك يجب التفكير في هذه الحالات بإنهاء الولادة بالعملية القيصرية لوقاية الوليد من الإصابة بالتهاب الدماغ أو الحلأ المنتشر.

كما يصيب الحلأ البسيط العين مسبباً التهاب القرنية أو التهاب القرنية والملتحمة، وقد يؤدي التهاب القرنية إلى تشكيل قرحة قرنية تترك ندبة بعد شفائها تعوق الرؤية.

الأكزيما الحلئية الشكل (اندفاعات كابوزي الحماقية الشكل): حين يتعرض المصابون بالأكزيما التأتبية - ولاسيما الأطفال منهم - للإصابة بالحلأ البسيط؛ فإن الخمج بهذا الفيروس يحدث في النواحي المصابة بالتبدلات الأكزيمائية، وتتميز هذه الأكزيما الحلئية الشكل (الشكل ٧) بأعراض عامة (الصداع وارتفاع الحرارة والتعب) مع ظهور اندفاعات حويصلية مسررة، قد يبلغ حجم الواحدة منها حجم حبة العدس. وقد تتضاعف هذه الأكزيما بذات الرئة والقصبات أو بأعراض دماغية.

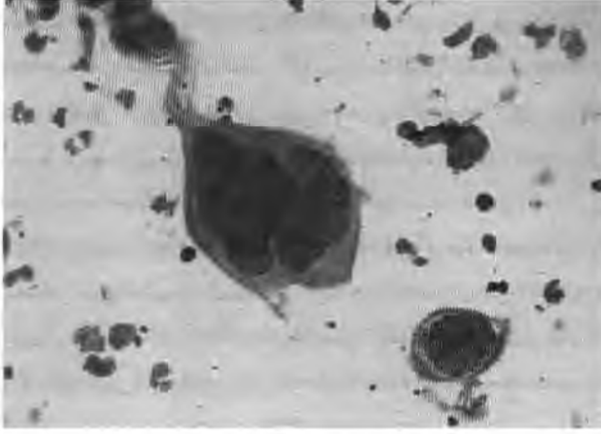
ب- الخمج البسيط الناكس: يعدّ الميل إلى تكرار الإصابة بالحلأ من أهم الصفات المميزة له، ولاسيما إذا كانت الحالة المناعية مضعفة؛ إذ تتشكل في العضوية أضداد بعد الإصابة الأولى بهذا الفيروس، لكنها غير كافية لمنع النكس، الذي يتم من خلال الرضوح والتعرض للشمس والتغيرات الجهازية (كالطمث أو التعب أو الحمى)، فبعد فترة الحضانة التي تراوح بين ٢ و٥ أيام تبدأ الإصابة بشعور حس وخز ونمل وألم، يتلو ذلك ظهور حويصلات مسررة إما بشكل إفرادي



الشكل (٧) أكزيما حلئية

وإما على شكل مجموعات، وعلى العكس من الخمج الأولي فإن الأعراض الجهازية واعتلال العقد اللمفية نادرة إذا لم يحدث خمج ثانوي. وتعدّ الناحية حول الفم ولاسيما الشفاه من أكثر النواحي إصابةً بالحلأ البسيط الناكس كما تشاهد الصورة السريرية للحلأ البسيط الناكس في أي مكان من أمكنة الجسم ولاسيما على الأعضاء التناسلية في كلٍّ من الرجل والمرأة. وتعاني كثير من النساء من الحلأ الطمثي قبل الطمث أو في أثنائه كما يعاني الكثيرون من حلأ الحمى خلال سير الأمراض الحموية (كذات الرئة والنزلة الوافدة والحمى القرمزية). وقد تحدث في العديد من المصابين بالحلأ البسيط الراجع حمامى عديدة الأشكال بعد ٥-١٤ يوماً من الإصابة بالخمج الحلئي (وخاصة الحلأ البسيط الشفوي).

التشخيص: صورة المرض السريرية نموذجية بالاعتماد على السمات السريرية الدامغة (ألم وحواف حويصلية فعالة ومحيط ناتئ مدبب)، ويمكن الاستعانة باختبار تزانك Tzanck (الشكل ٨) الذي يجرى على لطاخة مأخوذة من



الشكل (٨) لطاخة تزانك الايجابية

قاعدة الحويصلات وملونة بملون غيمزا. حيث تظهر خلايا عرطلة كثيرة النوى وخلايا بالونية منحلة الأشواك في المحضر إذا ما كانت الإصابة حلأً بسيطاً. كما يمكن إظهار الفيروس بالمجهر الإلكتروني، ويستعان بالتألق المناعي المباشر في إظهار التشخيص.

الوقاية: تجنب تماس آفات الحلأ المفتوحة ومنع التقبيل والاستعانة بالعازل المطاطي.

المعالجة: لا يوجد حتى الوقت الحاضر لقاح واقٍ من الحلأ البسيط، أما المعالجة الجهازية فتكون بـ valacyclovir الذي يعطى بمقدار غرام واحد مرتين يومياً لمدة عشرة أيام؛ وفي الإصابات الناكسة ٥٠٠ملغ مرتين يومياً مدة ٣ أيام، أو famciclovir ويعطى في الآفات الناكسة ١٢٥ملغ مرتين في اليوم مدة خمسة أيام. أوacyclovir الذي يعطى بمقدار ٤٠٠ملغ كل أربع ساعات في الإصابة الأولية لمدة عشرة أيام. وإن مقاومة دواء واحد من الأدوية السابقة قد يترافق ومقاومة الأدوية الثلاثة.

أما **للوقاية** من نكس المرض أو الإصابة بالحلأ الناكس فتعطى الأدوية المذكورة أعلاه يومياً وبمقادير تبلغ نصف المقادير التي تعطى في المعالجة.

المعالجة الموضعية: تستعمل المطهرات والمراهم المضادة للفيروس مثل acyclovir، ويتقى الحلأ الشفوي من الشمس بكريم غير شفاف مثل أكسيد الزنك. وقد تفيد المعالجة بالإيميكيمود في مداواة الآفة.

٢- الحماق والحلأ النطاقي:

أ- الحماق varicella:

خمج أولي بفيروس الحماق - المنطقة، لذا يعدّ التظاهرة الأولى للإصابة بفيروس الحماق - المنطقة في شخص ليس لديه أضداد تجاهها. أما الحلأ النطاقي فينجم إما عن عدوى

حديثة بالفيروس المذكور وإما بسبب تفعيل فيروساته الهاجعة في الجذر الخلفي الحسي لخلايا العقدة العصبية لدى نقص المناعة الجزئي التي أحدثها الخمج الأولي، وإن الشكل البنيوي للفيروسات المستحصلة من آفات الحماق يتطابق والشكل البنيوي لفيروسات الحلأ النطاقي.

الإمراض: تتم العدوى بالتماس المباشر أو عن طريق الرذاذ الصادر عن الطريق التنفسي. وتحدث العدوى من المخموج قبل أربعة أيام على الأقل من ظهور الاندفاعات حتى بعد ٥ أيام من ظهورها. وهو مرض الأطفال عموماً، لكنه قد يصيب البالغين إذا لم يصابوا به في صغرهم.

الموجودات السريرية: بعد فترة حضانة تبلغ وسطياً ١٤ يوماً ترتفع الحرارة يرافقها صداع ودعث، ثم تظهر الأعراض، وتكون شديدة كلما تقدم عمر المصاب، وتتجلى ببقع حمامية، تتطور إلى حطاطات صغيرة، ثم تتحول إلى حويصلات، يراوح قد الواحد منها بين ١ و٣ ملم، وذلك خلال ساعات قليلة (الشكل ٩)، تتوضع الاندفاعات على كامل الجسم ماعدا اليدين والقدمين، كما تصاب أغشية الفم المخاطية والمخاطية التناسلية، كما تصاب الملتحمة في بعض الحالات. تستمر الاندفاعات عدة أيام، ثم يتعكر محتوى الحويصلات، وتتحول إلى جلبات، تتساقط بعد نحو أسبوعين (الشكلان ١٠ و١١).

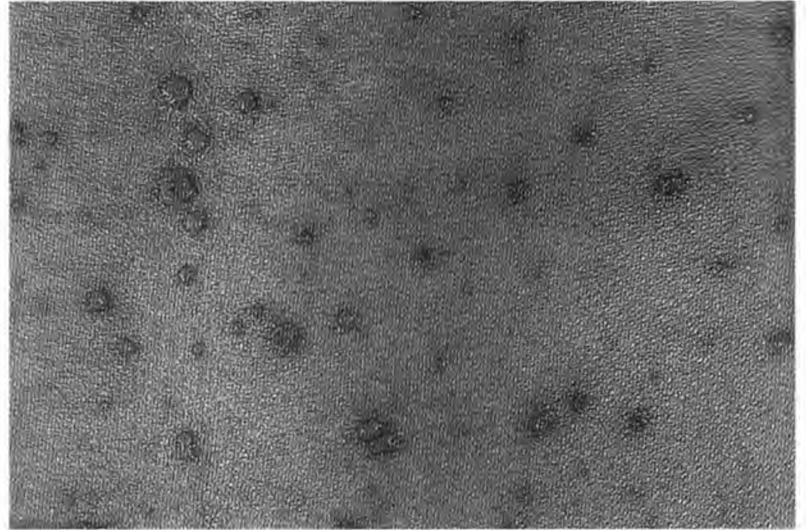
وإذا ما أصاب هذا المرض شخصاً مضعفاً مناعياً؛ فإن أعراضه وسيره يكونان أشد، وقد يؤدي إلى الوفاة.

التشخيص: يشخص المرض سريرياً بسهولة، ويمكن إجراء لطاخة تمكن من رؤية الخلايا العرطلة عديدة النوى، ويؤكد التشخيص بالتألق المناعي المباشر أو بالمجهر الإلكتروني.

المضاعفات: قد تحدث المضاعفات التالية: خمج الاندفاعات الثانوي والتهاب دماغ وذات الرئة والتجفاف والتهاب كبد والفرفرية بنقص الصفيحات، وقد يصاب المريض بمتلازمة ري Reye (التهاب الكبد واعتلال الدماغ الحاد) إذا ما استخدم الأسبرين في المعالجة؛ لذا يعدّ الأسبرين مضاد استطباب مطلقاً في معالجة الحماق، كما تؤدي إصابة محصول الحمل خلال الأسابيع العشرين الأولى



الشكل (١٠) حماق على الظهر



الشكل (٩) مراحل مختلفة للاندفاعات



الشكل (١١) حماق على الوجه

من الحمل إلى التشوهات الجنينية (متلازمة الحماق الولادي).

لقاح الحماق: ينصح بإعطاء جرعة مفردة من لقاح الحماق للمصابين بعمر سنة إلى سنتين وإعطاء جرعتين للمصابين بعمر ٥ سنوات أو أكثر بفاصل ٤-٨ أسابيع.

الوقاية: صعبة بسبب السراية الشديدة، لكن يجب تلقيح الأطفال ومضعفي المناعة - قبل التثبيط المناعي الذي يحدث لديهم حين الشروع بإعطائهم المعالجات الكيميائية - بلقاح جدري الماء.

المعالجة: المعالجة عرضية، وتتكون من مطهرات خارجية وخافضات حرارة عدا الأسبرين، وأدوية مضادة للتحسس داخلياً، أما الأدوية الأخرى المضادة للفيروسات؛ فتشمل إعطاء acyclovir، وذلك بمقدار ١٥ملغ/كغ كل ٨ ساعات مدة ٧ أيام، وإن إعطاء هذه الأدوية للكبار والمصابين بنقص المناعة ينقص من زمن الشفاء وشدة الأعراض.

ب- الحلأ النطاقي herpes zoster:

يسمى أيضاً داء المنطقة zona والحزام الناري shingles.

الحلأ النطاقي هو الإصابة الثانية أو إعادة تفعيل الفيروسات الحلئية الحماقية النطاقية الهاجعة والمتوضعة في الجذر الخلفي الحسي لخلايا العقدة العصبية.

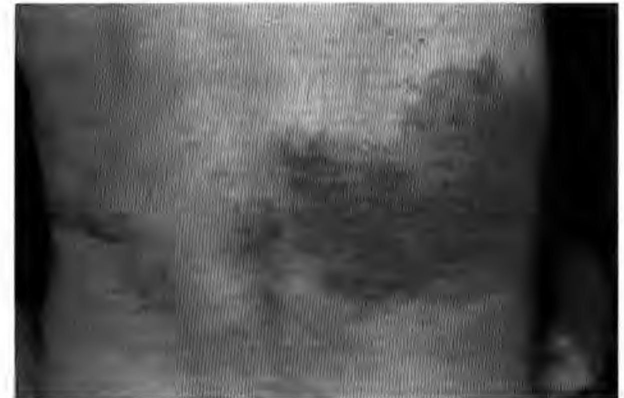
أسباب تفعيل الفيروس غير معروفة، ولكن قد يكون للتثبيط المناعي وللعمر شأن في ذلك، علماً أن الإصابة بهذا المرض تزداد نسبتها مع تقدم عمر الإنسان.

التظاهرات السريرية: يتظاهر الحلأ النطاقي بمجموعات من الحويصلات التي تتوضع على سطح حمامي، وتكون وحيدة الجانب (منطقي)، وتمتد على مسير التوزع العصبي للأعصاب القحفية أو الشوكية (الشكل ١٢).

وغالباً ما يسبق الطفح الجلدي بيوم أو حتى أربعة أيام بوادر من التوعك والتعب والآلام العصبية في الناحية الموافقة للعصب، والتي كثيراً ما تشخص خطأً بذات الجنب أو احتشاء العضلة القلبية أو التهاب الزائدة أو التهاب المرارة. وقد تكون اندفاعات الطفح معزولة بعضها عن بعض أو متصلة لتغطي كامل القطاع، وقد تصبح نزفية أو نخرية أو فقاعية. أما الألم المرافق لها؛ فيتناسب وامتداد الاندفاعات، كما ويكون الألم مفرطاً في كبار السن. تتعلق المدة الكلية للاندفاعات بثلاثة عوامل، هي: عمر المريض، وشدة الطفح، ووجود التثبيط المناعي، فتراوح مدة شفاء الشباب بين أسبوعين وثلاثة أسابيع في حين يتطلب الشفاء في كبار السن نحواً من ستة أسابيع، إضافة إلى التندب الذي قد تخلفه الاندفاعات، ويكون أكثر شيوعاً في كبار السن ومثبطي المناعة، كما أن المرض يتطور في مثبطي المناعة (هودجكن وابيضاض الدم والإيدز والذين أجري لهم زرع أعضاء والمعالجين كيميائياً) أكثر من نظرائهم في العمر نفسه.

توضعات خاصة للحلأ النطاقي:

(١)- **الحلأ النطاقي المنتشر disseminated:** (الشكل ١٣) أكثر ما يحدث في الكبار والمضعفين ولاسيما في مرضى





الشكل (١٢) حلأ نطاقي



الشكل (١٣) الحلأ النطاقي المنتشر



الشكل (١٤) الحلأ النطاقي العيني

الخباثة الشبكية اللمفية أو المصابين بالإيدز؛ إذ يتعمم الطفح على كامل الجسم، كما قد يحدث انتشار حشوي إلى الرئتين والجملة العصبية المركزية.

(٢)- الحلأ النطاقي العيني: (الشكل ١٤) تتوضع الآفة فيه على مسار الفرع الأول للعصب مثلث التوائم، وتظهر الاندفاعات على النصف العلوي من الجبهة والجزء المجاور من الفروة والعين. أما الاندفاعات التي تتوضع على جانب الأنف أو جذره (علامة Hutchinson) - وهي ناجمة عن إصابة العصب الهدبي- فترافقها اختلاطات عينية خطرة، تتظاهر بالتهاب القرنية الخلالي أو التهاب القزحية أو التهاب ظاهر الصلبة أو زرق أو التهاب العصب البصري أو التهاب الدماغ أو الفالج الشقي أو نخر الشبكية.

(٣)- الحلأ النطاقي الأذني: ينجم عن إصابة العصبين الوجهي والسمعي، **ويتجلى بمتلازمة رامسي هانت** التي يبدو أن سببها إصابة العقدة الرقبية، وأعراض هذه المتلازمة هي اندفاعات حويصلية على الأذن الخارجية أو غشاء الطبل، يرافقها شلل وجهي في الجانب نفسه الذي تظهر فيه الإصابة، أو ترافقها - إضافةً إلى الشلل - اضطرابات سمعية تتضمن الطنين والصمم والدوار.

(٤)- الحلأ النطاقي العجزي: تصاب فيه الأعصاب العجزية **S5-S4-S3** مؤدية إلى حدوث المثانة العصبية وتردد التبول أو احتباس البول التام.

المضاعفات: تحدث المضاعفات الجدية بعد أسابيع أو أشهر (وسطياً ٦ أسابيع) ضمن إصابة الفرع الأول للعصب مثلث التوائم؛ ذلك أن الفيروس يتقدم على طول الفرع ضمن القحف ليصل إلى الجملة العصبية المركزية، ويصيب شرايين الدماغ، وتتظاهر الإصابة بصداع وفالج شقي. وقد يحدث شلل الأعصاب المحيطية أو التهاب الدماغ أو التهاب النخاع أو متلازمة الخزل الشقي في الجهة المقابلة.

الآلام العصبية عقب المرض:

- الألم أكثر مراضة، ويدوم أكثر من ٣٠ يوماً بعد الاندفاع.
- تتزايد نسبة انتشار الألم ودوامه مع تقدم العمر.
- قد يبقى الألم محصوراً في القطاع الجلدي شهوراً أو سنوات بعد غياب الاندفاعات.

التشخيص: غالباً ما يكون المظهر السريري كافياً للتشخيص كما يمكن الاستعانة بكل من لطاخة تزانك والومضان المناعي المباشر. أما اختبار تفاعل سلسلة البوليمراز polymerase chain reaction (**PCR**) فيكون إيجابياً بنسبة ٩٧٪، وقد تلتبس الأعراض المتقدمة للحلأ النطاقي وآلام خناق الصدر والقرحة العفجية والقولنج الصفراوي أو الكلوي وألم الجنب.

اللقاحات: تم تطوير عدة لقاحات، لكن أحدثها لقاح Zostavax الذي يستخدم للوقاية من الحلأ النطاقي، ويعطى للرجال والنساء بعد عمر الستين بجرعة وحيدة تحت الجلد.

المعالجة: تقوم على الراحة وتطبيق الحرارة الموضعية مثل وسائد التسخين الكهربائي- وزجاجات الماء الساخن على مكان الإصابة كما تطبق موضعياً علاجات مجففة مثل برمنغات البوتاسيوم بشكل ضمادات رطبة وبعض المركَبات التي تحتوي مخدراً موضعياً - ومضادات الفيروس مثل أسيكلوفير، أما داخلياً فتقوم المعالجة على إعطاء المسكنات ومضادات الفيروسات الفموية مثل فامسيكلوفير famciclovir أو فالاسيكلوفير valacyclovir أو acyclovir، ولاسيما لمثبطي المناعة. كما يفيد الغابابانتين gabapentin الذي يعطى بمقدار ٣٠٠ ملغ في اليوم مع احتمال زيادة جرعته فيما بعد، ويمكن إشراكه ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.

٣- فيروس إبشتاين - بار E.B.VOr HHv4:

ينحاز فيروس إبشتاين بار - الذي هو أحد الفيروسات الحلئية - إلى اللمفيات البائية وبعض الخلايا الظهارية، ويؤدي إلى لمفومات وإلى الطلوان المشعر، وقد يكون واحداً

من الفيروسات المسببة لمتلازمة جياتوني كروستي Gianotti - Crosti syndrome.

٤- داء الاشتمال الفيروسي المضخم للخلايا HH5 (CID) cytomegalic inclusion disease:

يوجد داء الاشتمال بالفيروس المضخم للخلايا في حديثي الولادة ويكون في ٩٠٪ منهم من دون أعراض، وهو يتصف بضخامة الكبد والطحال واليرقان والتكلسات الدماغية والتهاب الشبكية والمشيمية وصغر الدماغ والتخلف العقلي.

أما تظاهراته الجلدية فتنجم عن نقص الصفيحات الدموية متجلية بحبر وفرفريات وكدمات، ومن النادر جداً حدوث طفح حويصلي معمم. وقد تصيب الآفة الغدد اللعابية فقط (لذا تعرف الآفة بداء فيروس الغدد اللعابية)، أما إصابة البالغين أسوياء المناعة بالخمج الأولي للفيروس المضخم للخلايا فتتظاهر بشكل طفح شروي أو حصبوي أو حمامي. ويحدث الخمج في البالغين عن طريق الأطفال المخموجين أو بالانتقال الجنسي أو عن طريق نقل الدم المخموج. واستخدام الأمبسيلين والأموكسيسلين للمصابين بالخمج الحاد بالفيروس مضخم الخلايا يؤدي إلى طفح حصبوي الشكل يشابه الطفح الذي يحدث في خمج إبشتاين - بار الحاد. والخمج بالفيروس مضخم الخلايا شائع في المصابين بالإيدز، ويؤدي وعلى نحو متواتر إلى التهاب الشبكية والتهاب القولون والتهاب القنوات الصفراوية والتهاب الدماغ واعتلال جذور الأعصاب والتهاب الكظر.

وقد ثبت شأن هذا الفيروس في التقرحات حول الشرج والتقرحات الفموية فقط. إذ إنه يوجد في التقرحات حول الشرج المؤلمة جداً متوضعاً في الأعصاب الموجودة في تلك التقرحات.

التشخيص: يمكن كشف أضداد الفيروس المضخم للخلايا (CMV) بالتألق المناعي، ويصعب تمييزه من فيروس الحلأ البسيط وفيروس الحماق الفيروسي المنطقي.

المعالجة: لا توجد معالجة مفيدة.

٥- خمج الفيروسات الحلئية الإنسانية ٦-٧:

خمج الفيروسات human herpesvirus 6 and 7 infection أو الوردية الطفلية roseola infantum أو الطفح الفجائي exanthema subitum أو الداء السادس: هو طفح فجائي يظهر في الأطفال مترافقاً وخمج الفيروسات الإنسانية ٦-٧ الأولي.

تبدأ الآفة في الرضع بعد فترة حضانة ٣-٧ أيام بارتفاع حرارة مفاجئ يراوح بين ٣٨,٥° و٤٠,٥° ترافقه اختلاجات وضخامة عقد بلغمية، ثم تنخفض الحرارة بسرعة في اليوم الرابع وعلى نحو مفاجئ، ويرافق انخفاض الحرارة ظهور حمامى حصبوية الشكل بلون زهري وردي. ويصيب الطفح الحمامي الجذع والرقبة أولاً ثم الأطراف عافاً عن الأغشية المخاطية التي تبقى سليمة.

تزول الحمامى تماماً خلال يوم إلى يومين.

يعتقد أن هذه الآفة تنجم عن الفيروسات الإنسانية نمط ٦-٧ (الشكل ١٥)، أما العدوى به فتتم عن طريق المفرزات البلعومية الأنفية، وتقع الذروة العليا لإصابة الأطفال في الشهر الثاني من العمر.

الإنذار: جيد، والمناعة دائمة عقب الشفاء من المرض.

المعالجة: عرضية.



الشكل (١٥) الطفح الفجائي

٦- فيروس الحلأ البشري الثامن human herpesvirus 8:

يوجد فيروس الحلأ البشري الثامن فعلياً في جميع المرضى المصابين بغرن كابوزي بما فيهم المصابون بالإيدز كما يوجد في اللعاب وفي خلايا الدم الجوالة وفي السائل المنوي في المرضى المخموجين. ويوجد في الشركاء متغايري الجنس من المصابين بهذا الفيروس نسب عالية مصلية لفيروس الحلأ البشري الثامن؛ مما يشير إلى أن هذه المظاهر الوبائية تدعم بقوة طريق الانتقال الجنسي كأحد الآليات المهمة في

انتقال هذا المرض، لكن وجود عدد مهم من أخماج الفيروس الحلئي البشري الثامن في الأطفال قبل البلوغ يشير إلى وجود طرق غير جنسية أيضاً لانتقال هذا المرض. كما ينتقل الفيروس على نحو ضعيف بطريق الدم (الإيدز والذين يتعاطون أدوية مخدرة عن طريق الدم).

ثانياً- متلازمة جيانوتي كروستي Gianotti-Crosti syndrome:

وتسمى كذلك التهاب جلد الأطراف الحطاطي الطفلي والمتلازمة الحطاطية الحويصلية طرفية التوضع.

تتصف متلازمة جيانوتي كروستي الخمجية - التي تصيب الأطفال بعمر ٢-٦ سنوات، وتندر إصابة البالغين بها- بطفح حطاطي حويصلي، قطر الحطاطة الوسطي ١-١٠ملم؛ وبظهورها الفجائي وسيرها المحدد واللاعرضي. تتوضع هذه الحطاطات بشكل متناظر على كلٍ من الوجه والأليتين والأطراف عافةً عن الأغشية المخاطية (الشكل ١٦)، وتتضخم العقد البلغمية ولاسيما الأربية والإبطية ضخامة معتدلة مدة شهرين إلى ثلاثة أشهر، وتكون ضخامة الطحال إن وجدت خفيفة، ونادراً ما تستمر طويلاً، أما الكبد فيضخم ويبقى متضخماً لكنه غير ممض.

السببيات: ترافق هذه المتلازمة خمجاً فيروسياً في الجسم كالتهاب الكبد بحمة التهاب الكبد-ب- (المستضد الأسترالي)، ويكون هذا الالتهاب من نمط الالتهاب الكبدي الحاد اللايرقاني، لكن اليرقان قد يبدأ بالظهور بعد عشرة أيام من بدء الطفح الجلدي الذي يبدأ مع الالتهاب أو بعده بأسبوع حتى أسبوعين.

يبدي الفحص الدموي: ارتفاع عيار SGPT - SGOT والألدولاز والفوسفاتاز القلوية.

المعالجة: لا توجد معالجة تقصر سير المرض وهو يشفى تلقائياً.

ثالثاً- زمرة الفيروسات البيكورناوية: وتشمل:

١- داء اليد والقدم والفم hand- foot- and- mouth disease:

خمج فيروسي شديد العدوى ينجم عن فيروس كوكساكي A16، وذكرت حوادث نجمت عن الفيروسات المعوية enterovirus.

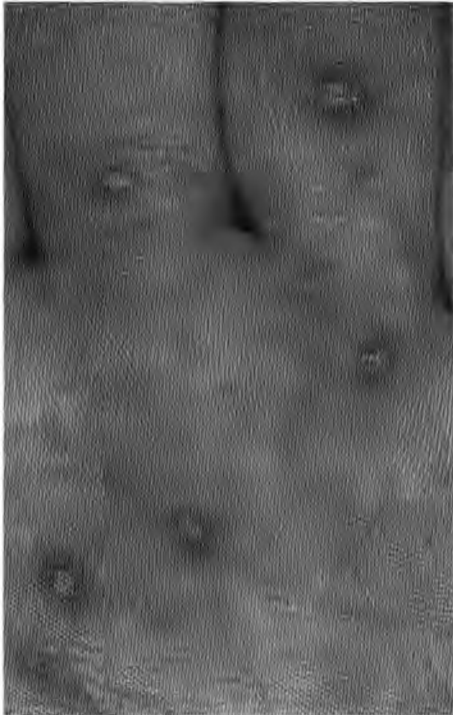
يتظاهر هذا الداء بحويصلات قيحية حادة تتوضع في الفم وبتشكلات حويصلية تتوضع على الراحتين والأخمصين.

الإمراض: ينتقل الفيروس عن طريق مفرزات البلعوم الأنفي والطرق التنفسية.

الموجودات السريرية: بعد دور حضانة يراوح بين ٤ و٦ أيام تظهر حويصلات في البلعوم والحنك واللسان والشفتين، سرعان ما تتحول إلى تآكلات، وتظهر في الوقت نفسه حويصلات بيض على جلد محمر على الراحتين والأخمصين والأباخس. وقد ترتفع الحرارة ارتفاعاً خفيفاً في صغار



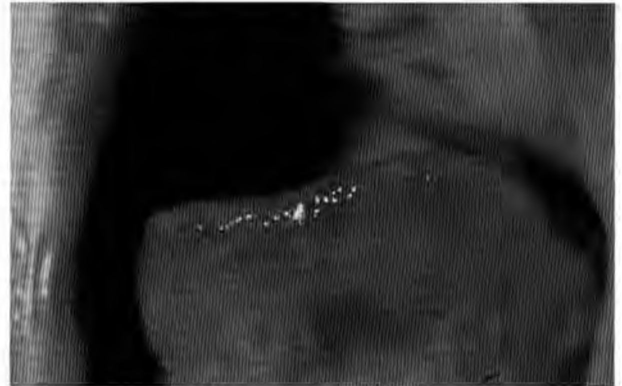
الشكل (١٦) التهاب جلد الأطراف الحطاطي الطفلي



الشكل (١٧-أ) حويصلات على اليد



الشكل (١٧- ب) حويصلات على القدم



الشكل (١٧- ج) حويصلات على الفم في داء اليد والقدم والفم

الأطفال (الشكل ١٧).

السير: سير المرض محدد، ويشفى من دون معالجة خلال عشرة أيام.

المعالجة: عرضية تقوم على استخدام محاليل الفم المطهرة اللطيفة، وتعطى كذلك مركّبات أسيكلوفير بمقدار ٢٠٠-٣٠٠ ملغ خمس مرات يومياً مدة خمسة أيام.

٢- الحمامى الخمجية erythema infectiosum:

ويسمى كذلك الداء الخامس والحمامى الخمجية، داء أولي غالباً ما يصيب الأطفال الصغار، وتحدثه الفيروسات الصغيرة Parvovirus B_{19}.

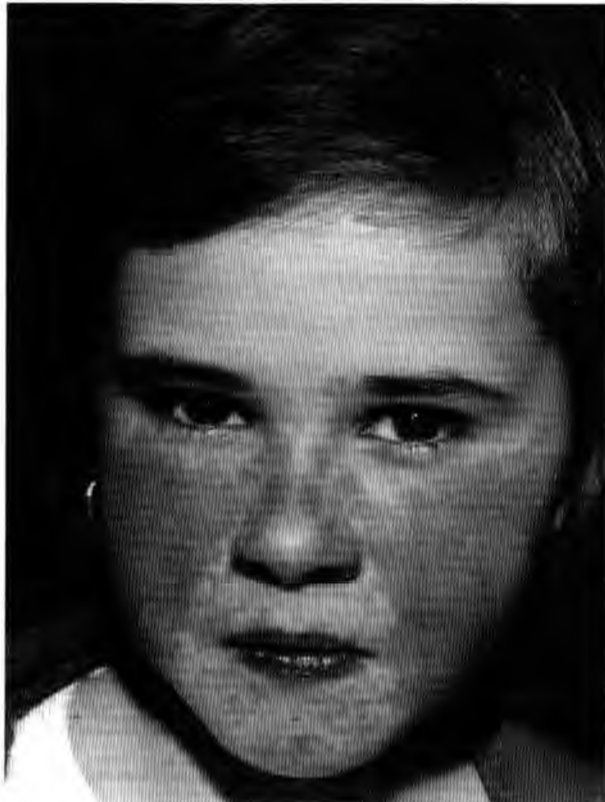
الموجودات السريرية: بعد فترة حضانة تبلغ ٤-١٤ يوماً يظهر طفح جلدي يرافقه ارتفاع الحرارة من دون أعراض بادرة، أو أعراض عامة. أما الطفح فيكون بشكل لويحات حمامية وذمية متداخلة تتوضع على الخدين (الخد المصفوع - الملطوع- slapped cheeks)، كما تظهر اندفاعات حمامية وحطاطية متداخلة لها منظر شبكي على أنحاء الجسم الأخرى، ومن الشائع أن ترافق الإصابة آلام مفصلية أو التهاب المفاصل. يزول الطفح بعد أسبوع دون أن يترك عقابيل (الشكل ١٨).

يتوضع الفيروس في السبيل التنفسي، وتنتقل العدوى بالإرذاذات التنفسية بعد دور الحضانة. وقد يحطم الفيروس B_{19} طليعة الخلايا الحمر مؤدياً إلى نوبات من عدم تصنعها في النقي.

الإنذار: حسن، لكن الإصابة في أثناء الحمل قد تؤدي إلى الإجهاض أو إلى استسقاء رأس الجنين، أما في الكهول فقد تؤدي الإصابة إلى نوبات نقص تصنع النقي من جراء تحطيم طليعة الخلايا الحمر.

التشخيص: يعتمد على الصورة السريرية كما يلاحظ زيادة الحمضات زيادة طفيفة في الدم المحيطي.

المعالجة: عرضية.



الشكل (١٨) الحمامى الخمجية

٣- داء كاوازاكي Kawasaki disease:

مرض حاد يتظاهر في الطفولة الباكرة بطفح ظاهر وطفح باطن إضافةً إلى تظاهرات داخلية وتبدلات العقد البلغمية، ويفترض فيه مسؤولية الفيروسات والجراثيم (الجراثيم البروبيونية).

الموجودات السريرية: يبدأ المرض بحمى معندة على الصادات تدوم أسبوعاً إلى أسبوعين، كما يظهر التهاب الملتحمة ومخاطية الفم على شكل جفاف الشفتين واحمرارهما والتهاب الفم والبلعوم. ويبدي الجلد طفحاً عديد الأشكال يشبه الحمى القرمزية، كما تشاهد حمامى متناظرة في الراحتين والأخمصين؛ يرافقها تضخم العقد اللفمية الرقبية الأمامية، إضافة إلى ظهور طفح نموذجي حول الشرج.

الأعراض: ترتبط الأعراض على نحو مبهم بالتبدلات المجموعية مثل التهاب العضلة القلبية والتهاب الشرايين الإكليلية (أم دم إكليلية، واحتشاء العضلة القلبية والإسهال والآلام البطنية والألم المفصلي أو التهاب المفصل).

الموجودات المخبرية: بيلة بروتينية وبيلة كريات بيض وزيادة الكريات البيض وارتفاع الغلوبولين المناعي، وترتفع أحياناً ناقلات الأمين.

الإنذار: حسن في الإصابة الحادة المألوفة، وتبلغ نسبة الوفيات ١٪-٢٪، وتعزى إلى أم دم في الشريان الإكليلي.

المعالجة: عرضية بإعطاء الساليسيلات غالباً (٣٠-١٠٠ملغ/كغ) من الوزن أسبوعياً مدة شهرين، وإعطاء الغاما غلوبولين وريدياً إضافة إلى الساليسيلات قد يقي من إصابة الشريان الإكليلي.

رابعاً- زمرة الفيروسات الجدرية poxvirus group:

هي فيروسات من نمط الدنا ذات وزن جزئي كبير، يراوح قطرها بين ٢٠٠ و٣٠٠ نانو متر، وتشمل كلاً من فيروسات الجدري وفيروس الوقس الذي يستخدم للتلقيح ضد الجدري وفيروس جدري البقر وفيروسات المليساء المعدية ذات العلاقة الكبيرة بالفيروسات الجدرية.

١- الجدري الكبير variola:

وقد تم القضاء عليه في أنحاء العالم عام ١٩٧٧؛ وبالتالي فإن لقاح الجدري الرسمي عاد غير مستعمل حالياً، لذلك سيُضرب صفحاً عن ذكره، ويُتكلم عن كلٍ من جدري البقر والمليساء المعدية والأورف وعقيدات الحلابين.

٢- جدري البقر cowpox:

هو خمج نادر بفيروس جدري البقر. ينتقل إلى الإنسان عن طريق القوارض والحيوانات الأهلية مثل القطط.

الموجودات السريرية: يَظهر مكان تلقيح الفيروس (الأصابع واليدين عادةً) حطاطة واضحة الحدود تكبر، ويتسرر مركزها بتنخر نزفي، وبعد ذلك تتشكل الجلبات (النقطة المسررة). تشفى هذه الاندفاعات تاركة ندبة خفيفة. وبما أن نسبة التلقيح ضد الفيروسات الجدرية السوية - ذات التأثير الممرض للإنسان وذات العلاقة القريبة بالفيروس المسبب للجدري - قد قلت، وذلك منذ أن امتنع العالم عن إعطاء اللقاح المضاد للجدري؛ لذا يبقى خطر الإصابة بجدري البقر موجوداً في الأشخاص غير الملقحين، وغالباً ما تترافق الإصابة الجلدية وارتفاع الحرارة والتهاب الأوعية اللمفية وضخامة العقد اللمفية الموافقة.

المعالجة: مطهرات موضعية وإعطاء صادات مختلفة للوقاية من الإنتان الثانوي.

٣- المليساء المعدية molluscum contagiosum:

العامل الممرض في المليساء المعدية فيروس ينتمي إلى مجموعة الفيروسات الجدرية، وهو ذو حجم كبير نسبياً، أقطاره نحو ٢٤٠×٢٢٠ نانو متر. ولفيروس المليساء المعدية أربعة أنماط (١-٤)، لكن النمط الثاني منه هو الذي يسبب معظم أخماج المليساء المعدية في المخموجين بفيروس عوز المناعة المكتسب (الإيدز).

تراوح فترة الحضانة بين أسابيع حتى أشهر، أما العدوى فتنتقل بسهولة بالتماس المباشر من جلد إلى آخر وعن الطريق الجنسي في البالغين. يدخل الفيروس الجلد عبر تفرق بشروي، ويكون ثلثا المرضى بعمر أقل من عشر سنوات.

الموجودات السريرية: تتظاهر المليساء المعدية بحطاطات لؤلؤية الشكل قاسية مسررة تتوضع على جلد سليم، وقد تتوضع على شكل خطي (ظاهرة كوبنر الكاذبة). وإذا ما ضغطت الحطاطة بوساطة ملقط تخرج من مركزها كتلة بيضاء دهنية، إذا ما فحصت هذه الكتلة تحت المجهر شوهدت بنيات بيضوية الشكل ذات لون متجانس عديمة النوى تدعى أجسام المليساء، وهي خلايا بشروية مصابة بالفيروس. ويشير التهاب الجلد الذي قد يطرأ على محيط الاندفاعات إلى بدء تراجعها، ويؤهب للخمج بهذا الفيروس كلٌ من التثبيط المناعي والتهاب الجلد التأتبي واستخدام الستروئيدات القشرية (الشكل ١٩). وأكثر ما تتوضع اندفاعات المليساء على الوجه والمنطقة التناسلية، وقد تتوضع الاندفاعات على حافة القضيب والملتحمة والقرنية، وقد تحدث إصابات على مخاطية الفم والمخاطية التناسلية. وغالباً ما تكون اندفاعات

المليساء المعدية حاكة؛ مما يؤدي إلى تزايد عددها من جراء العدوى الذاتية الناجمة عن الحكة. ويمكن الكشف عن وجود أضداد جوالة مضادة لهذه المستضدات في ٩٠٪ من المرضى، وذلك باستخدام تقنيات التألق المناعي، وقد تنتشر الاندفاعات الخاصة بالمليساء على شكل دخني في المضعفين مناعياً والبالغين المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب.

المعالجة: تعصر الحطاطات بملقط، ثم تطبق المطهرات، ويمكن كي الاندفاعات إذا ما كانت قليلة العدد بالآزوت السائل. أو تمس الاندفاعات بمحلول الترتينوئين موضعياً أو يطبق عليها حمض الخل ثلاثي الكلور بنسبة ٣٥٪. وقد ثبتت فعالية المعالجة بالإيميكيمود، وكذلك فائدة تطبيق ٥ فلوريوراسيل على الاندفاعات.



(الشكل ١٩) المليساء السارية

٤- الأورف orf:

تسمى كذلك الأكتيمة المعدية وجدري الأغنام.

الأورف داء ينجم عن فيروس الأورف الذي يوجد على نحو مستوطن في الأغنام، وينتقل إلى الإنسان عن طريق التماس مع آفات الأغنام المصابة، وقد لوحظت كثرة انتشاره في سورية في فترة ما بعد عيد الأضحى؛ وذلك من جراء ملامسة ربات البيوت رؤوس الأغنام وقوائمها حين غسلها بغية طبخها. والانتقال من إنسان إلى إنسان نادر، وأكثر المناطق إصابة ظهر الأصابع والأيدي، حيث يتظاهر المرض بعد فترة حضانة تبلغ نحو أسبوع بشكل عقيدة حمراء بارزة ذات سطح حليمومي مفردة عادة، تتسطح في النهاية؛ لتشكل جلبة جافة، ثم تشفى عفوياً خلال ٦ أسابيع تاركة ندبة في مكانها (الشكل ٢٠).

يشيع في هذه الآفات حدوث الخمج الجرثومي الثانوي، وكثيراً ما يرافقها ضخامة العقد البلغمية الناحيَّة.

الإنذار: جيد، ولا تخلف الإصابة مناعة ما.



الشكل ٢٠) الأورف

٥- عقيدات الحلابين milkers nodules:

وتسمى كذلك جدري الحلابين وعقيدة نظيرة الوقس والتهاب الفم الحطاطي البقري.

خمج عقيدات الحلابين مرض مهني في كل أنحاء العالم في الحلابين أو الأطباء البيطريين، وينتقل بمس ضروع الأبقار المخموجة أو خطومها، ينجم عن فيروس ذي شكل لولبي يراوح حجمه بين ١٢٠و٢٨٠ نانو متر.

الموجودات السريرية: بعد فترة حضانة تبلغ ٥-٧ أيام تظهر عقيدات نصف كروية وحيدة أو متعددة على أيدي الحلابين بحجم حبة البازلاء، وغالباً ما تكون زرقاء ضاربة للحمرة مع غطاء أسود، وذات سطح قاسٍ لماع يحيط بها جلد سوي (الشكل ٢١).

التشخيص: يتم الكشف عن الفيروس باستخدام المجهر الإلكتروني.

المعالجة: عرضية بتطبيق معالجات مجففة. وتتراجع هذه العقيدات خلال أسبوعين ولو من دون معالجة.

خامساً- زمرة الفيروسات البابوفية papovavirus group:

تعدّ بعض الفيروسات التابعة للفيروسات البابوفية من العوامل المكونة للأورام، وتتميز زمرة هذه الفيروسات بالنمو



الشكل (٢١) عقيدات الحلابين

البطيء والتضاعف ضمن النواة، وفيروس الثؤلول أو الحليموم هو الوحيد من هذه الزمرة الممرض للإنسان في حين تصيب بقية فيروسات هذه الزمرة مختلف الحيوانات.

الأخماج الجلدية بالفيروسات الحليمومية الإنسانية human papilloma virus: منتشرة بكثرة في الإنسان مؤدية إلى اندفاعات سريرية سليمة ومتنوعة على الجلد والأغشية المخاطية، وقد يكون لها شأن في تكوين الأورام، وقد عرف حتى الآن أكثر من ١٥٠ نمطاً من الفيروسات الحليمومية الإنسانية (**ف.ح. إ**) ترافقها آفات سريرية مختلفة، تتعلق التظاهرة السريرية للآفة بنمط الفيروس المسبب لها.

حين تتوضع الفيروسات على الأغشية المخاطية المختلفة يكون شكل الأخماج حليمومياً في حين يكون شكلها لقمومياً حين توضعها على الأغشية المخاطية التناسلية.

التظاهرات السريرية: للأخماج الجلدية بـ(ف.ح.إ) خمسة أشكال سريرية هي:

١- الثآليل الشائعة common warts:

وتمثل نحو ٧٠٪ من جميع الثآليل الجلدية التي تصيب الإنسان، أكثر ما تحدث في الأطفال في سن الدراسة، وتشاهد بكثرة في القصابين والخبازين وعمال المسالخ وتجار الأسماك. والثآليل الشائعة تكاثر بشروي سليم ينجم عن (ف.ح. إ) التي تخمج الجلد والأغشية المخاطية، وتتظاهر بعد فترة حضانة تراوح بين ٤ أسابيع وثمانية أشهر باندفاعات حطاطية بلون لحمي رمادي إلى البني ذات حدود واضحة وسطح مفرط التقرن، وقد يكون متشققاً. قد يكون الثؤلول مفرداً أو متعدداً، وقد يتوضع على أي منطقة من الجسم مثل الجذع والملتحمة وفوهتي الأنف، ولكنه حين يتوضع على جلد الأجفان أو حول الفم والذقن يصبح على نحو خاص يسمى الثؤلول الخطي الشكل. وأكثر ما تتوضع الثآليل في النهايات من جراء نقص الأكسجة فيها (الشكل ٢٢).

الوبائيات: تتم العدوى بالتماس المباشر ولاسيما إذا كان الجلد متهتكاً ومتسحجاً، وتنجم العدوى الذاتية عن التلقيح الذاتي.

وتتعمم هذه الثآليل في المصابين بعيوب مناعية (داء الثآليل المعمم) كما هو الحال في المصابين بالإيدز أو الذين يعالجون بمثبطات المناعة: أما الأطفال المصابون بأكزيما



أ



ب

الشكل (٢٢)

أ- ثؤلول اصبعي خيطي متوضع على الجفن العلوي، ب- ثآليل شائعة متوضعة على ظهر أصابع اليد

تأتبية فتظهر فيهم هذه الثآليل بأعداد هائلة نتيجة العدوى الذاتية للأكزيما التي يعانون منها، ومن جراء استعمال المراهم الستروئيدية (الإكزيما الثؤلولية).

السير: قد تشفى هذه الثآليل الشائعة عفوياً بعد مدة تراوح بين عدة أسابيع أو أشهر حتى سنوات.

٢- الثآليل الأخمصية plantar warts:

تصيب أخمص القدمين، وهي بالحقيقة شكل من الثآليل الشائعة، أكثر ما تظهر في الأماكن التي يحدث عليها ضغط ثقل الجسم (مناطق عظام الأمشاط)، لكنها قد تنتشر على أخمص القدم دون أن ترتبط بأماكن الضغط.

قد تكون هذه الثآليل وحيدة أو متعددة، وقد تتداخل ويندمج بعضها ببعض، فتبدو كأنها اندفاع وحيد واسع، وتعرف هذه الحالة باسم الثآليل المزيّقة. ومنها ما يكبر، ويتظاهر باندفاعات حطاطية تقرنية بلون الجلد يلاحظ فيها نقاط سود (الشكل ٢٣). وهذه الثآليل الأخمصية معدية على نحو خاص؛ وتتم العدوى بها في الأماكن العامة حيث يمشي فيها الناس حفاة كالمسابح والحمامات العامة وملاعب الجمباز.

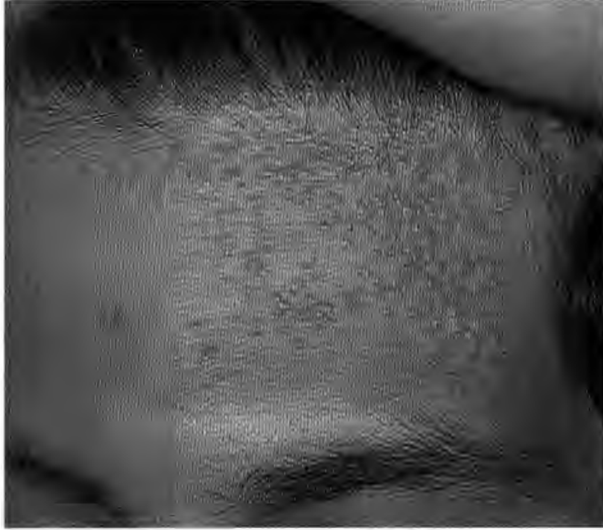
٣- الثآليل المسطحة أو الفتوية verruca plana:

هي فرط تكاثر جلدي سليم ناجم عن خمج بالفيروسات الحليمومية الإنسانية، غالباً ما تصيب الأطفال واليافعين.

الموجودات السريرية: يتجلى هذا النوع من الثآليل بحطاطات بشروية مسطحة تماماً بقطر ١-٤ ملم (**الشكل٢٤**). تظهر على الوجه وناحية اللحية خاصة؛ لحدوث العدوى بطريق الحلاقة، كما قد تظهر في النساء اللواتي



الشكل (٢٣) ثآليل أخمصية



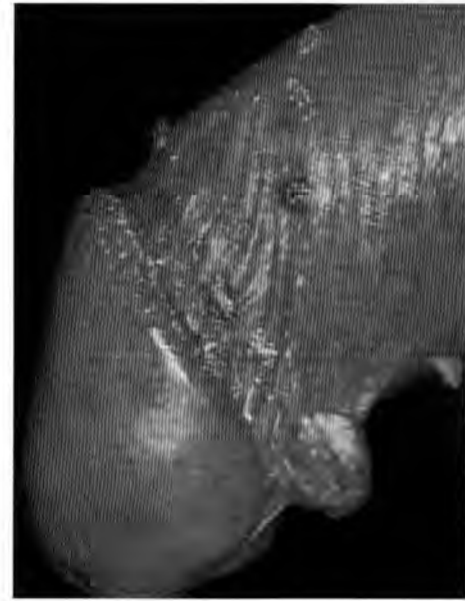
الشكل ٢٤) ثآليل مسطحه على الجبهة

يحلقن أشعار الساق نتيجة التلقيح الذاتي، وعلى ظهر الأصابع واليدين والمعصمين عامة. وهي حطاطات مدورة أو بيضوية الشكل، قليلة الوضوح بسبب لونها الرمادي أو الرمادي الضارب للصفرة، سطحها قليل التقرن، وقد تكون بلون القهوة الضارب للبني قليلاً.

السير والإنذار: مقاومة على المعالجة.

٤- الأورام اللقمية المؤنفة condyloma accuminata:

تبدو بشكل بروزات صغيرة، تتضاعف لتشكل مجموعات تنبتية واسعة، ذات لون رمادي أصفر شاحب أو وردي. تنتقل الثآليل التنبتية الشكل التناسلية جنسياً، وتتوضع في الرجال على القلفة ولاسيما إذا ما كانت ضيقة وعلى لجام القضيب والثلم الإكليلي، كما قد توجد ضمن الإحليل مؤدية إلى بيلة دموية مع تبدل رشق البول. أما في النساء فتشاهد على الشفرين الكبيرين والصغيرين؛ وحتى عند مدخل المهبل وعلى العجان وحول الشرج (الشكل ٢٥)، تتصف هذه الأورام بكثرتها خلال الحمل وحين وجود مفرزات مهبلية، كما قد تتراكم بين شقوقها مواد قيحية تؤدي إلى رائحة كريهة. تشيع إصابة الجنوسين والمصابين بالإيدز بهذه الأورام اللقمية، وقد تلتبس اندفاعاتها باندفاعات الحطاط البوفاني التي تنجم عن فيروس حليمومي من نمط ١٦ والتي تتظاهر باندفاعات حطاطية مفرطة التصبغ مسطحة بقطر ٣ملم، وتتوضع على القضيب أو قرب الفرج أو حول الشرج، تلك الحطاطات التي تبدي نضوجاً شاذاً للظهارة وشذوذاً خلوياً شبيهاً بداء بوين، كما أن هذا الحطاط قد يترقى لسرطانة وسفية الخلايا ولاسيما إذا ما توضع على الحشفة في الرجال غير المختونين وعلى عنق الرحم ومخاطية المهبل والمستقيم.



الشكل (٢٥) لقمومات مؤنفة



الشكل (٢٦) اللقموم العملاق

٥- اللقموم المؤنف العملاق Löwenstein - condyloma gigantea:

هو ورم حليمومي فيروسي للنمط ٦ ذو تطور ونمو مخربين (الشكل ٢٦). يشاهد على القلفة ولاسيما في الذكور غير المختونين، وعلى ناحية ما حول الشرج، وقد يصيب الفرج، ويتظاهر بتنشؤ ثؤلولي الشكل ضخم، ينفذ إلى النسج العميقة، ومن غير الشائع انتقاله إلى عقد الناحية. يمثل هذا اللقموم سرطانة ثؤلولية أو سرطانة موضعة.

٦- ثدن البشرة الثؤلولي الشكل epidermodysplasia verruciformis:

يتظاهر هذا المرض منذ الولادة أو في سن الطفولة بثآليل تشبه الثآليل المسطحة الفتوية، تتوضع على النواحي المعرضة للضياء كالوجه وظهر اليدين وأعلى الصدر. أما الأغشية المخاطية فلا تصاب به (الشكل ٢٧). وهو اضطراب نادر يورث عن الطريق الجسدي الصاغر، وينجم عن فيروسات حليمومية عديدة، أهمها الفيروسات من الأنماط ٣-٥-٨، ويكون الجلد المصاب على استعداد لتقبل تلك الفيروسات من جراء خلل نوعي للمناعة المتوسطة الخلايا.

الإمراض: لوحظ وجود قصة عائلية في أكثر من ثلث الحوادث يكون فيها الأبوان قريبين وحدوث تخلف عقلي. ووصف لهذه الآفة شكلان: شكل سليم ينجم عن الفيروس Hpv3، وشكل قابل التحول إلى الخبث في ٣٠-٦٠٪ من المرضى ينجم عن الفيروسات HPV 5-8. يوضح الجدول (١) أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية والمظاهر السريرية التي



الشكل (٢٧) ثدن البشرة الثؤلولي الشكل

تحدثها وبالتالي مقدرتها المكونة للأورام.

الوقاية:

١- مسح عنق الرحم مسحاً خلوياً متوالياً في النساء المصابات بثآليل تناسلية ظاهرة بغية الكشف عن خلل تنسج عنق الرحم.

٢- مراقبة المصابين بثدن البشرة الثؤلولي الشكل باستمرار، ونصحهم بتجنب الشمس ومعالجتهم بواقيات

أنماط فيروسات HPV	التظاهرات السريرية الأكثر حدوثاً	التظاهرات السريرية الأقل حدوثاً	مقدرتها المكونة للأورام
١	الثآليل الراحية الأخمصية العميقة	الثآليل الشائعة	لا تؤدي إلى تكوين الأورام
٢-٤-٢٧-٢٩	ثآليل شائعة	الثآليل الراحية الأخمصية، الثآليل المزيقة - الثآليل الشرجية التناسلية الثآليل الفموية	لا تؤدي إلى تكوين الأورام
٣-٧-١٠-٢٨-٤٩	الثآليل المسطحة ثآليل القصابين	الثآليل المسطحة في ثدن البشرة الثؤلولي الشكل	لا تؤدي إلى تكوين الأورام
٥-٨-٩-١٢-١٤-١٥-١٧-١٩-٣٦-٤٧-٥٠	عسر تنسج البشرة الثؤلولي الشكل في المثبطين مناعياً	جلد طبيعي ؟	٥-٨-٩ عزلت من سرطانة شائكة الخلايا
٦-١١	ثآليل شرجية تناسلية - ورم لقمومي في عنق الرحم	آفات داخل البشرة وسفية - سرطانة شائكة الخلايا - ثآليل شائعة أورام حليمومية تنفسية	خطر مكبوح وورم بوشكه ولوفنشاين - أورام نادرة على القضيب والفرج وعنق الرحم والمناطق الشرجية التناسلية
١٦-١٨	أورام لقمومية في عنق الرحم	ثآليل شائعة	خطورة عالية
٣١-٣٣-٣٥-٣٩-٤٥-٥١-٥٣-٥٥-٥٦-٥٩-٦٣-٦٦-٦٨	ثآليل شرجية تناسلية - سرطانة موضعة		فرط تنسج تناسلي وفرط تنسج لعنق الرحم وسرطانات: نادرة في توضعها الجلدي.

الجدول (١)

الضياء، واستئصال الأورام باكراً إذا ما ظهرت على اندفاعاتهم.

ظهر مؤخراً لقاحان ضد ذراري الفيروسات الحليمومية التناسلية؛ يتكون الأول من أجزاء مشابهة لأجزاء فيروسات الأنماط (٦-١١-١٦-١٨)، وأبدى نتائج واعدة في الوقاية من أخماج تلك الفيروسات؛ وبالتالي سرطاناتها بنسبة ٨٠٪.

أما اللقاح الثاني Gardasil فهو خليط من جسيمات مشابهة للفيروسات الحليمومية، وقد وافقت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدامه للشابات للوقاية من سرطان عنق الرحم والمهبل والفرج والأمراض ما قبل السرطانية الناجمة عن الفيروسات الحليمومية ١٦-١٨ ومن الثآليل الناجمة عن الفيروسات ٦-١١.

يعطى اللقاح للذكور والنساء، ولا يستطب إعطاؤه في أثناء الحمل.

معالجة الثآليل: تعنو بعض حالات الثآليل للمعالجات البسيطة، كما أنها قد تغيب عفوياً وعلى نحو مفاجئ، في حين ترى بعض الحالات الناكسة والمعندة على المعالجة. وهنالك معالجات كثيرة للثآليل يجب أن تنتقى منها المعالجة غير العنيفة والتي لا تخلف ندبات؛ استناداً إلى توضع الثآليل وحجمها وعددها وعمر المريض وجنسه وإلى المعالجات السابقة التي طبقها، وفيما يلي باختصار أهم هذه العلاجات.

أهم علاجات الثآليل:

١- تأتي المعالجة القرية باستخدام الآزوت السائل في المقام الأول. وتقوم على تجميد الثآليل.

٢- حالات القرنين keratolysis، وتفيد في معالجة الثآليل

الشائعة والأخمصية، وذلك باستخدام حمض الصفصاف ٤غ + حمض اللبن ٤غ + كولوديون ١٦غ أو بتطبيق مرهم الفورمالين.

٣- البودوفيلين، وتعالج به اللقمومات المؤنفة. ولا يستطب تطبيقه للحوامل.

٤- حمض الخل ثلاثي الكلور بنسبة ٣٥-٨٥٪، وتعالج به اللقمومات المؤنفة، ويمكن تطبيقه للحوامل.

٥- مرهم ٥- فلورويوراسيل بنسبة ٥٪.

٦- البيلومايسين ٠,٥ وحدة/مل، ويحقن داخل الثؤلول.

٧- مرهم الإيميكيمود ٠,٥.

٨- رهيم فيتامين A الحامضي - retinoic acid، ويفيد في معالجة الثآليل المسطحة.

٩- لايزر الصباغ النابض، أو لايزر co_2.

١٠- الدينامية الضوئية بتطبيق حمض أمينوليفوليك، وبعد ساعتين تشعيع الثآليل بحزمة ضوئية عريضة ٤٠٠-٧٠٠ نانو متر.

١١- التخثير الكهربائي مع التجريف.

١٢- السيمتدين بمقدار ٣٠-٤٠ملغ/كلغ يومياً، وقد أدى إلى شفاء الثآليل بسبب تأثيراته المعدلة للمناعة.

١٣- الإسيترتين أو الإيزو تريتنوئين بطريق الفم في الحالات المعندة.

الأمراض الجلدية الفطرية المنشأ

محمد عويضة

تأتي أهمية الأمراض الجلدية الفطرية fungal diseases من شيوعها وتشابهها في كثير من الأمراض الجلدية والتباسها بها سريرياً، وتسهم الأدواء المضعفة للمناعة، والاستعمال المتزايد للأدوية الكابتة للمناعة والستروئيدات والمضادات الحيوية ومانعات الحمل في ازدياد هذه الأمراض عدداً وشدة، وفي تزايد عدد الفطور الممرضة، كما أن يسر التنقل وسهولة المواصلات أدى إلى انتشار أمراض كانت تستأثر بها أقاليم جغرافية معينة.

خواص الفطور:

يوجد في الطبيعة نحو ١٢٠ ألف نوع من الفطور **fungi**، خمسون منها فقط تمرض الإنسان. وتتوزع الفطور الممرضة على **ثلاثة أجناس** هي الفطور **الجلدية dermatophytes**، و**الخمائر yeasts**، و**العفن mold**.

تنتمي الفطور إلى المملكة النباتية، وتضطر للحصول على حاجاتها الغذائية إلى (التطفل) على الكائنات الحية أو تكون رمية saprophyte على الكائنات الميتة، وتتحول الرمية إلى طفيلية حين توافر الظروف المؤهبة. تكون الفطور الجلدية خيطية مكونة من عدة خيوط قصيرة hyphae، يتألف الخيط من غلاف كيتيني بداخله هيولى فيها نواة، تتصل الخيوط بعضها ببعض وتقسم بحواجز. وقد يكون الخيط الفطري لا خلوياً عديم الحواجز.

تتكاثر الفطور الخيطية جنسياً أو لا جنسياً بوساطة الأبواغ spores، وتتكاثر الفطور الخمائرية الشكل بالبرعمة وتنجم عنها أحياناً خيوط فطرية. وتوجد الفطور عادة في العناصر غير الموعاة من البشرة وملحقاتها، وهي أليفة الكيراتين تصيب النسج المتقرنة، مؤدية إلى أخماج سطحية تسمى السعف tinea.

تخترق الفطور الجلد بإنزيماتها الحالة التي تساعدها على التطفل. ويكفي التماس للعدوى بالسعف في حين لابد من حدوث رض أو جرح للإصابة بالفطارات العميقة، وتستنشق بعض الفطور رئوياً، ويمر بعضها هضمياً، أو يصل مباشرة إلى الدم عبر قثطرة ملوثة مثلاً.

تشخيص الفطارات:

يستند إلى الفحص السريري والقصة المرضية، ومن **الوسائل المساعدة** على التشخيص:

١- تحري الفطور المباشر: يجرى تحري الفطور المباشر على الوسوف أو الأشعار أو على برادة وجه الظفر السفلي بعد وضعها على صفيحة زجاجية، ثم تضاف قطرات من محلول من ماءات البوتاسيوم KOH ١٥٪ على العينة، ويترك المحضر مدة ساعة في جو رطب ثم يسخن بلطف من دون الوصول للغليان، ويفحص بعد ذلك بالمجهر فترى الخيطان الفطرية والأبواغ. ولتلوين المحضرات بلون أزرق يضاف حبر باركر الأزرق الغامق مع KOH فتبدو الخيطان والأبواغ (حبر باركر نوع من الحبر كان يستعمل قديماً).

٢- الزرع الفطري: تزرع العينة على وسط سابورو ديكستروز آغار Sabouraud's dextrose agar ويضاف السيكلوهيكزيدين والكلورامفينيكول لتثبيط نمو الفطور الرمية والجراثيم. أما وسط اختبار الفطور الجلدية dermatophyte test medium فيحوي إضافةً إلى وسط سابورو حمرة الفينول كمشعر للباهائية pH، يبقى وسط النمو أصفر اللون حين نمو الفطور الرمية ويصبح أحمرَ حين تنمو الفطور الجلدية الممرضة. تحضن الزروع بحرارة الغرفة ٢٦ مئوية لأربعة أسابيع قبل الجزم بسلبية الزرع.

٣- الفحص بأشعة وود: وهي طيف من الأشعة فوق البنفسجية طول موجتها ٣٦٠ نانومتر، تساعد في تشخيص بعض الفطارات.

٤- الفحص النسجي: نادراً ما يجرى لتشخيص الفطارات السطحية، وتتضح فائدته أكثر في تشخيص الفطارات العميقة والمجموعية.

تقسم الفطارات إلى ثلاث مجموعات: الفطارات البشروية والجريبية، والفطارات العميقة، والفطارات المجموعية.

أولاً- الفطارات البشروية والجريبية:

وتضم الفطارات الجلدية dermatophytosis الناجمة عن الفطور الجلدية، والفطارات الناجمة عن الخمائر، والفطارات الناجمة عن العفن.

١- الفطارات الجلدية الناجمة عن الفطور الجلدية:

أو السعف وتضم فطارات البشرة والأظفار والأجربة الشعرية، وتسببها ثلاثة أنواع من الفطور: الفطور الشعروية trichophyton، والبويغاء microsporum، والفطور البشروية epidermophyton. تقسم الفطور بحسب مضيفها الانتقائي إلى فطور ولوعة بالبشر anthropophilic، وفطور ولوعة بالحيوان zoophilic، وفطور ولوعة بالتربة geophilic، وتؤدي

الفطور الولوعة بالتربة وبالحيوان عادة إلى آفات التهابية، وتكثر الإصابات بهما في الأوساط الريفية، أما الإصابات بالفطور الإنسانية فتكون وبائية وأقل التهابية.

أ- سعفة الفروة T. Capitis:

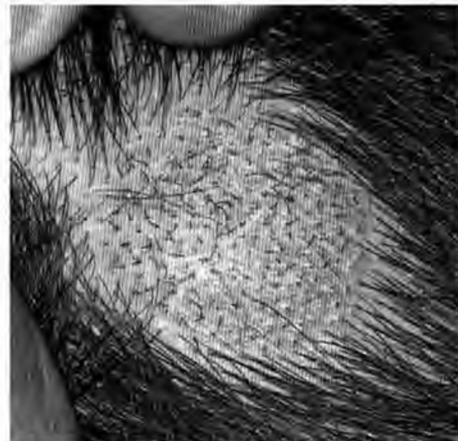
مرض سارٍ، خاص بالأطفال - باستثناء القرعة - يشفى تلقائياً مع البلوغ بسبب زيادة الحموض الشحمية المشبعة التي تثبط نمو الفطور، وقد يصاب الكبار مثبطو المناعة بسعفة غير نموذجية.

تصيب الفطور بشرة الفروة وجذر الشعرة وسقيبتها، ويتوضع الفطر خارج الشعرة أو داخلها (الجدول ١).

الفطر خارج الشعرة Ectothrix	الفطر داخل الشعرة Endothrix
أبواغ مفصلية حول سقيبة الشعرة مثل	أبواغ مفصلية داخل سقيبة الشعرة مثل
الشعروية النقنية إنسانية ، حيوانية	الشعروية الجازة إنسانية
الشعروية الحمراء إنسانية	الشعروية البنفسجية إنسانية
الشعروية الثؤلولية حيوانية	السودانية إنسانية
البويغاء الأدوينية إنسانية	
البويغاء الكلبية حيوانية	
البويغاء الجبسية أليفة بالتربة	
الشعروية القرعية إنسانية خيوط قرعية Favic - hyphac مصطفّة خارج سقيبة الشعرة وداخلها	

الجدول (١) يبين توضع الفطور في الشعرة ومضيفها الانتقائي

(١)- سعفة الفروة غير الالتهابية، أو الإنسانية: تسببها الفطور خارج الشعرة مثل البويغاء الأدوينية m.audouini، والبويغاء الحديدية m. errugineum. تبدأ الآفة بحطاطات حمامية صغيرة تحيط بالأشعار وتجزّها وتمتد بشكل نابذ، مؤدية إلى حاصات وسفية حمامية قليلاً، تبدو الأشعار فيها



الشكل (١) سعفة جازة

رمادية متكسرة فوق مستوى الفروة (السعفة الجازة) (الشكل ١) تكون الإصابة بشكل بقعة وحيدة أو عدة بقع واضحة الحدود.

(٢)- السعفة الالتهابية، الشهدة: تحدث بالفطور الحيوانية مثل البويغاء الكلبية m.Canis، وبالفطور الولوعة بالتربة مثل البويغاء الجبسية، تراوح شدة الالتهاب بين التهاب الجريبات الفطري والشهدة (الشكل ٢)، يستولي الفطر على عمق الجريب الشعري ويخربه وتتشكل بثور واندفاعات عقيدية خراجية ينضح القيح من فوهات جريباتها، وغالباً ما يضاف الخمج الجرثومي الثانوي إليها، وقد ترافق آفات الفروة آفات مماثلة على الجلد الأجرد. تكون الأعراض العامة في الشهدة صاخبة، من ألم موضعي وصداع، وترفع حروري وضخامة بالعقد اللمفاوية الرقبية. ويكثر حدوث الطفحة الفطرية في أثناء سيرها، هذا وتحدث الحاصات الندبية الدائمة بعد تراجع التهاب الشهدة الشديد.



الشكل (٢) شهدة الفروة

(٣)- سعفة النقاط السود black dot tinea capitis: تسببها الفطور الإنسانية داخل الشعرة مثل الشعروية الجازة t. tonsurans، أو الشعروية البنفسجية t. violaceum. ويؤدي



(الشكل ٣) سعفة النقاط السود.

وجود الأبواغ والخمج داخل الشعرة إلى تقصفها عند فوهة الجراب الشعري على مستوى الفروة مخلفة وراءها نقاطاً سوداً (الشكل ٣)، تكون الحاصات متعددة غير واضحة الحدود، وتتضمن بعض الأشعار السليمة.

(٤)- السعفة القرعية: تنجم القرعة favus (الشكل ٤) عادة عن الفطور الشعروية الشنلانية trichophyton schoenleinii، ونادراً عن الفطور الشعروية البنفسجية أو البويغاء الحبيبية.

تحدث العدوى في الطفولة بالتماس المديد المباشر مع المريض أو باستعمال أدواته الملوثة، يصاب الذكور أكثر من الإناث، ولا تشفى الإصابة مع البلوغ، والقرعة أقل سراية من بقية السعف. يساعد على حدوثها سوء الظروف الصحية والتغذية المتدنية. وتشاهد القرعة في إفريقيا وأمريكا الجنوبية والشرق الأوسط.

تتكاثف الخيوط الفطرية حول الجريبات الشعرية وتنفذ إلى داخل سقيبة الشعرة و تنتشر فيها حتى جذرها، وتشكل الفطور مع الزهم والكيراتين المتأذي ما يدعى التُرسات scutule، وهي حطاطات صغيرة دائرية منخمصة المركز بلون أصفر كبريتي في مركزها شعرة أو عدة أشعار، تلتحم الترسات لتشكل سطوحاً واسعة، وينتهي الالتهاب المزمن بحدوث حاصة ندبية ضمورية، غالباً ما تدع هذه السعفة هامشاً من الأشعار السليمة على الناحية القفوية. ووصف من أشكال القرعة النادرة الأشكال الحمامية الوسفية والقوبائية والندبية.

وقد تمتد القرعة لتصيب الجلد الأجرد والأظفار، وقد ترى في أثناء سيرها طفحة ثانوية favid حطاطية حزازية.

التشخيص والتشخيص التفريقي: تلتبس السعف غير الالتهابية بالأكزما المثية والصدف والثعلبة وعرّة نتف



الشكل (٤) السعفة القرعية

الأشعار، وتشبه السعف الالتهابية تقيحات الفروة، أما القرعة فشكلها موح سريرياً. يبنى التشخيص على الشكل السريري وإيجابية تحري الفطور وزرعها. وتفيد أشعة وود التي تعطي فيها بعض الفطور خارج الشعرة مثل البويغاء الأودوينية والكلبية والحديدية تألقاً أخضر ساطعاً، وتومض الفطور داخل الشعرة الشعروية الشنلانية بتألق أخضر باهت.

التشريح المرضي: ترى الخيوط الفطرية حول سقيبة الشعرة وداخلها، وتبدو حمراء اللون بالتلوين بالباس PAS وسوداء بالتلوين بميثينامين الفضة، وتبدي الأدمة رشاحة التهابية لمفاوية ناسجة حول الجريبات، تكون شديدة في الشهدة مع خراجات أدمية وجريبية.

معالجة السعف: يقص الشعر حول الآفة ويستعمل شامبو الكيتوكونازول أو السيكلوبيروكس للمصاب ومجاوريه، وتطبق مضادات الفطور الخارجية، ويجب دوماً استعمال مضادات الفطور داخلاً في سعف الفروة. يعطى الأطفال الغريزيوفولفين griseofulvin بشكله الدقيق، بجرعة ١٥-٢٠ملغ/كغ/يوم، (ويعطى الكبار ١غ/يومياً) حتى يحدث التحسن السريري والمخبري بفترة تراوح بين ٦ و٨ أسابيع. يضاف صاد واسع الطيف حين الإصابة بالشهدة للسيطرة على الخمج الجرثومي، كما يفيد فيها إعطاء شوط قصير من الستيروئيدات داخلاً لتحسين الحالة العامة والموضعية والوقاية من حصول الارتكاسات الثانوية، وتخفيف حدوث حاصات ندبية.

أما الأطفال المتحسسون للغريزيوفولفين فيعطون الإيتراكونازول بجرعة ٣-٥ ملغ/كغ/يوم أو التربينافين. أما القرعة فتعالج بالغريزيوفولفين من ٦-١٢ شهراً، ويجب فحص أعضاء الأسرة، ومعالجتهم إن لزم الأمر.

ب- سعفة الذقن tinea barbae:

تصيب سعفة الذقن الأشعار الانتهائية للوجه في الرجال، تنتقل العدوى بأدوات الحلاقين الملوثة، وبالتماس المباشر بالماشية في الأوساط الريفية.

المظاهر السريرية: تصيب سعفة الذقن منطقة اللحية أكثر مما تصيب منطقة الشارب، وتكون وحيدة الجانب عادة ولها **ثلاثة نماذج:**

(١)- السعفة الالتهابية: تنجم عن الفطور الحيوانية كالشعروية الذقنية T. mentagrophytes، والبويغاء الكلبية، وتشبه شهدة الفروة (الشكل ٥). تكون الآفات بثرية وعقيدية قيحية خراجية الشكل مغطاة بقشور التهابية ونزمصلي وقيحي، وتبدو الأشعار هشة كامدة تقتلع بسهولة، وتؤدي



الشكل (٥) سعفة ذقن التهابية

حين شفائها إلى حاصات ندبية.

(٢)- السعفة السطحية: تسببها الفطور الإنسانية كالشعروية الحمراء، تتظاهر بحمامى منتشرة وبثور جريبية، وتكون الأشعار باهتة وهشة.

(٣)- السعفة المتحلقة circinate: تشبه السعفة المقوسة للجلد الأجرد، وتبدي انتشاراً محيطياً بحوية فعالة حويصلية بثرية مع توسف مركزي وقلة الأشعار.

التشريح المرضي: يشبه الموجودات في سعف الرأس الالتهابية، وكلما ازدادت التهابية الموجودات النسجية قل وجود الفطور أو زال.

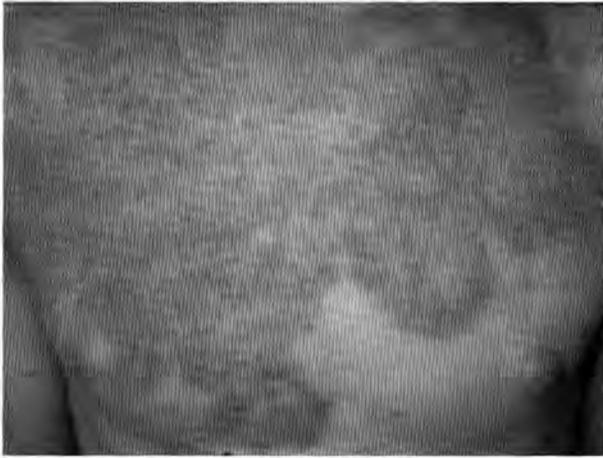
التشخيص التفريقي: تلتبس سعفة الذقن بالتهاب الجريبات الجرثومي (التينة الشائعة) والخمائري والتهاب الجلد حول الفم. يكون الالتهاب الجرثومي غالباً ثنائي الجانب، مؤلماً، وأكثر ما يصيب الشفة العليا.

المعالجة: يعطى غرام من الغريزيوفولفين يومياً حتى ثلاثة أسابيع بعد التراجع السريري، إضافة إلى مضادات الفطور السطحية والكمادات الحارة، والحلاقة وإزالة القشور والمفرزات. وتساعد الستيروئيدات داخلاً في تحسين الأعراض في الحالات الالتهابية الشديدة.

ج- سعفة الجسد tinea corporis:

تحدث العدوى بسعفة الجسد (الشكل ٦) من إنسان أو حيوان مصاب، أو بالعدوى الذاتية من بؤرة فطرية، كسعفة القدم. والأطفال أكثر إصابة بالفطور الحيوانية وتسببها الشعروية الحمراء والشعروية الذقنية والبويغاء الكلبية. ويرافق السعفة والشعروية الحمراء غزو الفطر للجريبات الشعرية.

تتظاهر سريرياً باندفاعات حمامية حلقية متوسفة في المحيط، وقد تكون الحوية المحيطية حويصلية وتتسع الحلقات بشكل نابذ ويتوسف المركز ويشفى. وقد تتحد الحلقات كما يحدث بالسعفة الناجمة عن الشعروية الحمراء لتشكل مساحات كبيرة متعددة الأقواس وتدعى بالسعفة المقوسة.



الشكل (٦) سعفة الجسد

أنماط خاصة لسعفة الجسد:

(١)- شهدة الجلد الأجرد: (الشكل ٧)، تسببها الفطور الحيوانية وتكثر في المزارعين والجزارين وتشبه شهدة الفروة بشدة التهابها. يكون الاندفاع حمامياً مرتشحاً، بثرياً جرابياً، كما تغزو الفطور عمق الجريبات الشعرية وقد يرافقها خمج جرثومي وضخامات عقدية وطفحة فطرية ثانوية. ونادراً



الشكل (٧) شهدة الجلد الأجرد

ما يكون الخمج عميقاً لدرجة إحداث خراجات فطرية عميقة.

(٢)- حبيبوم ماجوشي: (الشكل ٨)، هي عقيدات التهابية حبيبومية حول الجريبات تسببها الشعرويات، تظهر على الفروة أو الأطراف.



الشكل (٨) حبيبوم ماجوشي على المرفق

(٣)- التهاب ما حول الجريب الحبيبومي العقيدي على الساق: تسببه الشعروية الحمراء، يشبه حبيبوم ماجوشي وهي آفة فطرية مزمنة حبيبومية تصل لأعماق الجريب الشعري، أكثر ما تصاب بها السيدات بسبب إزالة أشعار الساقين.

(٤)- سعفة الوجه: تقابل في النساء والأطفال سعفة الذقن في الرجال، أكثر ما تصيب الأطفال (**الشكل٩**) لتماسهم بالحيوانات الأليفة، وتتظاهر باندفاعات حمامية وسفية دائرية أو حلقية وقد تكون حويتها بثرية. تفقد حدودها الصريحة مع الإزمان مما يزيد صعوبة تشخيصها، وكثيراً ما تعالج خطأً بالستيروئيدات مما يؤدي إلى توسعها.

(٥)- السعفة المستترة t. incognito: هي سعفة عولجت خطأً بالستيروئيدات تتظاهر بعقيدات أدمية أو آفات عميقة تشبه الشهدات.

الموجودات المخبرية: يجرى تحرٍّ للفطور المباشر وزرعها من وسوف الحوية المحيطية الفعالة أو من الحويصلات، أما في الآفات الحبيبومية العميقة فتؤخذ عينة من الخزعة للزرع.

التشريح المرضي: إضافة إلى الموجودات النسجية



الشكل (٩) سعفة الوجه

الالتهابية ترى بفحص المقاطع الملونة بالباس PAS خيوط الفطر آخذة لوناً أحمر ضمن الطبقة المتقرنة، وتكون سوداء بتلوين فضة الميثينامين methenamine silver، أما الشكل العقيدي المحيط بالجريبات فيتظاهر بارتكاس حبيبومي حول الجريب الشعري.

التشخيص التفريقي: يجب تمييزها من الاندفاعات الحلقية مثل الحمامى الحلقية النابذة والحبيبوم الحلقي والأكزيمة المدنرة، كما تميز من الصدف والأكزيمة المثية، وأكثر ما تلتبس به السعفة المتحلقة هي بقعة الطليعة الخاصة بالنخالية الوردية.

المعالجة: تطبق مضادات الفطور الخارجية مرتين يومياً مثل الإيميدازولات أو التولنفتات أو التربينافين. أما مضادات الفطور الداخلية فتترك للآفات الواسعة أو الالتهابية مثل الإيتراكونازول ١٠٠ملغ يومياً مدة أسبوعين (٥ملغ/كغ في اليوم و لمدة أسبوع للأطفال)، والفلوكونازول ١٥٠ملغ أسبوعياً مدة ٤ أسابيع، أو التربينافين ٢٥٠ملغ يومياً لأسبوعين (٣-٦ملغ/كغ يومياً للأطفال)، أو الغريزيوفولفين ٥٠٠ملغ يومياً للكبار، و٥-١٠ ملغ/كغ للأطفال.

د- السعفة الإربية:

فطار يصيب المغبنين والعانة وما حول الشرج. تحدث العدوى في هذه السعفة بالتماس المباشر أو بانتقال الفطر من توضع سابق، وتتفاقم هذه السعفة بالحرارة والتعطن.

أكثر ما تحدث السعفة الإربية t. cruris بالفطور الشعروية (الحمراء والذقنية)؛ والبشروية الندفية epidermophyton floccosum، وتصيب الذكور أكثر مما تصيب الإناث بكثير.

تتجلى باندفاعات حمامية دائرية بحواف هامشية واضحة الحدود ومرتفعة وقد تكون الحوية المحيطية حطاطية حويصلية. كما تكون الآفة حاكة وقد تصبح مؤلمة إذا ما أضيف الخمج الجرثومي. تبقى السعفة بالفطور البشروية الندفية موضعة في الثنية الفخذية التناسلية وتشفى في مركزها، بخلاف السعفة بالشعروية الحمراء التي تمتد للعانة وأسفل البطن والأليتين وحول الشرج، وتعف السعفة دوماً عن الأعضاء التناسلية.

الموجودات المخبرية: تُكشف الخيوط الفطرية بالتحري المباشر من الوسوف، ونادراً ما يتطلب التشخيص الزرع. وتشابه نسجياً سعفة الجسد.

التشخيص التفريقي: قد تلتبس السعفة الإربية بالصدف والأكزيمة المثية، وحمامى الأرفاغ، والمذح بالمبيضات الذي ينفرد بإصابة الصفن ويتميز بوجود البثرات المونيليائية الشاردة عن هامش الاندفاع.

المعالجة: ينصح المريض بتخفيف التعرق والتعطن ما أمكن، وتفيد كريمات الإيميدازولات، وتعطى مضادات الفطور الفموية للأشكال الواسعة والالتهابية.

هـ- سعفة القدم:

أكثر الفطارات شيوعاً، تساعد على حدوثها الأحذية الكتيمة، وتنتقل العدوى بوساطة المسابح وأحواض الاستحمام، أو بالانزراع الذاتي من بؤرة بعيدة، وكثيراً ما تترافق سعفة اليد وسعفة القدم. كما تتفاقم هذه السعفة بالحر وفرط التعرق وبوجود عيوب تشريحية (تقارب بين الأصابع).

تسبب سعفة القدم t. pedis كلٌ من الشعروية الحمراء والشعروية الذقنية نوع الفوتية t. mentagrophytes var. interdigital والبشروية الندفية.



الشكل (١٠) سعفة قدم مذحية

المظاهر السريرية: تبدو سعفة القدم بأحد أربعة أشكال:

(١)- الشكل المذحي المزمن: أو أقدام الرياضيين (athlete's foot)، يتصف بحمامى وتوسف وتعطن وابيضاض وتآكل في أفوات القدم والوجه الأخمصي للأصابع (الشكل ١٠)، وخاصة في الفوت الثالث والرابع وقد ينتشر الخمج الفطري لأخمص القدم، وقد يضاف إليه خمج جرثومي.

(٢)- الشكل المزمن مفرط التقرن: يتصف بحمامى مع توسف وتقرن وتشقق موضع أو منتشر لأخمص القدم، ويعرف بسعفة القدم نموذج الخفّ (الشكل ١١)، تسببه الشعروية الحمراء، وقد يرافقه سعفة الأظفار.



الشكل (١١) سعفة قدم نموذج الخفّ

(٣)- الشكل الحويصلي الفقاعي: تسببه الشعروية الذقنية الفوتية، يتميز بحويصلات متوترة صغيرة أو حويصلات فقاعية متوضعة في أخمص القدم أو ظهر القدم وجوانبه (الشكل ١٢)، كما تتصف بهجوعها ونكسها بهجمات ولاسيما في الصيف.



الشكل (١٢) سعفة قدم حويصلية

(٤)- **الشكل الحاد التقرحي:** يتظاهر بحويصلات بثرية وتقرحات متقيحة في أخمص القدم، وقد يضاف إليه خمج جرثومي بسلبيات الغرام مؤدياً إلى التهاب نسيج خلوي والتهاب الأوعية اللمفاوية.

يؤدي الشكل الحويصلي الفقاعي والتقرحي إلى حدوث اندفاعات ثانوية تسمى خلل التعرق، وهي حويصلات دقيقة على أصابع اليدين وجوانب القدمين وأصابعهما، علماً بأن تحري الفطور وزرعها من الاندفاعات الثانوية يكون سلبياً.

الموجودات المخبرية: يكشف فحص الوسوف عن وجود الخيوط الفطرية، وكذلك فحص سقف الحويصلات، كما يؤكد ذلك بالزرع.

التشريح المرضي: يتميز الشكل مفرط التقرن بإشواك وفرط تقرن ورشاحة التهابية في الأدمة السطحية، أما الأشكال الحويصلية الفقاعية فتتصف بوجود سفاج وخطل تقرن تشكل حويصلي داخل البشرة، وتؤكد التلوينات الخاصة وجود الفطور.

التشخيص التفريقي: يشبه الشكل مفرط التقرن لسعفة القدم الصداف والتقرانات الراحية الأخمصية والنخالية الحمراء الشعرية. أما الأشكال الحويصلية الفقاعية فقد تلتبس بأكزما التماس الحويصلية وخلل التعرق ومتلازمة رايتر. ويمكن التمييز بتحري الفطور وزرعها.

الوقاية والعلاج: تكون الوقاية بارتداء جوارب قطنية تمتص العرق، إضافة إلى انتعال أحذية غير كتيمة واستعمال



الشكل (١٣) سعفة يد حمامية حويصلية

مركب aluminum chloride hexahydrate ٢٠٪ الذي يلجم فرط التعرق. والعلاج بمضادات الفطور الموضعية مثل الآزولات أو التولنفتات أو الأليل أمين ومشاركتها بمغاطس برمنغنات البوتاسيوم في الأشكال الحادة، وتعطى مضادات الفطور داخلاً في الأشكال الشديدة أو التي يرافقها فطارات الأظفار.

و- سعفة اليد:

أكثر ما تسببها الشعروية الحمراء والشعروية الذقنية، وقد ترافقها سعفة القدمين، وأهم أشكالها على راحة اليد هو الشكل الحمامي المفرط التقرن، وقد تتظاهر سعفة اليد بحمامى وحويصلات سطحية سريعة التوسف أو تكون حويصلية حادة تشبه خلل التعرق.

وكثيراً ما يكون لها على ظهر اليدين شكل دائري أو مقوس حمامي وسفي وأحياناً أشكال حادة حويصلية (الشكل ١٣)، أو تكون لها أشكال التهابية بدرجات مختلفة الشدة ونادراً ما تكون حبيبومية.

يجب تمييز سعفة اليد tinea manus من الأكزيمة والصداف، وغالباً ما تؤدي المعالجة بالستيروئيدات الموضعية إلى إزمان سعفة اليد.

التشخيص يتم سريرياً ويفيد فيه تحري الفطور وزرعها.

والمعالجة بمضادات الفطور خارجاً كالإيميدازولات، وتعطى داخلياً في الحالات الشديدة.

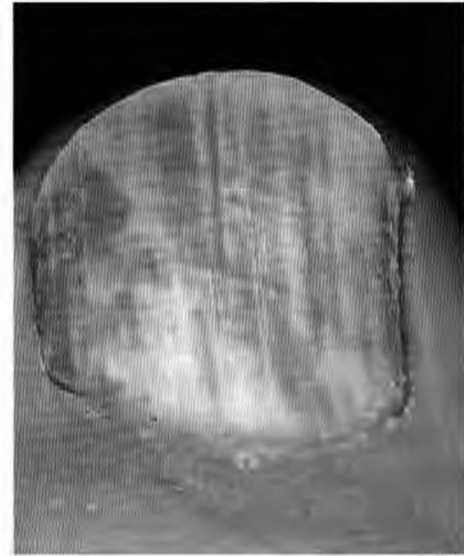
ز- فطار الأظفار onychomycosis:

خمج شائع، تزداد إصاباته في الذكور وبتقدم العمر وبوجود الاضطرابات الوعائية المحيطية، وتصاب أظفار القدمين أكثر من إصابة أظفار اليدين، ترافق سعفة الأظفار الفطارات المختلفة ولاسيما سعفة القدم (الشكل ١٤). تبدأ الإصابة بإصابة ظفر وحيد ثم تنتشر إلى بقية الأظفار.

تحدث فطارات الأظفار بالشعروية الحمراء والشعروية الذقنية الفوتية، والبشروية الندفية. وتكون ٥٪ منها



الشكل (١٤) ترافق سعفة قدم وسعفة أظفار



الشكل (١٥) فطار الأظفار السطحي الأبيض

بالمبيضات و٤٪ بالعفن. ولسعفة الأظفار ثلاثة نماذج:

(١)- فطار الأظفار السطحي الأبيض: يحدث في أظفار القدمين فيصاب سطح الصفيحة الظفرية ببقع بيض، تتسع لتعم كل سطح الظفر الذي يصبح خشناً وهشاً (الشكل ١٥). تسببه الشعروية الذقنية وأحياناً العفن مثل الرشاشيات aspergillus، والمِقَشِيَّة Scopulariopsis brevicaulis.

(٢)- الفطار تحت الظفري الغازي: تغزو الفطور الطبقة المتقرنة تحت الظفر hyponychium، ثم ينتشر الخمج من سرير الظفر إلى الوجه البطني للصفيحة الظفرية مؤدياً إلى تغير لون حواف الظفر التي تصبح مبيضة أو صفراء بنية ويغدو الظفر ضامراً هشاً. يبدأ الخمج من حافة الظفر البعيدة (الفطار تحت الظفري القاصي الشكل ١٦)، أو الجانبية أو الطية الظفرية القريبة من الهليل (الفطار تحت الظفري الداني)، ثم يمتد أفقياً وعمودياً ليشمل الصفيحة الظفرية، ويؤول هذا النموذج من الفطار إلى ظفر حثلي



الشكل (١٦) الفطار تحت الظفري القاصي



الشكل (١٧) فطار أظفار شكل حثلي متقدم

مشوه مضطرب اللون والقوام (الشكل ١٧)، ويؤدي فرط التقرن تحت الظفر إلى انفصال الصفيحة الظفرية عن سريرها، ويصبح الحطام تحت الظفر ملاذاً للأخماج الانتهازية.

(٣)- فطار الأظفار بالمبيضات البيض candidal onychomycosis (الشكل ١٨)، تغزو المبيضات ظهارة سرير الظفر ومن ثم تصيب الصفيحة الظفرية، يصبح سطح الظفر كامداً خشناً ومثلماً، يتغير لونه فيغدو مائلاً للبني أو البني المصفر ولاسيما في الحواف الجانبية. وكثيراً ما يرافق هذا النموذجَ من الفطار التهابٌ داحسي يحيط بالظفر المصاب ويوذّم نهايات الأصابع.

الفحوص المخبرية: يجب إثبات التشخيص مخبرياً قبل المعالجة بالتحري المباشر والزرع وخزعة الظفر، وذلك بأخذ برادة المنطقة البيضاء المتنكسة، أما في الشكل القاصي فيُكشط تحت حافة الظفر الحرة وتجمع الفضلات القرنية



الشكل (١٨) فطار الأظفار بالمبيضات البيض

لفحصها؛ لتمييز العوامل الممرضة من الفطور الرمية. وتعد الفطور الجلدية ممرضة دوماً إذا عزلت بالزرع، أما العفن والخمائر فتجرَّم إذا تكرر وجودها في الزروع.

التشريح المرضي: تشاهد الخيوط الفطرية خلال الصفيحة الظفرية ولاسيما في الشكل السطحي، وترى في الطبقة المتقرنة لسرير الظفر.

التشخيص التفريقي: ترى تبدلات شبيهة بفطارات الأظفار في كل من أكزيمة اليدين وثخن الأظفار الولادية ومتلازمة رايتر والحزاز المسطح، وتميز باضطرابات الجلد المرافقة، كما لا ترى في فطارات الأظفار التنقرات الخاصة بالصداف ولا الخطوط العرضانية.

يفرق بين فطار الأظفار السطحي وابيضاض الأظفار leuconychia الولادي والمكتسب؛ فليس كل ابيضاض في الأظفار فطاراً دوماً.

المعالجة: يبدأ بالعلاج الموضعي في الأشكال الخفيفة لفطار الأظفار ولاسيما في الأطفال مثل ciclopirox والأمورولفين بشكل طلاء أظفار، والتربينافين موضعياً، لكن تأثيرها ضعيف مقارنةً بنتائج الأدوية الفموية.

يتطلب استعمال الآزولات داخلاً فحوصاً مخبرية أولية ومتابعة خاصة لوظائف الكبد والانتباه لتآثراتها الدوائية (الجدول ٣)، ويستعمل الإيتراكونازول مدة شهرين لأظفار اليدين و٣ أشهر لأظفار القدمين سواء أخذ بمقدار ٢٠٠ملغ يومياً على نحو متواصل أم أخذ بالطريقة النابضة ٤٠٠ملغ يومياً مدة أسبوع من كل شهر.

يعطى الفلوكونازول من ١٥٠-٣٠٠ملغ مرة أسبوعياً، مدة ٣-١٢ شهراً، ويجب الانتباه إلى تأثيراته الجانبية التي قد تحدث وهي الاضطرابات الهضمية وارتفاع الإنزيمات الكبدية.

يؤخذ التربينافين ٢٥٠ملغ يومياً مدة ٦ أسابيع لعلاج أظفار اليدين، و١٢ أسبوعاً في أظفار القدمين، أما أكثر تأثيراته الجانبية فهي معدية معوية ولا تآثرات مهمة له.

الغريزيوفولفين: تراجع استعماله كثيراً في فطار الأظفار لتأثيراته الجانبية وطول مدة المعالجة. وقد يُضطر أحياناً في معالجة فطارات الأظفار إلى حل الظفر كيميائياً بمركبات البولة بنسبة ٤٠٪ مع مضادات الفطور كمركب البيفونازول- يوريا مثلاً.

٢- الفطارات الجلدية الناجمة عن الخمائر:

أ- أدواء المبيضات:

تصيب المبيضات **candida** الجلد، الأظفار، المخاطيات، السبيل الهضمي، وقد تؤدي إلى خمج مجموعي.

يضم جنس المبيضات ١٥٠ نوعاً، وأهم ما يمرض الإنسان منها المبيضات البيض c. albicans، وهي خميرة ثنائية الشكل قابلة للتحول من الطور الخمائري المتبرعم إلى طور النمو الأفطوري الغازي، وهي مسؤولة عن معظم أخماج المبيضات. ونادراً ما تصبح المبيضات الأخرى مثل c. tropicalis، c. krusei ممرضة.

الإمراض: المبيضات البيض كائنات رمية في البلعوم الفموي، ومطاعمة commensal في مخاطية المهبل، وقد توجد أيضاً في الثنيات الجلدية.

هناك عوامل عديدة تزيد فوعتها وتجعلها ممرضة قادرة على غزو النسج (الجدول ٢):

المناعة: يقاوم الثوي خمج المبيضات بالدفاع الموضعي الجلدي والمناعة الجهازية. فسلامة الطبقة المتقرنة ومنافسة النبيت flora الجرثومي، وتجدد خلايا البشرة، وتوسفها

عوامل موضعية آلية	الرضوض، التعطن.
عوامل تغذوية	البدانة،عوز الڤيتامينات، عوز الحديد، نقص التغذية.
عوامل فيزيولوجية	التقدم بالعمر، الحمل، الطمث.
أمراض عامة	التهاب جلد الأطراف المعائي.
اضطرابات غدية	السكري، داء كوشنغ، قصور الدرق، قصور الكظر.
الخباثات	الخباثات الدموية، ورم التيموس.
نقص المناعة	الإيدز، متلازمة عوز المناعة المشترك الشديد.
مداخلات علاجية	القثاطر الدائمة، القثطرة الوريدية.
أسباب دوائية	الستيروئيدات، مثبطات المناعة، الصادات واسعة الطيف والمترونيدازول.

الجدول (٢) يوضح عوامل الاستعداد لأخماج المبيضات

التالي للالتهاب تجعل الجلد السليم منيعاً على المبيضات. وعلى النقيض من ذلك تزداد قابلية الخمج بالمبيضات في المصابين بنقص العدلات أو اضطراب وظيفتها. ومن المعلوم أن المناعة المتواسطة بالخلايا تسهم في الدفاع أكثر من المناعة الخلطية: ولهذا السبب يشاهد داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن في مرضى الإيدز بالرغم من مناعتهم الخلطية الطبيعية.

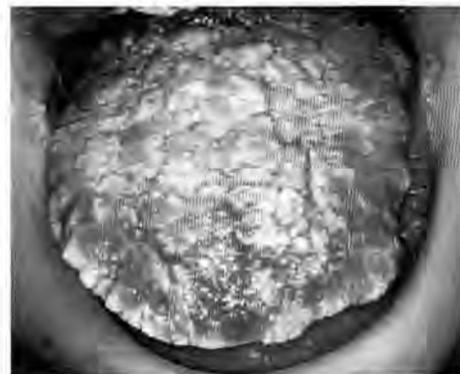
الأشكال السريرية:

(١)- داء المبيضات الفموي oral candidiasis أو السلاق: يصاب الوليد بالسلاق thrush بعد أيام من ولادته من أم مصابة بالتهاب المهبل أو حاملة للمبيضات، ويأخذ السلاق **في الرضع** الشكل الغشائي الكاذب، إذ تبطن الخدين وتغطي اللسان بقعٌ بيض قشدية يؤدي قشرها إلى ظهور سطوح حمامية مؤلمة قد تعيق الرضاعة.

أما في الكبار فله أشكال عديدة أخرى أهمها ما يلي:

- **الشكل الضموري المزمن:** يشاهد في المسنين، وتكون المخاطية حمراء ملساء ضمورية مع زوال حليمات اللسان.
- **الشكل الابيضاضي المتقرن:** (الشكل ١٩)، أو الطلواني الذي تغطى فيه مخاطية الخدين واللسان بطبقة بيضاء سميكة، تشبه الطلوان. يشاهد الشكل الطلواني أيضاً عند المسنين على اللثة الضامرة مكان رض البدائل السنية، وتتهم المبيضات بأنها عامل إمراضي في اللسان الأسود المشعر. أما تحري الفطور فيكشف وجود الخيوط الكاذبة والأبواغ، وتنمو مزارع المبيضات البيض المميزة خلال يومين.

العلاج: يعالج السلاق في الرضع بالنيستاتين بشكل معلق فموي وهو فعال موضعياً، ولا يمتص عن طريق الجهاز الهضمي. تستعمل في الكبار مضمضات البوفيدون أو الكلورهيكزيدين، والإيميدازولات بشكل هلام فموي أو أقراص مضغ. ويعطى الفلوكونازول في الحالات الشديدة والممتدة



الشكل (١٩) الشكل الابيضاضي المتقرن للسلاق

للمريء بجرعة ١٠٠ملغ في اليوم مدة أسبوعين. ويجب تعقيم بدائل الأسنان يومياً بمحلول الهيبوكلوريت في المسنين الدرد.

(٢)- مذح الصوارين أو التهاب الشفتين الزاوي: ويدعى أيضاً **بالصماغ** perlèche، سطح حمامي متعطن متقشر، يرافقه شق في مركز ثنية الصوارين، يرافق السلاق وقد ينتشر إلى الجلد المجاور، يؤهب له عوز الفيتامين B6 واضطرابات الأسنان.

(٣)- التهاب الفرج والمهبل بالمبيضات candidal vulvovaginitis يتظاهر باحمرار الجزء المخاطي للشفرين الكبيرين والشفرين الصغيرين وضائعات بيض قشدية وتوذم المنطقة. تشكو المريضة من حكة وحرقة، ويؤهب السكري والحمل ومانعات الحمل لحدوث هذا الخمج، ويفرق بينه وبين التهابات الفرج والمهبل الأخرى بتحري الفطور.

المعالجة: يستعمل الكلوتريمازول والميكونازول بشكل كريم أو تحاميل مهبلية، وقد يشاركهما الفلوكونازول داخلاً.

(٤)- التهاب الحشفة balanitis، التهاب الحشفة والقلفة balanopsthitis بالمبيضات: يصيب السكريين، والمصابين بتضيق القلفة. يتصف باحمرار الحشفة والقلفة وتوذمها وترى على الحشفة بثور مونيليائية دقيقة، تتوسف وتتحول لبقع حمامية دقيقة محاطة بطويق وسفي، التشخيص سريري، ويقوم العلاج على غسول برمنغنات البوتاسيوم ودهن كريمات الإيميدازولات.

(٥)- التهاب الإحليل بالمبيضات candidal urethritis: يحدث في السيدات مضاعفةً لالتهاب الفرج والمهبل، أما في الرجال فالعدوى جنسية، يشكو الرجل من حكة في الصماخ وسيلان قيحي أبيض مخضر، يجب تمييزه من الالتهابات بالمكورات البنية والمشعرات المهبلية. ويعالج بالفلوكونازول داخلاً.

(٦)- التهاب حول الشرج بالمبيضات: يتظاهر باحمرار المنطقة حول الشرج وحكة، وقد يتمادى الاحمرار مؤدياً إلى المذح بين الأليتين.

(٧)- التهابات جلد الثنيات أو المذح بالمبيضات: تصيب المبيضات الثنيات المغبنية والإبطية وبين الأليتين وتحت الثديين، وتؤهب لها البدانة والسكري والملابس الكتيمة، يتظاهر المذح intertrigo سريرياً بسطح حمامي متعطن مع حويصلات بثرية ساتلة تنفتح لتصبح بقعاً حمراً مع طويق وسفي سهل الاقتلاع (الشكل ٢٠)، تسبب المبيضات كذلك مذح الفوت الثالث في اليد والفوت الرابع في القدم بسبب



الشكل (٢٠) مذح تحت الثدي بالمبيضات



الشكل (٢١) مذح الفوت القدمي الرابع

التقارب التشريحي للأصابع مؤدية إلى تعطن ابيضاضي وشق الفوت (الشكل ٢١).

التشخيص سهل، ويختلف عن الصداف الدهني وحمامى الأرفاغ، **ويعالج** بكريمات الإيميدازول.

(٨)- التهاب الجلد الحفاضي بالمبيضات: يساعد الوسط الكتيم على غزو المبيضات المارة هضمياً للمنطقة الأليوية التناسلية للطفل، تبدأ الإصابة بحمامى وبثور سطحية سريعة التوسف حول الشرج ثم تنتشر إلى العجان والمغبنين. يقوم العلاج على استعمال مضادات الفطور وتهوية المنطقة، أما العلاج الخاطئ بالستيروئيدات فيزيد الخمج ويؤدي إلى داء المبيضات الحبيبومي.

(٩)- التهاب ما حول الظفر الحاد أو الداحس بالمبيضات: (الشكل٢٢)، يصيب الأشخاص الذين يعملون بتماس الماء



الشكل (٢٢) داحس بالمبيضات

فترات طويلة، يحدث احمرار وتوذم حول الظفر مع تراجع القشيرة الظفرية، وقد يخرج القيح من الطية الظفرية، ويجب تمييزالداحس بالمبيضات من الداحس الجرثومي. وحين يزمن الالتهاب تحدث في الظفر تبدلات حثلية، واسمرار حوافه أو اخضرارها.

(١٠)- داء المبيضات الولادي: مرض نادر يحدث خلال الـ ٢٤ ساعة الأولى للولادة. تلاحظ في الوليد الخديج بقع حمامية تتطور لحويصلات وبثور وتوسف في النصف العلوي للجسم والراحتين والأخمصين؛ لذا يجب استعمال العلاج الموضعي والنيستاتين الفموي للحد من انتشار الخمج، أما حين يتعمم فيعالج بمضادات الفطور وريدياً.

(١١)- داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن: يتظاهر بعدة متلازمات سريرية خمجية مزمنة معندة على العلاج تصيب الجلد والأظفار والمخاطيات، ويرافقه اضطرابات المناعة المتواسطة بالخلايا.

وإضافة إلى الأشكال السريرية الآنفة تشاهد حبيبومات متقرنة على الوجه والأجفان والشفاه والفروة والنهايات تشبه السعف والتقيحات الجرثومية والاندفاعات الحبيبومية هالوجينية المنشأ. قد يرافق هذا الداء التهاب مريء أو حنجرة بالمبيضات وآفات غدية صماوية، أما العلاج فيقوم على مضادات الفطور داخلاً وخارجاً، مع الاهتمام بالاضطراب المناعي.

ب- النخالية المبرقشة pityrasis versicolor:

فطار شائع، يصيب الشباب من الذكور خاصة، وينكس لسنوات. تسببه الخمائر الوبيغائية المالاسيزية البيضوية pityrosporum ovale، والدويرية pityrosporum orbiculare.

المظاهر السريرية: تبدو السعفة المبرقشة t.versicolor ببقع مصطبغة باللون البني الفاتح مغطاة بوسوف (الشكل ٢٣)، وحين محاولة كشطها بالكاشطة تؤدي إلى انزلاق وسوفها النخالية الشكل furfuraceous على نحو تشبه معه براية القلم (علامة ضربة الظفر)، وتكون البقع الفطرية محصورة أو منتشرة، صغيرة أو كبيرة، وتشمل أشكالها الواسعة معظم الجذع على نحو يبدو فيه الجلد الطبيعي بشكل جزر فاتحة اللون نسبياً، يتوضع هذا الفطار على الصدر وأعلى البطن والظهر والنقرة والفروة والساعدين، وقد يصل حتى العانة وأعلى الفخذين ولا يؤوف الوجه إلا نادراً في الأطفال ومثبطي المناعة.

وشكلها الجرابي يبدو ببقع سمر دقيقة تحيط بالجريبات



الشكل (٢٣) النخالية المبرقشة

الشعرية. الآفة غير حاكة، وقد يرافق الأشكال الواسعة المزمنة منها حكة الجهد. يؤدي التعرض المديد للشمس إلى انقلاب لون البقع للأبيض نسبة إلى الجلد المسمر حولها (الشكل القاصر) بسبب حمض الأزيليك الذي يفرزه الفطر، ويؤدي إلى تثبيط خميرة التيروزيناز المسؤولة عن التصبغ.

الموجودات المخبرية: تعطي أشعة وود تألقاً أصفر، ويبدي تحري الفطور المباشر من الوسوف وجود خيوط فطرية عريضة قصيرة ومتقطعة توجد بينها عناقيد من أبواغ فتبدو بمنظر يسمى (سباكيتي مع كرات اللحم).

التشخيص التفريقي: تلتبس أحياناً بالتهاب الجلد المثي، لكن اندفاعاته تكون حمامية، وبالنخالية الوردية، كما تشبه في شكلها القاصر النخالية البيضاء والإفرنجيات القاصرة.

المعالجة: تستعمل الشامبوات واللوسيونات الحالة للوسوف والقاتلة للفطور، مثل شامبو الكيتوكونازول ٢٪ وسلفيد السيلينيوم، وبيريتون الزنك. وتكون المعالجة المثلى باستخدام شامبو مضاد للفطور يتبعه دهن كريم أو محلول إيميدازولي يومياً أو كل يومين مدة أسبوعين على الأقل.

٣- الفطارات الجلدية الناجمة عن العفن:

العفن فطر رمام، ومن إصاباته النادرة فطارات الأظفار والتهاب الأذن بالرشاشيات والسعفة السوداء.

الظواهر المناعية في الفطارات: يقاوم الثوي الخمج الفطري **بطريقتين:**

أ- آليات مناعية: فالفطور تفعّل سبيل المتممة البديل، وللعدلات تأثير قاتل للفطور، وهناك عوامل مصلية مثبطة للفطور، أما ناقلة الحديد transferrin غير المشبعة فترتبط بالحديد الضروري لنمو الفطر وتحرمه منه مثبطةً بالتالي نموه.

شأن المناعة الخلطية في أخماج الفطور محدود، أما الآلية المناعية المهمة فهي فرط الحساسية الآجل من النمط الرابع.

وتتكوّن هذه الاستجابة المناعية بعد إصابة المريض الأولى بالخمج الفطري، ويتّضح تأثيرها المثبّط لنمو الفطور في إصابته الثانية بالخمج بحدوث ثلاثة مظاهر: تبدو الآفة حمامية التهابية، تصعب فيها مشاهدة هذه الفطور مجهرياً لندرة وجودها، كما أن الخمج يبرأ على نحو باكر نسبياً.

ب- آليات لا مناعية: تشكل البشرة السليمة بانقسامها المستمر وتوسفها حاجزاً دفاعياً، كما أن عمر المريض وجنسه وعرقه ووضعه الصحي والغدي والوراثي تعد عوامل مهمة؛ فالفطارات تكثر في التأتبيين وتشتد في السكريين.

الطفحة الفطرية: هي ارتكاس تحسسي جلدي موضع أو معمم تجاه المستضدات الفطرية يسمى الطفحة الشعروية trichophytid إذا رافق الخمج بالشعرويات، أو الطفحة بالمبيضات candidid إذا كان الخمج بالمبيضات، ويرافق الفطارات الحادة الالتهابية. وتتراجع الطفحة بتراجع الآفة الأولية.

يرافق سعفة القدم الحويصلية الفقاعية ارتكاس ثانوي يسمى خلل التعرق dyshidrosis، فترى على اليدين وجوانب الأصابع اندفاعات حويصلية متوترة حاكة.

أما شهدة الفروة فيرافقها طفح لا نوعي منتشر، حمامي حطاطي أو حصبوي الشكل، أو يرافقها طفح موضع نوعي كالحمامى متعددة الأشكال أو الحمامى العقدة. وتكون الاندفاعات الثانوية المواكبة لأدواء المبيضات حمامية وسفية أو أكزمائية.

تظهر الطفحات التحسسية في أثناء معالجة الفطارات، وتحرضها زيادة امتصاص المستضدات بسبب تحطم العضويات المرضة. ووقاية تضاف الستيروئيدات خارجاً أو داخلاً مع مضادات الفطور في بدء معالجة الفطارات المنتشرة أو الالتهابية.

معالجة الفطارات:

أ- المعالجات الموضعية:

- مركبات الإيميدازول (كالميكونازول والكلوتريمازول) فعالة في كل الفطارات.
- مركبات الأليل أمين كالنافتيفين والتربينافين فعالة في آفات الفطور، وأقل فعالية في آفات الخمائر.
- البولينات أهمها النيستاتين تؤثر في الخمائر فقط.
- معالجات **متنوعة:** مرهم وايتفيلد والكحول اليودي والتولنفتات، والأمورولفين المستعمل في فطارات الأظفار.

ب- المعالجات العامة: تستطب في سعف الأظفار والفروة وفي الأشكال الشديدة للسعف الأخرى.

(١)- الغريزيوفولفين: دواء كابح للفطور fungistatic، فعال في الفطارات السطحية في الجلد والشعر والأظفار، ولا يؤثر في الفطور العميقة أو الخمائر أو العفن، يمتص جيداً مع الوجبات الدسمة وامتصاص الشكل فائق الدقة منه أفضل بمرة ونصف من شكله الدقيق. يتفشى من النهايات الوعائية إلى السوائل خارج الخلوية إلى طبقات البشرة ليرتبط بشدة مع الكيراتين الحديث فيصبح عصياً على الفطور. تأثيراته الجانبية هضمية وصداع وتحسس ضيائي، وقد يفاقم ذئبة حمامية سابقة، لا يستعمل في الحمل.

	غريزيوفولفين	كيتوكونازول	إيتراكونازول	فلوكونازول	تربينافين
السيكلوسبورين		← +	← +		
الريفامبيسين	↑ −	↑ −	↑ −	↑ −	↑ −
الترفينادين			← +		
الديجوكسين			← +		
الفينيتوئين			↑ −	← +	
الفينوباربيتال	↑ −		↑ −		
الكاربامازيبين			↑ −		
الوارفارين	← −			← +	
النورتريبتيلين				← +	← +
التاكروليموس				← +	
السيميتيدين					↑ +
مانعات الحمل	← −				
الساليسيلات	← −				
الستيروئيدات		← +	← +	← +	

يشير – إلى تناقص التركيز البلاسمي للدواء المشار إليه بالسهم ←

يشير + إلى زيادة التركيز البلاسمي للدواء المشار إليه بالسهم ↑

اللون الأسود: تأثر متوسط الأهمية. اللون الأحمر تأثر مهم ذو انعكاس سريري.

الجدول (٣) يبين التأثرات الدوائية لمضادات الفطور

(٢)- مضادات الفطور من زمرة الأزولات azoles: أدوية كابحة للفطور، تثبط أنزيم سيتوكروم P-450 الموجود في الغشاء الخلوي الفطري، ولها تأثرات دوائية مهمة (الجدول ٣)، ولا تستعمل في أثناء الحمل. وتضم مجموعتين: القديمة وهي الإيميدازولات والحديثة التريازولات وهي أكثر سلامة نحو الكبد.

• **الكيتوكونازول ketoconazole:** مركب **إيميدازولي**، يفيد في معظم الفطارات وأدواء المبيضات، يحتاج امتصاصه إلى وسط معدي حمضي، يستقلب كبدياً، ينهي بالمقادير الكبيرة منه تشكل الستيروئيدات القشرية والأندروجين. أهم تأثيراته الجانبية السمية الكبدية، ومنها التثدي ونقص الخصوبة.

• **الإيتراكونازول itraconazole:** مركب تريازولي فعال ضد الفطور والخمائر والعفن. يزداد امتصاصه مع الطعام، ويستقلب في الكبد، يعطى في فطارات الأظفار، ويفيد في أدواء المبيضات والفطارات المجموعية والعميقة. تأثيراته الجانبية هضمية وقد يؤدي إلى ارتفاع الخمائر الكبدية والشحوم الثلاثية.

• **الفلوكونازول fluconazole:** مركب تريازولي يتوافر بشكلين وريدي وفموي، لا يتأثر امتصاصه بالطعام. يعطى في أدواء المبيضات والمستخفيات على نحو رئيس ويفيد في معظم السعف، أدت كثرة استعماله في مرضى الإيدز إلى نشوء حالات مقاومة له. تأثيراته الجانبية هضمية ونادراً ما ترتفع خمائر الكبد.

(٣)- التربينافين terbinafine: أليل أمين ثالثي، قاتل وكابح للفطور جيد التحمل، عمله مستقل عن السيتوكروم P450، تأثيراته الجانبية هضمية، ونادراً ما يؤدي إلى قلة العدلات والاندفاعات الدوائية. يعطى في معالجة الفطارات الظفرية، قليل التأثير في الخمائر، لا يعطى للحامل والمرضع، ولا توجد له تأثرات دوائية مهمة سريرياً.

(٤)- مركبات البولين: تضم النيستاتين والأمفوتيريسين ب amphotericin B.

• **النيستاتين nystatin:** عقّار كابح وقاتل للفطور، يطبق موضعياً في أدواء المبيضات الجلدية والمخاطية، ويستعمل فموياً في آفات المبيضات الهضمية لمنع انتشارها إلى الجلد حول الشرج والفرج، وهو لا يمتص من الجهاز الهضمي. تراوح جرعته بين ٥٠٠ ألف ومليون وحدة تؤخذ ٣-٤ مرات يومياً حتى التحسن.

• **الأمفوتيريسين ب amphotericin B:** يؤثر في الغشاء الخلوي الفطري، يسرّبُ وريدياً في المستشفى لكثرة تأثيراته

السمية والكلوية والدموية والكبدية والأرجية، وقد انحسر استعمالـه لسميتـه وظهور الآزولات الفموية والوريدية كالفلوكونازول والفاريكونازول.

ثانياً- الفطارات العميقة:

١- داء الشعريات المبوغة sporotrichosis:

خمج فطري مزمن، تسببه الشعرية المبوغة الشنكية sporothrix schenckii، تدخل من الجروح التي تصيب أطراف المزارعين.

تظهر في الشكل الالتهابي اللمفاوي عقيدة أولية على اليد أو القدم مكان دخول العضوية، ثم تصاب أوعية المنطقة اللمفاوية بالخمج ويتظاهر ذلك بسلسلة عقيدات ثانوية، قد تتقرح أو تتنوسر أحياناً (الشكل ٢٤). يميز هذه الآفات توضعها الموافق لمسير الوعاء اللمفاوي وكونها غير مؤلمة، وإزمانها لسنوات إذا لم تعالج.



الشكل (٢٤) داء الشعريات المبوغة

أما الشكل الثابت فيتجلى بالتهاب عقيدي حبيبومي وحيد لا تصاب فيه الأوعية اللمفاوية. وينجم الشكل الجهازي النادر عن استنشاق الفطر الذي ينتشر دموياً في الجهاز العصبي والعظام، وقد يحدث في الجلد خراجات منتشرة باردة متنوسرة.

التشخيص التفريقي بينه وبين اللايشمانيا وسل الجلد والفطروم يتم بزرع الفطور من قيح أو رشافة العقيدات، وترى بالخزعة الفطور محاطة بالحمضات مشكلة ما يسمى الجسم النجمي المميز للإصابة.

المعالجة: تعالج الأشكال الجلدية بمحلول يودور البوتاسيوم المشبع (٥) قطرات ثلاث مرات يومياً تزاد بالتدريج حتى ٣٠-٤٠ قطرة ثلاث مرات يومياً، والمعالجة البديلة هي الإيتراكونازول أو الأمفوتيريسين ب.

٢- الفطروم:

خمج موضع مزمن يصيب القدم وأسفل الساق ونادراً اليد، ينجم الفطروم mycetoma عن عدة عوامل ممرضة فطرية، مثل المادوريلا والشعيات الهوائية aerobic actinomycete، وجرثومية كالجراثيم الشعية، والنوكارديات.

تلج العوامل الممرضة من رض أو خدش لتؤوف الجلد والنسيج الخلوي والعظام، وتندر الانتشارات البعيدة والضخامات العقدية، أما الأعراض السريرية للفطروم فتتظاهر بتوذم الطرف واحمراره، وحبيبومات التهابية، وخراجات ونواسير إضافة إلى إطراح حبيبات صفر أو سود تحوي الفطور، وتكون الأعراض العامة خفيفة.

التشخيص: يلتبس الفطروم بذات العظم والنقي المزمنة وداء الشعيات، ويتم التشخيص بزرع العوامل الممرضة والخزعة.

المعالجة: في الحالات الجرثومية المنشأ يشرك الدابسون والستربتوميسين، أو السلفاميتوكسازول - تري ميتوبريم والريفامبيسين، ويعطى في الحالات الفطرية المنشأ الإيتراكونازول، وقد يلجأ أخيراً إلى بتر الطرف.

٣- داء الشعيّات:

خمج يذكر دوماً مع الفطارات مع أنّ سببه جراثيم خيطية إيجابية الغرام لا هوائية اسمها الفطر الشعي الإسرائيلي actinomyces israelii، وتوجد طبيعياً في اللوزات والأسنان المنخورة، تنزرع عميقاً وتصبح ممرضةً حين توافر الشروط اللاهوائية ؛ كالجروح الواخزة وباقتلاع الأسنان.

يتميز داء الشعيات actinomycosis باندفاعات عقيدية عميقة مرتشحة حمر قاسية، تتميع مشكلة جيوباً قيحية تتنوسر عبر الجلد وتطرح مفرزات مبيضة أو مصفرة تعرف بحبيبات الكبريت (sulfur granules) تحوي كتلاً من العوامل الممرضة، وكثيراً ما تمتد هذه الصموغ عميقاً إلى العظام المتوضعة تحت الجلد. ومن أشكاله السريرية الشكل الوجهي الرقبي وهو الأكثر شيوعاً (الشكل ٢٥).



الشكل (٢٥) داء الشعيات الوجهي

يليه التوضعات الصدرية إذ يؤدي استنشاق العوامل الممرضة إلى خمج رئوي، ما يلبث أن يتنوسر على جدار الصدر والأضلاع.

وعندما يصاب **الجهاز الهضمي** يمتد الخمج من الأحشاء ليتنوسر على الجلد وقد تحدث الخراجات في الفقار أو المبيض أو الكلية، يتلو **الشكل الحوضي** عادة استعمال اللوالب داخل الرحم. أما **داء الشعيات الأولي** في الجلد فهو نادر جداً.

التشخيص التفريقي: قد تلتبس آفات الفطر الشعي بشكل من التدرن هو الخنزرة، وبأورام الجلد والإفرنجي الثالثي.

التشخيص: يفتش عن الحبيبات الكبريتية بفحص قيح النواسير، وتبدو بالخزعة الملونة بطريقة غرام الخيوط الإيجابية الغرام المتفرعة بشكل يشبه الأشعة معطية للمرض اسمه.

المعالجة: بالبنسيللين زرقاً عضلياً أو عن طريق الفم، يمكن أيضاً استعمال الأمبيسيلين والإريترومیسين، والسفترياكسون. وقد يتطلب العلاج الشق الجراحي.

ثالثاً- الفطارات المجموعية:

ولها **نوعان**، الفطارات التنفسية المتوطنة endemic، والأخماج الفطرية الانتهازية المجموعية.

١- الفطارات التنفسية المتوطنة:

أ- داء النوسجات histoplasmosis: مرض نادر له **شكلان:**

(١)- الشكل التقليدي أو الأمريكي: يؤدي استنشاق (النوسجة المغمدة) إلى أخماج رئوية تنتشر دموياً إلى الأحشاء وقد تصل إلى الجلد والمخاطيات.

تنجم الآفات الجلدية إما عن تشكل المعقدات المناعية، كالحمامى عديدة الأشكال والحمامى العقدة، أو بالامتداد الموضعي للمرض من الرئة، أو بالانتشار الدموي للمرض فترى عقيدات صغيرة تشبه المليساء المعدية، وقد تتطور تقرحات فموية بلعومية في الحالات المزمنة، ونادراً ما يكون باب دخول الفطر جلدياً يؤدي إلى تشكل عقيدة أولية (وتحدث العلامات الجلدية للفطارات المجموعية الأخرى كداء المستخفيات والداء الكرواني والداء نظير الكرواني بالآليات الأربع السابقة نفسها).

يُميّز المرض من بقية الفطارات المجموعية واللايشمانيا بتحري الفطور وزرعها من الدم المحيطي أو خزعة العضو المصاب، وتفاعل تثبيت المتممة.

(٢)- الشكل الإفريقي: تراوح توضعاته الجلدية من الحطاطات المليسائية الشكل إلى الخراجات الباردة والتقرحات، ويشخص بزرع الفطور.

المعالجة: العلاج الانتقائي هو مركب الإيتراكونازول ولاسيما في مرضى الإيدز، أو الأمفوتيريسين ب.

ب- الفطار البرعمي blastomycosis: ويسمى الفطار البرعمي الأمريكي الشمالي، سببه الفطور البرعمية. يصيب رئات المزارعين الذين يستنشقون الأبواغ مقلداً التدرن، ثم ينتشر إلى الجلد والعظام والجهاز العصبي المركزي والأعضاء الأخرى.

يؤدي جلدياً إلى آفات حطاطية متعددة أو عقيدية متناظرة على الوجه ونهايات الأطراف.

التشخيص التفريقي: يجب التفريق بينه وبين الحبيبومات الجلدية والتدرن، والفطارات العميقة الأخرى، وأورام الجلد.

يشخص بتحري الفطور وزرعها، **ويعالج** بالأمفوتيريسين ب وريدياً في الشكل المنتشر، وبالإيتراكونازول في الحالات الأقل خطورة.

٢- الأخماج الفطرية الانتهازية المجموعية:

وهي تصيب أساساً معوزي المناعة كالمصابين بالإيدز أو بقلة العدلات المرافقة للخباثات أو المغترسين، يساعد حدوث الاندفاعات الجلدية - على الرغم من ندرتها- على وضع التشخيص لوضوحها للعيان وسهولة إجراء خزعة منها.

وتضم هذه الأخماج الفطرية الانتهازية عدة أخماج، **مثل:** داء المبيضات المجموعي systemic candidiasis، وداء الرشاشيات aspergillosis، وداء النوكارديات nocardiosis.

فالرشاشيات عفن رمام يوجد في الطرق التنفسية العليا، لكنه قد يسبب في ذوي المناعة المتدنية داء الرشاشيات الرئوي، أو التهاب مجرى السمع الظاهر، أو التهاب الجيوب، أو التهاب الشغاف. أما داء الرشاشيات الجلدي فنادر. تستجيب الرشاشيات للآزولات.

أما **النوكارديا** فهي جراثيم خيطية تسبب داء النوكارديات حين تدخل من الجروح مؤديةً إلى آفات تشبه داء الشعريات المبوغة، أو أورام الشعيات. وإذا استنشقت تؤدي إلى آفات رئوية تشبه التدرن، وإذا تعممت دموياً تسبب مرضاً مجموعياً وانتقالات جلدية خراجية. ويتم علاجها بالكوتريموكسازول cotrimoxazole، كما يستعمل الأمبيسيللين والمينوسيكلين.

الأمراض الجلدية الطفيلية المنشأ

انس قادري

أولاً- أدواء الليشمانيات leishmaniasis:

ينجم داء الليشمانيا عن **خمج طفيلي سببه طفيلي وحيد الخلية** من الأوالي ينتمي إلى عائلة المثقبيات، يعيش في الخلايا البالعة وخلايا الجهاز الشبكي البطاني في الفقاريات.

يوجد في العالم نحو ١٨ مليون إصابة، كما يسجل نحو مليون ونصف مليون إصابة سنوياً، إضافة إلى حدوث نحو ٧٥ ألف حالة وفاة سنوياً من جراء الإصابة بالليشمانيا الحشوية.

العامل الناقل ومستودع طفيلي الليشمانيا:

العامل الناقل **حشرة صغيرة** تدعى **ذبابة الرمل sand fly**، تنتمي إلى جنس الفواصد وذلك في العالم القديم، أو تنتمي إلى نوع اللوتزوميا lutzomyia في العالم الجديد. وتقوم بنقل الطفيلي من الحيوانات البرية أو الإنسان.

تعيش الفواصد في المناطق الحارة والمعتدلة وفي الصحاري والغابات وتمتص دم الأثوياء التي تشكل مستودعات طفيلي الليشمانيا (الإنسان المصاب والجرابيع والكلاب والثعالب). وحين تتغذى الحشرة بدم الخازن تبتلع الطفيلي بشكله اللاسوطي amastigote الذي يتحول إلى الشكل المسوط في أمعاء الطفيلي ثم تهاجر الطفيليات إلى الغدد اللعابية لهذه الفواصد وعندما يلدغ الفاصد الحامل الإنسان السليم وخاصة في المناطق المكشوفة من الجسم فإن ما بين ١٠٠-٢٠٠ طفيلي مسوط تخترق الجلد عادة لتتحول خلال ٢٤ ساعة إلى طفيليات مسوطة قادرة على غزو أنسجة الثوي، وتحدث عملية مناعية متواسطة الخلايا في الملدوغ تؤدي إلى داء الليشمانيا.

الأشكال السريرية:

تقسم أدواء الليشمانيا سريرياً إلى **أربعة أنواع:** الليشمانيا الجلدية، والليشمانيا الجلدية المنتشرة، والليشمانيا المخاطية الجلدية، والليشمانيا الحشوية.

١- الليشمانيا الجلدية cutaneous leishmaniasis:

لها أسماء محلية عديدة: حبة حلب وحبة بغداد ودمل الشرق... ومن العوامل المسببة لهذا النوع من الليشمانيا: طفيلي الليشمانيا الكبيرة l.major، والليشمانيا المدارية l.tropica، والليشمانيا الأثيوبية l.aethiopica والليشمانيا الطفلية l.infantum.

أ- الليشمانيا الجلدية بطفيلي الليشمانية الكبيرة:

وتسمى الشكل الرطب أو الريفي، وعامله الناقل نوع من الفواصد يسمى فاصدة باباتازي phlebotomus papatasi، أما مستودعات الطفيلي فهي الجرابيع والقوارض. تشاهد الإصابة في آسيا وافريقيا وأوربا في المناطق المدارية وتحت المدارية والشرق الأوسط. بعد فترة حضانة تراوح بين ١ و٤ أسابيع ووسطياً أقل من شهرين يظهر اندفاع حمامي حطاطي واحد أو أكثر ولاسيما على المناطق المكشوفة من الجسم كالوجه واليدين ونادراً ما يصيب الجذع، ويعف دوماً عن إصابة الراحتين والأخمصين والفروة، وقد يصاب صيوان الأذن وذروة الأنف والشفة السفلى والجفن العلوي، وبعد مرور عدة أسابيع تأخذ هذه الاندفاعات بالاتساع لتصل أقطارها إلى ٤-٦ سم، وتتشكل في مركز الآفات جلبة تغطي قرحة وإذا ما نزعت هذه الجلبة بدت على وجهها الباطن استطالات خيطية بطول ٢-٤ ملم غائرة بين الذرا الحليمية لذلك سميت هذه الجلبة الجلبة المنقطة أو المسمَرة. ويبدو تحت الجلبة تقرح سطحي ذو قعر محبب ومغطى بمادة قيحية مدماة تتكثف لتشكل جلبة جديدة، أما محيط الآفة فيكون وذمياً حمامياً أحمر فاتحاً، وقد توجد أحياناً حطاطات صغيرة تابعة حول الآفة الأولية. تتميز هذه الآفة بكونها غير مؤلمة، وتشفى عادة خلال ٦ أشهر مخلفة مكانها ندبة ولكنها قد تبقى أحياناً فعالة أكثر من ٢٤ شهراً.



الشكل (١) الليشمانيا الجلدية بالليشمانيا الكبيرة

ب- الليشمانيا الجلدية بطفيلي الليشمانيا المدارية: وهي المسببة للشكل الجاف المدائني، دور حضانة هذا النوع من الليشمانيا أكثر من شهرين (٢-٨ أشهر)، ومستودعها الإنسان على نحو رئيس، والجرذان على نحو أقل. وتشاهد الإصابة في جنوبي أوربا وجمهوريات الاتحاد السوفييتي السابق والشرق الأوسط.

تبدأ الإصابة بظهور حطاطة حمامية صغيرة غير مؤلمة تتحول إلى عقيدة حمامية بنفسجية، يبلغ قطرها ١-٢سم، وذلك خلال ٦ أشهر وتغطيها جلبة مسمارية شديدة العلوق، تشفى عادة بعد نحو سنة مخلفة ندبة ضمورية، ولوحظ أن الإصابة بالشكل الجاف تميل لأن تكون وحيدة يرافقها التهاب شديد يتطلب شفاؤها زمناً كبيراً وهي معندة على المعالجة إضافة إلى احتمال حدوث النكس. الشكل النموذجي للشكل الجاف هو الشكل الدملي القشري لكنه يبدو بأشكال غير نموذجية مثل الشكل الصدفي والفيلي والثؤلولي والمرتشح والحمامي والعليقي.

ج- الليشمانيا الجلدية بالليشمانيا الطفلية: يوجد هذا النوع في بلدان حوض البحر الأبيض المتوسط ولاسيما في جنوبي أوربا (اليونان وإسبانيا وايطاليا) وشمالي إفريقيا.

سريرياً: تشبه هذه الآفات الإصابات الناجمة عن الليشمانيا الكبيرة لكن فترة حضانتها أقل، ومستودع الإصابة هو الكلاب على الخصوص، وإصابة الأطفال بهذا الشكل قد تؤدي إلى إصابة حشوية.

د- الليشمانيا الجلدية بطفيلي الليشمانيا الإثيوبية: تنتشر الإصابة بها في كينيا، والسودان وإثيوبيا. وتتصف آفاتها بشدة الالتهاب ترافقها سواتل تتوضع جانب الآفة الأساسية التي تصيب الجلد وأغشية الشفتين المخاطية، وتشبه إلى حد معين الليشمانيا المنتشرة، ويستغرق شفاء الإصابة عدة سنوات.

الليشمانيا الموضعة الناكسة: هي إحدى مضاعفات الإصابة بالليشمانيا المدارية وتتظاهر باندفاعات جديدة مكان ندبة اندفاع قديم أو جديد أو حولها. تكون هذه الآفات بشكل حطاطات أو درنات صغيرة قاسية مصفرة أو بنية مكسوة بوسوف رمادية، وتبدي بالضغط الزجاجي على سطحها علامة هلامة التفاح (الشكل الذباني) وقد تتقرح اندفاعاتها، وتستمر هذه الآفات مدة سنوات طويلة، وهي معندة على المعالجة.

٢- الليشمانيا الجلدية المنتشرة diffuse:

تعزى إلى طفيلي الليشمانيا الإثيوبية. يشاهد هذا النوع من الليشمانيا في السودان وإثيوبيا وكينيا وفنزويلا.

تبدأ الإصابة بعقيدة واحدة أو لويحة على المناطق المكشوفة، ثم تظهر اندفاعات بعيدة، يزداد عددها ويكبر حجمها بالتدريج لتصيب جميع أنحاء الجسم تقريباً، أما الأغشية المخاطية والأعضاء الحشوية فلا تصاب، ويختلف سير هذه الإصابات من حالة إلى أخرى وعموماً يسير هذا النوع من الليشمانيا سيراً مزمناً نحو الأسوأ كما تكون معندة على المعالجات، ويرى الباحثون أن هذا الشكل قد يكون سببه عوزاً مناعياً في المضيف.

التشخيص التفريقي لليشمانيا الجلدية: يفرق بين الليشمانيا الجلدية وبين الدمامل والقوباء والذئبة الحمامية والسرطانة قاعدية الخلايا، وأما الأشكال المزمنة منها فيفرق بينها وبين الذئبة الدرنية والجذام الدرني، ويفرق بين الأشكال القرحية وبين قرحات السرطانة قاعدية الخلايا القارضة، واللمفومات الجلدية وأورام الخباثات الجلدية الأخرى.

٣- الليشمانيا الجلدية المخاطية mucocutaneous:

توجد في أمريكا الجنوبية وعاملها المسبب الليشمانيا البرازيلية أو المكسيكية. أما الناقل فهو من نوع اللوتزميا وهو يختلف عن ناقل العالم القديم.

الوبائيات: يسود هذا الشكل في الأرياف ومناطق الغابات في أمريكا اللاتينية ولاسيما في البرازيل والبيرو وفنزويلا، حضانته وسطياً ٢-٣ أشهر.

الأعراض السريرية: يصيب هذا الشكل على نحو خاص الأنف والبلعوم والحنجرة، وغالباً ما تبدأ الإصابة بتشكل قرحة على الأنف في مكان اللدغ مغطاة بجلبة جافة لا تلبث أن تمتد وتصيب غضروف الأنف، كما تؤثر تأثيراً مخرباً وجادعاً بانهيار الجسر الأنفي مما يصبح معه شكل الأنف كشكل منقار الببغاء أو أنف الجمل (الشكل ٢).

يرافق هذه الإصابة انسداد الأنف ونزوف متكررة، وتمتد إلى الشفتين حيث يصاب الغشاء الباطني للفم (شراع الحنك واللهاة واللوزتين واللسان)، ثم ما يلبث أن يصاب البلعوم والحنجرة مخلفاً آفات جادعة، وتصبح الإصابة مهددة للحياة ولاسيما حين يرافقها خمج ثانوي. وتراوح الفترة الزمنية بين بدء الإصابة وحدوث المضاعفات ما بين ٣ و١٠ سنوات.

يعتمد التشخيص على الموجودات السريرية وذلك لصعوبة كشف الطفيلي في الآفات.

التشخيص التفريقي: بينها وبين الإفرنجي والسل



الشكل (٢) الليشمانيا الجلدية المخاطية

والجذام والصلبوم الأنفي.

٤- الليشمانيا الحشوية visceral:

يسمى هذا النوع أيضاً الحمى السوداء kala azar، ومناطق الإصابة به الهند والصين والمنطقة الجنوبية من الاتحاد السوفييتي السابق وأمريكا اللاتينية وافريقيا وحوض المتوسط.

العامل المسبب:

- الليشمانيا الدونوفانية **L. donovani** في إفريقيا والهند.
- الليشمانيا الطفلية في حوض البحر الأبيض المتوسط.
- الليشمانيا الشاجاستية **L. chagasi** في أمريكا الجنوبية.

المستودعات: الرجل المصاب هو الثوي المصاب بالمرض في إفريقيا والهند، أما في آسيا الوسطى فالثوي المصاب هو ابن آوى وهو في أمريكا الجنوبية الكلاب.

تراوح فترة الحضانة بين شهر وأربعة أشهر من حدوث اللدغ، وتحدث بعدها حمى متقطعة وضخامة كبدية وطحالية وشذوذ عناصر الدم (ندرة المحببات وفقر الدم وقلة الصفيحات) يرافقها نقص الوزن والرعاف وظهور الفرفرية. وتظهر بقع مصطبغة على الوجه مكان الجبهة والصدغ وحول الفم وفي الساقين ومنتصف البطن وقد تظهر أحياناً اندفاعات جلدية تشبه اندفاعات الليشمانيا الجلدية.

وتصاب الأعضاء الداخلية بالليشمانيا كالكبد، والطحال ونقي العظم والعقد اللمفية، وإذا أهمل المريض أو لم يعالج فقد ينتهي الأمر بالوفاة خلال سنتين من بدء الإصابة.

الليشمانيا الجلدية التالية لليشمانيا الحشوية: يحدث هذا الشكل الخاص من الداء خلال تلقي المعالجة أو بعد المعالجة مباشرة ويحدث أحياناً بعد سنتين من المعالجة. ويتظاهر سريرياً ببقع قاصرة الصباغ موضعة على الوجه والذراعين والجذع إضافة إلى اندفاعات حطاطية ثؤلولية الشكل تبدي نسيجياً تشكلاً درنياً، وقد يوجد طفيلي الليشمانيا في هذه الاندفاعات.

تشخيص الليشمانيا:

أ- تحري الليشمانيا المباشر: وهي طريقة سريعة وسهلة وزهيدة التكلفة، وتتم بأخذ عينة من محيط الآفة بوساطة إبرة ثم تلون بمحلول غيمزا Giemsa بعد فرشها على صفيحة زجاجية، ثم تفحص تحت المجهر لتحري الطفيلي وغالباً ما تكون النتائج إيجابية في الأشكال الحادة، ولكن سلبية هذا الاختبار لا تنفي الإصابة ولاسيما في الآفات المزمنة.

ب- الزرع: يجرى لتأكيد التشخيص على وسط NNN أو وسط شنايدر.

ج- الخزعة الجلدية: يلاحظ في الشكل الحاد ضمور بشروي وتقرح أو فرط تصنع ورشاحة التهابية أدمية مؤلفة من ناسجات ولمفاويات وعدلات وخلايا بلازمية، وقد يشاهد الطفيلي داخل هيولى البالعات الكبيرة. أما في الشكل المزمن فيشاهد ورم حبيبي (حبيبوم) درني مع خلايا لمفية وبلازمية محيطية وتقل مشاهدة الطفيلي عادة.

د- اختبار الليشمانين الجلدي (اختبار ليشمانين / **مونتنجرو/ دونوفان**)، ويجرى بحقن الجلد ٠,١ملم من معلق يحتوي مستضدات الطفيلي المسوط المقتول، وتقرأ النتيجة خلال ٤٨-٧٢ ساعة وحدوث التهاب أو صلابة أكثر من ١سم يشير إلى إيجابية الاختبار.

هـ- اختبار التألق المناعي غير المباشر.

و- المقايسة المناعية **ELISA**.

ز- تفاعل سلسلة البوليميراز **PCR**.

ح- تثبيت المتممة أو التألق المناعي في حالة الليشمانيا الحشوية.

ط- بزل عصارة الطحال أو الكبد أو نقي العظم وزرعها في وسط NNN في حالات الليشمانيا الحشوية.

المعالجة:

تشفى الآفات الجلدية من دون معالجة وعلى نحو تلقائي مخلفة ندبات مشوهة وذلك بنحو سنة وسطياً. **وتقوم المعالجة الموضعية على:**

أ- حقن أملاح الانتيموان الخماسية كالجلوكانتيم والبنتوستام (١-٢ملم) ضمن الآفة مع تكرار الحقن أسبوعياً مدة ٦ أسابيع.

ب- حقن مضادات الملاريا كالميباكرين (١-٢٪ في ١٠٪ في محلول ملحي ضمن الآفة).

جـ- المعالجة القرية كالازوت السائل أو الثلج الفحمي.

د- مراهم موضعية كالباروموميسين paromomycin أو مرهم إيميكمود imiquimod.

هـ- الليزر Co_2.

و- الاستئصال الجراحي.

أما المعالجة الجهازية فهي:

أ- **أملاح الأنتموان** وهي المعالجة المنتخبة ومنها:

• الجلوكانتيم ويعطى حقناً عضلياً (٥٠-٦٠ ملغ/كغ) مدة ٢٠ يوماً.

• البنتوستام ويعطى حقناً عضلياً (٢٠ملغ/كغ) مدة ٢٠ يوماً، ومن مضادات استطباب أملاح الأنتموان الآفات القلبية والكلوية والكبدية.

ب- **مضادات الملاريا:** مثل الكلوروكين ٢٥٠ملغ مرتين يومياً مدة يومين وبعدها ٢٥٠ملغ مرة واحدة مدة ٢-٣ أسابيع.

جـ- **السيكلوغنيل باموات** حقنة عضلية ٣٥٠ملغ تعاد بعد شهر إلى ثلاثة أشهر.

د- **مضادات الفطور:** منها كيتوكونازول ٢٠٠-٤٠٠ملغ يومياً، وايتروكينازول ٢٠٠ملغ يومياً لعدة أسابيع.

هـ- **مضادات التدرن:** ريفامبيسين ٦٠٠ملغ، مونومايسين ١٠٠-٥٠٠ ألف وحدة كل ١٢ ساعة مدة ١٠-١٤ يوماً.

و- **الالوبيرونول** ٣٠٠ملغ باليوم مدة ٢٠ يوماً.

أما الإصابة بالليشمانيا الحشوية فتعالج بحقن أملاح الأنتموان مدة ٢١-٣٠ يوماً، وحين إخفاق المعالجة يعطى الامفوتريسن ب.

تعتمد الوقاية على النوم تحت الكلّة (الناموسية) ورش المبيدات الحشرية في المناطق الموبوءة بالفاصدات، والأبحاث مازالت مستمرة لإيجاد علاجات ناجعة ولقاحات من أجل الوقاية.

ثانياً- الأمراض الجلدية الأخرى الناجمة عن الطفيليات:

يطلق تعبير **epizoonosis** على جميع الآفات الجلدية الناجمة عن الطفيليات التي قد تتطفل وتعيش على سطح الجلد (القمل والجرب)، أو التي لا تعيش على سطح الجلد (لسع الحشرات).

الانتشار: تنتشر هذه الأدواء في المناطق ذات المناخ المعتدل. ويزيد من انتشارها الظروف الصحية السيئة؛ والاكتظاظ السكاني وازدهار السياحة، كما أن لبعض العوامل المناعية والوبائية شأناً في ذلك.

١- **الجرب scabies:**

جلاد تسببه القارمة الجربية الإنسانية **sarcoptes scabiei var hominis**. يتصف بعدواه الشديدة، وبحكته الليلية.

الوبائيات: تحدث نحو ٣٠٠ مليون إصابة سنوية بالجرب في جميع أصقاع الأرض وفي جميع الأعراق والأجناس.

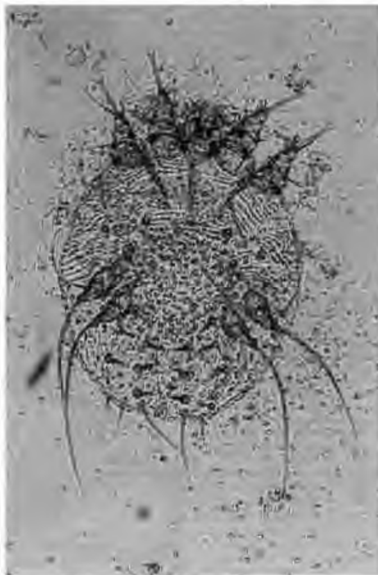
وقد يأتي الجرب دورياً cyclic؛ إذ يزداد عدد الإصابات فترة زمنية معينة ثم تقل (ضمن فاصل زمني يراوح بين ٢٥-٣٠ سنة)، ويعزو بعضهم ذلك إلى العوامل المناعية.

أما **العوامل المؤهبة** للإصابة فعديدة منها الازدحام السكاني، وعدم اتباع شروط النظافة، والحرية الجنسية في بعض الدول، والحروب والكوارث الطبيعية، وازدهار السياحة. وأكثر الفئات العمرية تعرضاً للإصابة هم الأطفال والشباب ولكن جميع الأعمار معرضة لها.

تتم **العدوى** إما عن طريق التماس المباشر والصميم مع شخص مصاب - الأمر الذي استدعى عدّ الجرب من الأمراض الصغرى المنقولة بالجنس بحسب رأي منظمة الصحة العالمية - وإما عن طريق غير مباشر كاستعمال أغطية الفراش والملابس والحوائج الأخرى.

تنشط القارمة الجربية بدرجة حرارة ٢٥ إلى ٣٠ درجة وتتحرك عدة سنتيمترات خلال ساعة، لكنها تتخرب بدرجة حرارة ٥٥ْ وتفقد القدرة على الحركة بدرجة حرارة ٢٠ْ، والقارمة الجربية لا تستطيع العيش خارج جسم الإنسان أكثر من ٢ إلى ٣ أيام (الشكل ٣).

المظاهر السريرية: بعد فترة حضانة تراوح بين ٣ أسابيع في الإصابات الأولية ويوم إلى ثلاثة أيام في تكرار الإصابة - لأن المرضى تكونت لديهم مناعة منتجة للاستجابات الأرجية نجمت عن الإصابة الأولى- تبدأ الحكة التي تكون موضعة في البدء بين أصابع اليدين والقدمين أو الأليتين ثم لا تلبث



الشكل (٣) قارمة الجرب

أن تتعمم لجميع أنحاء الجسم وتتفاقم خصوصاً ليلاً بعد الدفء بالدثار الدافئ.

أما **العلامات المشخصة**: فهي رؤية الأنفاق burrows التي تبدو بشكل خطوط مستقيمة أو متعرجة أو بشكل حرف S يراوح طول كل منها بين ١ و١٠ ملم (الشكل ٤). ويقع في طرف كل نفق حويصل دقيق يدعى الحويصل اللؤلؤي يمثل مكان دخول القارمة.



الشكل (٤) أنفاق الجرب بين الأفوات



الشكل (٥) جرب القضيب

أما المناطق الانتقائية للعثور على هذه الأنفاق المؤكدة لتشخيص المرض فهي مناطق التوضعات الانتقالية للجرب وهي أفوات ما بين أصابع اليدين وأفوات أباخس القدمين والراحتان والأخمصان خاصة عند الأطفال، والمرفقان ومقدمة الثنيات الإبطية والخاصرتان والأليتان والقضيب في الذكور (الشكل ٥) والثديان في الإناث.

ومن المهم ملاحظة عدم إصابة الرأس والوجه والمنطقة العلوية ما بين فقرات الظهر باستثناء إصابة الوجه في الطفل الرضيع إذا ما كانت أمُه مصابة بالجرب، إضافة إلى هذه العلامات المشخصة قد تشاهد اندفاعات أخرى جلدية غير نوعية لكنها على أهمية كبيرة في التشخيص تتمثل في التسحجات الخطية (ناجمة بشكل ثانوي عن الحكة) والاندفاعات الحطاطية الحويصلية والبثرات والجلبات والتهاب الأجربة والأشكال العقيدية وذلك في الأمكنة التي توجد فيها الأنفاق.

الأشكال السريرية:

أ- **الجرب النموذجي:** وهو الذي وصف سابقاً.

ب- **جرب الإنسان النظيف:** يظهر في الأشخاص الذين يعتنون بأنفسهم ويكثرون الاستحمام. ويتميز سريرياً بوجود آفات جلدية قليلة لكن الحكة هي العرض الأبرز، وللوصول إلى تشخيص صحيح يجب استقصاء القصة المرضية مفصلة إضافةً إلى الفحص السريري الدقيق ورؤية الهامة الجربية تحت المجهر بعد أخذ لطاخة من الحويصل اللؤلؤي أو من النفق وفرشها على صفيحة زجاجية.

ج- **جرب الرضيع:** إضافة إلى العلامات التي ذكرت سابقاً تلاحظ بعض العلامات الوصفية الأخرى تتجلى بإصابة الراحتين والأخمصين باندفاعات حويصلية بثرية أو بوجود اندفاعات حطاطية عقيدية على المنطقة العليا من الصدر،



الشكل (٦) جرب الرضيع

إضافة إلى إصابة الوجه والفروة (الشكل ٦).

د- الجرب النرويجي: (شكل نقص الأرجية)، وهو شكل خاص من الجرب يظهر في الأطفال ونادراً في الكبار الذين يعانون من أحد العوامل المؤهبة للإصابة به مثل الاضطراب المناعي أو العوز المناعي (الإيدز) وابيضاضات الدم والدنف السرطاني والمعالجة بكابتات المناعة والستيروئيدات، والاضطرابات الغدية.

يتصف الجرب النرويجي بعدواه الشديدة وبوجود أعداد كبيرة جداً من الطفيلي في جسم الإنسان (١-٢ مليون قارمة جرب). يتظاهر سريرياً باندفاعات ولويحات حمامية وسفية ذات وسوف ثخينة وجلبات تغطي العديد من قارمات الجرب. تتوضع هذه الاندفاعات واللويحات على اليدين والمرفقين والركبتين والكاحلين إضافة إلى الوجه والفروة، كما يشاهد فرط تقرن راحي أخمصي مع تشققات جلدية وضخامة عقدية معممة. وقد تنتشر هذه الاندفاعات في الأشكال الشديدة لتشمل الجسم كله (احمرية).

هـ- الشكل الحطاطي المستديم عقب معالجة الجرب postscabietic persistent papules: (الشكل المفرط الأرجية) هو شكل نادر من الجرب يظهر في الأطفال، وعلى نحو أقل في البالغين وسببه فرط أرجية تجاه طفيليات الجرب. يتصف سريرياً بظهور حطاطات حمر بنفسجية مرتشحة ومغطاة بجلبات دموية تحدثها الحكة، تتوضع هذه الحطاطات على الجذع والأليتين والخاصرتين والأعضاء التناسلية والفخذين وقد يستغرق سيره عدة أشهر.

نسيجياً يشاهد تفاعل حبيبومي تجاه بقايا الطفيلي أو بيوضه حيث تشاهد رشاحة من الحمضات والناسجات بشكل اللمفوم الكاذب.

و- الشكل المستتر S.incognito: ينجم هذا الشكل عن المعالجة الخاطئة بالستيروئيدات الموضعية التي تغير من شكل الجرب وتؤدي إلى التباسه بأمراض جلدية أخرى.

ز- الجرب الحيواني: تسببه القارمة الجربية الحيوانية التي تعيش على الحيوانات البرية والأليفة وهو شديد السراية والحكة أيضاً، يتميز بفترة حضانة أقل من فترة حضانة الجرب الإنساني، أما طريقة عدوى الإنسان فعن طريق تماس هذه الحيوانات، حيث تؤدي إلى اندفاعات جلدية أكزيمائية، تتجلى بحويصلات وجلبات ووسوف واندفاعات شروية، وتتميز الإصابة بالجرب الحيواني في الإنسان بغياب الأنفاق وعدم تناظر الآفات وسيرها نحو الشفاء التلقائي وبوجود قصة تماس مع الحيوانات.

ح- جرب الحبوب أو سوس الحبوب: يتطفل سوس الحبوب grain mites، الذي هو نوع من أنواع الحلم على الحبوب (الحنطة والشعير والشوفان) وعلى بعض السلع الغذائية المخزونة في المستودعات (التمر والشاي والتبغ وغيرها).

ينتقل هذا النوع من الجرب إلى العاملين في الحقول أو حمالي الحبوب ولاسيما الحمالين الذين يعملون في مستودعات الحبوب، مؤدياً إلى إحداث اندفاعات أرجية شروية وحكة تشبه الاندفاعات التي تنجم عن الجرب الحيواني وتتوضع على الجذع والأطراف.

معالجة جرب الحبوب: تشفى هذه الإصابة بسهولة كبيرة بعد غسل الجسم بالماء والصابون بغية تخليص الجسم من الحلم، وبتطبيق بعض المحاليل المضادة للحكة مثل مستحضرات الكلامينا وإعطاء مضادات الهيستامين داخلاً.

المناعيات في الجرب: يوجد فرط حساسية عاجلة أو آجلة للمرض تجاه قارمة الجرب أو منتجاتها (لعاب وبيوض وبراز)، كما لوحظ ارتفاع Ig M وIgE وIg G- ونقص I g A في المصل.

وفي دراسة قام بها Frentz veien Eriksen استعمل فيها التألق المناعي المباشر في ١١١ مريضاً مصاباً بالمرض لاحظ توضعاً حبيبياً لـ Ig G وc3 على الغشاء القاعدي، وفي دراسة أخرى قام بها Hoefling and Schrotter لاحظا توضعاً حبيبياً لـ c3 على الموصل البشروي الأدمي في ٣ من أصل ٤ مرضى مصابين بالجرب.

المضاعفات: قد يحدث تقوبؤ أو تأكزم الاندفاعات، أو حطاطات دائمة عقب الجرب، أو رهاب الحكة، أو التهاب الكبب والكلية بالعقديات ناجمة عن التقوبؤ الثانوي بالعقديات وهي نادرة جداً وتشاهد في التأتبيين خاصة.

المعالجة:

- يجب معالجة أفراد العائلة كافة في آن واحد؛ لأن المرض متى دخل بيتاً أصاب جميع القاطنين فيه.
- يستحم المصابون بالماء الساخن والصابون، وبعد التجفيف يدهن المريض بالدواء الموصوف الذي يجب تطبيقه من الذقن حتى أخمص القدم.
- تعاد عملية الدهن في اليوم الثاني لأن الدواء كي يقضي على هامة الجرب يجب أن يبقى ملامساً للجسم مدة لا تقل عن ٤٨ ساعة.
- يجرى حمام آخير في اليوم الثالث تبدل بعده الملابس الداخلية والشراشف وأغطية السرائر واللحف. أما الأغطية والشراشف التي لا يمكن غسلها فيكفي نشرها في الهواء الطلق مدة ٤٨ ساعة وهي كافية للقضاء على طفيلي الجرب.

أما الأدوية التي يعالج بها الجرب الإنساني فعديدة يذكر منها:

- بنزوات البنزيل بنسبة ٢٥-٣٠٪.
- بيرمترين بنسبة ٢٪ للأطفال و٥٪ للكبار.
- مرهم هكساكلورسيكلوهكسان بتركيز ١٪ ولا يوصف هذا الدواء للحوامل والأطفال الصغار والأشخاص المصابين بتسحجات أو أذيات في الجسم لأن امتصاصه الجهازي يؤثر في الجهاز العصبي.
- المراهم الكبريتية بنسبة ١٠٪ للبالغين و٥٪ للأطفال، وتستخدم هذه المراهم في الرضع والأطفال خاصة لأنها أكثر أماناً.
- رذاذ stromectol يرذ به المريض مرة واحدة.
- كروتاميتون.

كما يعطى ivermectin داخلياً إذا تطلب الأمر ذلك ولاسيما في الجرب المتأكزم ويمكن تكريره بعد أسبوعين.

٢- القمال pediculosis:

القمل الإنساني p.humanus حشرات مسطحة عديمة الأجنحة، منه ما يتطفل على فروة الرأس أو على الجسد أو على العانة من جسم الإنسان، وهناك أنواع أخرى من القمل تتطفل على الثدييات والطيور.

لهذه الحشرات ثلاثة أزواج من الأرجل متوضعة في المنطقة الأمامية من جسدها خلف الرأس مباشرة، وتنتهي هذه الأرجل بلواقط حادة تساعدها على الالتصاق بشدة على أشعار الجسم أو على الثياب.

تضع الأنثى نحو ١٥٠-٣٠٠ بيضة (صئبان nits)، تفقس البيوض خلال أسبوع واحد لتخرج منها يرقات تصل إلى مرحلة النضج الجنسي خلال ٢ إلى ٣ أسابيع فقط.

أنواع القمال الإنساني:

للقمل الإنساني ثلاثة أنواع اعتماداً على شكل الحشرة وعلى المنطقة التي تسكنها من الجسم وهي:

أ- قمال الرأس pediculosis capitis:

يصيب قمال الرأس جميع الفئات العمرية وخاصة الأطفال ويساعد على انتشاره إهمال قواعد النظافة والتجمعات المغلقة كالمدارس والسجون.

يراوح طول هذه الحشرة بين ٢ و٤ ملم، لونها رمادي أبيض تتوضع على الفروة ولاسيما على المنطقة الصدغية والقفوية حيث تضع (٧-١٠ بيضات يومياً) تلتصق بشدة على سقيبات الأشعار وبالقرب من الفروة تفقس بعد ٨ أيام وتصل إلى النضج بعد ١٠ أيام تقريباً.

الموجودات السريرية: العرض الأساسي للإصابة هو الحكة التي تحدث نتيجة ولوج لعاب القملة في أثناء العض حين تتغذى كل ٢ إلى٣ ساعات. كما تظهر الاندفاعات الجلدية في الأمكنة الملدوغة التي تكون في بادئ الأمر نقاطاً فرفرية نزفية ثم تتحول إلى حطاطات شروية حاكة بشدة لا تلبث أن تكسى بجلبات دموية وعسلية الشكل. وحين شفاء الحطاطات تخلف مكانها بقعاً بنية دالة على مكانها، كما تصبح الأشعار في المنطقة المصابة جافة وخالية من اللمعان وقد يصبح شعر الفروة كله أشعث ترافقه جلبات غزيرة. (الشكل ٧).



الشكل (٧) صئبان على الفروة

المضاعفات: قد يؤدي الحك والخدش المستمران إلى حدوث أخماج جرثومية ثانوية كالتقوبؤ وتشكل الدمامل والتهاب الأجربة الشعرية إضافة إلى حدوث اندفاعات أكزيمائية وتحزز على الناحية القذالية (أكزيمة القمل)، وقد تجس أحياناً ضخامات عقدية رقبية وقذالية ناجمة عن الخمج الثانوي. يجب الانتباه إلى أن أي قوباء ناكسة عدة مرات بعد المعالجة أو إصابة المنطقة القفوية بالتهاب جلد عصبي قد يكون سببه قمل الرأس قليل الأعراض.

التشخيص: يستدل على الإصابة حين مشاهدة الحشرات أحياناً، أو بوجود الصئبان العالقة على سقيبات الأشعار خلف الأذنين أو في المنطقة القفوية وتكون ملتصقة بشدة بالأشعار على النقيض من الوسوف السهلة الاقتلاع.

التشخيص التفريقي: يفرق بينها وبين نخالية الرأس البسيطة، وأكزيمة الرأس، وصداف الفروة، والسعفة

الأمينتية.

المعالجة:

● كريمات البيرميترين ١٪ wix cream، وهو خط العلاج الأول ويكفي تطبيقه مرة واحدة فقط.

● البيرترين الطبيعي المتآزر synergized pyrethrin ويوجد على شكل كريمات أو شامبوهات، لها تأثير قاتل وشديد في القمل وأقل من ذلك على الصئبان.

● كريمات **البرمتيرين** ٥٪ تستعمل في حال إخفاق المعالجة السابقة.

● **ليندان** (جاما بينزين هكسا كلوريد) وهو إما على شكل شامبو أو على شكل مستحلب:

× يطبق **شامبو** الليندان Kwell مدة ٥ دقائق ويغسل بعدها بالماء وتكرر الطريقة نفسها بعد أسبوع. أما **المستحلب** فيطبق على الفروة ١٢ ساعة ثم يغسل بالماء وتكرر العملية بعد أسبوع، وهذان المستحضران الأخيران لا يستعملان للنساء الحوامل ولا للأطفال الذين هم دون ١٠ سنوات لسميتهما العصبية.

● الملاثيون ٠,٥٪ وهو مستحضر ذو تأثير قاتل سريع للقمل والصئبان يطبق على الفروة مدة ٨-١٢ ساعة ثم يغسل بالماء ويستخدم حين إخفاق المعالجة بالبرمتيرين والبيرترين.

مركبات carbaryl وتستعمل بالطريقة السابقة نفسها.

● ويزال الصئبان أيضاً باستعمال الخل المفتر أو فرك الشعر برهيمات تحوي حمض النمل (الفورميك).

● وداخلياً يستعمل في الحالات الشديدة الإيفرمكتين ivermectin بمقدار ١٢ملغ جرعة واحدة تعاد بعد ١٠ أيام، كما تستعمل السلفوناميدات أيضاً في بعض الحالات.

ب- قمال الجسد:

تسببه حشرة قمل الجسد، تشبه هذه الحشرة قمل الرأس لكن حجمها أكبر قليلاً، وتعيش في طيات الثياب متطفلة على الإنسان. يصيب هذا المرض على نحو خاص المتسولين والمتشردين، المسنين والعجزة والكحوليين المدمنين ويكثر في ظروف الحروب والكوارث.

قد ينقل هذا النوع من القمال بعض الأمراض كالركتسيات وحمى الخنادق والحمى المبقعة mottled والحمى الراجعة.

تضع الأنثى بيوضها ثم تلصقها في ثياب المصاب وتفقس البيوض متحولة إلى حشرة في مكان توضعها لذا لا يشاهد هذا النوع من القمل على جسم المصاب.

الموجودات السريرية: تشاهد في المنطقة القذالية إضافة إلى المنطقة ما بين الكتفين اندفاعات جلدية تتضمن بقعاً حمراً وبقعاً فرفرية واندفاعات شروية منتبجة واندفاعات حويصلية حطاطية، وتسحجات خطية ناجمة عن الحكة الشديدة وبعض الندبات الصغيرة البيض محاطة بمناطق من فرط التصبغ مما يعطي الجلد شكلاً مميزاً يدعى جلد المشردين (الشكل ٨).



الشكل (٨) قمل الجسد (جلد المشردين)

التشخيص: يعتمد التشخيص على كشف القمل والصئبان داخل الثياب وألبسة المريض أو في الأغطية والشراشف.

التشخيص التفريقي: بينه وبين التهاب الجلد حلئي الشكل والتهاب الجلد التأتبي والأكزيمة والحكة الشيخية وداء هودجكين.

المعالجة: يرش مسحوق الملاثيون أو DTT على ثياب المريض، وإن تعذر وجود هذه المادة يكتفى بغلي ثياب المريض، أما الإصابة الجلدية فلا تستدعي عادةً المعالجة ويكتفى بحمامات ساخنة والعناية بالنظافة العامة، وتعالج التقيحات إن وجدت معالجة التقيحات على نحو عام.

ج- قمال العانة:

تسببه حشرة قمل العانة وهي حشرة صغيرة لها ثلاثة أزواج من المخالب الطويلة، حركتها بطيئة لكنها تستطيع الانتقال إلى أماكن أخرى غير العانة، كأسفل البطن والأرداف والصدر والإبط والذقن والحواجب وقد تصيب الفروة وحواف الأجفان في الأطفال.

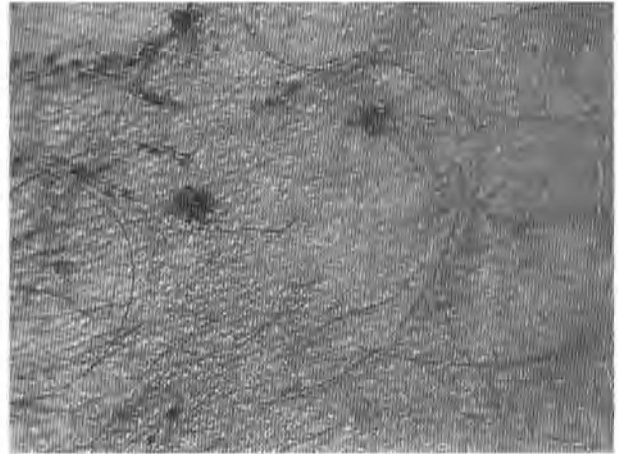
تحدث العدوى مباشرة عن طريق الاتصالات الجنسية الأمر الذي وضع معه هذا المرض رابع الأمراض المنقولة

بالجنس (بعد الإفرنجي والسيلان والمشعَرات «التريكوموناس») بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية، أو عن طريق غير مباشر كاستعمال الملابس الداخلية والشراشف والمراحيض الأجنبية. أما الأطفال فتنتقل إليهم العدوى عن طريق الأهل المصابين (الشكل ٩).



الشكل (٩) قمل العانة

التظاهرات السريرية: تبدأ الأعراض بحكة شديدة في منطقة العانة ناجمة عن عض الطفيلي المتوضع في فوهات الأجربة الشعرية، كما تشاهد في منطقة العانة نقاط نزفية وحَبَرية إضافة إلى تسحجات ثانوية والتهاب أجربة شعرية وبقع أردوازية بقطر ٣-١٥ملم تتشكل نتيجة انحلال الهيموغلوبين الإنساني المختلط بالإنزيمات اللعابية للحشرة، وقد تشاهد أيضاً بقع متسخة على سروال المريض (الشكل ١٠).



الشكل (١٠) قمل العانة حول فوهات الأجربة الشعرية

تستدعي الإصابة بقمل العانة تحري أمراض جنسية أخرى محتملة مرافقة للمرض (الزهري «السفلس» والسيلان والتهاب الإحليل والإيدز).

التشخيص: يعتمد التشخيص على رؤية الحشرة أو بيوضها، كما تعد رؤية البقع الأردوازية من الدلائل التشخيصية المهمة إضافة إلى البقع المتسخة المتوضعة على سروال المصاب. كما يجب الاشتباه بالإصابة حين وجود حكة شديدة في منطقة العانة أو المنطقة الإبطية.

المعالجة: يفضل معالجة كامل الجسم، وتفضل المحاليل المائية كمحلول الملاثيون المائي ٠,٥٪.

- مستحلب **اللندان** الذي يطبق ليلة أو ليلتين يغسل بعدها بالماء والصابون.
- مراهم تحوي على الـ xylol (٣٠ نقطة في ٣٠ غم فازلين).
- كريمات البيريترين أو البرمترين ٥٪ وتغسل بعدها بالماء والصابون.

أما معالجة حواف الأجفان في الأطفال فتكون بتطبيق المراهم الكثيفة (فازلين) على الأجفان مرتين يومياً مدة ١٠ أيام، أو يطبق مرهم الزئبق الأصفر أو الفيزوستجمين علماً أن الأخير قد يكون له تأثير في حدقة العين. كما تستخدم الملاقط لإزالة القمل والصئبان من الأهداب ويجب فحص المخالطين ومعالجتهم إذا تطلب الأمر ذلك.

٣- عض البق والبراغيث:

أ- داء البق cimicosis:

البق حشرة ذات أجنحة لا تعمل، يراوح طول الأنثى بين ٤-٥ملم شكلها بيضوي، لها رائحة كريهة تفرزها من غدة موضعة بين الزوج الثالث لأرجلها. تضع الأنثى بيضتين إلى ثلاث بيوض يومياً، وتتطور إلى مرحلة النضج بعد نحو شهر حيث يتضاعف حجم الحشرة بنحو ٥ مرات. تخاف هذه الحشرات الضوء وتختبئ في زوايا البيوت وفي شقوق الجدران والأثاث واللوحات الجدارية. وتنشط ليلاً وتقوم بلدغ الإنسان خلال دقائق معدودة من دون أن يشعر بذلك، وهي تتمكن من العيش من دون طعام عدة أشهر.

الموجودات السريرية: تطلق البقة حين تلدغ الإنسان مواد موسعة للأوعية ومخرشة محدثة تفاعلاً شروياً أو فرفرياً، وقد تؤدي نادراً إلى إحداث اندفاعات حويصلية أو فقاعية تشاهد خاصة على الكاحلين والأليتين بشكل خطي، وقد تصيب أي منطقة مكشوفة من الجسم كالوجه والرقبة واليدين (الشكل ١١).

لوحظ حدوث تحمل الملدوغ بهذه الحشرة لدغها بعد التكرر المستمر، وذلك بتلاشي التفاعلات الجلدية الشديدة التي كانت تحدث له في البدء ويألف وجود البق في فراشه ولا يشعر بلدغه في أثناء نومه لكنه يجد ثيابه وأغطية سريره



الشكل (١١) عض البق

حين استيقاظه ملوثة بالدم.

التشخيص التفريقي: يفرق بينه وبين الحمامى عديدة الأشكال وعضات الحشرات الأخرى ولسعاتها.

المعالجة: تقوم على استعمال الدهونات الملطفة للحكة كدهون الزنك، والمنتول الكحولي وتستعمل مضادات الهيستامين داخلياً في حالات الحكة الشديدة، كما يجب استعمال مبيدات الحشرات لتعقيم المنازل والقضاء على البق.

ب- عضّ البراغيث:

البراغيث **fleas** حشرات عديمة الأجنحة تمتاز بقدرتها على القفز بارتفاع قد يصل إلى ٥٠سم ومسافة ٦٠سم. ولها أكثر من ١٥٠ نوعاً منها، ما هو حيواني ومنها ما هو إنساني وهي تهاجم الإنسان والكلاب والقطط والطيور والجرذان.

وبعض أنواع البراغيث ينقل بعض الأمراض للإنسان كمرض الطاعون الذي ينقله برغوث الجرذ المداري وريكتسية موزيري المسببة للحمى المبقعة.

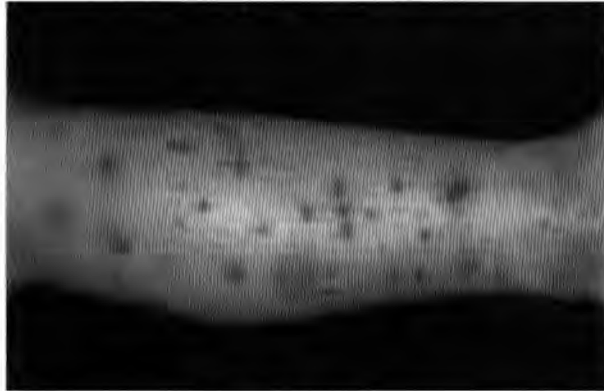
وأكثر أنواع البراغيث مصادفة برغوث الإنسان وبرغوث الرمل.

(١)- برغوث الإنسان: هو حشرة طولها من ٢-٤مم، له أرجل طويلة تساعده على القفز، يعيش في الأماكن المظلمة ويختبئ في الشقوق الخشبية وتحت السجاد، وما زالت المسارح ودور السينما ووسائط النقل مأوى للبراغيث. تضع الأنثى نحو ٣٠٠ بيضة تتطور نحو النضج الجنسي خلال ٣-٦ أسابيع. تستطيع هذه البراغيث العيش مختبئة في ظروف صعبة مدة سنة ونصف، كما تستطيع أن تعيش من دون طعام عدة أشهر (الشكل ١٢).



الشكل (١٢) البرغوث الإنساني

الموجودات السريرية: تشاهد اندفاعات شروية حاكة ذات نقاط نزفية وأحياناً حويصلات وفقاعات، خاصة على الخاصرتين والكاحلين والقدمين وغالباً ما تكون هذه الآفات غير متناظرة آخذةً شكل خطوط متعرجة، وقد تؤدي الحكة المستمرة إلى حدوث ندبات بيض بعد شفائها. وما يميز الطفح البرغوثي من غيره من الطفوح وجود النقطة المركزية النزفية في كل آفة (الشكل ١٣).



الشكل (١٣) لدغ البرغوث

التشخيص التفريقي: يجب أن يفرق بينه وبين الشرى الحطاطي الطفيلي والشرى وعضات الحشرات الأخرى والحماق.

المعالجة: تطبق رهيمات الزنك ويمكن تطبيق الستيروئيدات القشرية على شكل محاليل ورهيمات أو رذاذ، وإعطاء مضادات الهيستامين داخلاً، وتعالج الأخماج الثانوية بالصادات، ومن الضروري استعمال المبيدات الحشرية للقضاء على البراغيث.

(٢)- برغوث الرمل: يوجد برغوث الرمل الذي يدعى أيضاً التونجا النافذ tunga penetrans في أمريكا اللاتينية وجنوبي

الولايات المتحدة وافريقيا، شكله مشابه لشكل البرغوث الشائع ويسبب اندفاعات وذمية حاكة ومؤلمة أحياناً، وقد ترافقه أخماج ثانوية كالبثرات والخراجات الدملية والقرحات، وترى الإصابة في الكاحلين والأخمصين والقدمين والأباخس والمنطقة الشرجية التناسلية. وقد يصل حجم البرغوث إلى حجم حبة البازلاء بعد امتصاصه وجبة دموية كاملة.

المعالجة: إزالة البراغيث باستخدام الإبر والملاقط الناعمة وتطبيق ضمادات تحوي مادة الأثير ether أو التيربنتين.

٤- العناكب arachnida) spiders):

تنتشر العناكب في جميع أنحاء العالم، يعيش كثير منها على الحشرات ومنها ما يهدد الإنسان وأهمها عنكبوت الأرملة السوداء والعنكبوت البني المنعزل.

أ- عنكبوت الأرملة السوداء black widow spider: توجد في الولايات المتحدة الأمريكية، يبلغ طولها ٣-٤سم ذات لون أسود فاحم وبطن منتفخ بلون أحمر برتقالي أو مصفر، بشكل الساعة الرملية وهي علامة مميزة لهذا النوع، لها ثلاثة أزواج من العيون على صدرأسه cephalothorax وأرجل طويلة. تقتل الإناث الذكور بعد الجماع ولهذا سميت عنكبوت الأرملة السوداء.

توجد هذه العناكب تحت مقاعد المراحيض ومخازن الحبوب والماشية بعيدة عن الضوء. (الشكل ١٤).

الموجودات السريرية: تحدث اللسعة غالباً على المناطق التناسلية والأرداف في أثناء الجلوس على المرحاض، ويكون الألم خفيفاً إلى متوسط الشدة لكنه لا يلبث أن يزداد تدريجياً. وخلال بضع ساعات تبدأ التشنجات العضلية في البطن والصدر والساقين والظهر مع مغص بطني شديد يرافقها غثيان وقياء وصداع. تخمد هذه الأعراض في غضون يومين لكن مثل هذه اللسعات قد تسبب موت الأولاد الصغار وكبار السن بسبب ما تحتويه من سم (اللاترودكتوس) سام للأعصاب، وقد ترى حمامى حصبوية الشكل سمية.

المعالجة: يجب تطبيق المعالجة على الفور بربط المنطقة الدانية بعصبة وشق مكان اللسعة ومصها لاستخراج السم. وتعطى مضادات السم والترياق النوعي من أجل تخفيف الأعراض.

- قد تقتضي الحاجة زرق المورفين لتسكين الألم.
- وإعطاء الهرمون المحرض لقشر الكظر (ACTH) والستيروئيدات.
- إعطاء غلوكونات الكلسيوم ١٠٪ وبمقدار ١٠ مليلتر في الوريد لتخفيف الأعراض.

ب- العنكبوت البني المنعزل brown recluse spider: يوجد العنكبوت البني المنعزل في الولايات المتحدة الأمريكية وأمريكا اللاتينية، يراوح طوله بين ١-١,٥سم ويتموج لونه ما بين البني الفاتح والغامق وتميزه العصابة الداكنة الموجودة على صدراسه. ويعيش في المراحيض وداخل المنازل وفي الخزائن بين الثياب وعلى السطوح الصخرية وفي حظائر الماشية ومخازن الحبوب، ويحتوي سمه مواد ناخرة للجلد (الشكل ١٥).

الموجودات السريرية: تتفاوت شدة الاستجابة السريرية للسعة العنكبوت البني المنعزل من مريض إلى آخر وذلك بحسب جرعة السم المحقونة للملدوغ وعمره وحالته المناعية، فقد تكون الإصابة خفيفة يقتصر التفاعل الجلدي فيها على حدوث الحكة أو الشرى أو حدوث منطقة نخرية سريعة



الشكل (١٤) عنكبوت الأرملة السوداء



الشكل (١٥) العنكبوت البني المنعزل

الزوال، وقد تكون الإصابة شديدة يتجلى فيها التفاعل الجلدي الشديد بظهور منطقة مزرقة مكان اللدغ إضافة إلى ظهور فقاعة محاطة بحمامي خلال ١٢-٢٤ ساعة، وبعد ذلك يحدث نخر بنفسجي قد يؤدي إلى حدوث قرحة نخرية واسعة حتى عدة سنتيمترات، يتطلب شفاؤها عدة أشهر. أما الأعراض الجهازية فتتجلى بحمى من ٣٩-٤٠ درجة مع غثيان وقياء ودعث وفتور وآلام مفصلية وبيلة دموية في اليوم الأول وفقر دم انحلالي وقصور كلوي وقد يظهر على الجلد اندفاع حصبوي أو حَبَري. وقد يعقب اللسعة صدمة مميتة ولاسيما في الأطفال.

المعالجة: الصادات لمنع حدوث الأخماج الثانوية وذكرت فائدة الدابسون والسلفوناميدات إضافة إلى:

- الهيبارين لعلاج النخر داخل الأوعية.
- استئصال الآفة الفوري والخياطة بالمقصد الأول.

٥- الحيوانات البحرية:

أ- القنفذ البحري: قد يؤدي التماس مع قنفذ البحر في أثناء السباحة إلى أذيات جلدية تتظاهر بجروح وثقوب من جراء الأشواك السود التي تخترق الجلد ويلاحظ حين تنظيف الجرح بقايا الأشواك التي تكون صغيرة عادة، ومن النادر حدوث تفاعل حبيبوم الجسم الأجنبي الناجم عن الأشواك. وهناك نوع نادر من فصيلة قنفذ البحر يسمى تريبنوستس tripneustes قد يؤدي تماسه لانسمام قاتل.

ب- الشعب المرجانية: يؤدي انغراز الجلد بالهيكل العظمي للمرجان - سواء كان حياً أم ميتاً- في أثناء السباحة إلى أذيات جلدية وجروح ودخول شظايا الحيوان المرجانية الجلد، إضافة إلى إحداث اختلاطات التهابية وخمجية قد تؤدي إلى تأخر شفاء الجروح واندمالها.

ج- التهاب الجلد برجل الحرب البرتغالية Portuguese man- of -war dermatitis يتألف قنديل رجل الحرب البرتغالية ويعرف أيضاً بقنديل البحر من عوامة زرقاء إلى حمراء تحمل الهواء مع غدة غازية، وبضعة أجسام عضوية معوية يبلغ قياسها من ١-٢٠ ملم ولوامس سميكة حاملة أكياساً ممسودة تحوي الذيفان الذي ينتقل إلى المضيف بوساطة الشعرات الممتدة على طول اللامسة.

توجد هذه القناديل في المحيط الهادئ والأطلنطي وتوجد في البحر المتوسط ومنها الشاطئ السوري. يلسع القنديل الإنسان حين يلامسه ويفرز السم من لوامسه؛ مما يؤدي إلى آلام شديدة وتشاهد على الجلد التهابات خطية تشبه ضرب السياط خاصة على الجذع والأطراف أو على أماكن



الشكل (١٦) التهاب جلد بالتماس ناجم عن لدغ قنديل البحر

أخرى من الجلد. وجهازياً يرافق الإصابة غثيان وإعياء وضيق نفس ومغص معوي وهياج (الشكل ١٦).

المعالجة: تقوم على تدليك المنطقة بالخل أو بالغول على الفور ونزع اللوامس بالملقط وتعطى المسكنات ومضادات الهيستامين داخلاً، وقد يُلجأ إلى إعطاء الستيروئيدات داخلاً في الحالات الشديدة.

د- التهاب الجلد بالسمك الهلامي: يؤدي لسع الدبور البحري الأسترالي شيرونكس فليشيري chironex flekeri إلى آفات جلدية تشبه الآفات الناجمة عن رجل الحرب البرتغالية، كما أن هناك نوعاً آخر لدبور بحري يدعى كاريبديا مارسوبياليس carybdea marsupialis يوجد في الكاريبي أقل خطورة من سابقه.

هـ- طفح المستحمين في البحار والمحيطات: يتظاهر باندفاعات حمامية حطاطية أو شروية تبدو بعد ساعات من



الشكل (١٧) طفح المستحمين في البحر

الاستحمام في المياه العميقة وخاصة في أماكن ضغط لباس الاستحمام على الجلد وتزول تلقائياً بعد أيام ومعالجتها عرضية (الشكل ١٧).

و- التهاب الجلد بالأعشاب البحرية: تسبب بعض الأشنيات البحرية من نوع lyngbya majuscula اندفاعات جلدية وذلك في أثناء الاستحمام في مياه البحار والمحيطات. تعالج بغسل المنطقة المصابة مباشرة وإعطاء المسكنات وتطبيق الصادات الموضعية والجهازية كما تعطى مضادات الهيستامين.

٦- مرض لايم Lyme disease:

مرض خمجي ينجم عن لدغة القراد الحامل للملتويات spirochetes (بوريليا بورغدرفيري)، ترافقه اضطرابات التهابية تصيب أجهزة متعددة في الإنسان (الجلد والمفاصل والقلب والجهاز العصبي)، تتم الإصابة خلال ٢٤-٤٨ ساعة وربما تستغرق أكثر من ذلك.

والعامل المسبب الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية هو القراد الدميني ixodes dammini والقراد الباسيفيكي. أما في أوربا فالعامل المسبب هو القراد الخروعي ixodes ricinus، كما لوحظ أن سير المرض يكون شديداً في الأشخاص ذوي الزمر النسجية HLA2، 3، 4.

سريرياً: يسير هذا المرض في ثلاث مراحل:

- مرحلة أولية: مرحلة الإلقاح، تبدو فيها حمامى مزمنة هاجرة واعتلال العقد اللمفي السليم.
- مرحلة ثانوية: يصاب فيها الجهاز العصبي المركزي والمحيطي والقلب والجهاز العضلي والهيكلي وإصابة مفصلية.
- المرحلة الثالثة والمتأخرة: تتجلى بحدوث التهاب جلد النهايات المضمر والمزمن.

ويوجد حالياً بعض الآراء التي تدعم دور بوريليابورغدرفيري في إحداث القشيعة والحزاز التصلبي الضموري.

أ- التظاهرات الأولية:

(١)- الحمامى المزمنة الهاجرة: بعد فترة حضانة تراوح بين ٣ و٢٨ يوماً تبدأ بالظهور حطاطة صغيرة مكان اللدغ لا تلبث أن تنتشر محيطياً وتتراجع مركزياً مشكلة لويحة حمراء متوذمه يصل قطرها أحياناً حتى ٣٠سم تقريباً، تتوضع في أي مكان من الجسم ولاسيما الأطراف السفلية، وقد تشاهد ضخامة عقد لمفاوية ناحيّة كما قد ترافقها بعض الأعراض اللانوعية كالحمى والصداع والغثيان والقياء وتورم



الشكل (١٨) حمامى مزمنة هاجرة

العينين (الشكل ١٨).

تشخص الآفة سريرياً وبالاستناد إلى الفحوص المصلية الدالة على ارتفاع أضداد البوريليا من نوع IgG وعلى نحو أقل من نوع IgM، وتبدو في الخزعة رشاحة أدمية التهابية مؤلفة من اللمفاويات ومصورات حول الأوعية وقد تكشف الملتويات عن طريق التلوين بملون withrin-starg.

المعالجة: تقوم المعالجة على إعطاء البنسيلين G زرقاً وريدياً ٢٠ مليون وحدة دولية يومياً مجزأة على أربع جرعات لمدة ١٤ يوماً على الأقل.

أموكسيسيلين ٢غ باليوم أو دوكسيسيكلين ٢٠٠ملغ باليوم لمدة ١٤-٢١ يوماً أو سيفروكسيم ١غ باليوم لمدة ١٤-٢١ يوماً.

(٢)- داء العقد اللمفية الجلدي السليم: تنتقل ملتوية البوريليا بورغرفيري إلى الإنسان عن طريق اللدغ، ويحدث مكان اللدغ تفاعل لمفاوي تكاثري يتظاهر سريرياً بعقيدات حمر مزرقة طرية وعميقة يراوح حجمها بين عدة مليمترات إلى عدة سنتيمترات، ويشاهد ارتشاح رمادي مصفر من خلال المعاينة بالشفوف (الشكل ١٩).

من الممكن تراجع هذه الآفات بعد ٢ إلى ٣ أشهر من دون أن تترك ندبات، كما قد يحدث أحياناً العكس. يوضع التشخيص على المشاهدة السريرية والفحوص المصلية إضافة إلى المظهر النسيجي المؤلف من رشاحة لمفاوية وأرومات متجمعة في مجموعات.


الشكل (١٩) داء العقد اللمفي الجلدي السليم على الأذن

ب- التظاهرات الثانوية:

(١)- عصبية:

- إصابة الجهاز العصبي المركزي والمحيطي.
- التهاب السحايا والتهاب الدماغ والتهاب النخاع.
- التهاب الأعصاب القحفية.
- إصابة الأعصاب الحسية والحركية.

(٢)- قلبية:

- درجات مختلفة من الحصار البطيني الأذيني.
- التهاب العضلة القلبية والتهاب التأمور.
- ضخامة القلب.

(٣)- الجهاز العضلي الهيكلي: آلام في العضلات والمفاصل والأوتار والتهاب المفاصل الوحيد أو القليل منها، كما تصاب المفاصل الكبيرة كمفصل الركبة.

(٤)- العين: التهاب القزحية والتهاب الملتحمة ووذمة حول الحجاج.

ج- التظاهرات المتأخرة:

(١)- التهاب جلد النهايات المزمن المضمر acrodermatitis: chronica atrophicans هو اختلاط نادر للخمج المسبب بالبوريليا بورغروفيري الناجم عن لدغ القراد (من نوع اللبود الخروعي). يوجد بكثرة في أوربا وتندر الإصابة بهذا الشكل في أمريكا.

سريرياً: تشاهد الإصابة على السطوح الأنبساطية للأطراف تبدأ بحدوث انتباج الجلد انتباجاً وذمياً ثم يصبح الجلد بلون أزرق. تبدأ الإصابة في الأماكن القاصية وتنتشر نحو الدانية، وتسمى هذه المرحلة المرحلة الالتهابية وبعدها يضمر الجلد بسرعة فيصبح رقيقاً فاقداً الأشعار متغضناً كأوراق التبغ، كما تبدو الأوردة العميقة كحبال عريضة بسبب الضمور الشحمي الحاصل (الشكل ٢٠).

(٢)- المضاعفات العصبية: قد يحدث التهاب الجذور العصبية ومتلازمة بان وارث Bannwarth، والمذل والشلل وضعف العضلات وضمورها.

التشريح المرضي: في المرحلة الالتهابية الوذمية الأولى تشاهد وذمة في الأدمة ورشاحة شريطية الشكل تحت البشرة وحول الأوعية المتوسعة مؤلفة من لمفاويات وناسجات ومصورات إضافة إلى ضمور ألياف الكولاجين والألياف المرنة.

أما في المرحلة الضمورية فيشاهد ضمور بشروي يرافقه توذم ألياف الكولاجين وانتباجها مع ضمور الغدد الزهمية والأجربة الشعرية

المعالجة: كمعالجة الحمامى الهاجرة لداء البوريليات.

٧- النغف myiasis:

يعرف النغف بأنه احتشار أنسجة جسم الإنسان أو


الشكل (٢٠) المرحلة الضمورية لالتهاب جلد النهايات المزمن المضمر

الحيوانات بيرقات ذوات الجناحين وبيوضها (الذباب)، تتطور اليرقات على جلد الإنسان وتحتشر هناك ولكن الاحتشار قد يحدث في أماكن أخرى كالأنف والبلعوم والجيوب والحنجرة والعين والجهاز البولي.

يقسم النغف الجلدي نوعين هما: نغف الجروح ونغف الرمال.

أ- نغف الجروح: يضع بعض أصناف الذباب كالذباب المنزلي بيوضه على الجروح المكشوفة أو على التقرحات ثم تتطور البيوض إلى يرقات في الأنسجة المتقيحة التي قد تشاهد فيها أحياناً (شكل٢١).

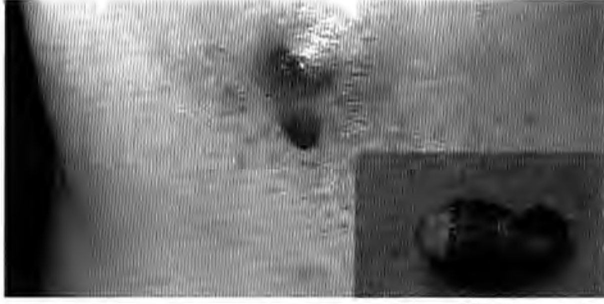


الشكل (٢١) نغف الجروح

ب- النغف الرملي: تقوم بعض أنواع الذباب بثقب الجلد ووضع بيوضها تحته ثم تهاجر اليرقات إلى طيات الجلد لتحفرها مسببة تفاعلاً التهابياً يتحول ليصبح بشكل دملي.

والحشرة التي تسبب النغف الجلدي كثيراً هي ذبابة الدودة اللولبية screw warm في أمريكا الجنوبية والوسطى تليها ذبابة السّروء السوداء black blow fly التي تتعرض للغنم والماعز وأحياناً للإنسان، والموجودة حول المنازل والمراحيض في أمريكا، وهناك أيضاً الديرماتوبيا الإنسانية التي تقوم بلصق بيوضها على جسم البعوضة أو ذبابة الاسطبل، وعندما يثقب الجلد بالعض تبرز اليرقة وتدخل الجلد من خلال ثقب العضة. أما في إفريقيا فإن ذبابة تمبو أو ذبابة كايور تضع بيوضها على الأرض، واليرقات الشابة النشيطة تخترق جلد مضيفها ولاسيما منطقة الساق أو الصفن أو القسم العلوي من الفخذ والأليتين مسببة تشكل حطاطات أو عقيدات أو أشكال دملية مؤلمة نازة مع مفرزات دموية وقيحية في أماكن الإصابة، وبعد نضج اليرقة تخرج إلى خارج سطح الجلد وتسقط على الأرض متحولة إلى حشرة كاملة.

وكثيراً ما يشكو المريض من عدم الراحة وإحساس بجسم متحرك داخل جلده (الشكل٢٢).



الشكل (٢٢) نغف دملي

المعالجة: تكون المعالجة بتطهير الجروح وإبعاد اليرقات وإزالتها. كما تطبق ضمادات مبللة بالايتر والتربنتين وتستعمل مراهم الباستراسين والوازلين التي لها تأثير قاتل لليرقات. أما في الحالات الصعبة فيجرى شق جراحي تسحب اليرقات من خلاله إلى الخارج (الشكل٢٣).



الشكل (٢٣) إزالة النغف إلى الخارج

٨- الأدواء المسببة بالديدان:

يتطفل على الإنسان أكثر من ١٥٠ نوعاً من الديدان وما يساعد على الإصابة بها إهمال النظافة، والشروط الصحية المتدنية وبعض العادات الغذائية (كأكل اللحم النيء). وتكثر الإصابة بأدواء الديدان في الأقاليم المدارية وتحت المدارية، وتتمكن هذه الديدان أو يرقاتها من العيش في أي عضو من أعضاء الإنسان وفي الدم الجائل أحياناً.

تستطيع بعض الديدان اختراق الجلد والتسبب في تفاعلات جلدية موضعة أو معممة، وقد تظهر التفاعلات الجلدية العامة من وجود الديدان في الأمعاء أو أنسجة الجسم أحياناً.

وأهم الأدواء الناجمة عن الديدان والمشاهدة في الأمراض الجلدية هي:

أ- التهاب الجلد بالذوانب cercarial dermatitis:

وتدعى أيضاً حكّة السباح تسببها عدة أنواع من البلهارزيا

الشعرية التي توجد في طيور الماء والقوارض التي تشكل الأثوياء الأولية، ذلك أن هذه الحيوانات تلقي مفرغاتها - التي تحوي البيوض - في الماء لتخرج منها طفيليات يتلقفها الحلزون الذي تحدث لها فيه تطورات أخرى، ثم تخرج من الحلزون وتصبح حرة في الماء حيث تغزو جلد من يسبح فيه، ويكاد لا يتجاوز طول هذه العضويات ١ملم، وهي توجد في مناطق البحيرات الكبيرة في أوربا والولايات المتحدة وبعضها يوجد في البحار.

الموجودات السريرية: يتم التعرض لهذه الذوانب حين السباحة، حيث تخترق جسم الإنسان الرطب المبلل وتختبئ فيه - ولكنها لا تستطيع اختراق الأوعية الدموية - مؤدية إلى اندفاعات حمامية حطاطية أو شروية حاكة خلال فترة تراوح بين عدة دقائق وساعة واحدة، وقد تستمر الإصابة عدة أيام ثم تتراجع تلقائياً (الشكل ٢٤).

تتقى الإصابة بالاستحمام مباشرة بعد الانتهاء من السباحة وفرك الجلد جيداً بالمنشفة.



الشكل (٢٤) التهاب الجلد بالمنشقات

المعالجة: تكون بتطبيق دهون الزنك والرهيمات التي تحوي الستيروئيدات القشرية وإعطاء مضادات الهيستامين داخلاً.

ب- داء المنشقات الحشوي visceral schistosomiasis (داء البلهارزيا):

يعد من الأمراض المدارية المهمة بسبب المضاعفات الشديدة التي يحدثها، وعدد المصابين به وفق إحصائيات المنظمة العالمية نحو ٢٥-٥٠ مليون مصاب.

العامل المسبب: هو المنشقة الدموية والمنسونية والمقحمة والميكونغية واليابانية، يحدث الخمج من جراء انتشار عادة التغوط والتبول على ضفاف الأنهار والبرك في بعض البلدان مسبباً تلوث الماء ببيوض المنشقات التي تتحول فيما بعد إلى ذوانب وإذا مست جلد الإنسان اخترقته ووصلت إلى الدوران الدموي والطرق اللمفية ثم إلى أوردة المناطق الحشوية والمنطقة البولية التناسلية حيث تتطور إلى ديدان ناضجة جنسياً.

الموجودات السريرية: تتظاهر الإصابة الجلدية بحكة خفيفة والتهاب جلد حطاطي وشروي أحياناً في مناطق اختراق الذوانب ولاسيما القدمين وأجزاء أخرى من الجسم. ثم يبدأ الطور الأرجي للداء بعد ٣ إلى١٠ أسابيع، ويبدو بالحمى وارتفاع الحمضات والشرى والوذمة والآلام المفصلية ثم تتراجع المرحلة الحادة لتبدأ المرحلة المزمنة التي تستمر سنوات عديدة.

وقد أورد الدكتور المفتي في مصر إصابة العجان والأرداف التي تتجلى بعقيدات قاسية تحوي بيوض البلهارسيا، كما قد تحدث نواسير تنضح بنجيج مصلي قيحي وفَيَل كاذب على القضيب والصفن وعلى الأشفار، وقد تشاهد لويحات حطاطية وسفية على الجذع وهي المنطقة المفضلة بعد الأعضاء التناسلية والعجان. وتمتد هذه الإصابة في النهاية لتصيب الأعضاء الداخلية كالجهاز البولي والمعوي والرئوي والدماغي.

أهم المضاعفات: ضخامة الكبد والطحال والحبن وانسداد الوريد البابي والتهاب المثانة.

العلاج: تفيد أملاح الانتيموان الثلاثي كحمض الطرطير المقيئ، كما يستعمل النيريدازول والبرازيكوانتيل praziquantel ذو الفاعلية الجيدة في معالجة داء المنشقات.

جـ- داء الكيسات المذنبة الجلدي:

تسببه الشريطية الوحيدة taenia solium (شريطية لحم الخنزير) وعلى نحو أندر الشريطية العزلاء taenia saginata الموجودة في لحم البقر. تحدث الإصابة حين تناول الإنسان الطعام الملوث بالبيوض التي تصل إلى الأمعاء حيث تنقف البيوض محررة الكرات الكلابية التي تدخل الدوران ومنه إلى النسج وتشكل أكياساً مختلفة في أجزاء مختلفة من الجسم في كلٍ من العضلات والدماغ وعضلة القلب والجلد، أما في النسيج الخلوي تحت الجلد فتبدو الآفات بعقيدات مدورة واضحة مرنة غير مؤلمة قد تستمر سنوات عديدة كما أنها قد تتكلس مع مرور الوقت وحين شق هذه الأكياس يكشف الطفيلي فيها.

وفي الأحوال العادية تتطور الكرات الكُلابية إلى كيسات مذنبة في الخنزير أو الماشية، فإذا ما تناول الإنسان لحوم هذه الحيوانات المصابة (لحم خنزير أو لحم بقر) تطورت

الكيسات المذنبة في أمعائه الدقيقة إلى شريطيات بالغة.

د- داء المشوكات echinococcosis:

وتدعى الداء العداري. العامل المسبب في هذا الداء المشوكة الحبيبية وعلى نحو أندر المشوكة العديدة المساكن. ينتقل هذا الداء عن طريق الكلاب والقطط والثعالب وتحدث الإصابة في الإنسان عن طريق الفم وذلك بابتلاع البيوض من الأيادي الملوثة أو مع الطعام الملوث أو من حاويات ملوثة ببراز الكلب المصاب الذي يحتوي على البيوض.

الموجودات السريرية: يغلب إصابة الكبد في ثلثي الحالات تليها الرئة في ٢٠٪ من الحالات وقد تصاب أعضاء جهازية أخرى. أما الإصابة الجلدية فتتجلى بوجود أورام كيسية طرية متموجة تحوي اليرقات وبعد موت اليرقة تتليف هذه الأورام أو تتكلس. وقد يرافق الإصابة حدوث شرى مزمن وارتفاع الحمضات.

ومع استمرار الإصابة فترات طويلة يحدث اليرقان وضخامة الكبد والطحال والحبن.

المعالجة: الميبندازول mebendazole هو الدواء النوعي ويتم استئصال الكيسات جراحياً استئصالاً تاماً.

هـ- داء الأقصور oxyuriasis:

يدعى أيضاً الحرقوص enterobius vermiculairs، وهو مرض شائع جداً في الإنسان ويصيب على نحو خاص الأطفال والنساء إذ يتوقع أن يوجد ما يزيد على ٢٠٠ مليون إصابة. تحدث الإصابة عن طريق انتقال البيوض من الخضراوات الملوثة حين استعمال براز الإنسان في عملية التسميد والأيادي الملوثة لدى الأطفال المصابين التي تمتلئ ببيوض هذا الداء في أثناء الحك من المنطقة الشرجية إلى المنطقة الفموية وعن طريق الثياب والشراشف الملوثة.

تستعمر هذه الديدان الأمعاء الغليظة والأعور والمستقيم، كما تضع بيوضها حول الشرج والأعضاء التناسلية في الأنثى.

الموجودات السريرية: العرض الأساسي الأول للإصابة الحكة الشرجية الليلية وتشاهد على نحو خاص في الأطفال، وقد تسبب تسحج العجان والشرج ومنطقة العانة وقد تحدث الأكزيمة الشرجية أو تقيحات وأخماجاً ثانوية.

التشخيص: تكشف هذه الديدان بالفحص العياني للناحية الشرجية والبراز، ويمكن استعمال قطعة من شريط لاصق شفاف على المنطقة الشرجية غير المنظفة ولصقها بشريحة زجاجية ومشاهدة البيوض تحت المجهر.

المعالجة: يستعمل البيبيرازين، الميبندازول، التايبندازول وينبغي تقليم الأظفار وغسل الأيادي المتكرر إضافة إلى غسل الحوائج من شراشف وملابس داخلية.

و- داء الصفر ascariasis:

هو خمج دودي منتشر في جميع أنحاء العالم يسببه الصفر الخراطيني. تحدث عدوى الإنسان عن طريق الخضراوات والفواكه وغيرها من المواد الغذائية الملوثة بالبيوض التي تفقس في دقاق الإنسان. وتهاجر اليرقات الناتجة عبر جدار الأمعاء إلى جهاز الدوران ثم إلى الرئتين والكبد وتعود بعدها ثانية عن طريق البلعوم إلى الأمعاء الدقيقة متحولة إلى ديدان ناضجة يراوح طولها بين ١٥ و٤٠ سم علماً بأن الإناث تضع نحو ٢٠٠ ألف بيضة يومياً.

الموجودات السريرية: يثير هذا الداء تفاعلات مناعية بسبب قدرتها المؤرجة كالشرى المزمن وارتفاع الحامضات إضافة إلى الزحير والإسهالات.

المعالجة: تشبه معالجة داء الأقصور ويعد **الميبندازول** الدواء المنتخب.

ز- داء هجرة اليرقات الجلدي larva migrans cutaneous:

ويسمى أيضاً داء الطفح الزاحف، يحدث على نحو خاص في المناطق المدارية وتحت المدارية وتسببه يرقات أنواع مختلفة من الديدان المسودة (المدورة) التي تهاجر عبر الطبقات السطحية للجلد.

يصاب بهذا الداء الأشخاص الذين يسيرون حفاة على الشواطئ والأطفال الذين يلعبون في الرمال وعمال المجاري والحدائق.

العامل المسبب: طفيلي يدعى الملقوة البرازيلية ancylostoma braziliense وهو عامل رئيس، وتسببه أحياناً أنواع أخرى من الملقوات كالملقوة الكلبية أو الهرية والعفجية



الشكل (٢٥) داء اليرقات الجلدي الهاجر

والفتاكة الأمريكية وبعض الأسطوانيات.

الموجودات السريرية: تحدث آلام لاسعة في مكان دخول اليرقة الموجودة في الرمل الرطب أو التراب الملوث إلى الجلد، ولاسيما في الأقدام والأرداف والمناطق التناسلية والأيدي، ويحدث التهاب جلدي حاك بشدة خلال ساعات قليلة ووذمة وحطاطات واندفاعات حويصلية حطاطية وخيوط رفيعة حمر ساعيّة الشكل على الجلد. تقطع هذه اليرقات مسافات كبيرة خلال دقائق أو ساعات وقد تحدث اختلاطات ثانوية كالتأكزم والتقوبؤ (الشكل ٢٥).

المعالجة: تموت معظم هذه اليرقات تلقائياً خلال ٢ إلى ٨ أسابيع ونادراً خلال سنتين. ويستعمل التيانبدازول بجرعة ٥٠ ملغ/ كغ مدة ٢- ٥ أيام، ويطبق الايفرمكتين والألبيندازول موضعياً، كما يطبق الآزوت السائل، ويمكن تطبيق التيانبدازول بشكل مراهم تحت ضماد كثيف.

ح- داء الخيطيات filariasis:

يُسمى أيضاً داء الفيل المداري وداء الفيل العربي، يوجد هذا الداء في البلدان الاستوائية ويقدر عدد الإصابات بنحو ٢٥٠ مليون إصابة حول العالم، يسببه طفيلي يدعى الفخرية البنكرفتية أو بروجيامالائي ينتقل عن طريق لدغ بعض أنواع من البعوض المخموج بالخيطيات فإذا ما لدغ إنساناً سليماً انتقلت الخيطيات إلى أوعيته وعقده اللمفاوية مسببة تضيق لمعة الأوعية اللمفاوية وحدوث ركود لمفاوي مزمن ينتهي بداء الفيل. وبعد ٣-٨ أشهر من حدوث الإصابة تنتقل الخيطيات إلى الدم المحيطي بعد أن يتم نضجها في الأوعية والعقد اللمفية.



الشكل (٢٦) داء الخيطيات (داء الفيل)

الموجودات السريرية: تتوذم الأوعية وتلتهب في منطقة الإصابة ويلتهب الجلد والنسيج الخلوي تحت الجلد. يتصف التهاب الأوعية اللمفية بسيره المزمن محدثاً ضخامات في الساقين والأعضاء التناسلية ويصاب المريض بالحمى والنوافض وقد يصاب بالدوالي اللمفية والحبن والقيلة والتهاب الخصية والبربخ. وقد يكون الشرى المزمن المظهر الأول للإصابة بداء الخيطيات (الشكل ٢٦).

التشخيص: يعتمد على لطاخة دموية مأخوذة ليلاً (لوجود الخيطيات البانكروفتية في الدورة الدموية المحيطية في منتصف الليل) من الإصبع أو الأذن توضع على صفيحة زجاجية ثم تغطى بساترة وتفحص تحت المجهر.

المعالجة: بثنائي دي إيتيل كاربامازين الذي يمكن إضافته إلى ملح الطعام في المناطق الموبوءة، وينصح باستخدام منفرات الحشرات والناموسيات من أجل الوقاية.

الأخماج المنتقلة بالجنس

معين الهزاع

الأخماج المنتقلة بالجنس عبر التاريخ:

كانت الأخماج المنتقلة بالجنس sexually transmitted infections (STIs) ولعهدٍ قريب تدعى **"الأمراض الزهرية venereal diseases"**. وقد استعمل هذا المصطلح للدلالة على الأخماج التي حُددت بقوانين وأنظمة بأنها أمراض تنتقل بالاتصال الجنسي حصراً؛ كالإفرنجي (السفلس) والسيلان البني، والقريح (القرح اللين) والحبيبوم اللمفي الزهري والحبيبوم الأربي. ثم استبدل بهذا المصطلح التاريخي مصطلح الأمراض المنتقلة بالجنس (STDs)، وأحدث من ذلك تسميتها الأخماج المنتقلة بالجنس، وهو يعكس بصورة أوضح إعادة التعريف والتمييز بين أمراض وأخماج سببها الاتصال الجنسي مع شخص مخموج، والأخماج المسببة بعوامل ممرضة قد لا يكون الاتصال الجنسي السبب الرئيس في انتقالها؛ كالإصابة بالخمائر والحمة المضخمة للخلايا والمليساء السارية والجرب والقمل، وتسمى هذه الأخماج: الأخماج القابلة للانتقال بالجنس sexually transmissible infections.

ورد ذكر **السيلان البني** gonorrhea في الأدب الصيني القديم وفي مصر القديمة والامبراطورية الرومانية إضافة إلى العهد القديم. وعلى مدى عدة قرون استعملت عدة أسماء للدلالة على الخمج بالنيسريات البنية "كالغريب" الذي استعمله أبو قراط، وclap المشتقة من منطقة البغاء Le clapier في باريس. أما كلمة السيلان فقد استخدمها جالينوس (١٣٠ بعد الميلاد) لوصف النضح الإحليلي الذي يتظاهر كتدفق البذور من الإحليل.

في عام ١٨٧٩ اكتشف ألبرت نيسر Albert Neisser الحي المجهري المسبب للسيلان من مسحات ملونة مأخوذة من مفرزات الإحليل والمهبل والملتحمة.

وفي عام ١٨٨٢ زرع ليستكو ولوفلر Leistikow & loffler النيسريات البنية. ثم طورت تقنية الزرع من قبل ثاير ومارتن Thayer & Martin- في عام ١٩٦٤- اللذين طورا شروط الزرع الانتقائية على صحون آغار خاصة.

أما **الإفرنجي (السفلس syphilis)** فله أهمية تاريخية كبيرة، وقد كان له شأن كبير في الطب لأكثر من قرن مضى. وسمي بهذا الاسم بعد أن أصاب راعياً يدعى سيفيلوس Syphilus وورد ذكره في شعر الطبيب الإيطالي فراكاستوريوس Fracastorius عام ١٥٣٠. وأول من ذكر كلمة الإفرنجي من الأطباء العرب هو داود الأنطاكي المتوفى عام (١٠٠٨هـ/١٥٩٩م). تحت اسم الحب الإفرنجي في كتابه "تذكرة أولي الألباب"، لذا يعرف في المؤلفات العربية باسم الإفرنجي. وهو لم يعرف في أوربا قبل عام ١٤٩٢م؛ مواقتاً لعودة كريستوف كولومبس Christopher Columbus وجماعته من أميركا؛ إذ أخذ بعدها ينتشر على شكل جائحة شاملاً مختلف الطبقات الاجتماعية، وقد أهب لهذا الانتشار تنقل جماعة المرتزقة وخاصة في أثناء الحرب بين فرنسا ونابولي.

وعولج المرضى في البدء بخلاصة خشب الكاياك، ثم بالزئبق بطريقة الدلك الموضعي حتى النصف الأول من القرن العشرين، أو على شكل شراب ثنائي يودور الزئبق، أو يودور البوتاسيوم. بعد ذلك استعملت طرق أخرى غير طريق الفم (الكالوميل، زرق الزيت الرمادي عضلياً، أو سيا نور الزئبق عن طريق الوريد)، مما سمح بإخفاء أعراض المرض السريرية وتظاهراته الجلدية والحشوية، لكن ذلك لم يحقق الشفاء.

وقد اكتشف شودان وهوفمان عام ١٩٠٥ العامل المسبب للمرض (اللولبية الشاحبة). واستخدم واسرمان تفاعل تثبيت المتممة الذي اكتشفه بورديت وجينو، مما سمح بتشخيص المرض باكراً؛ وأمكن التوصل إلى الشفاء عام ١٩١٠ باستخدام عقارات أقل سمية (زرنيخ أرلش، الأرسينوبنزول ١٩٠٠، ثم نوفاأرسينوبنزول ٩١٤)، وكان التداخل على الآفات القديمة - التي كانت لا تزال مقاومة للزئبق - حدثاً مهماً (المعالجة المعقمة المذيبة)، فقد أدخل الزرنيخ منذ عام ١٩١٨ في المعالجة إلى جانب البزموت، وإلى جانب المشتقات الزئبقية القديمة (بزموت، زئبق)، وهذه المشاركة الثلاثية حققت الشفاء بيد أن العلاج كان يستمر أربع سنوات كما أنه لم يكن يخلو من خطورة، مما أدى إلى استبعاد الزرنيخ تدريجياً.

وتلا عصر المعادن عصر الصادات، ومنذ عام ١٩٣٦ أمكن شفاء السيلان البني بالـ"سولفاميد" الذي حل مكان غسل الإحليل (الإجراء الطويل والممل)، وحدثت الثورة الكبرى في العلاج عام ١٩٤٣ باستخدام البنسلين في معالجة الإفرنجي. وتم التوصل إلى الطريقة المثلى بالعلاج بالابتعاد تدريجياً عن المعالجة بالزئبق والبزموت والزرنيخ، ثم إيقافها

نهائياً بحسب اختلاف المدارس. ثم استخدمت الصادات الأخرى التي بدأت تكتشف شيئاً فشيئاً، ولم يؤد ذلك إلى إخفاء الأخماج المنتقلة بالجنس، بيد أنه حد من انتشارها. ثم ظهرت في الـ ٢٥ سنة الماضية زيادة في المقاومة لهذه الصادات بسبب زيادة فوعات العوامل الممرضة مما أدى إلى عناد هذه الأمراض على المعالجات، كما رصدت مقاومة تجاه الصادات الحديثة الأخرى مثل السيكلينات والكينولونات وأضحت هنالك مشكلة مهمة في المعالجة.

لقد كانت الأخماج المنتقلة بالجنس وإلى زمن قريب أمراضاً مخجلة، تدفع بالمريض إلى إخفاء مرضه وتبعده عن الطبيب، وقد حلت عوامل أخرى اليوم مكان هذه الظاهرة. ويعد الجهل والإهمال ونقص التوعية ونقص الثقافة الصحية من أهم عوامل انتشار هذه الأمراض، ويضاف إلى هذه العوامل صغر سن المصاب ونمط حياته وسهولة السفر والانتقال واستخدام مانعات الحمل التي حلت مكان الواقي الذكري المطاطي (الوسيلة التي كانت تحدّ من انتقال العدوى جنسياً). كذلك يُضاف إلى هذه العوامل الشذوذ الجنسي وتعدد الشركاء وإدمان المخدرات.

إن العناية يجب أن توجه إلى هذه العوامل المختلفة بمحاربة الجهل وتثقيف الناس بالأمور الأساسية حول الأخماج المنتقلة بالجنس، كما تقع التبعة على عاتق الطبيب المعالج الذي يجب أن يلم بالمعرفة التامة حول هذه الأمراض ووبائياتها وبالقوانين والأنظمة المتعلقة بها: من حيث الإعلام عن الأمراض السارية؛ وتحري الأشخاص الآخرين المصابين أو الذين هم بتماس مع المعرضين للإصابة بهذه الأمراض.

ويجب التنويه دائماً بأن الإفرنجي هو المقلد الأكبر، وأنه من المهم التفكير به دائماً، وقد قيل قديماً: إن الطبيب الذي يعرف كل شيء عن الإفرنجي يعرف الطب كله، وإن الوسائل التشخيصية والعلاجية المتاحة حالياً مكنت من جعله المرض الأكثر شفاءً من هذه الأمراض.

وإن ظهور مرض متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) على لائحة الأخماج المنتقلة بالجنس؛ وإمكان مشاركته الإفرنجي أوجب إدراج هذا الاحتمال في كل مرحلة من مراحل الإيدز: حتى المرحلة التشخيصية المخبرية، وكذلك يجب إزاء كل حالة من هذه الحالات تقصي الأشخاص الذين هم بتماس المصاب ومعالجتهم.

ومع وجود الصادات الحديثة التي يمكن استخدامها بشكل مبكر وفعال؛ فإنه يجب التفكير بأن كل حالة أمكن علاجها وشفاؤها هي حالة كانت مصدراً لعدوى الآخرين.

الأخماج المنتقلة بالجنس والأخماج القابلة للانتقال بالجنس:

أولاً- الأمراض المنتقلة بالجنس: العدوى فيها جنسية عادة، وهي:

١- الإفرنجي.
٢- السيلان البني.
٣- التهابات الإحليل اللابنية.
٤- القريح.
٥- الحبيبوم اللمفي الزهري.
٦- الحبيبوم الأربي.
٧- متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز).

ثانياً- الأمراض القابلة للانتقال جنسياً: العدوى الجنسية ممكنة وقد تكون سبب الإصابة. ومنها الأمراض التالية (ويأتي تفصيلها في أبحاثها الخاصة):

١- الحلأ التناسلي.
٢- المليساء المعدية.
٣- الثآليل التناسلية.
٤- الجرب.
٥- قمل العانة.
٦- الخمائر.
٧- التهاب الكبد الفيروسي.

١- الإفرنجي (السفلس):

هو داء خمجي، جهازي، مزمن، تسببه جرثومة تدعى اللولبية الشاحبة Treponema pallidum، وهي عضية ملتوية من عائلة اللولبيات، غير قابلة للزرع على الأوساط الصنعية، وسيئة التلوين بملون غيمزا، وهذا هو سبب تسميتها بالشاحبة، ويمكن تحريها بوسمها بالفضة أو رؤيتها بوساطة المجهر ذي القعر المظلم (الساحة المظلمة) الذي يسمح بتمييز شكلها وأبعادها وحركتها. وهي تسبب الخمج لدى البشر وبعض الثدييات فقط. ومع صعوبة نمو هذه الجرثومة على أوساط الزرع الصنعية؛ لكنها عدوانية جداً على نحو قادرة على غزو أي عضو في الجسم، وهي مراوغة جداً بحيث تتمكن من تجنب دفاعات الجهاز المناعي حتى لدى الأشخاص الأصحاء؛ أو حتى حين استعمال جرعات عالية من الصادات.

يُكتسب الخمج بالتماس الجنسي المباشر مع آفة معدية في شخص مصاب في مرحلة الإفرنجي الأولي أو الثانوي، أو من دخول الجرثوم عبر السطوح المخاطية التناسلية أو عبر تفرق اتصال في الجلد خلال عدة ساعات، أو يكتسب

الخمج على نحو أقل في الرحم عبر المشيمة حيث تنتقل اللولبيات من الأم إلى جنينها، أو عدوى الوليد السليم في أثناء خروجه من أم مصابة بالإفرنجي في الطريق التناسلي، ونادراً ما تتم العدوى عن طريق نقل الدم. كما تنتشر اللولبيات إلى العقد اللمفية في ناحية الإصابة وإلى الأعضاء الداخلية. وقد يحدث الانتقال عن طريق الجنس الفموي في نحو ١٣٪ من الحالات.

فترة الحضانة ٣ أسابيع وسطياً من ١٠-٩٠ يوماً، وبعدها يظهر القرح وهو علامة الإفرنجي الأولي. ويبدو بقرحة غير مؤلمة مكان دخول اللولبية (مكان الإلقاح)، يتوضع القرح على الأعضاء التناسلية غالباً، أو قد يتوضع خارج حدود الجهاز التناسلي، وفي هذه المرحلة تكون اللولبيات موجودة في الدم مما يسمح بنقلها في أثناء نقل الدم. ويمكن إجراء التشخيص المبكر في هذه المرحلة عن طريق معايرة أضداد الغلوبولين المناعي IGM.

التصنيف الحديث للإفرنجي حسب مراكز السيطرة على الأمراض (CDC) في اطلنطا- أميركا- كما يلي:

أولاً- الإفرنجي المكتسب:

١- الإفرنجي الباكر:
- أ- الإفرنجي الأولي.
- ب- الإفرنجي الثانوي.
- ج- الإفرنجي الكامن الباكر.

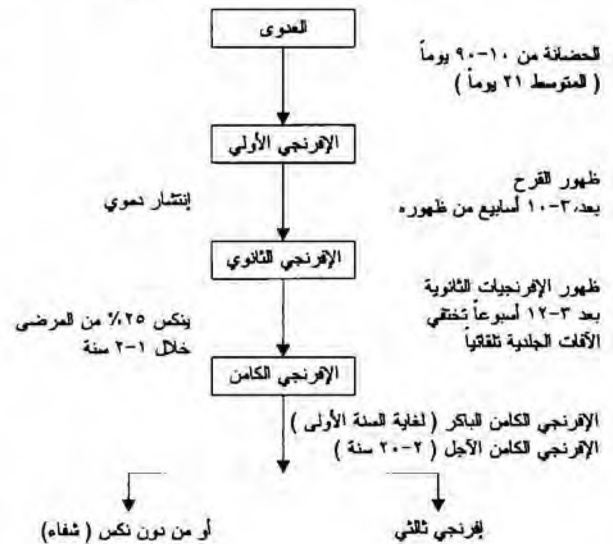
٢- الإفرنجي الآجل:
- أ- الإفرنجي الكامن الآجل (مضى على الإصابة أكثر من سنة)
- ب- الإفرنجي الثالثي (يتضمن كل الأشكال السريرية)

ثانياً- الإفرنجي الولادي:

١- الإفرنجي الولادي الباكر.

٢- الإفرنجي الولادي الآجل.

السير الطبيعي للإفرنجي المكتسب غير المعالج



أولاً- الإفرنجي المكتسب:

١- الإفرنجي الأولي (الدور الأول):

يظهر **القرح chancre** بعد ٢-٣ أسابيع من بدء العدوى، وهو العلامة السريرية الأولى الواسمة للإصابة بالإفرنجي. يبدأ القرح على شكل حطاطة ثم تتموت ثم تتقرح. ويبدو القرح مستديراً أو بيضوياً حدوده قاطعة ومرتفعة، ثابت باللمس، لونه وردي أو رمادي، رطب، يراوح قطره من بضعة ملمترات إلى ٢سم. قاعدته نظيفة، ويكون عادة وحيداً ونادراً ما يكون متعدداً. وبعد أسبوع يصبح القرح قاسياً وصلباً، وتعد هذه الصلابة علامة مهمة حتى إن كثيراً من العلماء يسمون القرح الإفرنجي "القرح الصلب" (الشكل١).



الشكل (١) الإفرنجي الأولي (القرح الصلب)

يتوضع القرح على المناطق التناسلية الظاهرة، وقد يتوضع خارج المنطقة التناسلية ولاسيما على الشفة وجوف الفم عن طريق التقبيل أو طريق الجنس الفموي، وهو التوضع الثاني من حيث الشيوع بعد التوضع التناسلي.

يترافق القرح دائماً وضخامة عقد لمفية موافقة للناحية المصابة، وهذه العقد غير التهابية وغير مؤلمة ولا تتقيح. وتكون الحالة العامة للمصاب في هذا الدور حسنة ولا يبدو على العضوية أي تبدل يذكر ما لم يختلط القرح بخمج ثانوي.

يجب تفريق القرح الإفرنجي عن الآفات التقرحية التناسلية الأخرى كالقريح والحلأ التناسلي والقلاع التناسلي (داء بهجت).

الخمج الأولي اللاعرضي شائع بسبب التقرحات غير المميزة ولاسيما حين يتوضع القرح على عنق الرحم في النساء، أو حول الشرج أو في المستقيم. في هذه الحالات يشخص الإفرنجي على الأغلب خلال الدور الثاني (**الإفرنجي الثانوي**).

يشفى القرح غير المعالج شفاءً تلقائياً خلال ٣-٦ أسابيع

من دون معالجة، وهذا الشفاء قد يعزى إلى وجود مناعة موضع التلقيح.

يتطور المرض في ٢٥٪ من المصابين غير المعالجين إلى إفرنجي ثانوي ويدخل ٧٥٪ في طور الكمون latent stage.

يقوم **التشخيص** على إثبات وجود اللولبيات الشاحبة بالفحص المباشر بالساحة المظلمة من مسحة مأخوذة من القرح، ومشاهدة حركة اللولبيات المميزة، وهذا هو الفحص الأكثر دقة وتأكيداً للإصابة.

تقسم **التفاعلات المصلية الإيجابية للإفرنجي** serologic tests in syphilis (STS) التي تظهر بدءاً من الأسبوع الثالث أو الرابع بعد الإصابة أو بعد أسبوع من ظهور القرح، إلى نوعين:

أ- تفاعلات مصلية غير نوعية (لالولبية): وهي أضداد الليبيدات القلبية cardiolipin وأشهرها (VDRL) اختبار مخبر أبحاث الأمراض الزهرية، والـ (RPR) اختبار الراجنة البلازمية السريع، وتكون إيجابية في ٨٨٪ من الأشخاص المخموجين بعد ظهور العلامات السريرية الأولى. وهي مهمة جداً ويعتمد عليها في التشخيص وفي متابعة المريض المعالج وتقدير الشفاء من المرض بطريق العيار الكمي (المشعر الكمي للـ VDRL).

ب- تفاعلات مصلية نوعية (لولبية): وهي تفاعلات تتحرى الأضداد النوعية للولبيات. تكون إيجابية في ٩١٪ من المرضى المصابين بالإفرنجي الأولي بعد ٦ أسابيع من الإصابة، وأهمها اختبار تراص اللولبية الشاحبة الدموي (TPHA)، واختبار امتصاص الأضداد اللولبية التألقي (FTA-ABS). ويجب استخدام نوعي الاختبارات المصلية اللانوعية والنوعية معاً لإثبات التشخيص؛ لأن استخدام نوع واحد منها غير كافٍ للتشخيص. كما أن التفاعلات المصلية اللولبية (النوعية) الإيجابية قد تبقى إيجابية وبعيارات منخفضة مدى الحياة، لذا لا يعتمد عليها في تقدير الاستجابة للمعالجة مقارنة بالتفاعلات اللالولبية (غير النوعية) كالـ VDRL التي تصبح سلبية بعد سنة من المعالجة الكافية.

٢- الإفرنجي الثانوي (الدور الثاني):

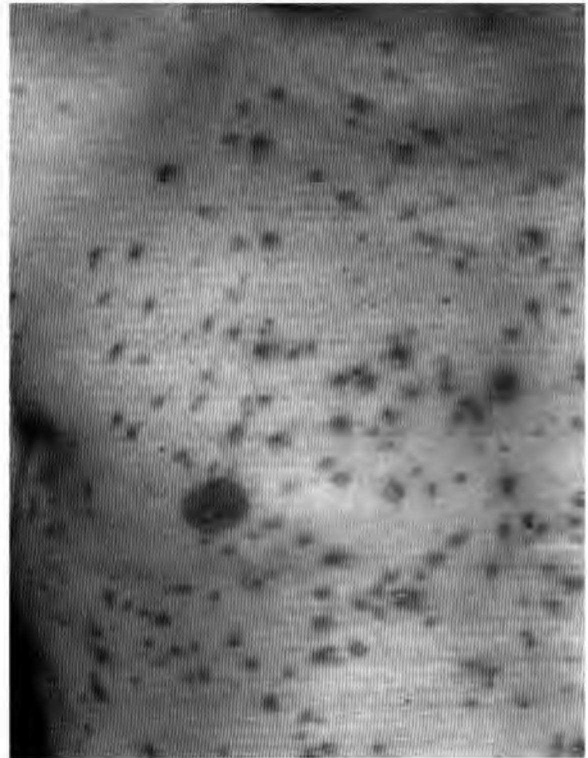
يتطور القرح خلال ٦-٨ أسابيع نحو الشفاء التلقائي، ويتلوه اختفاء الارتشاح الموضعي للقرح وضخامة العقد اللمفية المرافقة في ناحية الإصابة؛ إذ يدخل هذا الإفرنجي المهمل في دور خطير يدعى الإفرنجي الثانوي أو دور التعمم والانتشار، وتظهر الآفات على الجلد والمخاطيات والأحشاء، وقد ترافقه أعراض عامة. تستمر الآفات بالظهور والتتالي مدة عامين مشيرة إلى تعمم الخمج بوساطة الدم واللمف.

تتظاهر الأعراض المنذرة بوهن عام وحرارة خفيفة وجفاف حلق وآلام عضلية وآلام مفصلية وضخامة كبد وطحال ونقص وزن، وأحياناً بصداع بسبب التخريش السحائي؛ واعتلال عقد لمفية معمم غير مؤلم لدى ٥٠-٨٠٪ من المصابين، وتشمل الأعراض الجلدية الثانوية التظاهرات التالية:

أ- الطفحات الإفرنجية البقعية (الوردية الإفرنجية): هي التظاهرة الأولى والأكثر شيوعاً في الإفرنجي الثانوي، ترى لدى ٨٠٪ من المرضى. تظهر الاندفاعات على الجذع من دون أعراض شخصية ولا تلبث أن تختفي خلال ثمانية أيام من دون أن تترك أي أثر، وهي اندفاعات جلدية على شكل بقع حمر وردية مستديرة يراوح قطرها من بضعة ملمترات حتى سنتمر واحد، غير حاكة، غير مؤلمة، ولا يوجد عليها وسوف، وتترافق وإيجابية التفاعلات المصلية. وفي هذه المرحلة تظهر الضخامات العقدية، وتكون صغيرة قاسية ومتحركة وغير مؤلمة وقد يصل حجمها حتى ١-٢سم. قد تكون شاملة وخاصة ناحية الرقبة والناحية المرفقية والإبط والمنطقة الأربية. يجب تفريق الوردية الإفرنجية عن الطفوح الدوائية والطفوح الخمجية (الحصبة والحصبة الألمانية) والنخالية الوردية.

ب- الطفحات الإفرنجية الحطاطية والحطاطية الوسفية: هي أقل حدوثاً، وأشكالها كثيرة، تشبه سائر الاندفاعات الجلدية الحطاطية الأخرى ولا تفرق عنها إلا بارتشاحها وقوامها القاسي، كما أن لونها نحاسي أو أحمر بنفسجي. قد تكون الحطاطات عدسية صغيرة مرتشحة؛ ناتئة؛ تشبه حبات الخردق أو حبات العدس، وقد تكون بارزة على سطح الجلد؛ مستديرة؛ قاسية؛ تحيط بها قشرة رقيقة متوسفة على شكل طوق يسمى (طويق بييت collarette of Biet)، ترى بصورة خاصة على الخاصرتين (الشكل ٢). تفرق هذه الاندفاعات عن الحزاز المسطح والنخالية الحزازانية المزمنة والصداف النقطي والنخالية الوردية الحطاطية.

وتكون الآفات على الراحتين والأخمصين حطاطية عدسية وسفية حمراء داكنة بشكل منغرز في الأدمة (الشكل ٣). قد ترى الآفات الحطاطية على المناطق الدهنية من الوجه، ولاسيما الثنية الأنفية الشفوية، والمنطقة حول الفم (الصوارين)، أو على امتداد خط الشعر (إكليل فينوس). وقد تتقرح الآفات الحطاطية المتوضعة على فروة الرأس وتكتسي بجلب. قد تتوضع الطفحات الإفرنجية الحطاطية على



الشكل (٢) الإفرنجي الثانوي، الطفحات الإفرنجية الحطاطية الوسفية على الجذع



الشكل (٣) الإفرنجي الثانوي، اندفاعات حطاطية وسفية على الراحتين

الثنيات وخاصة الشفرين الكبيرين والصغيرين وحول الشرج وعلى القلفة.تتآكل هذه الحطاطات وتتعطن وتميل إلى التكاثر بسبب النز المستمر، وبالتالي حدوث نوابت واسعة (اللقموم المنبسط condylomata lata) كريهة الرائحة، وهي معدية للغاية ويجب تفريقها عن اللقمومات المؤنفة التي تسببها الفيروسات (الشكل ٤).

ج- اضطرابات الصباغ الجلدي: قد ترى اضطرابات اصطباغية على شكل بقع سمر وأخرى بيض متتالية



الشكل (٤) إفرنجي ثانوي، اللقموم المنبسط

منتظمة، مستديرة أو بيضوية، تتوضع على العنق خاصة (قلادة فينوس).

د- اضطرابات نمو الأشعار: قد يكون تساقط الشعر في الإفرنجي بقعياً، وتكون البقع على الفروة صغيرة أو كبيرة، منتشرة انتشاراً عشوائياً لها منظر الفرو المأكول بالعث، ولا تتساقط الأشعار تساقطاً كاملاً في بقعة واحدة أبداً. وقد يحدث تساقط أشعار الحاجبين ولاسيما في الثلث الوحشي.

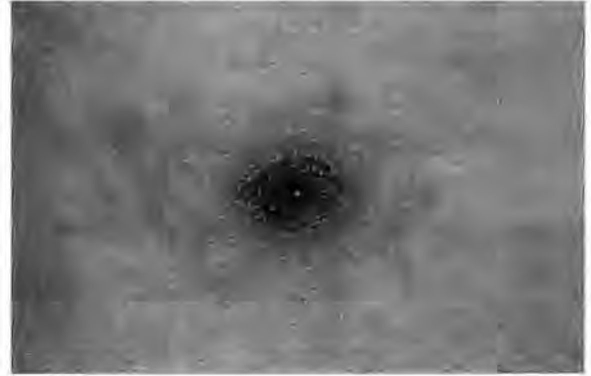
هـ- الآفات المخاطية الفموية: تتظاهر على شكل لويحات تتوضع على الحنك واللثة واللسان في باطن الخد. وقد تكون بقعاً حمامية لماعة ونازة وغير مؤلمة، مغطاة أحياناً بمادة متسخة رمادية وهي تعج باللولبيات الشاحبة وتنشر العدوى عن طريق الفم (القبل خاصة)، وهي تشبه القلاع غير المؤلم،



الشكل (٥) إفرنجي ثانوي، اللويحات المخاطية الفموية

وقد تظهر تشققات على الصوارين، وعلى اللسان وتكون التشققات خطية، كما تظهر لويحات على شكل مجزوز (غياب النواتئ الحليمية)، أو لويحات بيض متسخة، وقد تبلغ الحبال الصوتية مسببة بحة الصوت (الشكل ٥).

الإفرنجي الخبيث الباكر: نادر جداً، يتظاهر بآفات حطاطية لا تلبث أن تتقرح وتتنخر وتكتسي بجلب (الشكل ٦)، يصيب الأشخاص المتخلفين عقلياً وذوي الأضداد (+HIV))، ويفسر العوز المناعي شدة المرض، وتكون التفاعلات المصلية سلبية مما يدل على نقص المقاومة الخاصة عند المريض ضد العامل المرض.



الشكل (٦) الإفرنجي الباكر الخبيث، اندفاعات تقرحية ونخرية

تشخيص الإفرنجي الثانوي: يعتمد على كشف اللولبية الشاحبة من الآفات المتقرحة واللويحات المخاطية وإيجابية التفاعلات المصلية كالـVDRL والـ TPHA والـ FTA- ABS، وهي إيجابية بنسبة ٩٩٪.

وقد يظهر المصابون بالإيدز وذوو التفاعل الإيجابي (+HIV) تفاعلات مصلية شاذة وأحياناً سلبية.

٣- الإفرنجي الكامن (باكر- آجل):

بعد مضي فترة ٣-١٢ أسبوعاً على ظهور الأعراض الثانوية تختفي أعراض الإفرنجي الثانوي غير المعالج تلقائياً تاركاً المريض بحالة لاعرضية تدعى الإفرنجي الكامن، قد تمتد هذه المرحلة عدة سنوات، وقد تبقى مدى الحياة، ويغلب أن تكشف عرضاً في أثناء فحص الدم فحصاً منوالياً. يعتمد إثبات التشخيص على الفحوص المصلية الإيجابية؛ مع عدم وجود إثباتات سريرية على الخمج اللولبي. ويمر الإفرنجي الكامن بمرحلتين:

أ- مرحلة الإفرنجي الكامن الباكر: ويكون قد مضى على الإصابة فترة أقل من سنة واحدة، مع احتمال حدوث نكس المرض. ويحدث النكس في نحو ٩٠٪ من المصابين بالإفرنجي الثانوي خلال ٥ سنوات من الإصابة.

ب- مرحلة الإفرنجي الكامن الآجل: يكون قد مضى على الإصابة فترة أكثر من سنة، والنكس بعد سنة نادر، وقد يستمر هذا الدور عدة أشهر أو سنوات. وتظهر في ثلث المرضى المصابين بهذا الدور بعد سنوات (٢-٢٠ سنة) أعراض الإفرنجي الثالثي، وفي الثلث الثاني يكون لديهم تفاعل VDRL وRPR سلبياً (غير متفاعل)، ولكن الأضداد النوعية TPHA وFTA-ABS إيجابية، ولا يوجد لديهم أي موجودات سريرية دالة على الإصابة بالإفرنجي. أما الثلث الأخير فتكون فيه RPR وVDRL إيجابية مع إيجابية TPHA وFTA-ABS ومن دون أعراض سريرية حتى نهاية حياتهم.

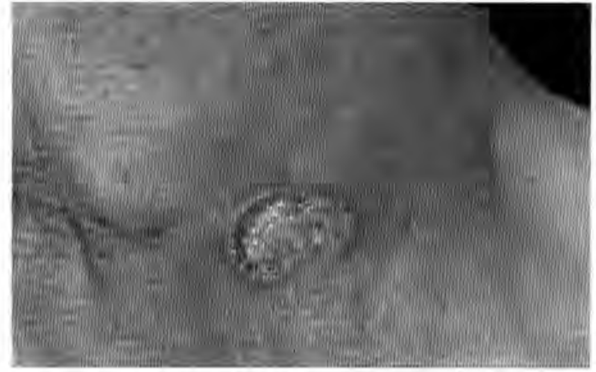
يسهل تشخيص الإفرنجي الكامن إذا كانت هنالك قصة قرح إفرنجي وصفي، أو تظاهرات سريرية جلدية وصفية تثبت الإصابة بالإفرنجي، ولكن التفريق بين الإفرنجي الكامن الباكر والإفرنجي الكامن الآجل غير ممكن في بعض الحالات. والمرأة الحامل المصابة بالإفرنجي الكامن قد تلد جنيناً مخموجاً مصاباً بإفرنجي ولادي، لذا فإن إيجابية التفاعلات المصلية المؤكدة بعدة اختبارات يجب أن ترفق بفحص عام بحثاً عن إصابة عصبية (بزل قطني)، أو قلبية وعائية (صورة صدر وقلب) لكشف الإصابة بالإفرنجي الثالثي.

٤- الإفرنجي الثالثي (الآجل الدور الثالث):

يظهر بعد فترة زمنية تمتد إلى شهور وسنوات بعد الإصابة بالخمج الإفرنجي غير المعالج، وهو نادر جداً اليوم. طيف تظاهراته السريرية واسع ومختلف، ويتضمن إصابة الجلد والعظام والجملة العصبية المركزية والقلب والأوعية الدموية الكبيرة على نحو خاص. وتظهر في نصف المصابين تقريباً أعراض الإفرنجي الآجل السليم مع تطور الصموغ. وتظهر في ربعهم تظاهرات قلبية وعائية، وتظهر في الربع الأخير أعراض عصبية إضافة إلى تداخل التظاهرات المختلفة.

أ- الإفرنجي الثالثي الآجل السليم late benign syphilis:

الصورة السريرية الأكثر شيوعاً للإفرنجي الآجل هي الصموغ gumma، وهي آفات مخربة موضعياً في مكان الإصابة من الجلد والعظام والكبد وبعض الأجهزة الأخرى. تتظاهر الصموغ في الجلد على شكل عقيدات متقرحة موضعياً بشكل قوسي (الشكل ٧)، تشبه الذنبة الدرنية، تبقى أسابيع أو عدة أشهر وتترك ندبة دائمة، وقد تظهر عقيدات جديدة. تتلاشى هذه الآفات في نهاية الأمر بالعلاج بشكل فوري وكامل. أما الصمغ المعزول الذي يتوضع تحت الجلد فيشبه الخراج البارد. وقد يتنخر بسبب تقرح الجلد أو الأغشية



الشكل (٧) الإفرنجي الثالثي الآجل السليم، الصمغ

المخاطية المصابة به. غالباً ما تصاب به العظام، والصمغ يخرب العظم المصاب به، وتتضمن التظاهرات السريرية لإصابة العظام الألم والتورم وتحدد الحركة، وقد تصاب مواضع أخرى بالصموغ كالطرق التنفسية العليا واللسان وعضلة القلب والجهاز العصبي وغالباً الجملة العصبية المركزية.

ب- الإفرنجي العصبي: هو انعكاس للشكل المزمن من التهاب السحايا الإفرنجي، ونتيجة لإصابة سحائية أو متنية في الدماغ أو الحبل الشوكي. قد يتطور الإفرنجي العصبي اللاعرضي إلى إفرنجي عصبي عرضي، وقد تؤدي الإصابة بالإفرنجي الوعائي العصبي إلى خذل أو شلل شقي.

والتابس الظهري يصيب أكثر من ثلث المرضى المصابين بالإفرنجي العصبي بعد فترة كمون طويلة، ويتظاهر بعدد من **الأعراض والعلامات السريرية تتضمن:** الرؤية المزدوجة، والآلام الرامحة في الأطراف، ونقص في منعكسات الساقين، والهزع، والخلل الوظيفي في المصرة، والنوبات الحشوية (بطنية وشرجية وآلام في الحنجرة). يترقى التابس الظهري في بعض الحالات ويؤدي إلى الموت إذا لم يعالج.

ج- الإفرنجي القلبي الوعائي: يحدث بشكل متأخر لدى ٢٥٪ من الأشخاص المصابين بالإفرنجي الآجل (الثالثي)؛ مع فترة كمون تراوح بين ١٥و٣٠ سنة. وقد يثبت وجود اللولبيات في الأبهر الداني في المراحل الأولى من الإصابة.

التشخيص: يعتمد تشخيص الإفرنجي الآجل (الثالثي) على الأعراض السريرية السحائية والعصبية والوعائية. فالإفرنجي العصبي تكون فيه الاختبارات المصلية على الدم والسائل الدماغي الشوكي إيجابية دوماً؛ إضافة إلى ارتفاع ضغط السائل الدماغي الشوكي؛ وزيادة تركيز البروتين ومستوى الغلوبولين ووجود أضداد IgG؛ وأضداد خاصة ضد اللولبيات على نحو ثابت في السائل الدماغي الشوكي؛ علماً أن تحري اللولبيات بالساحة المظلمة يكون دائماً سلبياً.

ثانياً- الإفرنجي الولادي congenital syphilis:

يعزى الإفرنجي الولادي إلى انتقال الإفرنجي إلى الجنين في أثناء الحمل. وقد أصبح نادراً اليوم بسبب الفحوص المتوالية التي تجرى للحامل ومعالجتها. تحدث إصابة الجنين في الشهر الرابع حين يصبح الحاجز المشيمي نفوذاً، وإذا لم تعالج الحامل في الخمج الشديد قد يحدث الإجهاض مع طرح جنين ميت تبدو عليه التشوهات.

١- الإفرنجي الولادي الباكر: تظهر أعراضه بدءاً من الأيام أو الأسابيع الأولى من الحياة وتتضمن التهاب الصوارين العميق، وآفات حمامية حطاطية على الجذع والأليتين، وفقاعات راحية أخمصية وآفات مخاطية ونزلة قيحية شديدة وزكام وتآكلات فموية وآفات حشوية (ضخامة كبد وطحال ويرقان)، التهاب كلية والتهاب سحايا واختلاجات (شلل باروت الكاذب)، والتهاب العظم والغضروف والتهاب السمحاق (الشكل ٨).

يشخص بالمعرفة المسبقة بإصابة الأم، وبالفحوص المصلية وأضداد الـ IgM.



الشكل (٨) إفرنجي ولادي باكر، اندفاعات حمامية حطاطية وفقاعية على الأخمصين

٢- الإفرنجي الولادي الآجل: يظهر بعد ٤ سنوات من العمر، وتقسم الآفات فيه إلى نوعين:

أ- آفات فعالة قابلة للتراجع كأعراض الإفرنجي الثانوي المكتسب.

ب- آفات غير فعالة، ثابتة، لا تتراجع مهما عولجت (تشبه آفات الإفرنجي الثالثي). وتتضمن:

- انثقاب قبة الحنك أو تقببها.
- تشوه قصبتي الساق (نصلة السيف). (الشكل ٩)
- الأنف السرجي والجبهة الأولمبية. (الشكل ١٠)
- الإصابات المفصلية (انصباب مفصل الركبة ثنائي الجانب).



الشكل (٩) الإفرنجي الولادي، الظنبوب بشكل نصلة السيف



الشكل (١٠) الإفرنجي الولادي، الأنف السرجي

- الإصابات العصبية الباكرة: شلل عام أو تابس.
- التهاب القرنية الخلالي.
- الصمم.
- تشوه الأسنان (أسنان هتشنسون). (الشكل ١١)
- ثلاثي هتشنسون Hutchinson's triad (التهاب قرنية خلالي وصمم وأسنان هتشنسون).

تشخيص الإفرنجي الولادي مخبرياً:

يؤكد التشخيص بإثبات وجود أضداد نوعية عند الطفل



الشكل (١١) الإفرنجي الولادي، أسنان هتشنسون

ضد اللولبيات كاختبار FTA-ABS-19S-IGM الذي تبلغ حساسيته نسبة ٩٠٪ المشابه لاختبار IgM-Capture Elisa.

ويبدو أنه أصبح من الممكن مؤخراً تحديد اللولبيات بوساطة PCR وتأكيد الإصابة بالإفرنجي الولادي عند المولودين حديثاً.

أما في الإفرنجي الولادي الآجل فيبنى التشخيص على الموجودات السريرية وترافقها والاختبارات المصلية المتفاعلة.

الإفرنجي والإيدز:

من المفترض أن يزيد الإفرنجي وبقية الأخماج المنتقلة بالجنس والتي تسبب تقرحات تناسلية من خطورة الإصابة بالإيدز، وتكون الإصابة غير وصفية عادة. والمصابون بالإيدز قد يصابون بالإفرنجي العصبي في مرحلة مبكرة. وقد يلاحظ زيادة تواتر الاندفاعات المتقرحة لدى المرضى المصابين بالإفرنجي الثانوي. كما لوحظ عناد الآفة على المعالجة بالبنسلين G.

يستوجب الأمر إجراء البزل القطني منوالياً، وحين غياب العلامات السريرية أو الحيوية للإفرنجي العصبي تبقى الخطة العلاجية التقليدية معمولاً بها ما دامت المراقبة السريرية والمخبرية ممكنة (VDRL الكمي).

المعالجة: لا يزال البنسلين G العلاج المنتخب لعلاج كل مراحل الإفرنجي ولا يوجد حتى الآن ميل إلى مقاومة اللولبيات للبنسلين، والمستخدم من المعالجات يقتصر على البنسلينات والسيكلينات والماكروليد.

التتراسكلين هو الخيار الثاني في حال وجود تحسس أو مضاد استطباب لإعطاء البنسلين وحين وجود إصابة مرافقة بالإيدز أحياناً.

المعالجة الموصى بها لعلاج الإفرنجي:

١- الإفرنجي الباكر (الأولي، الثانوي، والكامن الآجل المكتسب لأقل من سنة):

● البنزاتين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة في العضل جرعة وحيدة.

● أو بروكائين بنسلين ١,٢ مليون وحدة في العضل يومياً مدة ١٠ أيام.

الخيار البديل في حال تحسس المرضى للبنسلين:

◆ دوكسي سيكلين ٢٠٠ملغ في اليوم، ١٠٠ملغ/فم/ مرتين يومياً مدة ١٤ يوماً.

◆ **أو** تتراسكلين ٥٠٠ملغ/فم/ ٤ مرات يومياً مدة ١٤ يوماً.

◆ **أو** سيفترياكسون ١غ بالعضل أو بالوريد يومياً مدة ٨-١٠ أيام.

◆ **أو** أزيثرومايسين ٢غ/فم جرعة وحيدة.

٢- الإفرنجي الكامن الآجل (المكتسب لأكثر من سنة أو غير محدد الفترة) والإفرنجي القلبي الوعائي، والصموغ الإفرنجية:

● بنزاتين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة بالعضل في الأسبوع لـ ٣ أسابيع.

● **أو** بروكائين بنسلين ١,٢ مليون وحدة بالعضل في اليوم مدة ٢٠ يوماً.

الخيار البديل في حال تحسس المرضى من البنسلين:

◆ دوكسي سيكلين ٢٠٠ ملغ باليوم (١٠٠ ملغ/فم/مرتين يومياً مدة ٢٨ يوماً.

◆ **أو** تتراسيكلين ٥٠٠ ملغ/فم/ ٤ مرات يومياً مدة ٢٨ يوماً.

٣- الإفرنجي العصبي والإفرنجي العيني:

● البنسلين المائي G ٣-٤ مليون وحدة بالوريد كل ٤ ساعات (١٨-٢٤مليون وحدة في اليوم) مدة ١٠-١٤ يوماً.

● **أو** بروكائين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة بالعضل في اليوم، إضافة إلى ٥٠٠ ملغ بروبنسيد/فم ٤ مرات يومياً. كلاهما مدة ١٠-١٤ يوماً.

الخيار البديل في حال التحسس من البنسلين: سيفترياكسون ٢غ بالعضل أو بالوريد في اليوم مدة ١٠-١٤ يوماً.

المعالجة الموصى بها لعلاج الإفرنجي في بعض الحالات الخاصة:

١- المرأة الحامل:

● بنزاتين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة بالعضل كل أسبوع (في الإفرنجي الباكر) مدة أسبوعين، أو مدة ثلاثة أسابيع في (الإفرنجي الآجل).

● بروكائين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة بالعضل في اليوم، إضافة إلى ٥٠٠ملغ بروبنسيد/فم ٤مرات يومياً. كلاهما مدة ١٠-١٤ يوماً.

في حال التحسس من البنسلين: أزيثرومايسين ٥٠٠ملغ في اليوم مدة عشرة أيام، أو سيفتر باكسون ١غ بالعضل أو بالوريد مدة ١٠-١٤ يوماً.

٢- الولادي:

● علاج حديث الولادة الثابتة إصابته أو حين وجود احتمال كبير للإصابة، أو وليد لأم لديها إفرنجي باكر غير معالج:

● البنسلين المائي G ٥٠,٠٠٠وحدة/كغ بالوريد كل ١٢ ساعة للأيام السبعة الأولى من الحياة، ثم كل ٨ ساعات مدة ثلاثة أيام أو (١٠٠,٠٠٠-١٥٠,٠٠٠) وحدة/كغ/يوم لمدة عشرة أيام.

● أو بروكائين بنسلين ٥٠,٠٠٠ وحدة/كغ بالعضل يومياً مدة عشرة أيام.

● علاج حديث الولادة من دون علامات دالة على المرض؛ أو وليد مصاب لأم معالجة من الإفرنجي: بنزاتين بنسلين ٥٠,٠٠٠ وحدة/كغ بالعضل جرعة وحيدة.

٣- الإفرنجي مع خمج الإيدز:

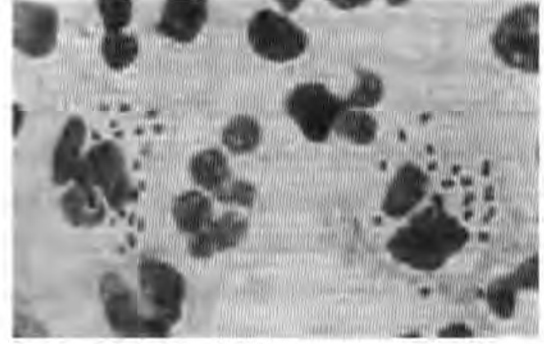
● بنزاتين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة بالعضل كل أسبوع مدة ثلاثة أسابيع.

● **أو** بنسلين مائي ٣-٤ مليون بالوريد كل ٤ ساعات (١٨-٢٤ مليون وحدة في اليوم) مدة ١٠-١٤ يوماً.

فحوص المتابعة تتضمن VDRL وTPHA، يوصى بإجرائها في الشهر الأول والثالث والسادس ثم الشهر الثاني عشر بعد المعالجة بالصاد المناسب في الإفرنجي الباكر، ثم كل ٦ أشهر مدة سنتين تاليتين للمعالجة. ويوصى بتقييم الإفرنجي الآجل حتى ثلاث سنوات، فإن كانت هناك موجودات غير طبيعية في السائل الدماغي الشوكي؛ يوصى بإجراء فحوص على السائل الدماغي الشوكي بفواصل ستة أشهر حتى يصبح تعداد الكريات طبيعياً ويصبح الـ VDRL المجرى على السائل الدماغي الشوكي سلبياً، ويجب تقييم الشركاء الجنسيين وإعداد تقارير بشكل إلزامي في كثير من الدول.

٢ً - السيلان البني gonorrhea:

من أكثر الأخماج المنتقلة بالجنس مصادفة وانتشاراً وإخباراً. وهو خمج جرثومي يصيب بصفة رئيسة الأغشية المخاطية البولية التناسلية عند الرجال والنساء، وتكون إصابة الأعضاء التناسلية خطرة لأنه قد يسبب التصاقات وندبات في البربخ أو أنابيب فالوب قد تؤدي إلى عقم دائم. وإصابة الأطفال نادرة وتكون عادة لا مباشرة (ثياب ملوثة) أو من الكهول الذين يشاطرونهم السرير.



الشكل (١٢) النيسريات البنية سلبية الغرام

سببه النيسريات البنية وهي مكورات مزدوجة سلبية الغرام (الشكل ١٢). تمتد فترة الحضانة من ٢-٥ أيام، وقد يتأخر ظهور العلامات الأولى بضعة أيام أحياناً. ينتقل غالباً عن طريق الممارسة الجنسية، ويصيب البشر الذين هم الثوي الوحيد للنيسريات البنية. ولم يثبت انتقال العدوى التجريبية إلى الحيوان، وقد تنتقل الإصابة من الأم إلى الوليد خلال الولادة، فيصاب الوليد بالتهاب ملتحمة أو ذات رئة أو حتى التهاب فرج ومهبل مع سيلانات قيحية واحمرار ووذمة في الفرج.

أولاً- السيلان الموضع:

١- السيلان البني في الرجال: يصيب الجهاز البولي بداية، ثم تنتقل الإصابة لاحقاً إلى الأعضاء التناسلية بشكل متأخر، لذا يجب تشخيص السيلان البني باكراً ما أمكن وعلاجه للوقاية من وصوله إلى الأعضاء التناسلية وبالتالي منعاً من حدوث عقم دائم. يتظاهر السيلان بالتهاب إحليل خارجي حاد مع عسرة تبول وسيلان قيحي مخضر يرافقه أحياناً أعراض شخصية خفيفة أو شديدة (عسرة تبول، حرقة، وخز) تزداد في أثناء التبول (البيلة الساخنة)، وإذا لم يعالج معالجة صحيحة أو أهمل علاجه فإن السيلان يدوم عدة أسابيع مع امتداد الإصابة إلى القسم الداخلي من مخاطية الإحليل، وقد تصيبه بأكمله (الشكل ١٣).

يبقى ١٠٪ من الرجال المخموجين من دون أعراض سريرية وخمج لاعرضي، وتختفي الأعراض السريرية من دون علاج في أغلب المرضى بعد ستة أشهر.

تشمل **الاختلاطات الموضعية للسيلان:** التهاب غدد تيزون (أو تايسن) Tyson's gland- وهي غدد زهمية حرة تتوضع عادة على اللجيم - وغدتي كوبر (أو الغدة البصلية الإحليلية) Cowper's glands، والتهاباً جلدياً بالمكورات البنية. قد يؤدي انتشار المكورات البنية إلى التهاب الخصية والبربخ؛ أو التهاب الموثة؛ أو التهاب الحويصلات المنوية، ويسرع من



◄ الشكل (١٣)
التهاب الإحليل السيلاني البنّي الحاد

ظهورها تناول الكحول وممارسة الجنس.

٢- السيلان البني في النساء: يكون الخمج لدى ٥٠٪ من النساء المصابات لاعرضياً، وقد يبقى غير ملاحظ وصعب الإثبات بالفحص المباشر. ومن الثابت إصابة عنق الرحم مع أعراض سريرية مرافقة كالضائعات المهبلية القيحية وعسر التبول والنزف الطمثي وعسرة الطمث، ويبدي الفحص السريري ضائعات عنقية قيحية وافرة لا نموذجية وحمامى ووذمة ومسحة صفراء تشير إلى التهاب عنق الرحم بالمكورات البنية. أما التوضع الإحليلي الصرف فنادر ولا عرضي، ولا يمكن تأكيده إلا بضغط الإحليل على ارتفاق العانة.

ويكشف السيلان الحاد عند النساء في أثناء الفحص النسائي للتحري عن إصابة الشريك. والمضاعفة الموضعية الأكثر شيوعاً عند النساء هي: التهاب البوق، والتهاب المبيض والبوق، وهو معند على المعالجة وقد يؤدي إلى التهاب البريتوان الحوضي مع حرارة وألم، وحين يكون ثنائي الجانب قد يكون سبباً للعقم ويؤهب لحدوثه الطمث والحمل والكحول.

وتحدث في ١٠-٢٠٪ من النساء المصابات اللواتي يستمر لديهن الخمج فترة طويلة إما إصابة غدة بارثولان وتكون عادة وحيدة الجانب، وتتظاهر بتورم حاد ومؤلم في الشفر الكبير وخروج مفرزات قيحية حين ضغط القناة (الشكل ١٤)، أو قد تؤدي الإصابة إلى داء كلوي التهابي ناجم عن صعود البنّيات.

٢- الإصابة العينية عند حديثي الولادة: تحدث بسبب التلقيح المباشر بالمكورات البنية في أثناء الولادة من قناة الأم المصابة بالخمج البني، مما يؤدي إلى الإصابة بالتهاب ملتحمة قيحي. يمكن الوقاية منه باستعمال قطرة نترات الفضة أو قطرة صادات أخرى بعد الولادة مباشرة.

٣- التهاب ما حول الكبد السيلاني الحاد (متلازمة فيتز - هيو - كورتس (Fitz-Hugh-Curtis): يحدث هذا الداء عند النساء بهجرة المكورات البنية من أنابيب فالوب إلى الجوف الصفاقي. **وأعراضه:** ألم في المراق الأيمن ينتشر إلى الكتف اليمنى ويزداد بالتنفس والسعال والحركة، وترفع حروري وصداع وغثيان، ويكون الكبد متضخماً بشدة ومؤلماً بالضغط.

٤- متلازمة التهاب الجلد والتهاب المفصل الحاد بالبنيات: وهو التظاهر الأكثر شيوعاً للانسمام الدموي بالبنيات، ويشاهد في ٠,٥-١٪ من المرضى مع سيلان مخاطي من أغشية الإحليل المخاطية. ومن عوامل الخطورة لانتشار الخمج البني الطمث عند النساء اللواتي ينتشر لديهن الخمج في أثناء الطمث أو بعده، أو يكون لديهن نقص وراثي في مستويات المتممة C5-C9.

تتضمن المتلازمة المدرسية: حمى، وآلاماً مفصلية، واندفاعاً طفحياً، والتهاب غمد الوتر في المفاصل الكبيرة كالركبتين والمرفقين والمعصمين والكاحلين، وقد ترى أحياناً حمامى على الأوتار. أما الاندفاعات الجلدية فتتظاهر على شكل حطاطات نخرية مبعثرة ناجمة عن التهاب أوعية انسمامي بالصمامات، وتحدث غالباً على الأماكن القاصية من الأطراف.

التشخيص المخبري: يعتمد على إثبات وجود المكورات البنية وتكون على شكل مزدوجات؛ أي تجتمع كل مكورتين معاً، وهي توجد داخل الخلية القيحية (كثيرة النوى) على شكل حبة البن، سلبية الغرام، يمكن مشاهدتها حين مد المفرزات الإحليلية على صفيحة وتلوينها، وهي تثبت الخمج بنسبة ٩٥-٩٨٪ عند الرجال، ومن عنق الرحم بنسبة ٥٠٪. أما الزرع فيجرى على وسط خاص غني بثاني أكسيد الكربون وهو إجراء مهم لتشخيص الإصابة. وعزل المكورات البنية بالزرع إجراء ممتاز جداً عند المرأة والرجل لإثبات التشخيص، وإيجابيته نحو ٩٥٪، وحين يتعلق الأمر بتظاهرات خارج المنطقة التناسلية - وفي السيلان البني المنتشر (التهاب مفاصل، آفات جلدية)- فإن اختبار إليزا يكون مفيداً جداً. وإن التشخيص الواضح سريرياً لدى الذكور يجب أن يؤكد دوماً بعزل المزدوجات البنية، وعند الإناث يجب تحري



الشكل (١٤) ◄ التهاب غدد بارثولان بالسيلان البني مع تشكل خَراج

٣- من أشكال السيلان البني خارج المنطقة التناسلية:

أ- السيلان البني البلعومي: يصادف في الجنسين وسببه ممارسة الجنس الفموي، وهو عادة لا عرضي، ويشفى خلال عدة أسابيع شفاءً تلقائياً. ويرى عند أقل من ٥٪ من الرجال مغايري الجنس وعند ١٠-٢٥٪ من الرجال (الجنوسيين) مماثلي الجنس، وعند ٢٠٪ من النساء مغايرات الجنس.

ب- السيلان البني المستقيمي: يتظاهر خاصة عند الرجال الجنوسيين والنساء مغايرات الجنس اللواتي يمارسن الجنس عن طريق الشرج، وهو لاعرضي بنسبة ٥٠٪ من المرضى. وقد يتظاهر على شكل ضائعات مستقيمية وحكة شرجية مع نزف أو زحير وإمساك.

ج- السيلان البني العيني: غير شائع عند البالغين ولكنه لا يزال أحد أسباب العمى في الدول النامية. سببه الإلقاح الذاتي أو ممارسات جنسية غير طبيعية، يتظاهر بالتهاب ملتحمة قيحي، ويتطور بسرعة إذا أهمل علاجه إلى التهاب قرنية مخرب ثم إلى كثافة قرنية فالعمى.

ثانياً- السيلان البني المنتشر:

١- التهاب السحايا والتهاب العضلة القلبية السيلاني: كان يرى قبل عصر الصادات أما الآن فهو نادر المشاهدة، وقد يكون التهاب العضلة القلبية السيلاني مع التهاب الدسام الأبهري سبباً للإصابة بقصور القلب الاحتقاني الحاد وقصور الدسام الأبهري.

وذكرت في الأدب الطبي حالات قليلة من التهاب السحايا بالمكورات البنية.

المزدوجات البنية في الإحليل وفي فوهة عنق الرحم بعد تنظيفها وليس من المفرزات التناسلية.

هنالك طرق مخبرية أخرى حديثة لتحديد الدنا DNA أو الرنا RNA؛ أي البنية البيولوجية الجزيئية للمكورات البنية. وهي اختبارات تشخص السيلان بطرق لا زرعية كاختبار تهجين الدنا DNA غير المضخم non-amplified DNA hybridization وتقنيات تضخيم الحمض النووي nucleic acid amplification techniques الذي يستخدم في الإصابة بخمج الكلاميديا التناسلية والسيلان البني مثل الـ Cobas (PCR) Amplicor.

التشخيص التفريقي: يجب التفكير بالأسباب الأخرى للضائعات الإحليلية والمهبلية عند الرجل والمرأة. ومن هذه الأخماج: المتدثرات الحثرية والمشعرة المهبلية والخمائر والجراثيم اللاهوائية التي يجب أن يتضمنها التشخيص التفريقي المتوالي.

المعالجة: يعتمد اختيار الصاد المناسب على نتيجة الزرع والتحسس والمقاومة الجرثومية. كما يعتمد مكان أو أماكن الإصابة، والأعراض السريرية، والأعراض الجانبية للدواء.

ظهرت على مدى العقود الماضية طفرات مقاومة لمختلف الصادات مما بُدّلت من أجله الأنظمة العلاجية المنتخبة لعلاج السيلان عدة مرات؛ إذ زادت المقاومة للسلفا وللبنسلين وكانا العلاجين المنتخبين لسنوات عديدة، ثم ظهرت مقاومة شديدة لها في السبعينيات ولاسيما تجاه النيسريات المنتجة للبنسليناز. وبعد سنوات عديدة وصفت حالات معندة على السيكلينات تبعتها مقاومة للماكروليدات والسبكتينومايسين، وأخيراً في عام ١٩٩٦ وصفت حالات مقاومة للكينولونات في أمريكا، لذا تقلصت حالياً فعاليتها تجاه البنيات. هنالك اختلاف جغرافي واضح في المقاومة تجاه البنيات، وبحسب مراكز السيطرة على الأمراض كان الدواء الموصى به عام ٢٠٠٧ هو الفلوروكينولونات **fluoroquinolones**، وحالياً يوصى بالجيل الثالث من السيفالوسبورينات **cephalosporins** كالسيفترياكسون **ceftriaxone** الذي أصبح العلاج المنتخب لعلاج الأخماج البنية، والجرعة الوحيدة هي المعتمدة لتجنب عدم مطاوعة المريض.

العلاجات الموصى بها حالياً لمعالجة الأخماج البنية:

١- الأخماج البنية غير المختلطة: للإحليل، وعنق الرحم، والمستقيم:

- سيفكسيم cefixime ٤٠٠ملغ/فم جرعة وحيدة.
- أو سيفترياكسون ceftriaxone ١٢٥ملغ/ بالعضل جرعة وحيدة.
- أو سيبروفلوكساسين ciprofloxacin٤٠٠ ملغ/فم جرعة وحيدة.
- أو ليفوفلوكساسين levofloxacin ٢٥٠ملغ/فم جرعة وحيدة.

البرامج البديلة:

- سبيكتينومايسين spectinomycin ٢غ بالعضل جرعة وحيدة.
- برامج جرعة وحيدة من السيفالوسبوريتات (كالسيفتيزوكسيم ceftizoxime ٥٠٠ملغ بالعضل، سيفوكستين cefoxitin ٢غ بالعضل إضافة إلى البرونيسيد ١غ بالفم، سيفوتاكسيم cefotaxime ٥٠٠ملغ بالعضل).
- غيرها من برامج جرعة وحيدة من الكينولون.

٢- الأخماج البنية غير المختلطة لإصابة البلعوم:

- سيفترياكسون ceftriaxone ١٢٥ملغ بالعضل جرعة وحيدة.
- أو سيبروفلوكساسين ٥٠٠ ملغ/فم جرعة وحيدة.

٣- التهاب الملتحمة البني:

- سيفترياكسون ١غ بالعضل جرعة وحيدة.

يجب إجراء اختبارات المتدثرات (الكلاميديا) لكل المصابين بأخماج السيلان البني لاستبعاد الخمج الثانوي أو لإضافة علاج للمتدثرات الحثرية C. trachomatis.

٤- حالات خاصة:

أ- الحوامل والمرضعات:

- سيفترياكسون ٢٥٠ملغ جرعة وحيدة.
- أو غيرها من برامج الجرعة الوحيدة من السيفالوسبورين.
- أو سبكتينومايسين ٢غ بالعضل جرعة وحيدة.

ب- الخمج البني المنتشر:

- سيفترياكسون ١غ بالعضل أو بالوريد خلال ٢٤ ساعة.

أخيراً إنَّ إعادة التأكد من إثبات الشفاء، والمطاوعة مع العلاج، ورصد الشركاء واجب قانوني موصى به لعلاج السيلان البني وللوقاية منه في بعض الدول.

٣- التهابات الإحليل اللابنية non gonococcal urethritis:

يعزى ٥٠٪ من التهابات الإحليل اللابنية - التالية للسيلان البني أو المحرضة بالاختلاطات البولية التناسلية - إلى الإصابة بالمتدثرات الحثرية clamydia trachomatis أو بشكل نادر إلى الميكوبلاسما mycoplasma (المفطورة).

وتعد هاتان الإصابتان أكثر الأشكال شيوعاً بين الأخماج المنتقلة بالجنس في الوقت الحاضر مع زيادة انتشارهما في الأوساط الاجتماعية الراقية.

١- التهاب الإحليل بالمتدثرات chlamydia urethritis:

تسبب المتدثرات الحثرية التهاب إحليل لا نوعي في ٥٠٪ من الحالات، وهي جراثيم تسبب أخماجاً عرضية أو لا عرضية قابلة للانتقال بالجنس، وقد تكون السبب الأساسي لالتهاب الإحليل المزمن، أو قد تكون مرافقة لأخماج أخرى في الإحليل (ولاسيما السيلان البني). كما قد تصيب العين (الملتحمة) بسبب تلوثها بالمفرزات التناسلية.

عند الذكر: يحدث التهاب الإحليل الحاد ودور الحضانة فيه غير محدد، ترافقه مفرزات لا قيحية أو قليلة القيح وصعوبة في التبول، والحرقة سمة غالبة. ويحدث بشكل أكثر ندرة التهاب إحليل قيحي حاد مع التهاب مثانة، وبول قيحي لا جرثومي، والتهاب شرج، أو التهاب شرج ومستقيم، والتهاب بربخ. ومن مضاعفاته المعندة داء رايتر Reiter's disease (تقرن الجلد السيلاني) - وهو التهاب إحليل لا بني - والتهاب ملتحمة، والتهاب مفصل.

وعند الأنثى: يتظاهر التهاب الإحليل بالمتدثرات غالباً بالتهاب فرج ومهبل تحت الحاد: وضائعات مهبلية بيض؛ والتهاب عنق الرحم.

التشخيص: يمكن كشف المتدثرات في اللطاخة المأخوذة من مفرزات الإحليل أو عنق الرحم بوساطة التألق المناعي الذي يكشف الأضداد وحيدة النسيلة، أو بتفاعل إليزا ويعتمد الإثبات النهائي على زرع المتدثرات في مخابر مختصة.

المعالجة: يعطى التتراسيكلين هيدروكلورايد بمقدار ٥٠٠ملغ ٤ مرات يومياً عن طريق الفم، أو الدوكسي سيكلين ١٠٠ملغ مرتين يومياً عن طريق الفم أيضاً، وهو العلاج الأمثل، وحين عدم تحمله أو عدم الاستجابة، أو كان هنالك مضاد استطباب لاستعماله يعطى الإريثرومايسين بمقدار ٥٠٠ملغ أربع مرات يومياً. كل هذه المعالجات تعطى لمدة سبعة أيام إلى عشرة.

٢- التهاب الإحليل بالمفطورات mycoplasma urethritis:

المفطورات أحياء مجهرية سلبية الغرام تنمو على أوساط زرعية خاصة، ويمكن بالزرع التمييز بين المفطورات المجزئة للبولة والمفطورات غير المجزئة للبولة.

يبدو أن مصورة البولة الحالة للبولة ureaplasma urealyticum والمفطورة الإنسانية والمفطورة التناسلية يتحد بعضها مع بعض مسببة التهاب الإحليل، مع أنها قد تشاهد في الإحليل غير الملتهب.

يكتسب التهاب الإحليل بالمفطورات أهمية خاصة حين يشكو المريض من مفرزات بيض مصلية تسمى البيلة البيضاء العقيمة. ويكون باهاء pH البول حامضاً. قد يشكو المريض من التهاب الإحليل والموثة؛ والتهاب الملحقات؛ وضخامة العقد الناحية؛ مع علامات عامة كارتفاع الحرارة وارتفاع سرعة التثفل وكثرة الكريات البيض.

التشخيص: يتم كشف المفطورات بطرق زرعية خاصة فقط؛ أو بتحديد الأضداد المصلية الخاصة (تثبيت المتممة، التراص الدموي اللامباشر، التألق المناعي، التحال الكهربائي). ولا يدل الاختبار السلبي على عدم وجود المفطورات. ويجب إعادة الاختبارات المصلية عدة مرات لتأكيد التشخيص.

العلاج: ينصح باستعمال التتراسكلين ٥٠٠ملغ ٤ مرات يومياً مدة أسبوعين، أو ١٠٠ملغ دوكسي سيكلين مرتين يومياً مدة أسبوعين، أو ١٠٠ملغ مينوسيكلين مرتين يومياً لأسبوعين. وفي الإصابة بمصورة البولة الحالة للبولة يعطى الإريثرومايسين ٥٠٠ملغ ٤ مرات يومياً لأسبوعين.

٣- التهاب الإحليل بالمشعّرات trichomonas urethritis:

تشاهد المشعرات المهبلية (من زمرة السوطيات) في المفرزات المهبلية. ينتقل العامل الممرض بالجماع ويسبب التهاب إحليل مزمن، وتكون الأعراض طفيفة مع نجيج مصلي. يمكن إظهار العامل الممرض في لطاخة طازجة من مفرزات الإحليل.

المعالجة: الميترونيدازول ٢٥٠ملغ ثلاث مرات يومياً لأسبوع أو بجرعة علاجية وحيدة فموية بمقدار ٢غ. ويجب معالجة الشريك دائماً.

٤- التهابات الإحليل الأخرى:

هنالك عضيات أخرى قد تسبب التهابات الإحليل، فالمبيضات البيض Candida albicans تحرض بشكل نادر التهاب إحليل حاد مع سيلان قيحي غزير، وقد يترافق والتهاب حشفة وقلفة ولاسيما عند السكريين، وتعالج بالكيتوكونازول ٢٠٠ملغ/فم أو الإيتروكونازول مدة ٥-٧ أيام.

وعدا ذلك فإن كلاً من المكورات (عنقوديات، عقديات) والعصيات والإشريكيات القولونية Escherichia coli والغاردنريلا المهبلية Gardnerella vaginalis، والفيروسات (حلأ بسيط)، والفيروس المضخم للخلايا CMV والحماق والحصبة: قد تسبب التهاب إحليل تحت حاد مع سيلان خفيف وأحياناً عسرة تبول أو حكة في الصماخ.

٤ - القريح chancroid (القرح اللين):

داء ينجم عن خمج جرثومي بعصيات دوكري المستدمية (محبات الدم لدوكري Haemophilus ducreyi)، وهي جراثيم قصيرة عصوية سلبية الغرام، يمكن مشاهدتها بصعوبة بالفحص المباشر، وتكون أكثر وضوحاً حين تزرع على أوساط خاصة؛ إذ يشاهد بوضوح الاصطباغ ثنائي القطب والميل إلى تشكيل سلاسل. وهو داء نادر الحدوث يحدث في جميع أنحاء العالم وخاصة في المناطق المدارية وتحت المدارية، وينتقل غالباً بالطريق الجنسي، يتظاهر المرض - بعد فترة حضانة من ٣ إلى ١٠ أيام- على شكل حطاطة على قاعدة حمامية يتحول بسرعة إلى بثرة ومن ثم إلى قرحة لينة مؤلمة مشرشرة الحواف. تكون الحواف في الحالات النموذجية مرتفعة وغير منتظمة مع محيط مزدوج؛ خارجي أحمر قانٍ ملتهب، وفي الداخل شريط متنخر ضيق ضارب إلى الصفرة. أما قاع القرحة فأصفر رمادي اللون ويكون تحتها نسيج وعائي حبيبي. تكون القرحة معدية بشدة، ونادراً ما تكون وحيدة وتترافق وضخامة عقد مؤلمة سرعان ما تصبح التهابية ولا تلبث أن تتنوسر (الشكل ١٥)، وإن قابلية العدوى الموضعية تجعل الناسور نقاط انطلاق لانتقالات مشوهة. وإلى جانب الشكل الشائع توصف أشكال تقرحات عملاقة أو صغيرة، ويكون التوضع الرئيس على القضيب والشرج ومحيطه وفي المنطقة العجانية.

قد يصاب المرضى المصابون بالقريح بأمراض أخرى منتقلة بالجنس مثل الإفرنجي ويسمى عندئذٍ القرح المختلط mixed chancre، ويكون ليناً خلال الأسبوع الأول من ظهوره ثم تتصلب قاعدته في الأسبوعين التاليين ويحتوي على مستدميات دوكري واللولبية الشاحبة معاً.

التشخيص: تشاهد عصيات دوكري في اللطاخة والزرع. ويجب تمييز القريح من القرحة الإفرنجية التي تكون عادة



الشكل (١٥) القريح (القرح اللين)، تقرحات متعددة

وحيدة وصلبة وغير مؤلمة، وترافقها عقد التهابية لاتتنوسر، ويشاهد فيها اللولبيات الشاحبة.

كما يجب تفريقه عن الحلأ التناسلي ولا سيما في الآفات المتقوئبة ثانوياً المؤدية إلى تآكلات مؤلمة مع حواف متعددة الحلقات، كذلك يجب التفكير بالحبيبوم الأربي والحبيبوم اللمفي الزهري.

يجب إجراء الاختبارات المصلية للإفرنجي والـHIV في نهاية المعالجة وبعد ٦ أسابيع حتى لا يمر الخمج المرافق باللولبية الشاحبة والـHIV من دون ملاحظته وتشخيصه.

العلاج: يعطى الأزيترومايسين ١غ بالفم جرعة وحيدة، أو سيفترياكسون ٢٥٠ملغ بالعضل جرعة وحيدة، أو سيبروفلوكساسين ٥٠٠ملغ بالفم مرتين في اليوم مدة ثلاثة أيام، أو الإريترومايسين ٥٠٠ملغ بالفم ٤مرات يومياً مدة سبعة أيام، ويجب فحص الشركاء بالجنس ومعالجتهم.

٥ - الحبيبوم اللمفي الزهري lymphogranuloma venereum:

الحبيبوم اللمفي الزهري ويسمى أيضاً الحبيبوم اللمفي المغبني أو **داء نيكولا- فافر**، تسببه المتدثرات الحثرية من النموذج L_1، L_2، L_3 وتراوح حضانته بين ٣-١٢ يوماً، وهو داء نادر يحدث بصفة رئيسة في المناطق المدارية وتحت المدارية، وينتقل غالباً عن طريق الاتصال الجنسي. يعتمد سير الداء على مناعة المريض. ويكون سليماً وذا سير قصير إذا تشكلت الأضداد بسرعة.

التقرح الصغير الأولي يعبر خلسة من دون رؤيته وخاصة لدى الإناث، وهو تقرح صغير يتوضع داخل الإحليل أحياناً مما يسبب "التهاب إحليل عابر". وقد يتوضع في الشرج، وقد يكون ذا شكل قرحي واضح، وهناك حملة أصحاء ولاسيما بين النساء.

العرض الرئيس هو الضخامة العقدية وحيدة الجانب التي تلي ظهور القرح بعدة أسابيع، وتشمل عدة عقد مشكلة صفيحة محدبة (كتلة متحركة على العمق)، تصبح التهابية ثم تأخذ بالتنوسر (الشكل ١٦). والتطور بطيء يفضي أخيراً إلى التهاب الشرج والمستقيم، وإلى التضيقات، وتصلب العجان، والخراجات حول المستقيم، وآفات ناتئة (ورمية كاذبة) حول الشرج، وآفات فيلية تصيب الأعضاء التناسلية. وقد يحصل الخمج الدموي، وإصابات حشوية (ذات السحايا أو إصابات عينية أو تنفسية)، والإصابات العظمية المفصلية نادرة. كما تشاهد آفات مرافقة (حمامى عقدة، وحمامى عديدة الأشكال، واندفاعات شروية أو فرفرية الشكل).



الشكل (١٦)
الحبيبوم اللمفي الزهري، مع ضخامة عقدية وحيدة الجانب

التشخيص: يعتمد على تحديد الدنا DNA النوعي للمتدثرات على النسيج المصاب بوساطة الـ PCR أو أي طريقة أخرى تضخم الحمض النووي. وهذه الطريقة أكثر حساسية من عزل العامل الممرض بوساطة زرع النسيج.

وتجرى الفحوص المصلية كاختبار تثبيت المتممة أو طرق أخرى تحدد الأضداد النوعية تجاه المتدثرات الحثرية L1-3 التي تكون عالية. والتشخيص التفريقي يجب أن يشمل الأمراض التي تسبب اعتلال العقد اللمفية، والتقرحات، أو التآكلات في المنطقة التناسلية كالقريح، والإفرنجي، والحلأ التناسلي الناكس، والسل، واللمفوما.

المعالجة: العلاج المنتخب هو الدوكسي سيكلين ١٠٠ملغ بالفم مرتين يومياً مدة ثلاثة أسابيع، والعلاج البديل في حال الحمل الإريثرومايسين ٥٠٠ملغ/الفم ٤ مرات يومياً مدة ثلاثة أسابيع أيضاً. يكون شفاء العقد المتضخمة بطيئاً. كما يجب اللجوء إلى التدابير الجراحية الملطفة حين وجود العقد اللمفية الكبيرة وشقها وتفريغها بشكل متكرر لوقايتها من التنوسر.

يجب معالجة الشريك بعد التأكد من إصابته، والانتباه لحملة HIV الذين يتطلبون معالجة أطول.

٦ - الحبيبوم الأربي granuloma inguinale (الداء الدونوفاني):

هو مرض حبيبومي قرحي مزمن، معتدل السراية، غالباً ما يصيب المناطق التناسلية في الرجال، ولا يبدي ميلاً إلى الشفاء التلقائي، يسببه جرثوم كاليماتو الحبيبي Calymmatobacterium granulomatis الذي ينتمي من الناحية الشكلية والمستضدية إلى أنواع الكلبسلة klebsiella تدعى أجسام دونوفان، تتجمع في محافظ من دون أهداب أو بذور. يشاهد على نحو خاص في المناطق المدارية وتحت المدارية. وحضانته الحقيقية غير واضحة تراوح بين يوم واحد إلى سنة. الفترة المتوسطة على الأغلب ١٧ يوماً. التوضع الرئيس للمرض في المناطق التناسلية، ولاسيما المنطقة الأربية. والآفة الأولية هي تقرح حطاطي، غير مؤلم في البدء، وغير قاس، سطحه حبيبوبي متنبت قليلاً، وغير مترافق وضخامة عقدية، ولا يرافقه أخماج ثانوية. وحيد أو متعدد، يتوضع على القضيب أو الفرج وكذلك في الثنيات الأربية والعجان، ونادراً على عنق الرحم (مع ضخامة عقدية). وقد تمتد الآفات وتصبح تقرحية متبرعمة، ضخامية، متنخرة وباترة أحياناً، ينضح منها سائل مصلي مدمى ذو رائحة نتنة. قد يستمر السير لسنوات ولا تشفى تلقائياً من دون معالجة.

التشخيص: يعتمد على عزل أجسام دونوفان من النسج والمسحات من الآفات الفعالة وتلوينها بملون غمزا أو رايت أو ليشمان. لا يوجد فحوص مصلية متوافرة للتشخيص. ويجب نفي القرح الصلب (الإفرنجي) واللقموم المنبسط، والقريح، وأورام الجلد، وبعض التوضعات الجلدية لداء كرون، والفقاع التنبتي والحلأ التناسلي، والحبيبوم اللمفي الزهري.

العلاج: العلاج الموصى به هو الدوكسي سيكلين ١٠٠ملغ بالفم مرتين يومياً لأكثر من ثلاثة أسابيع. والعلاج البديل تري ميتو بريم- سلفا ميتوكسازول القوة المضاعفة (١٦٠ملغ-٨٠٠ملغ/حب) بالفم مرتين يومياً، أو سيبرو فلوكساسين ٧٥٠ملغ بالفم مرتين يومياً، أو اريثرومايسين ٥٠٠ملغ بالفم ٤ مرات أو أزيثرومايسين ١غ بالفم مرة في الأسبوع.

كل هذه الأنظمة العلاجية يجب أن تؤخذ حتى شفاء الآفات كاملاً (لأكثر من ثلاثة أسابيع).

يجب فحص الشريك الجنسي ومعالجته حين ظهور الأعراض والعلامات السريرية للداء الدونوفاني.

الأخماج القابلة للانتقال بالجنس:

أولاً- الحلأ التناسلي:

١- الحلأ التناسلي الأولي:

ينجم عن فيروس الحلأ البسيط النمط٢، ويتظاهر بأعراض صاخبة خاصة.

أ- عند المرأة الشابة: يتظاهر على شكل التهاب فرج ومهبل حاد مؤلم بشدة، مع حمى ووهن عام. تظهر الحويصلات على مخاطية الفرج التي تكون وذمية (الشكل ١٧)، وتشاهد تسحجات مدورة تشاركها آفات حلئية في المهبل وعنق الرحم لا يمكن مشاهدتها لاستحالة الفحص النسائي بسبب الآلام المبرحة. ترافق الآفات ضخامة عقد لمفية مغبنية مؤلمة، ومن

الداء	فترة الحضانة	الأفات السريرية	التشخيص	العامل المرض
الحلأ التناسلي	٤-٧ أيام	حويصلات، تآكلات، قرحات، قصة خمج حلئي مؤلم	تألق مناعي مباشر، لطاخة تزانك، زرع، PCR	حمة الحلأ البسيط (النمط٢)
الإفرنجي الأولي (القرح الصلب)	١٠-٩٠ يوماً المتوسط (٣ أسابيع)	قرحة وحيدة عادة غير متقيحة، صلبة، غير مؤلمة	الفحص بالساحة المظلمة، الفحوص المصلية	اللولبية الشاحبة
القريح (القرح اللين)	٣-١٠ أيام	تقرحات متعددة، متقيحة، حواف لينة وغير محددة، مؤلمة	الزرع	مستدمية دوكري
الحبيبوم اللمفي الزهري	٣-١٢ يوماً	قرحة صلبة عابرة، غير مؤلمة	فحوص مصلية، زرع، PCR	المتدثرات الحثرية L1-3
الحبيبوم الأربي (الداء الدونوفاني)	٣-١٢ يوماً	قرحة حمراء وذمية قاسية مزمنة	لطاخة، دراسة نسجية	كاليماتو باكتريوم الحبيبومية (الكلبسلة)

الجدول (١) الأخماج التي تسبب داء قرحياً تناسلياً

الشائع حدوث أسر بولي، ويكون التبول مؤلماً بشدة ومضنياً. يحتاج التندب التلقائي إلى فترة أسبوعين أو ثلاثة أسابيع، ويمكن تسريعه بشكل ملحوظ بإعطاء الأسيكلوفير.

ب- عند الرجل: تكون الإصابة أقل حدة مما هي عليه في المرأة، وتلتبس غالباً مع الحلأ المعاود. هنالك أشكال خطيرة للخمج الحلئي التناسلي ولاسيما عند ضعيفي المناعة المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) (الشكل ١٨).



الشكل (١٧) حلأ تناسلي أولي عند امرأة (على المهبل)

٢- الحلأ التناسلي المعاود:

شائع وجدير بالاهتمام، ينتقل عن طريق الاتصال الجنسي. وقد خلق في أوربا وأمركا رهاباً حقيقياً بسبب زيادة اهتمام وسائل الإعلام به وبأخطاره. يؤثر في الحياة الجنسية والعاطفية للزوجين، فهو مزعج ومؤلم وغالباً ما يتفعل



الشكل (١٨) حلأ تناسلي معاود (على القضيب)

بالعلاقات الجنسية مشكلاً مصدراً للقلق لاحتمال العدوى وقلة فعالية العلاجات المتوافرة. كما أنه يزيد فرص العدوى بالأخماج المنتقلة بالجنس الأخرى. ويشكل الحلأ التناسلي تهديداً حقيقياً في أثناء الحمل وقد يسبب إجهاضاً مبكراً في الأسابيع العشرين الأولى من الحمل، أو بضع حالات من اعتلال الجنين والخداج، وخاصة أن هناك خطر حدوث حلأ الوليد في أثناء الوضع. وبالمقابل قل الاهتمام في الوقت الراهن عما كان عليه قبل عدة سنوات بالبحث في قدرة فيروس الحلأ التناسلي المسرطنة، ويبدو أن شأنها ثانوي بالنسبة إلى شأن الفيروس الحليمومي الإنساني HPV في نشوء سرطان عنق الرحم.

في حالات عوز المناعة المكتسب (الإيدز) تكون المعاودات أكثر شيوعاً ولا نموذجية وذات سير مديد (حلأ تناسلي مزمن)، ويتظاهر على شكل تقرحات ذات قعر نخري وحواف حويصلية بثرية أحياناً، وعندها يجب أخذ لطاخة لإجراء دراسة بالومضان المناعي والزرع.

التشخيص: تكفي القصة المرضية والسريريات لوضع التشخيص في معظم الحالات ولا تستطب الفحوص المخبرية التي تكون غير مجدية في معظم حالات الحلأ المعاود، إلا في حالات خاصة ولاسيما الخمج الحلئي الأولي، وحلأ الوليد، والتهاب الدماغ الحلئي، وفي الأشكال اللانموذجية (مثبطي المناعة). وفي حلأ الحامل يميل التشخيص الفيروسي حالياً إلى تفضيل عزل الفيروس المباشر والتشخيص المناعي الخلوي على معطيات الفحوص المصلية.

الفحوص المباشرة:

أ- فحص اللطاخة: يُرى فيه وذمة خلوية (تنكس نفاطي). وخلايا عديدة النوى واشتمالات داخل خلوية. هذه الطريقة سهلة وسريعة تجرى خلال ١٠ دقائق ولكنها لا تسمح بتمييز فيروس الحلأ البسيط من الفيروسات الحلئية الأخرى.

ب- التألق المناعي: الذي يكشف مستضد فيروس مع أضداد وحيدة النسيلة، وهي طريقة نوعية تسمح بالتمييز بين الفيروس نمط١ والفيروس نمط٢ وفيروس الحماق وداء المنطقة.

ج- البحث عن الفيروس بالمجهر الإلكتروني: وهذه الطريقة لا تميز بين فيروسات الحلأ البسيط وبقية الفيروسات الحلئية.

د- عزل الفيروس بوساطة الزرع والتنميط.

هـ- الفحوص المصلية: لا قيمة لها في الحلأ المعاود؛ إذ لا يختلف مقدار الأضداد المضادة للحلأ كثيراً في حالة الهجمات عنها في حالة الهجوع.

العلاج: الإسيكلوفير acyclovir والمستجدات في زمرته هي العلاج النوعي المضاد للحلأ، وهو يملك ولعاً انتقائياً بالتيميدين كيناز للفيروس. ويفيد في معالجة الأشكال الشديدة للحلأ.

ثانياً- المليساء المعدية:

أو المليساء السارية molluscum contagiosum سببها فيروس كبير من زمرة الفيروسات نظائر الجدرية ومنها ذريتان (MCVI,II) تخمجان الخلايا البشروية. وهي من الأمراض القابلة للانتقال بالجنس، وقد يكون الاتصال الجنسي سبباً مباشراً للإصابة. تتظاهر سريرياً على شكل حطاطات لؤلؤية، أنصاف كروية، تقيس ١-٢مم فيها تسرر مركزي، يخرج منها بالضغط مادة بيضاء مميزة. والمليساء السارية قد تتعمم ولاسيما في المرضى التأتبيين والمصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز). والمظهر السريري الواضح جداً في معظم الحالات يسمح بسهولة التشخيص.

ثالثاً- الثآليل التناسلية:

سببها الفيروسات الحليمومية الإنسانية HPV. تنجم عن الاتصال الجنسي بنسبة ٧٠٪ من الحالات، مما يستوجب



الشكل (١٩)
ثآليل تناسلية متعددة على القضيب (أصابت الحشفة والقلفة)

معالجة الشركاء والبحث عن أمراض أخرى مشاركة تنتقل بالجنس. والتآليل الشرجية التناسلية أكثر شيوعاً عند الرجال وخاصة الجنوسيين، وهي لقمومات مؤنفة (تشبه قنزعة الديك) ناجمة عن تشكلات لحمية معنقة بلون زهري أو حمر قانية، مجتمعة على شكل كتلة رخوة، ضخمة أحياناً. تتوضع عند الرجال بشكل انتقائي على القلفة واللجام أو الثلم الحشفي القلفي والفوهة الإحليلية، وقد تصيب جسم القضيب والشرج (الشكل ١٩).

وعند النساء تصيب القسم الخلفي للدهليز المهبلي والأشفار، وقد تمتد إلى المهبل أو الإحليل أو العجان وعنق الرحم.

وصفت أشكال أخرى قد تكون مرافقة للأشكال السابقة، تتظاهر على شكل اندفاعات حطاطية لاطئة، متعددة، أو على شكل ثآليل من النمط الشائع، مصطبغة، أو متقرنة، تتوضع على جلد العجان والأعضاء التناسلية. يزداد انتشار الآفات بالحمل والعوازات المناعية، تتراجع عادة ولكنها تنكس غالباً وقد تستمر لسنوات.

رابعاً- الجرب:

مرض طفيلي ناجم عن حَلَمْ (هامة الجرب)، وهي طفيلي إنساني إجباري. يتم الانتقال في الغالبية العظمى بالتماس المباشر بين البشر، وتتطلب العدوى تماساً صميماً طويلاً ولاسيما الأشخاص الذين ينامون في السرير نفسه، وقد ينتقل عن طريق العلاقات الجنسية لذا يعد مرضاً قابلاً للانتقال بالجنس. العرض الرئيس هو الحكة المعممة التي تشتد ليلاً. والاندفاع الجربي له توضع انتقائي خاص يرافقه علامة وصفية يجب البحث عنها هي: (الثلم أو النفق الجربي) يتوافق وسير الحلم الأنثى في الطبقة المتقرنة للبشرة، ويتوضع بين أصابع اليدين والوجه الأمامي للمعصم. كما تتوضع آفات الجرب على الأوجه الأمامية للمعصمين والمرفقين ومنطقة السرة والأليتين وعلى الوجه الأنسي للفخذين، ولا يصاب الوجه ولا العنق عادة.

قد يتظاهر الجرب على المنطقة التناسلية بعلامة أساسية هي القرح الجربي وهو آفات حطاطية متسحجة أحياناً، حاكة جداً، تتوضع على نحو خاص على القضيب أو الصفن. أما عند المرأة فتشاهد الآفات الجربية على حلمتي الثديين، مع آفات متسحجة أو جلبية وهي علامة موحية بالإصابة. يسير الداء إلى مالا نهاية من دون شفاء تلقائي، لذا يجب أن يعالج المريض والأشخاص المحيطون به والشريك خاصة، وتتضمن المعالجات البيرميثرين موضعياً أو الليندان، ومؤخراً استعمل ايفرميكتين ivermectin على شكل حبوب.

خامساً- قمل العانة:

قمل العانة مرض طفيلي خارجي ينجم عن القمل الأربي الذي يفضل التوضع على الأشفار والعانة (شعر المنطقة التناسلية). يبدو بالفحص على شكل كتلة صغيرة رمادية أو بنية على مستوى الفوهات الجرابية وتكون البيوض معلقة على ساق الشعرة. والتوضع العاني للإصابة يعطيها صفة المرض القابل للانتقال بالجنس. ولما كان الطفيلي البالغ كسولاً وقليل الحركة؛ فإنه يحتاج إلى تماس صميم لحدوث الانتشار إلى شخص آخر، بيد أن العدوى غير المباشرة بالمناشف وأغطية السرير ممكنة. والإصابة حاكة بشدة ولاسيما في الليل؛ مع تصبغات متسحجة في أمكنة اللدغ.

يجب فحص المحيط العائلي والمدرسي لاتخاذ التدابير الوقائية ومعالجة الشريك. يعالج قمل العانة بالليندان أو د.د.ت تطبق مرتين بفاصل ٢٤ ساعة. ثم يتكرر التطبيق مرة ثالثة بعد أسبوع.

٧ - متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) acquired immunodeficiency syndrome (AIDS):

هو معقد أو خليط من الأخماج المكتسبة والأورام التي تصيب المرضى الذين لديهم مؤشرات دالة على وجود عوز الخلايا التائية، يترافق وفيروس عوز المناعة الإنسانية (HIV) human immunodeficiency virus.

وهو وباء واسع الانتشار وما زال يطرح أكبر قضية تتحدى الصحة العامة على مستوى العالم. وهو لسوء الحظ ينتشر في الدول الفقيرة بالموارد الاقتصادية، ويصيب الأشخاص العاطلين عن العمل والأشخاص العاملين بالجنس مصدراً لرزقهم، ومتعاطي المخدرات الوريدية، والجنوسيين والذين يعيشون في بيئات فقيرة.

يتعايش حالياً نحو ٤٠ مليون شخص في العالم مع خمج الـ (HIV)، وقد مات ٢٥ مليون شخص بالإيدز منذ عام ١٩٨١. و١٣مليون طفل أصبحوا يتامى. في عام ٢٠٠٥ كانت نسبة حدوث الخمج كل يوم نحو ١٤,٠٠٠حالة مع خمسة ملايين حالة جديدة تسجل كل سنة في العالم. ويعد الإيدز حالياً السبب الرئيس للموت في إفريقيا والسبب الرابع للموت في العالم.

واستطاعت برامج الوقاية من الإيدز مؤخراً التخفيف من تفشي المرض في مجموعات سكانية محدودة يزداد فيها انتشار المرض، كما أن ثورة الأدوية المضادة للفيروسات - ولا سيما الفيروس المسبب للإيدز، وأهمها المعالجة العالية

الفعالية المضادة للفيروس الخلفي (القهقري) highly active antiretroviral therapy (HAART) - لا تزال محدودة، ولو أنها في السنوات الأخيرة حسنت من وضع الإيدز في الدول الغنية كأوربا وأمريكا وأستراليا. أما على مستوى العالم كله فإن ٩٥٪ من مرضى الإيدز لا يتلقون أي علاج. ولقد مات في عام ٢٠٠٥ أكثر من ثلاثة ملايين شخص بسبب إصابتهم بالإيدز في العالم أجمع، وأكثر من نصف مليون منهم كانوا أطفالاً.

تتطلب جهود الوقاية والعلاج من الإيدز قيادات فعالة وطنية وقومية ودولية على مستوى عالمي، كما أنها تحتاج إلى برامج وطنية ومؤسسات فعالة واعتمادات مالية ملائمة، إضافة إلى التوعية الاجتماعية.

سجلت أولى حالات الإيدز في أمريكا عام ١٩٨١ لدى جنوسيين مدمني الهيروئين، وبعد ذلك سجلت حالات لدى مرضى نقل لهم دم، ثم لدى أطفال ولدوا من أمهات مصابات بالإيدز، وأخيراً لدى شركاء جنسيين ذكوراً وإناثاً لمرضى مصابين.

عزل الفيروس المسبب للمرض في وقت واحد تقريباً من قبل كل من مونتانييه L. Montagnier الفرنسي وغالو R. Gallo الأمريكي في عام ١٩٨٣، وأطلق عليه في البدء اسم الفيروس المضخم للخلايا اللمفاوية (LAV)، ثم أطلق عليه اسم الفيروس الإنساني المشوه للخلايا اللمفاوية التائية من النمط الثالث (HTLVIII)، ثم أخيراً فيروس عوز المناعة الإنسانية (HIV)، واعتمدت هذه التسمية من قبل المجلس العلمي الدولي عام ١٩٨٦ ولا يزال معمولاً بها.

امتد ظهور المرض من البؤر الإفريقية والأمريكية إلى بقية الدول. وفي عام ١٩٨٦ أمكن عزل فيروس جديد أطلق عليه اسم فيروس عوز المناعة الإنسانية النمط الثاني (HIVII) في بؤرة إفريقية (غينيا)، وهو مسؤول عن الأعراض نفسها التي يسببها فيروس (HIVI) المنتشر في أمريكا وأوربا. وكلا النمطين (HIVI.HIVII) هما تحت أنماط، وهما قريبان من فيروس (HTLVIII).

الإمراض:

فيروس عوز المناعة الإنسانية هو فيروس (خلفي، قهقري) retrovirus ينتمي إلى زمرة HTLV. مادته الوراثية هي الرنا RNA، خلافاً للدنا DNA الموجود في معظم الفيروسات.

يدخل الفيروس الخلية المضيفة - وكثيراً ما تكون خلية لمفاوية تائية مساعدة ذات النمط المناعي CD4- حيث يتم انتساخ الرنا إلى الدنا بوساطة إنزيم فيروس اسمه (إنزيم الانتساخ العكسي reverse transcriptase)، وبعدها يتم إدخال الدنا إلى مجين genome المضيف حيث يستطيع الفيروس البدء بالتكاثر. يستهدف فيروس عوز المناعة الإنسانية الخلايا اللمفاوية CD4 على نحو أساسي، لكنه يغزو أيضاً وحيدات النوى والبالعات الكبيرة وخلايا الدبق العصبي وخلايا لانغرهانس، ويغزو عملياً أي خلية أخرى في جسم الإنسان. وقد يكون ضعف وظيفة خلايا لانغرهانس بسبب خمجها بالفيروس؛ السبب في ظهور العديد من تظاهرات الإيدز الجلدية. لقد عزل الفيروس من الخلايا وحيدة النوى في الدم المحيطي، ومن خلايا نقي العظام والعقد اللمفية، كما تم عزله من اللعاب والدمع والسائل المنوي ومفرزات عنق الرحم وأنسجة الدماغ والحليب الوالدي والجلد لدى الأشخاص المصابين بالإيدز. أما الأضداد المضادة للفيروس فتوجد بنسبة ١٠٠٪ تقريباً في المرضى المصابين بمتلازمة الإيدز الكاملة التطور.

أصبحت طرق العدوى معروفة وهي العلاقة الجنسية مع الأشخاص المصابين، إضافة إلى التعرض للدم المخموج بالفيروس ولاسيما عند متعاطي المخدرات الوريدية، كما ينتقل في الولادة من الأم إلى جنينها.

السير والتصنيف:

يسير الإيدز على شكل سلسلة تترقى من الخمج الأولي إلى الموت، تتتالى فيها الأخماج والتنشؤات. يمر خمج الـHIV بدور حضانة (يمتد ٣-٦ أسابيع وقد تزيد على ذلك)، وبعدها يمّر **بمرحلة أولية** قصيرة حادة (تمتد ١-٢ أسبوع) تعرف بمتلازمة الفيروس الخلفي الحادة تطغى فيها الأعراض الخمجية العامة (تشبه أعراض الأنفلونزا) وقد لا تُعار الاهتمام الكافي، يعقب ذلك **مرحلة كمون latency** (تمتد شهوراً وسنوات) لا عرضية سوى اعتلال العقد اللمفية وأعراض محدودة مع إمكانية العدوى وانتقال الفيروس لإصابة أشخاص آخرين. بعد ذلك تأتي **مرحلة الأعراض الباكرة** وتشاهد فيها أخماج مزمنة معاودة أو معندة على العلاج تليها **مرحلة الأعراض المتأخرة** تشتد فيها الأعراض العامة والأخماج الانتهازية والتنشؤات الورمية، وتسوء الحالة العامة لتدخل مرحلة أخيرة حرجة وخطرة، وتشكل المراحل الأخيرة متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز). وقد قدمت منظمة الصحة العالمية معايير جديدة من أجل التصنيف السريري للمرض عند الأطفال والمراهقين والبالغين المثبت إصابتهم بالمرض، يعتمد على مقدار خلايا CD4 كما هو مبين في الجدول رقم ٢.

تعرف متلازمة نقص المناعة المكتسب حالياً بوجود

مرحلة المرض والأعراض السريرية	الفترة الزمنية	تعداد CD4
متلازمة الفيروس الخلفي (القهقري) - مرحلة البدء الحادة -	١-٢ أسبوع	٥٠٠-١٠٠٠
لا أعراض (فقط ضخامة عقد لمفية) - مرحلة الكمون -	أكثر من ١٠سنوات	٥٠٠-٧٥٠
أعراض باكرة (لا أخماج مهددة للحياة، داء متقطع أو مزمن)	١- ٥ سنوات	١٠٠-٥٠٠
أعراض متأخرة (متلازمة نقص المناعة المكتسب، زيادة شدة الأعراض، أخماج مهددة للحياة، سرطانات)	١-٣ سنوات	٥٠-٢٠٠
أعراض متقدمة (زيادة خطر الموت، أخماج انتهازية)	أشهراً إلى سنتين	٠-٥٠

الجدول (٢)

مؤشرات سريرية ومخبرية محددة، منها:

• إصابة المريء والرغامى والقصبات والرئتين بالمبيضات البيض (وليست مقتصرة على البلعوم الفموي وحده)، الإصابة بداء المستخفيات cryptococcosis (خارج رئوي) مع انتشار دموي للجلد، خمج بفيروس الحلأ البسيط بسبب قرحة مخاطية جلدية تستمر فترة تزيد على شهر.

• غرن كابوزي عند مريض بعمر أقل من ٦٠ سنة.

أما عند المرضى الذين لديهم إيجابية مصلية للفيروس فإن الموجودات التالية محددة للإيدز:

الفطار الكرواني coccidiomycosis أو داء النوسجات histoplasmosis المنتشر عن طريق الدم إلى الجلد، سرطان عنق الرحم الغازي، غرن كابوزي في أي عمر.

التشخيص المخبري للخمج بالإيدز:

١- اختبارات الاستقصاءات المناعية الإنزيمية (طريقة المقايسة المناعية الخمائرية إليزا ELISA: تستعمل غالباً في المسح screening، وهي حساسة ونوعية وبها يمكن الكشف عن الأضداد IgM والـ IgG، وتظهر إيجابيتها بعد ٣-٦ أسابيع.

٢- حصر المستضد P24 (بروتين فيروسي): تظهر إيجابيته بعد ٢-٣ أسابيع ويستخدم في الاستقصاء أيضاً.

٣- اختبار (Western blot): يظهر بعد ٣ أسابيع. وهو الاختبار التأكيدي المرجعي بمعنى أن كل المصول الإيجابية في حالات المسح بوساطة الإليزا يجب تأكيد التشخيص فيها بوساطة "الوسترن بلوت".

٤- الومضان المناعي (أضداد IgG): يظهر بعد ٣ أسابيع وهو اختبار مؤكّد.

٥- اختبار الحمض النووي لكشف الرنا RNA أو الدنا DNA الفيروسي لفيروس (HIV) حسب تقنية (PCR تفاعل سلسلة البوليميراز): يظهر بعد أسبوعين وهو اختبار مؤكد.

٦- زرع الفيروس من وحيدات نوى الدم المحيطي وليس من المصل وهو اختبار مؤكّد يستخدم في الأبحاث فقط.

الخمج الأولي بفيروس عوز المناعة الإنسانية أو (متلازمة الفيروس الخلفي الحادة):

تراوح فترة الحضانة منذ التعرض المفترض للفيروس إلى تطور المرض الفيروسي الحاد مدة ٣-٦ أسابيع، ويتعلق ذلك بطريقة دخول العامل الممرض وبكمية الفيروسات الداخلة للمريض. ومن التظاهرات السريرية التي تسجل على نحو شائع: الحمى بنسبة ٨٠-٩٠٪ والتعب العام ٧٠-٩٠٪، والطفح الحصبوي والحطاطي الوسفي والحويصلي على أعلى الجذع والراحتين والأخمصين ٥٠-٦٠٪، والألم العضلي والمفصلي ٥٠-٧٠٪، والتهاب البلعوم ٥٠-٧٠٪، والتعرق الليلي ٥٠٪، والغثيان والقياء والإسهال ٣٠-٦٠٪.

ومن التظاهرات الأقل شيوعاً: انخفاض عدد الكريات البيض والصفيحات لدى ٤٠-٥٠٪ من المرضى، وانخفاض الوزن ٢٥٪، والتهاب السحايا العقيم ٢٤٪، والقهم ٢١٪، واضطراب وظائف الكبد ٢٠٪، والتقرحات التناسلية ٥-١٥٪.

تتضمن الأدوية المضادة لفيروس (HIV)، والعلاجات الفعالة المضادة للإيدز **ثلاث مجموعات أساسية هي:**

١- مثبطات إنزيم الانتساخ العكسي المضاهي (المشابه) للنيوكليوزيد nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors.

٢- مثبطات إنزيم الانتساخ العكسي غير النيوكليوزيدي non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

٣- مثبطات البروتياز protease inhibitors (PIS).

هذه الأدوية تنقص أو تمنع تشكيل (الطبعات - النسخات

- copies) واستنساخ الرنا RNA إلى الدنا DNA في الخلايا المخموجة.

ومن هذه الأدوية زيدوفيودين zidovudine، ديدانوزين didanosine، زالسيتابين zalcitabine، ستافودين stavudine لاميفودين lamivudine، أباكافير abacavir.

هنالك موجودات جلدية مخاطية تعد استطباباً من أجل التحري المصلي عن أضداد الـHIV، إضافة إلى وجود عوامل الخطر للخمج وهي: متلازمة طفح الطور الحاد للخمج الفيروسي (متلازمة طفح الخمج الحاد لـ HIV، acute retroviral syndrome، الخمج الفطري تحت الظفر الداني، التقرحات الحلئية المزمنة، الطلاوة البيضاء الشعرية الفموية، غرن كابوزي، التهاب الأجربة بالحمضات، المليساء السارية وخاصة المتعددة على الوجه عند البالغين.

وهنالك حالات مرتبطة بخطورة عالية للخمج بالـHIV، أي من الأخماج المنتقلة بالجنس: الحلأ النطاقي المنتشر أو النخري، علامات تعاطي المخدرات بالحقن الوريدية، الإصابة الفموية البلعومية أو الفرجية المهبلية المتكررة بالمبيضات البيض.

وهناك حالات قد تترافق والخمج بالـ HIV: كاعتلال العقد اللمفية المعمم، والتهاب الجلد المثي المنتشر والمعند على العلاج، والقرحات القلاعية الناكسة والمعندة على العلاج.

أولاً- التظاهرات الجلدية المشاهدة في متلازمة نقص المناعة المكتسب:

١- الحكة والاندفاعات الحاكة في متلازمة (الإيدز): تعد الحكة عرضاً شائعاً لدى المرضى في المراحل المتقدمة، وهي تشير إلى ترقي المرض، وفي معظم الحالات تنجم الحكة عن جلادات أولية أو ثانوية أكثر مما تنجم عن اضطراب الاستقلاب المرافق للمرض. ويتضمن التشخيص التفريقي: التهاب الأجربة بالحمضات والاندفاع الحطاطي الحاك للإيدز والاندفاعات الجلدية الدوائية والتهاب الجلد التأتبي وجفاف الجلد والكثوبية الجلدية والتهاب الجلد التماسي والحكاك العقيدي، وأقل من هذا شيوعاً اللمفومات والقصور الكلوي والتهاب الكبد الفيروسي B وC وأمراض الكبد الانسدادية. كما أن مثبطات البروتياز ولاسيما الإيندينافير قد يسبب جفاف جلد مع حكة.

٢- التهاب الجريبات بالحمضات والطفح الحطاطي الحاك (في الإيدز): التهاب الجريبات بالحمضات eosinophilic folliculitis هو جلاد حاك مزمن، يحدث عند المرضى في المراحل المتقدمة من الإيدز. يتظاهر بحطاطات جريبية صغيرة متوذمة بلون أحمر إلى وردي ويتظاهر على نحو أقل ببثرات. تظهر متناظرة على الصدر والأجزاء الدانية من الأطراف والرأس والرقبة. وهناك الاندفاع الحطاطي الحاك في الإيدز ويقدر شيوعه بنسبة ١٢-٤٦٪ من المرضى الأفارقة والهايتيين، لكن انتشاره قليل في أوربا وأمريكا الشمالية، وله قيمة توقعية إيجابية للخمج بالإيدز تقدر بنسبة ٨٥٪ ما يجعله مشخصاً للإيدز ولاسيما في البلدان التي تكون فيها القدرة على تشخيص الإيدز مصلياً محدودة. يتظاهر على شكل حطاطات شروية صلبة أو بعض البثرات العقيمة، كما قد تشاهد حمامى متناظرة على الجذع والأطراف وبشكل أقل شيوعاً على الوجه.

٣- التهاب الجلد المثي: هو الاضطراب الجلدي الأكثر شيوعاً لدى الأشخاص المخموجين بالـHIV بنسبة تصل حتى ٨٥٪، ويرى في كل مراحل الإيدز. يشبه بتظاهراته الشكل الشائع لالتهاب الجلد المثي. تتوضع الإصابة على الوجه خاصة، ومنتصف الصدر، والثنيات المغبنية، ويُعدّ الشكل الشديد من الإصابة أو الشكل الذي يحدث على نحو مفاجئ أو حاد سبباً مهماً لإجراء الفحوص المصلية للـHIV، وهو صعب الاستجابة على المعالجات المعتادة وناكس دوماً.

٤- الصداف الشائع: يزداد شيوع الصداف والتهاب المفاصل الصدافي عند مرضى الإيدز، وقد تبدأ الآفات الصدافية بالظهور قبل الخمج بالإيدز أو بعده. كما أن ظهور الآفات الصدافية عند مريض لديه خطر الإصابة بالإيدز يُعدّ مؤشراً مهماً لضرورة التحري المصلي عن الإيدز لدى هذا المريض. ولوحظ أن الصداف التالي بعد الإصابة بخمج الـHIV يتحسن جيداً بالمعالجة بالـ HAART.

٥- الأحمرية الجلدية: قد تحدث الأحمرية في سياق الإيدز وقد تكون بسبب فرط الحساسية الدوائية أو التهاب الجلد التأتبي أو الصداف الشائع أو التهاب الجلد الضيائي أو متلازمة فرط الحمضات أو اللمفومات الجلدية التائية، أو داء النوسجات.

٦- اضطرابات التصبغ: يعد فرط التصبغ أو نقصه التالي للخمج الاضطراب الأكثر شيوعاً للمصابين بالإيدز، كما قد تحدث ندبات ضخامية أو ضمورية تالية للخمج بالحلأ النطاقي.

٧- الحساسية الضيائية: قد تكون الشكوى الأساسية في المرض المتقدم. وقد تحدث بسبب المعالجة الدوائية، وإن استعمال الـ HAART يزيد من احتمال تطوير الحساسية الضيائية.

ثانياً- التظاهرات الجلدية للاضطرابات المجموعية بسبب الإصابة بالإيدز:

١- البورفيريا والبورفيريا الكاذبة: ترتبط البورفيريا الجلدية المتأخرة في مرضى الإيدز عادة بمشكلة كبدية كالتهاب كبد C أو B أو الكحولية، أما البورفيريا الكاذبة فغالباً ما تحدث بسبب تحريض دوائي.

٢- التهاب الأوعية الجلدي والمجموعي: قد يحدث هذا الالتهاب بسبب فرط حساسية دوائية أو الخمج بالفيروس المضخم للخلايا، كالتهاب ما حول الشريان العقد ومتلازمة كاوازاكي.

٣- اضطرابات البلعوم الفموي: يعاني معظم مرضى الإيدز غير المعالجين اضطرابات في البلعوم الفموي خلال سير المرض، وقد تكون هذه الاضطرابات التظاهرة الأولى للإيدز في ١٠٪ من المرضى، ويجب حين وجودها تحري الإيدز مصلياً.

والتظاهرة الأكثر شيوعاً هي الإصابة بالمبيضات البيض بنسبة ٩٠٪ من المرضى. أما الاضطرابات الأخرى التي تصيب الفم والبلعوم فهي القرحات الحلئية وجفاف الفم والتهاب الشفة التقشري والقرحات القلاعية وغرن كابوزي. والطلاوة البيضاء الفموية المشعرة آفة نوعية للإيدز سببها حمة إبشيتاين بار، وهي علامة على ترقي المرض (الشكل ٢٠).

٤- الأورام الانتهازية: يزداد شيوع الأورام الانتهازية في مرضى الإيدز وهي **تتضمن:** غرن كابوزي (الشكلان ٢١ و٢٢) والأورام المحرضة بالـ HIV ولمفوما لاهودجكن ولمفوما الجهاز العصبي المركزي. كما **يزداد حدوث الأورام التالية:** سرطان الجلد اللاميلانيني ولمفوما هودجكن ولمفوما الخلايا التائية وسرطان الرئة والغرن العضلي الأملس الطفحي والسرطانة الشائكة الخلايا الغازية والموضعة في المنطقة العجانية.

ثالثاً- التظاهرات الجلدية للأعراض الجانبية للأدوية المستخدمة في علاج الإيدز:

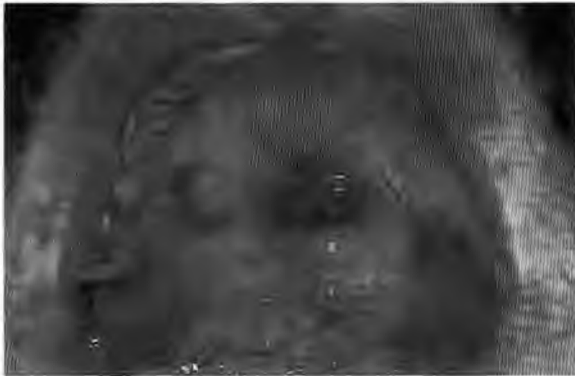
يرتفع حدوث الاندفاعات الدوائية الجلدية الناجمة عن الأدوية المختلفة عند مرضى الإيدز غير المعالجين ١٠ مرات عن الأشخاص الأصحاء، ولاسيما تجاه مركبات السلفا والبنسلينات؛ إذ ترى بنسبة ٧٥٪ من الحالات، والاندفاعات الحصبوية هي الشكل الأكثر شيوعاً للطفوح الدوائية الناجمة عن السلفا والبنسلينات، كما قد تتظاهر على شكل اندفاعات شروية أو على شكل حمامى عديدة الأشكال أو اندفاع دوائي ثابت. وقد ترى تفاعلات فرط الحساسية تجاه الأدوية المضادة لـ HIV.



الشكل (٢٠) طلوان مشعر فموي لدى مريض مصاب بالإيدز



الشكل (٢١) غرن كابوزي لدى مريض مصاب بالإيدز



الشكل (٢٢) غرن كابوزي في الغشاء المخاطي الفموي

ترتبط متلازمة الحثل الشحمي lipodystrophy syndrome والمتلازمة الاستقلابية مع العلاج بمثبطات البروتياز على الأغلب، وتتميز متلازمة الحثل الشحمي بتوزع الدهن توزعاً شاذاً؛ وسمنة مركزية؛ مع تطور حدبة الثور على الظهر وزيادة محيط الرقبة والبطن وضخامة الأثداء (الشكل ٢٣). أما الاضطرابات الاستقلابية فتتضمن المقاومة للإنسولين وارتفاع سكر الدم والشحوم والكولستيرول. ويتظاهر الضمور الشحمي بما يسمى مظهر الرياضي الكاذب على الوجه والأطراف؛ إذ تبرز الأوردة والعضلات على نحو واضح .



الشكل (٢٣) متلازمة الحثل الشحمي لدى مريض مصاب بالإيدز ويعالج بالـ HAART

رابعاً- الأخماج المرافقة للإصابة بالإيدز:

١- الأخماج الانتهازية:

يمكن القول: إن معظم أخماج الجلد والأغشية المخاطية التي تحدث في سياق الإيدز هي فرط نمو النبيت المستوطن أصلاً في الجلد مثل المبيضات البيض، أو امتداد نمو بعض العضيات إلى غير أماكن وجودها كالفطارات الجلدية، أو عودة تنشيط أخماج كامنة كفيروسات الحلأ والمليساء السارية والفيروسات الحليمومية والأخماج الجرثومية. وتعد العنقوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعاً لحدوث الأخماج الجهازية والجلدية عند مرضى الإيدز. وقد لوحظ شيوع حمل العنقوديات المذهبة في الأنف ومنطقة العجان بنسبة تقارب ٥٠٪ مع زيادة تسجيل حالات من المقاومة للميتيسيللين عند مرضى الإيدز. ويمكن مشاهدة طيف واسع من التقيحات الجلدية وأخماج النسج الرخوة، وتزداد نسبة حدوث هذه الأخماج مع درجة العوز المناعي، أما الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa فتسبب أخماجاً أولية كالتهاب النسيج الخلوي والإكثيمة المواتية، وأخماج في أماكن وضع القثاطر الوريدية. كما تسبب أخماجاً ثانوية لاضطرابات موجودة مسبقاً كغرن كابوزي، وقد يحدث تجرثم دم كاختلاط لخمج الجلد بالزوائف.

والسل أكثر الأخماج الانتهازية شيوعاً عند مرضى الإيدز في البلدان النامية، ولكن حدوث السل الجلدي على نحو عام غير شائع.

والورام العصوي bacillary angiomatosis والـ bacillary peliosis المسببة بالبارتونيلا هانسيلا والبارتونيلا كونيتانا أكثر شيوعاً في الحالات المتقدمة من نقص المناعة المحدث بالإيدز. وتتميز هذه الحالات بوجود آفات تكاثرية وعائية تشبه الوعاؤومات الكرزية أو الحبيبومات المقيحة وغرن كابوزي.

٢- الأخماج الفطرية:

تحدث بكثرة في المصابين بالإيدز وتكون بشكل أخماج سطحية، أو أخماج جلدية غازية، أو أخماج جهازية مع انتشار وتعمم دموي جلدي. وقد تقلد الإصابة بالفطور الشعروية الحمراء غرن كابوزي، كما أنها تسبب خمجاً فطرياً للجزء الداني من الصفيحة الظفرية، ويعد تشخيص هذه الحالة استطباباً لتحري الإيدز مصلياً. ويُعدّ داء المبيضات الجلدي المخاطي الذي يصيب المناطق الرطبة، كالمنطقة الشرجية التناسلية وصوار الفم، أو استعمار البلعوم الفموي بالمبيضات البيض عند الأشخاص المصابين بالإيدز أمراً شائعاً وذلك مع غياب أي تظاهرات سريرية أخرى. ويمكن أن يكون هذا الاستعمار استطباباً لتحري الإيدز. وتعد إصابة البلعوم الفموي أحياناً مؤشراً على ترقي المرض وتقدمه. ويتظاهر إما على شكل سلاق؛ وإما على شكل حمامي؛ وإما على شكل مفرط التصنع، وإما على شكل التهاب الصوار أو الشفة الزاوي. تصاب النساء المصابات بالإيدز بالمبيضات المهبلية بنسبة ٣٣٪ مع ميل الإصابة إلى النكس، أما الأخماج الفطرية الغازية فتحدث بسبب انتشار الأخماج الفطرية الجلدية أو المخاطية انتشاراً دموياً أو لمفياً، وتصيب هذه الفطور الأحشاء ولاسيما الرئة كما تفعل الأخماج الرئوية الكامنة كداء النوسجات والفطور الكروانية وداء الشعريات المبوغة وداء المستخفيات؛ إذ يعاد تنشيطها وتتعمم إلى أعضاء مختلفة بما فيها السحايا في الحالات المتقدمة من الإصابة بالإيدز.

٣- الأخماج الفيروسية:

تشاهد الإصابة بأخماج فيروس الحلأ البسيط نمط ١ و٢ عند مضعفي المناعة في الحالات المتقدمة. تميل الآفات إلى الإزمان وتكون لا نموذجية. وكل إصابة تقرحية حلئية تدوم أكثر من شهر تدعو إلى التفكير بالإصابة بالإيدز، سواء كانت الإصابة فموية أم تناسلية.

أما الحلأ النطاقي (داء المنطقة) فتكثر مشاهدته لدى الحملة الإيجابين لـ HIV، وقد يظهر في أي مرحلة من المراحل بيد أنه يغلب أن يرافق قصوراً مناعياً حاداً، ويظهر لدى ٤٥٪ من المصابين بالإيدز. وقد تكون الإصابة نخرية ومنتشرة خارج حدود الانتشار العصبي المعتاد. كذلك لوحظت حالات حماق خطرة لدى المصابين بالإيدز والذين لم تسبق إصابتهم بفيروس الحماق - النطاقي، وقد تؤدي إلى ذات رئة فيروسية قاتلة.

المليساء السارية: تكون في المصابين بالإيدز كبيرة الحجم (أكبر من ١سم) وقد تكون الآفات متلاصقة بعضها ببعض أو

مبعثرة وغالباً معندة على المعالجات، والوجه هو المكان المفضل للإصابة ثم الرقبة والمناطق المذحية.

الأخماج الحليمومية الإنسانية HPV: يشيع حدوثها في الإصابة بالإيدز كالثآليل الشائعة الكبيرة الحجم والمتداخلة بعضها ببعض ولا تستجيب للمعالجة. والثآليل المسطحة المنتشرة التي تشبه عسر تصور البشرة الثؤلولي.

والثآليل التناسلية، قد تكون سابقة لسرطان شائك الخلايا وتتوضع حول الشرج وأحياناً على البلعوم الفموي وهي تشبه الثآليل المتوضعة على الناحية العجانية (اللقمومات المؤنفة). تتظاهر على شكل لويحات كبيرة متعددة وقد تتحول إلى سرطانة ثؤلولية الشكل وهي ناكسة غالباً وصعبة الاستجابة للمعالجة.

٤- الأخماج المنتقلة بالجنس:

قد تكون سبباً مهماً جداً للإصابة بالإيدز، إذ ينتقل فيروس الـ HIV بالجماع إلى المصابين بأحد الأخماج المنتقلة بالجنس كالإفرنجي، والسيلان والقريح، والمتدثرات، والمشعَّرات، وقد تكون التقرحات التناسلية أحد عوامل الخطورة العالية للإصابة بالإيدز.

فهنالك إذاً علاقة متداخلة ووطيدة بين تلك الأخماج والـ HIV.

الأمراض الجلدية الناجمة عن عوامل: آلية أو فيزيائية أو كيميائية أو مفتعلة

نبيل نذير الوتار

يؤدي تعرض الجلد للأذيات الآلية إلى حدوث آفات جلدية متنوعة: فالضغط المتكرر على نقاط محددة من القدم مثلاً يؤدي إلى حدوث الثفن، والتعرض الزائد للبرد يؤدي إلى الشرث، والتعرض الزائد للحرارة العالية يؤدي إلى الحروق، والتعرض المديد للإشعاعات الضيائية بأنواعها تنجم عنه أذيات مختلفة منها الحروق الشمسية ومنها الأورام الخبيثة، كما أن للمواد الكيميائية تأثيرات كبيرة في الجلد تشمل أمراض التحسس والحروق والندبات المشوهة والأورام الخبيثة. وأخيراً فإن الإصابات الجلدية المفتعلة التي يحدثها الإنسان بإيذاء نفسه نتيجة لعوامل نفسية خاصة أو للحصول على مكاسب مادية تؤدي إلى أذيات جسمية.

أولاً- الأذيات الآلية:

تُحدث الأذيات الآلية تغيرات جلدية مميزة يُذكر منها:

١- فرط التقرن hyperkeratosis:

يؤدي الاحتكاك المستمر مع ضغط معتدل على الجلد إلى حدوث فرط تقرن يساعد على حماية الجلد؛ نتيجة تسمك الطبقة القرنية، ولفرط التقرّن أنماط مختلفة بحسب توضعه أو تطوره.

٢- الأثفان corns (clavus) أو (المسامير اللحمية):

هي كتل مفرطة التقرن، دائرية صفر، واضحة الحدود تتجه قاعدتها نحو السطح وذروتها نحو الداخل. تضغط الأثفان البنى التي تحتها محدثة آلاماً قد تكون شديدة. وللأثفان نوعان: الثفن القاسي ويحدث على ظهر الأباخس وخاصة على الجانب الوحشي للأبخس الخامس، والثفن الطري يحدث ما بين الأباخس وخاصة بين الفوت الثالث والرابع وتنجم طراوته عن الرطوبة والتعطن المحدثين بالتعرق (الشكل ١).

يكون سطح الثفن القاسي لامعاً ومصقولاً وتبرز حين حف الطبقات العليا منه نواة متقرنة متوضعة في الجزء السفلي للثفن يعزى إليها الألم الممض الواخز من جراء ضغطها الأعصاب الحسية المتوضعة تحتها. تظهر الأثفان في أماكن الاحتكاك أو الضغط ويحدث غالباً بسبب الحذاء الضيق، وقد يكون سبب الثفن وجود مهماز أو عرن عظمي تحته، لايشفى الثفن إلا بإزالة هذا العرن. أما الثفن الطري فيحدث بين الأباخس التي تكون رطبة متعطنة بيضاء اللون. يعالج الثفن القاسي بإزالة الضغط أو الاحتكاك بانتعال أحذية مريحة غير ضيقة واستخدام وسادات حلقية الشكل، إضافة إلى حف الآفة جيداً ثم تطبيق حمض الصفصاف مع الكولّوديون بنسبة ٢٠٪ أو ثاني كلور حمض الخل بنسبة ٢٥٪. أما الثفن الطري فقد تكفي فيه الإزالة البسيطة أو حالات التقرن الخفيفة.

٣- الأشثان callus:

الشثن هو فرط تقرن دائري غير نافذ مصفر اللون واضح الحدود وغير مؤلم عادة، يحدث نتيجة التعرض لضغط معتدل متقطع على الراحتين والأخمصين أو على النتوءات العظمية (الشكل ٢). وكثيراً ما تحدث - في الذين يمارسون مهناً معينة أو يستخدمون أحذية ضيقة - أشثان مميزة في حجمها وموقعها؛ مثل عقيدات راكبي الأمواج ووسادات براجم Knuckles الملاكمين وأباخس المهرولين وأصابع لاعبي التنس وشثن المصلين المشاهد على الركبتين وأشثان العنق عند





الشكل (١) ثفن طري بين فوتين لأصابع القدم



الشكل (٢) شثن في أخمص القدم

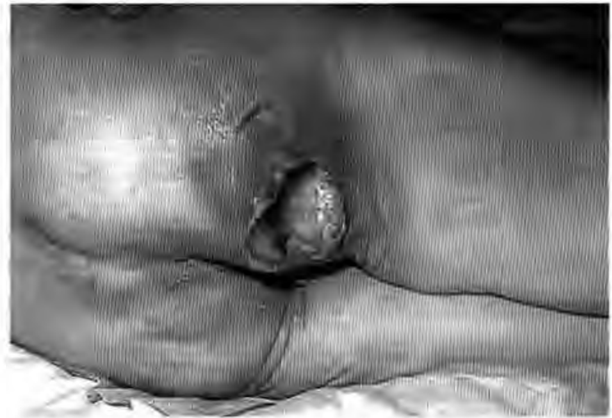
عازفي الكمان، والركبة المتسخة في الخادمات، وأشثان مص الأصابع، ويختلف الشثن عن الثفن بعدم وجود نواة مركزية نافذة وبعدم إيلامه، إضافة إلى فرط ثخانته واتساع سطحه، وميله إلى الشفاء العفوي حين زوال الضغط.

٤- قرحة الاستلقاء (decubitus) (الناقبة) أو قرحة الضغط pressure ulcer:

هي قرحة تظهر في أي مكان من الجسم بسبب إقفار في النسج نتيجة الضغط الثابت والمستمر في الأشخاص طريحي الفراش، وأكثر المواقع حدوثاً فيها هي أماكن النتوءات العظمية؛ إذ إن نسبة ٩٥٪ من القرحات تحدث في النصف السفلي للجذع وخاصة في المنطقة الحوضية (الألية والورك والمنطقة العجزية) (الشكل ٣) و٣٠٪ على الساقين.

تبدأ هذه القرحة بحمامى مزرقة مع وذمة في منطقة الضغط وبعد فترة قصيرة تتطور إلى قرحة مخرومة، يشاهد في قعرها تنخر مع غشاء كاذب ولاسيما في القرحات غير المعالجة، يتلو ذلك الخمج الموضعي الثانوي. وقد تختلط بالألم الشديد كما قد تتطور إلى ذات عظم ونقي ونواسير نتيجة لترافق القرحة وعوامل خطورة أهمها الداء السكري وآفات الأوعية المحيطية وأمراض وعائية دماغية.

تكون الوقاية بإراحة الأماكن المصابة بتبديل وضع المريض



الشكل (٣) قرحة الاستلقاء في الناحية الإليوية

باستمرار؛ مع العناية التمريضية الكاملة واستعمال الفُرش الهوائية أو المائية. وتجب العناية بالقرحة بتدبير الخمج أو الوقاية منه والإصلاح الجراحي إذا اقتضى الأمر ذلك، ومن الأمور الوقائية التثقيف الصحي والتأكيد على التغذية المناسبة وتدبير الألم وتوفير الدعم النفسي.

٥- اعتلال الجلد بالمخدرات narcotic dermopathy:

ينجم عن استعمال المواد المخدرة بطريق الحقن كالهيروين والكوكائين والأمفيتامينات ومخدرات أخرى، فحقن الهيروين وريدياً يؤدي إلى حدوث أوردة متسمكة حبلية متخثرة موضع الحقن. أما حقنه تحت الجلد فيؤدي إلى تشققات جلدية مع احتمال حدوث تقرحات متعددة مبعثرة، تخلف ندبات ضمورية منفصلة عقب شفائها، وقد يؤدي حقنها تحت الجلد إلى أخماج وخراجات جرثومية أو التهاب النسيج الخلوي تحت الجلد أو حدوث عقيدات عقيمة، وقد يبدي بعض الأشخاص تفاعلاً ضد جسم أجنبي تجاه العقار المحقون أو ما يخالطه من مواد، وقد تتقرح الآفات أو تستمر بشكل مزمن، كما أنها قد تنتج عقيدات طرية هي مزيج من التندب وتفاعل مضاد للجسم الأجنبي، وقد ينجم عن حقن الكوكائين أيضاً قرحات بسبب فعله المباشر المقبض للأوعية، ويتابع المدمنون عادة حقن الهيروين والكوكائين في سرير القرحة المزمنة.

تشمل التظاهرات الجلدية لحقن الهيروين وغيره من الأدوية انثناءات الأصابع ووذمة الأجفان ووذمة مستمرة في اليدين وشرى وخراجات وندبات ضمورية وفرط تصبغ.

٦- فرط التصبغ hyperpigmentation:

يحدث نتيجة الفرك أو الضغط مدة طويلة ومتكررة بالثياب أو الأربطة الضاغطة والأحزمة، وهناك ميل إلى فرط التصبغ في البدينين في مناطق الاحتكاك بسبب تحريض الخلايا الميلانية.

المعالجة: يجب الامتناع عن الفرك والامتناع عن التمنطق بالأحزمة والألبسة الضاغطة مما يؤدي إلى زوال التصبغ تدريجياً.

٧- العقب الأسود black heel:

هو تصبغ نقطي أو خطي أسود مزرق يصيب الجزء المتقرن من العقب، يظهر في الرياضيين وينجم عن نزوح الدم خارج الأوعية نتيجة تأذي الشعيرات الدموية السطحية بقوة الرضح، والعقب الأسود تظاهرة تنجم عن ترسبات دموية منقطة أو خيطية تتوضع ضمن الطبقة القرنية تنجم عن ضغط آلي شديد عابر يؤدي إلى تمزق الشعيريات (الشكل ٤). وهي



الشكل (٤) العقب الأسود (يبدي حفّ الطبقة القرنية السطحية النقط السود الناجمة عن نزوح الدم وترسبه في طبقات البشرة بسبب الرضح)

تتراجع تدريجياً بعد تخفيف الرياضة المؤدية إلى الرضوح، ويجب تفريقه عن الوشم أو عن الورم الملاني الخبيث.

٨- الورم الحبيبي (الحبيبوم) التشققي granuloma fissuratum:

ويدعى أيضاً الشوكوم التشققي، يظهر هذا الورم على القسم الخلفي من الأذن الخارجية، ويتميز بظهور عقيدة بارزة مؤلمة بحجم حبة البن؛ وحيدة الجانب؛ بلون الجلد أو بلون أحمر خفيف؛ ذات شق مركزي ونادراً ما ينزح منها سائل مصلي. يشعر المريض بالألم حين وضع النظارات ويؤدي جس الحبيبوم إلى مضض خفيف. وقد يحدث على جانبي جسر الأنف نتيجة لضغط النظارات، وقد يتضاعف هذا بخمج ثانوي. ويتميز سريرياً بظهوره مكان الضغط الراض الناجم عن وضع النظارات غير المريح ويجب تفريقه عن سرطانة الخلية القاعدية وعن التقران المثي.

المعالجة: إزالة الضغط بتصحيح وضع النظارات، ويعطى موضعياً رهيم يحوي صاداً وستيروئيداً مناسبين، ويمكن استئصال الآفة بشكل مناسب.

ثانياً- الأذيات الفيزيائية:

١- أذيات البرد cold injuries:

يؤدي تعرض الجلد للبرد لأذيات وحدوث إصابات متنوعة نذكر منها:

أ- الشرث chilblains (perniosis): هو رد فعل غير طبيعي للجلد تجاه البرد الشديد المديد يتظاهر بحمامى مزرقة وتورم موضعين، وقد تحدث نفاطات وفقاعات وتقرحات في الحالات الشديدة (الشكل ٥)، والمصابون باضطراب الدوران المحيطي مؤهبون للإصابة بالشرث حتى لو تعرضوا لبرد معتدل، وقد تتواسط كل من الغلوبولينات القرية والفيبرينوجين القري والراصات الباردة في هذا الجلاد، وقد تشاهد آفات شبيهة بالشرث في المصابين بالذأب الحمامي القريصي discoid تدعى "الذأب الشرثي". تصاب بالشرث أصابع اليدين وأباخس القدمين والكعبين والركبة والأذنين والأنف ولاسيما في الأطفال، وتعزز الرطوبة من إثارته. هناك شكل من الشرث يحدث على جانبي الفخذين الوحشيين في النساء اللواتي يمارسن الفروسية في الأيام الباردة (شرث الفروسية)، أما أعراض الشرث فتتجلى بحس الحرق والحكة والاحمرار. وتكون المناطق المصابة حمراء مزرقة يختفي لونها كلياً أو جزئياً حين الضغط، إضافة إلى حساسيتها باللمس. وتبدو الأطراف رطبة بسبب التعرق، وكلما استمر التعرض للبرد وللرطوبة استمر ظهور آفات جديدة. تشفى الآفات ببطء بالدفء، ويجب التحري عن سبب داخلي في حالات استمرار الشكوى في الفصول الدافئة أو الاستجابة الضعيفة للعلاج، فقد يكون ناجماً عن سوء التغذية أو الاضطرابات الداخلية المرافقة.



الشكل (٥) الشرث في أصابع القدم وأخمصه

المعالجة: تجنب البرد والرطوبة، وتدفئة القدمين بارتداء جوارب صوفية وارتداء الألبسة المناسبة واستعمال الأغطية الحرارية بحكمة وعدم التدخين. ينشط الدوران المحيطي باستعمال موسعات الأوعية مثل استعمال النيفيديبين.

قد يحدث هجوع عفوي من دون علاج خلال ١-٣ أسابيع، ويفيد إعطاء الستيروئيدات الجهازية في الذأب الشرثي. وتطبق بحذر المغاطس متغايرة الحرارة للتدريب الوعائي، ويوصى في الحالات الالتهابية الشديدة باستعمال المراهم الكورتيزونية موضعياً، أما في الحالات المتقرحة فيوصى باستعمال مرمم علاوة على المطهرات حين وجود خمج ثانوي، وتستعمل الأشعة فوق البنفسجية للوقاية.

ب- عضة الصقيع frost bite أو الانجماد congelation: هي إصابة الأنسجة الرخوة من جراء التعرض للبرد الشديد بالانجماد وانقطاع التروية عنها، وأكثر ما يصاب من الجسم الأذنان والأنف وأصابع اليدين والقدمين وتصبح الأجزاء

المتجمدة شمعية وشاحبة من دون ألم، وقد يصاب كامل الجسم.

تصادف أيضاً درجات مختلفة لأذيات النسج بالبرد مشابهة للأذيات الحادثة في الحروق كالحمامى والوذمة والحويصلات والفقاعات والموات السطحي والعميق وأذية العضلات والأوتار والسمحاق والأعصاب، وترتبط درجة الأذية بشدة البرودة ومدة التجمد، ويزداد خطر حدوثها في الشيوخ والمدخنين والمصابين بقصور شرياني وفي الأفارقة (الشكل ٦).



الشكل (٦) عضة الصقيع (الانجماد) في أصابع اليد

المعالجة: تعتمد المعالجة الباكرة لعضة الصقيع - وقبل حدوث التورم فيها- على تغطية الناحية المصابة بالثياب وبالأيدي الدافئة للمحافظة على درجة ولو قليلة من الدفء بغية استمرار دوران الدم على نحو كاف. والمعالجة المفضلة إعادة التدفئة السريعة بحمام مائي بدرجة ٣٧-٤٣ مئوية لكل أنواع عضات الصقيع. وتعطى المسكنات بسبب الألم المرافق، ومن الإجراءات الملحة والعاجلة الراحة في السرير والحمية عالية الحريرات الغنية بالبروتينات والعناية بالسطح المؤوف وتجنب الرض. وينصح بإعطاء مضادات التخثر لمنع حدوث الخثارات والموات ويفيد إعطاء الأدوية المساعدة مثل بنتوكسي فيلين pentoxi fylline والإيبوبروفين والأسبرين.

ويجب إعطاء الصادات لاتقاء الأخماج وتجديد التمنيع ضد الكزاز ويعطى البابافيرين والحمض النيكوتيني للإقلال من تشنج الأوعية. وقد يستغرق الشفاء بضعة أشهر.

ج- القدم الغاطسة immersion foot أو قدم الخنادق trench foot: تحدث الإصابة بسبب التعرض المديد لبرودة معتدلة في ظروف رطبة ومن دون الوصول إلى حد الانجماد، وقد اشتقت التسمية من وقوف الجنود في الخنادق الباردة التي تحتوي على ماء يبلغ ارتفاعه بضع بوصات مما يؤدي إلى نقص جريان دم القدمين وحدوث الوذمة وعدم التعرق والخدر وأذية الأوعية الدموية، ويحدث الموات في الحالات الشديدة. تعتمد المعالجة على إبعاد المصاب عن الوسط المسبب وإراحة المريض في السرير وإصلاح الدورة الدموية إضافة إلى القيام بإجراءات وتدابير أخرى مناسبة كتلك المتبعة في معالجة عضة الصقيع.

د- الغلوبلينمية القرّية cryoglobulinemia: هي حالة مرضية تنجم عن زيادة الغلوبينات القرية في الدم زيادة كبيرة؛ إذ تترسب هذه الغلوبينات في الدم المحيطي حين تعرضها للبرد؛ وهي مركبة من الغلوبينات المناعية IgA-IgG-IgM وحيدة النسيلة أو عديدتها، ويصنفها برويت Brouet في ثلاث فئات: الفئة الأولى هي الأكثر شيوعاً وتصادف في المرضى الذين يعانون اعتلالاً في الخلايا البلازمية المصورية مثل ورم النقي المتعدد أو مرض الغلوبلين الكِبْري بالدم لفالدنستروم macroglobulinemia Waldenstr?m. وترتبط الفئتان الثانية والثالثة ارتباطاً وثيقاً عن طريق العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي ج hepatitis C virus.

تتظاهر هذه الحالة التي يثيرها البرد سريرياً بالفرفرية وشرى البرد وظاهرة رينو والتزرق الشبكي وتقرحات الساقين، وقد ترافق أمراض النسيج الضام كالتهاب المفاصل الرثياني. تقوم **المعالجة** على تجنب التعرض للبرد ومعالجة السبب وتعطى مضادات التخثر و الستيروئيدات.

هـ- زراق النهايات acrocyanosis: هو تلون كامل جلد اليدين أو القدمين باللون الأزرق البنفسجي أو المبرقش تلوناً مستديماً يزداد حين التعرض للبرد (الشكل ٧)، يرافقه



الشكل (٧) زراق النهايات، تلون جلد القدمين بالزرقة وتزداد حين التعرض للبرد

الإحساس بالبرودة وفرط التعرق، يحدث بصفة رئيسة في الشابات ولا يستثني الشباب، ويتغير اللون المزرق ليصبح حمامياً حين رفع الطرف المصاب. السبب غير معروف تبدأ الإصابة حين البلوغ، أما إذا حدثت متأخرة فيجب نفي وجود اضطراب تكاثر نقوي. ويتكرر زراق الأطراف في المرضى المصابين بالقهم العصبي ويتحسن مع زيادة وزن المريض ويعالج معالجة الشرث. ويوصى بالامتناع عن التدخين وتجنب القهوة والشاي.

و- الزراق الاحمراري erythrocyanosis: هو زراق نهايات معمم مع شرث جريبي إضافة إلى بقع حمر متفرقة. ينجم عن الأذيات الوعائية الجلدية نتيجة التعرض للبرد وغالباً ما يشاهد في الشابات. ويعد ارتداء الملابس القصيرة والبدانة من العوامل المساعدة على حدوثه.

يعالج بتدفئة الأطراف ويلبس الثياب الصوفية الواقية من البرد مع إجراء الحمامات المتناوبة؛ أي المتغايرة الحرارة، وتفيد المعالجة الفيزيائية في تنشيط الدوران الدموي.

ز- التهاب السبلة الشحمية القري cold panniculitis: حالة نادرة تشاهد في النساء البدينات أو الفتيان خلال يومين من التعرض للبرد؛ إذ تظهر عقيدات حمر التهابية مؤلمة شبيهة بالحمامى العقدة، تشمل الجلد وما تحته، وقد تظهر بعد ركوب الخيل في طقس بارد رطب وعدم ارتداء الملابس المناسبة. تتوضع عقيدات هذا المرض في الأليتين والوركين والفخذين والقدمين والرقبة والذقن ويمكن إحداث الآفة تجريبياً بوضع مكعب من الثلج على الفخذين (الشكل ٨).

المعالجة عرضية وبتجنب التعرض للبرد.

٢- أذيات الحرارة heat injuries:

يؤدي تعرض الجلد لأذيات الحرارة إلى الإصابات التالية:

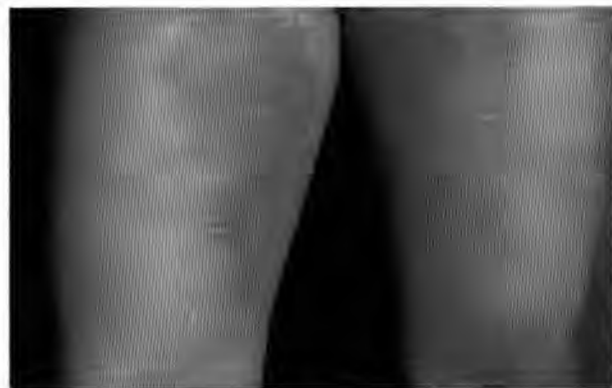
أ- الدخنيات miliaria: تنجم عن انسداد الغدد العرقية الذي يحول دون الإفراز الطبيعي للعرق؛ إذ يؤدي احتباس العرق - التالي لانسداد قنواته المفرغة أو مسامه- إلى إحداث طفح خاص شائع ولا سيما في الأقاليم الحارة والرطبة أو في أشهر الصيف الحارة في المناطق المعتدلة. كما يُحدث تسرب العرق إلى النسج المجاورة تبدلات تشريحية تؤدي إلى تشكل الدخنية بسببها. وللدخنية أشكال سريرية متعددة بحسب مستوى إصابة الغدد العرقية أو قنواتها.

• **الدخنية الحمراء miliaria rubra أو طفح الحر heat rash**: (وتسمى بالعامية الحرارة)، تبدو على شكل حطاطات حويصلية احمرارية حاكة مع حس لسع أو وخز. وأكثر الأماكن إصابة بها مناطق الاحتكاك حيث تشاهد في الثنيات المرفقية والمأبضية (**الشكل ٩**)، وفي الجذع - تحت الثديين وناحية البطن (منطقة الزنار) والنواحي الأربية ويغلب التعطن على هذه الأماكن بسبب رطوبتها التي يحال دون تبخرها، وتصاب الطبقات المتقرنة في البشرة التي يتسرب إليها العرق محدثاً وذمة بشروية أو سفاح.



الشكل (٩) الدخنية الحمراء لدى طفل

• **الدخنية العميقة miliaria profunda**: تتميز بوجود حويصلات بلون الجلد تبدو كحطاطات غير حاكة وغير التهابية، تستمر ساعة واحدة بعد انتهاء التعرض للحرارة الزائدة. وتبدو الغدد العرقية في الجسم غير ناشطة باستثناء



الشكل (٨) التهاب سبلة شحمي قري بعد ركوب الخيل

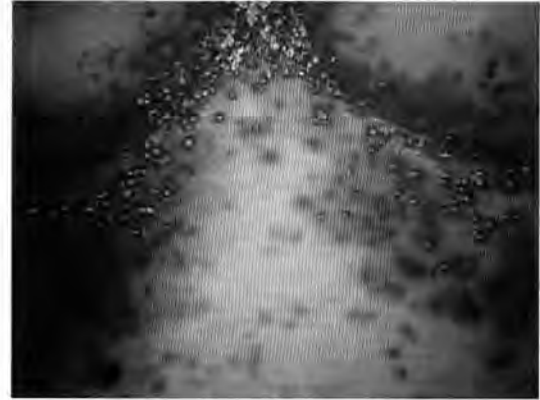


الشكل (١٠) الدخنية العميقة

غدد الوجه واليدين والإبطين واليدين والقدمين. ويقع الانسداد هنا في مستوى الأدمة العليا، يصادف هذا الشكل في المناطق المدارية ويتلو الهجمات الشديدة للدخنية الحمراء (الشكل ١٠).

• **الدخنية البثرية miliaria pustalosa**: تتلو حدوث التهاب جلدي يؤدي إلى تخرب الغدد العرقية أو انسداد قنواتها. وتبدو البثور فيها سطحية واضحة ومستقلة عن الجريب الشعري.

وتصبح هذه البثور حاكة في نواحي ثنيات الأطراف وعلى ناحية الصفن، وعلى الظهر في طريحي الفراش. ويمكن أن تترافق وبعض الأمراض الجلدية كالتهاب الجلد التماسي والحزاز البسيط المزمن والمذح. كما قد تظهر الدخنية البثرية بعد أسابيع من هجوع هذه الآفات. ويكون محتوى البثور عقيماً عادة (الشكل ١١).



(الشكل ١١) الدخنية البثرية.

• **الدخنية البلورية miliaria crystallina أو الحصف العرقي sudamina**: تتميز بوجود حويصلات صغيرة رائقة وسطحية جداً ذات جدر قليلة الثخانة تقيس ١-٢ ملم، لا يرافقها أي تفاعل التهابي، تشاهد في المرضى طريحي الفراش الذين ترتفع حرارتهم مسببةً ازدياد التعرق، لذا فإنها تحدث في الظهر، أو في الحالات التي تمنع فيها الثياب تبديد الحرارة كما في الأطفال المتدثرين. هذه الاندفاعات غير عرضية، وحياتها قصيرة إذ تميل إلى التمزق لدى أدنى رض يصيبها، وهي آفات محددة السير ولا تحتاج إلى المعالجة (الشكل ١٢).

معالجة الدخنيات: نقل المريض إلى محيط بارد؛ إذ يساعد قضاء ليلة واحدة في غرفة مكيفة على تخفيف الانزعاج الذي يشكو منه. ويفيد تطبيق اللانولين اللامائي في إعادة الإفراز الطبيعي للعرق مع تخفيف التعرض



الشكل (١٢) الدخنية البلورية

للصابون. وتوصف المراهم الستيروئيدية ولربما كانت أكثر الدهونات نجاعة في الحالات الشديدة. ويفيد إعطاء ١غ من حمض الأسكوربيك (vit.c) يومياً للوقاية والعلاج من الدخنيات.

ب- حمامى الاصطلاء erythema Ab igne: وهي حمامى مستديمة، تنجم عن تعرض الجلد المديد لحرارة شديدة لا تحدث فيه حرقاً ما (مدفأة)، وما ينجم عن هذه الحمامى من تصبغ شبكي متسع. تبدأ بتبقع موضعي، ثم يصبح على شكل حمامى شبكية تخلف مكانها تصبغاً مماثلاً (**الشكل١٣**). وقد تظهر هذه الأطوار المختلفة على نحو متتال فيتبدل اللون من اللون الزهري الفاتح إلى الوردي الغامق إلى الأرجواني القاتم، وإذا مازال السبب المحدث فإن الآفة



الشكل (١٣) حمامى الاصطلاء

تتراجع تراجعاً تدريجياً؛ بيد أن التصبغ المحدث قد يبقى دائماً في حال التعرض المزمن، ويمكن أن تتشكل سرطانة جلدية على الساقين وهي أكثر حدوثاً في النساء بسبب التعرض المباشر لحرارة الموقد والمشعات الكهربائية طلباً للدفء. ويفيد لعلاجها استعمال المطريات، وقد تفيد الرهيمات المحتوية على الهيدروكينون والتريتينوئين والستيروئيدات في إنقاص التصبغات غير المرغوبة.

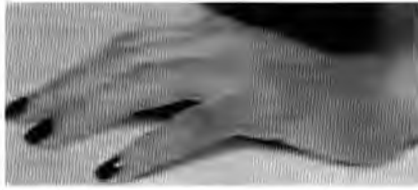
ج- **الحروق الحرارية thermal burns: تصنف** الحروق الجلدية الناجمة عن الحرارة الجافة أو عن السمط scald **في أربع درجات:**

- **الحرق من الدرجة الأولى:** يؤدي إلى احتقان الأوعية الدموية السطحية فقط احتقاناً فاعلاً محدثاً حمامى، قد يتبعها توسف بشروي مثل حرق الشمس، وقد يكون الألم وزيادة حرارة الجلد السطحية شديدين، وليس من المستبعد حدوث بعض التفاعلات البنيوية العامة إذا كانت مساحة المنطقة المصابة كبيرة (**الشكل ١٤**).

- أما **الحرق من الدرجة الثانية** فيقسم إلى شكلين: سطحي وعميق. يترافق الشكل السطحي ورشح المصل من الأوعية الشعرية محدثاً وذمة في النسج السطحية وتتشكل الحويصلات والفقاعات حينما يتجمع المصل تحت الطبقة الخارجية من البشرة (الشكل ١٥). يحدث الشفاء في هذا النمط من دون أن يترك ندبات، أما الشكل العميق من حروق الدرجة الثانية فتتعرض فيه الأدمة للأذية لتلف يصيب التروية الدموية، كما تتعرض الملحقات الجلدية لبعض التلف أيضاً. يستغرق الشفاء في هذا الشكل أكثر من شهر تاركاً ندبات.

- وفي **حروق الدرجة الثالثة** يحدث تلف النسيج الجلدي بكامل ثخانته مؤدياً إلى احتمال إصابة ما تحته من الأنسجة، وكذلك تتلف ملحقات الجلد على نحو لا يبقى فيه نسيج ظهاري قادر على إنماء الجلد من جديد، كما تحدث تقرحات في الجلد المصاب يترك شفاؤها ندبات عميقة (الشكل ١٦).

- أما **حروق الدرجة الرابعة** فيشمل التلف فيها كامل النسيج الجلدي والنسيج الشحمي تحت الجلد وصولاً إلى الأوتار العضلية، وتتطلب معالجة حروق الدرجة الثالثة والرابعة إجراء طعوم جلدية لسترها، كما قد ترافقها أعراض بنيوية ذات خطورة تتفاوت شدتها بحسب حجم السطح الجلدي المتضرر وعمق الآفة وموقع الإصابة. وقد تظهر أعراض الصدمة خلال أربع وعشرين ساعة من الحرق، تتبعها



الشكل (١٤) حرق حراري من الدرجة الأولى



الشكل (١٥) حرق حراري من الدرجة الثانية (تشكل حويصلي وفقاعي)



الشكل (١٦) حرق حراري من الدرجة الثالثة



الشكل (١٧) حرق حراري من الدرجة الرابعة

أعراض انسمام دموي بسبب ما يمتص من الأنسجة التالفة مكان الإصابة (الشكل ١٧).

المآل: يكون سيئاً إذا تجاوز الحرق أكثر من ثلثي مساحة

سطح الجلد، وإذا ما رافقه خمج تناول الجلد المؤوف والنسيج المحيط به وأدى إلى انسمام الأعضاء الداخلية كالسحايا والرئتين والكلى وغيرها. ومن المضاعفات الهامة اضطراب الشوارد وخلل توازن السوائل وضياع بروتينات المصل. ويؤدي حدوث التندب الشديد - سواء أكانت الندبات جدرية الشكل أم ندبات مسطحة - الذي يرافقه انكماش إلى تشوهات معيبة؛ واضطراب وظيفة المفاصل القريبة؛ وإلى حدوث تقرحات مزمنة بسبب سوء الدوران الموضعي.

المعالجة: يتم الإسعاف الأولي العاجل في الحروق الحرارية الطفيفة بوضع كمادات باردة فورية كالماء المثلج أو ماء الصنبور حين عدم توافر الثلج، ويثابر على ذلك حتى يتوقف الألم. ويجب عدم فتح الحويصلات والفقاعات في حروق الدرجة الثانية، بل على العكس يجب حمايتها من الرض لأنها تشكل حاجزاً طبيعياً ضد التلوث، ثم تطلى بمرهم مضاد حيوي كالنيومايسين والغاراميسين، كما يفيد مرهم السلفادیازین الفضي في حماية الحروق الشديدة والعقيمة من الخمج، وتعود الخطورة وحدوث الوفيات التي تعقب الحروق الشديدة إلى الإصابة بالخمج الجرثومي، لهذا يجب أن توجه الجهود إلى الوقاية ومعالجة هذه المضاعفة. كما يجب - بعد إجراء الإسعاف الأولي- معالجة الصدمة التي تقوم على تعويض السوائل والشوارد، علماً أن الصدمة الثانوية غالباً ما تحدث حين يشمل الحرق نسبة ٢٠٪ من سطح الجسم في الكهول، و١٠٪ من سطح الجسم في الأطفال و ٥٪ من سطح الجسم في الرضع، كما يجب الانتباه في الحروق الواسعة لكمية البول المطروحة في الساعة؛ ذلك لأن الحروق الواسعة قد تؤدي إلى انقطاع البول.

٣- الأذيات الضوئية actinic injuries (الإصابات السفعية):

قبل الحديث عن الأذيات الضيائية يجب التنويه بأن الطيف الشمسي يضم تبعاً -لطول موجة الضوء - الأجزاء المهمة التالية: الأشعة فوق البنفسجية UV وطول موجاتها أقل من ٤٠٠ نانومتر، والضوء المرئي طول موجاته ٤٠٠-٧٦٠ نانومتراً، والأشعة تحت الحمراء وطول موجاتها أكثر من٧٦٠ نانومتراً، **وتقسم الأشعة فوق البنفسجية UV إلى ثلاثة حزم:**

أ- الأشعة فوق البنفسجية أ-UVA، طول موجاتها من ٣٢٠-٤٠٠ نانومتر.

ب- الأشعة فوق البنفسجية ب-UVB، طول موجاتها من ٢٨٠-٣٢٠ نانومتراً.

ج- الأشعة فوق البنفسجية ث-UVC، طول موجاتها من ٢٠٠-٢٨٠ نانومتراً وهي مسرطنة بشدة، وتخترق البشرة فقط، وتمتصها طبقة الأوزون المحيطة بالأرض.

تسمى الكمية الصغرى من موجة الضوء المحددة القادرة على إحداث حمامى على الجلد الجرعة الحمامية الصغرى minimal erythema dose (Med)، ولما كانت هذه الجرعة تختلف باختلاف نمط الجلد والمنطقة المختبرة منه فإن الجرعة الحمامية المعيارية(standard erythema dose (SED تستعمل عادة للتعبير عن كمية الأشعة فوق البنفسجية الفعالة لإحداث حمامى وتساوي ١٠٠جول/م٢، وعلى الرغم من أن كمية الأشعة UVA أكثر بـ ١٠٠ مرة من الأشعة UVB في ساعات منتصف النهار؛ فإن لأشعة UVB قدرة مولدة للحمامى تفوق ألف مرة قدرة الأشعة UVA، لذا فإن الحمامى الشمسية تنتج بشكل رئيسي عن الأشعة UVB؛ علماً أن طول الموجة الحيوي القادر على إحداث حرق شمسي هو ٣٠٨ نانومتر، وليس للأشعة UVA شأن مهم في إحداث الحمامى والحروق الشمسية ولكن أهميتها كبيرة في إحداث الحساسية الضيائية المحرضة بالأدوية. كما تتواسط كل من الأشعة فوق البنفسجية أ وب في إحداث الشيخوخة الجلدية وفي التثبيط المناعي الجلدي وحدوث المران الضيائي والسرطانات الجلدية.

أ- حروق الشمس:

الحرق الشمسي هو تفاعل طبيعي في جلد الإنسان تجاه الأشعة الشمسية إذا زادت مقاديرها على المقدار المحدث للحمامي؛ أي المقدار الذي يحدث احمراراً في الجلد، وهي تظهر بعد فترة كمون تراوح بين ٤ و٨ ساعات وتبلغ ذروتها بعد ١٢-٢٤ ساعة، وتتجلى الأعراض الأولية بالاحمرار الذي يعقبه الألم (الشكل ١٨)، ويلي ذلك في الحالات الشديدة تشكل النفطات التي يمكن أن يتصل بعضها ببعض وقد تشتد فتحدث الوذمة في الوجه والأطراف وقد ترافقها قشعريرة



الشكل (١٨) حرق شمس

وحمى ودعث وصداع وغثيان وقياء وتسرع القلب وهبوط الضغط (أعراض الصدمة)، وقد تستمر هذه الأعراض مدة أسبوع في الحالات الشديدة، وحينما يبدأ الاحمرار بالانحسار والنفطات بالهبوط فإن التوسف يبدأ بالظهور، أما في غضون ذلك فيحدث تبدلان أساسيان في صباغ الجلد الأول: تقتم الصباغ العاجل I.P.D المسمى بظاهرة ميروسكي؛ والثاني: تكون الميلانين الآجل الذي يبدأ في الأيام الثلاثة الأولى ويبقى فترة تمتد نحو أسبوعين. ويمتد التقتم الأولي الذي حدث بتأثير المقادير العالية من الأشعة فوق البنفسجية أ ليخالط تشكل الميلانين الآجل، وحينما يحدث التوسف التالي للحرق فإنه يطرح معه كثيراً مما كان قد تشكل من الصباغ الجديد.

إن الذي يحدد قابلية جلد الإنسان للاسمرار أو سهولة حدوث حرق فيه حين التعرض للشمس هو نمط الجلد الذي يحدد الجرعة الأولية من الأشعة فوق البنفسجية في المعالجة الضوئية، ونوع الواقيات الشمسية التي يمكنه استعمالها في المعالجة، كما يعكس الخطر الذي يمكن أن يتعرض له في المستقبل من إمكانية حدوث تطورات سرطانية أو تغيرات شيخوخية ضيائية. إن التعرض المديد للأشعة فوق البنفسجية أ وب يؤديان إلى زيادة ثخن الجلد ولاسيما الطبقة المتقرنة وهي زيادة تفيد في زيادة تحمل الأشعة الشمسية.

أنماط الجلد: للجلد ستة أنماط هي:

- **النمطان الأول والثاني** يشملان ذوي البشرة البيضاء الفاتحة والشعر الأشقر والعيون الزرق أو ذوي الشعر الأحمر المرافق نمشاً، ويتصف هؤلاء بالتأهب المفرط للأذيات الضيائية علماً أن النمط الأول لا يؤدي أبداً إلى تصبغات، أما النمط الثاني فيشكل تصبغات خفيفة بعد التعرض للشمس.
- **النمط الثالث** يشمل ذوي البشرة البيضاء والشعر الغامق، وتكون حروق الشمس لديهم معتدلة إذا حدثت، كما تصطبغ جلودهم تدريجياً.
- **النمط الرابع** يشمل ذوي البشرة البيضاء المائلة إلى الصفرة كسكان شرقي أسيا، وتكون حروق الشمس لديهم خفيفة إذا ما أصابتهم، ويتصبغ جلدهم.
- **النمط الخامس** يشمل السمر ونادراً ما تحدث لديهم حروق الشمس، ويأخذ تصبغ جلدهم لوناً قاتماً.
- **النمط السادس** يشمل ذوي التصبغ الشديد كالأفارقة ولا يحترقون أبداً، أما جلدهم فيكون متصبغاً باللون الأسود.

المعالجة: تعطى الستيروئيدات الجهازية والموضعية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالأسبيرين والأندوميتاسين في الحروق الشديدة، كما يؤدي تطبيق الستيروئيدات الموضعية متوسطة القوة بعد ٦ ساعات من التعرض للشمس إلى إنقاص الأعراض في ١٠-٢٠٪ من الحالات، إضافة إلى فائدة تطبيق رفادات من الماء المثلج في بدء الإصابة وتطبيق محلول الزنك المرطب والمهدئ، كما يفيد تطبيق الأندوميتاسين الموضعي واللاجم لتشكل البروستاغلاندين E في الجلد، وعموماً يعاني ضحايا الحروق الشمسية مدة يوم إلى يومين على الأقل من عدم الارتياح ومن الألم قبل أن تتحسن حالهم تحسناً جيداً.

الوقاية: تقوم على الوقوف بالظل وتجنب التعرض لشمس منتصف النهار، وارتداء الملابس الواقية والقبعات المناسبة، واستعمال الواقيات الشمسية المناسبة، وانتخاب الواقي المناسب منها وفقاً لنمط الجلد.

ب- النمش ephelis (freckle):

بقع بنية أو صفر صغيرة بقطر أقل من ٥,٠سم[٢]. تبدو بكثرة على الجلد المعرض للشمس كالوجه والرقبة والكتفين وظهر اليد. تصبح أكثر وضوحاً في أشهر الصيف وتخف خلال فصل الشتاء حين تكون أشعة الشمس أقل شدة. وقد يغيب النمش غياباً تاماً في بعض الحالات، ويكون جلد الأشخاص المعرضين للنمش من النمط ١و٢. وقد يكون النمش وراثياً ويظهر في الأجيال المتعاقبة في الموقع نفسه، والتوزع نفسه ويبدأ بالظهور في الخامسة من العمر. يفضل حماية الجلد من النمش بالواقيات المناسبة، وتعد كل من المعالجة القرية والتريتنوين الموضعي والأدابالين فعالة في معالجة التصبغات الشمسية.

ج- الدخنية الغروانية colloid milium أو التنكس الغرواني:

يوجد نوعان من الدخنية الغروانية: أحدهما يحدث في البالغين والآخر في اليافعين. وفي كلتا حالتي الدخنية الغروانية تتظاهر الآفة الأولية بحطاطات مسطحة قاسية بقطر ١-٥ ملم، شفافة أو بلون الجلد مائلة إلى الصفرة. تظهر الآفات في دخنية البالغين على المناطق المعرضة للشمس كالوجه والرقبة والذراعين واليدين والأذنين، وتلتحم الآفات لتشكل لويحات ونادراً ما تكون بشكل ثؤلولي.

وتصادف الدخنية الغروانية في البالغين حين التعرض لمواد بتروكيميائية إضافة إلى حدوثها بسبب التعرض المديد للشمس، وتتصف بأنها أحادية الجانب في السائقين. وتشتق

المادة الغروانية من تنكس الألياف المرنة، وتعدّ دخنية البالغين شكلاً حطاطياً من المران السافع، أما دخنية اليافعين فأندر بكثير وتتطور قبل البلوغ، وقد تكون هناك قصة عائلية، وتشبه آفاتها دخنية البالغين لكنها تظهر على نحو رئيسي على الوجه والجوانب الوحشية للعنق واليدين نتيجة التعرض للشمس.

الوقاية والمعالجة: تكون بالوقاية من الشمس واتباع الإرشادات المتبعة في الوقاية من حرق الشمس، ويفيد تطبيق الرهيمات المطرِّية بانتظام على المناطق المعرضة للشمس بغية إنقاص التوسف، ويحسن الحالة تطبيق حموض ألفا هيدروكسي بتراكيز منخفضة وغير مخرشة، وقد يحسن استعمال التريتيونين الموضعي والتزاروتين والأدابالين التأثيرات المحدثة بالشيخوخة الضيائية، ويلجأ في بعض الحالات إلى المعالجة الليزرية.

د- الشرى الشمسي solar urticaria:

تحدث فيه آفات شروية حين التعرض للشمس وتزول خلال ساعة إلى ساعتين ونادراً ما تستمر أكثر من يوم واحد. تبدي الأماكن المعرضة للشمس تعرضاً مزمناً حساسية أقل، وهذا الشرى أكثر شيوعاً في النساء بعمر بين ٢٠-٤٠ سنة، وقد يحدث في الهجمات الشديدة غشي وتشنج قصبي أو حتى صدمة تأقية، كما أن الحساسية نحو UVA هي الأكثر شيوعاً وقد ذكرت حساسية للضوء المرئي أيضاً، ويفترض وجود محسسات دورانية محرضة بالضوء يكون مريض الشرى الشمسي متحسساً لها بالذات. وعملياً فإن الشرى الشمسي مجهول السبب دائماً. وتتهم بعض الأدوية بإحداثه مثل التتراسيكلين وكلوروبرومازين. يوضع تشخيص الشرى الشمسي بسهولة استناداً إلى القصة المرضية، كما يفيد الاختبار الضوئي في تحديد طول الموجة المحسسة وفي تحديد الجرعة الشروية الصغرى. أما بالنسبة للواقيات الشمسية العادية فهي ذات فائدة محدودة، وتعطى مضادات الهيستامين H1، والمعالجة بالبوفا PUVA فعالة في الحالات الأصعب. كما ذكرت فائدة السكلوسبورين آ والغلوبولينات المناعية.

هـ - الحكاك (الأكال) السفعي actinic prurigo:

مرض شائع في الأمريكيين الأصليين وفي كولومبيا وأوربا وأستراليا واليابان، ونسبة إصابة الإناث إلى الذكور فيه ٦-٢. تبدأ الآفات في الأطفال بحطاطات صغيرة أو حطاطات حويصلية يمكن أن تتجلب وتتقوبأ وتصبح حاكة بشدة، وغالباً ما يصاب الخدان وذروة الأنف والشفة السفلى والأذنان



أ



ب

الشكل (١٩ أ و ب) حكاك سفعي لدى أخوين

إصابة وصفية في الأطفال، وقد يكون التهاب الشفة العرض الأولي والوحيد لسنوات، ويشاهد التهاب الملتحمة في ١٠-٢٠٪، وإن ظهور الآفات على اليدين والساقين شائع ويتظاهر بشكل عقيدات حاكة، وقد تمتد اندفاعات هذا الأكال لتطال المناطق المحمية من الشمس ولاسيما الردفين لكنها تكون هنا أقل شدة، وتتظاهر الاندفاعات في اليافعين على شكل حطاطات ولويحات جافة ومزمنة، أما التهاب الشفة والتجلب فيحدث على نحو أقل (الشكل ١٩).

العلاج: يعتمد على الوقاية من التعرض للشمس وتطبيق الواقيات الشمسية القوية والستيروئيدات الموضعية وتناول مضادات الهيستامين، وتعطى الستيروئيدات الجهازية في الحالات الشديدة.

و- المائية اللقاحينية الشكل (الحصاف وقسي الشكل) hydroa vacciniforme:

جلاد مزمن نادر جداً يظهر في الطفولة بنسب متساوية بين الذكور والإناث؛ لكنه يظهر بوقت أبكر في الإناث ويستمر فترة أطول في الذكور، ويسير نحو الهجوع العفوي قبل سن العشرين.

تميل آفاته إلى التجمع في مجموعات تبقى بينها مناطق سليمة. يصيب المرض الأذنين والخدين والأنف والوجوه الباسطة للذراعين واليدين؛ أي المناطق المعرضة للشمس (الشكل ٢٠)، وقد يحدث نزف تحت الأظافر. يبدأ المرض بشعور باللسع بعد ٦ ساعات من التعرض للشمس وتظهر الحمامى والوذمة خلال يوم أو أقل من ذلك، يتبعها ظهور حويصلات مميزة تقيس من ٢-٤ ملم، تتمزق بعدها بأيام ليحدث نخر مركزي ثم تشفى المائية تاركة ندباً كندب الجدري. يعاود ظهور الآفات مع تكرر التعرض للشمس، ويتضمن التشخيص التفريقي تمييزه من الطفح الضيائي عديد الأشكال ومن البروتوبرفيرية المولدة للحمر؛ إذ تكون مستويات البرفيرين طبيعية بالبول في المائية اللقاحينية الشكل.

تعتمد المعالجة على تجنب التعرض للشمس واستعمال واقيات شمسية قوية. وقد تكون المعالجة بالأشعة UVB ضيقة الحزمة في أوائل الربيع مفيدة، وقد تعطى مضادات الملاريا.

ز- الحساسية الضوئية photosensitivity:

تشمل اضطرابات الحساسية الضوئية مجموعة من



الشكل (٢٠) المائية اللقاحينية الشكل

التفاعلات الجلدية المحرضة كيميائياً أو من منشأ استقلابي مجهول الآلية.

(١)- الحساسية الضوئية المحدثة كيميائياً: تنجم عن مواد كيميائية محسسة ضوئياً نتيجة التعرض لنور الشمس محدثة تفاعلاً غير طبيعي في الجلد. تصل هذه المواد إلى الجلد إما بالتماس (عن طريق خارجي) وإما عن طريق هضمي أو غير هضمي (مصدر داخلي)، وتؤدي إلى زيادة ملحوظة في حرق الشمس دون أرجية سابقة وهذا ما يدعى (الانسمام الضيائي)، وعلى النقيض من ذلك فإن الأرج الضيائي هو جلاد أرجي حقيقي ينجم في فئة من الأشخاص. أما المادة المحسسة فقد تكون من مصدر داخلي (تفاعل دوائي ضيائي أرجي) أو من مصدر تماس خارجي (التهاب جلد ضيائي تماسي أرجي).

وفي التماس الخارجي يكون التمييز بين الانسمام الضيائي والأرجية الضيائية سهلاً، فالانسمام الضيائي يحدث في التعرض الأول وتبدأ الهجمة خلال أقل من ٤٨ ساعة، ويحدث في الغالبية العظمى للأشخاص المعرضين لمادة سامة ضيائياً ولضوء الشمس، يبدي هذا الانسمام الضوئي نسيجياً نموذجاً مشابهاً لحرق الشمس. أما الأرجية الضيائية فتحدث لدى أشخاص محسسين، وقد تتأخر نوبة التحسس الأرجي حتى ١٤يوماً (فترة التحسس)، وتبدي نسيجياً ملامح التهاب الجلد التماسي (الشكل ٢١).



(الشكل ٢١) الحساسية الضيائية (لاحظ إصابة المناطق المكشوفة)

طيف التأثير action spectrum: المركبات الكيميائية المعروفة بإحداث تحسس ضيائي (أرج ضيائي) هي مركبات ذات وزن جزيئي أقل من ٥٠٠، ويمتص كل محسس ضيائي طول موجة محددة من الضوء يدعى طيف الامتصاص.

ويقع معظم طيف التأثير للأرجية الضيائية في منطقة الأشعة فوق البنفسجية آ، وقد يمتد إلى ضمن الضوء المرئي.

ولا تحدث التفاعلات التحسسية الضوئية إلا إذا توافرت كمية كافية من العامل المحسس الضيائي في الجلد، وتعرض الجلد لشدة ومدة كافية من الضوء الذي يقع في طيف تأثير العامل المحسس.

(٢)- التفاعلات السمية الضيائية phototoxic reaction: هي تفاعلات لا مناعية تتطور بعد التعرض لطول موجة محددة ولشدة الضوء وبوجود مادة محسسة ضيائياً بعد مضي ساعتين إلى ست ساعات، كما أنها تفاعلات من نمط حرق الشمس وتتظاهر بحمامى وألم ونفاطات على المناطق المعرضة للشمس فقط، ويمكن استنتاج هذا النمط من التفاعلات فيمن سبق لديه حساسية لهذه المادة بالذات؛ علماً أن الاستعداد يختلف اختلافاً كبيراً من شخص إلى آخر، وعموماً فإن هذا النمط من التفاعل السمي الضيائي يتطلب كمية كبيرة من المادة المحسسة. تسوء الحمامى خلال ٢-٤ أيام قبل أن تبدأ بالتراجع، وقد يؤدي تعرض سرير الظفر إلى انحلاله وحصول ما يدعى (انحلال الظفر الضيائي). وقد تحدث تفاعلات سمية ضيائية خاصة تنتج من تطبيق محسس ضيائي موضعي محدثة تصبغاً من دون حدوث حمامى سابقة، وإن طيف التأثير لمعظم التفاعلات السمية الضيائية هو UVA.

(٣)- التهاب الجلد السمي الضيائي القطراني phototoxic Tar dermatitis: قد يحدث القطران الفحمي والقار إذا ما تعرض الجلد الملطخ بهما للشمس تفاعلاً كالحرق الشمسي مترافقاً وحس حرق شديد (بقع قطران وامضة)، يستمر الحرق والحمامى نحو ثلاثة أيام؛ ويحدث في نحو ٧٠٪ من البيض الذين يتعرضون للمواد السابقة تفاعلاً سمياً. ويكون الأشخاص من نمط الجلد V وVI محميين بصباغ جلدهم الطبيعي. ويتبع مرحلة التفاعل الحاد حدوث تصبغ قد يستمر سنوات. يدخل القطران الفحمي أو أحد مشتقاته في صناعة مواد التجميل والمراهم الجلدية والصبغات والمبيدات الحشرية والمطهرات، لذا يجب الانتباه لذلك.

(٤)- التهاب الجلد الضيائي النباتي phyto photodermatitis: قد تسبب الفيوكومارينات الموجودة في بعض النباتات تفاعلات سمية ضيائية حينما تصبح بتماس الجلد الرطب وتتعرض للأشعة فوق البنفسجية - آ، وهو ما يدعى بالتهاب الجلد النباتي، فبعد ساعات من التعرض تبدو حمامى حارقة يتلوها وذمة ثم تظهر حويصلات أو فقاعات يتبعها في مرحلة التراجع تصبغ شديد يبقى أسابيع أو



الشكل (٢٢) التهاب جلد ضيائي نباتي

أشهراً (الشكل ٢٢)، وقد تكون شدة التفاعل السمي الضيائي خفيفة على نحو لا يستطيع المريض تذكرها بالرغم من التصبغ الشديد.

معظم النباتات ذات السمية الضيائية هي من الفصيلة الخيمية والسذابية وفصيلة أزهار الربيع ذوات الفلقتين والفصيلة التونية، وتضم النباتات المتهمة: الغافث، حشيشة الملاك، الحوذان، الرز، زهر الحقل، الشبث، الشمرة، التين، جزر الحقل، الجزر البري، الدريدار، قدم الوزة، الزيزفون، بقلة الرئيس، الخردل، الكرفس، البقدونس، الليمون، القرفة وغيرها. ولعل من أشهرها الزيزفون الذي هو عضو في العائلة السذابية، وكذلك العلاج بالعطور الحاوية زيت البرغموت أو محاليل التسمير المنزلية الحاوية مستخلصات من أوراق التين قد تحدث التهاب جلد ضيائياً نباتياً، وقد يكون شديداً ومنتشراً إلى درجة يحتاج معها إلى البقاء في وحدة العناية بالحروق.

التهاب الجلد الفقاعي المخطط (التهاب جلد المرج أو العشب): هو نوع من التهاب الجلد النباتي الضيائي يحدث بسبب التماس بزهر الجزر الأبيض أو بالأعشاب البرية ذوات الأزهار الصفر من عائلة أزهار الربيع، وليس بسبب العشب نفسه. ويتألف الاندفاع من خطوط وتشكلات غريبة مع حويصلات وفقاعات تشفى مخلفة فرط تصبغ. السبب الأكثر شيوعاً في التهاب الجلد الضيائي النباتي هو الحمامات الشمسية في حقول حاوية نباتات محسسة ضيائياً. وينحصر الاندفاع في أماكن التعرض للشمس حيث يحدث ألم حارق في اليومين الأولين ويبقى فرط تصبغ صريح، وإن الآفات غير المتناظرة وغير المألوفة والآفات المخططة تساعد على وضع التشخيص.

المعالجة شبيهة بمعالجة الحرق الشمسي إضافة إلى الضمادات الباردة والمسكنات والمطريات الموضعية.

التهاب الجلد القلادي berloque dermatitis: ويسمى

أيضاً التهاب الجلد العطري ويتصف باضطراب صباغي في لون الجلد، ينجم عن استعمال ماء الطيب (الكولونيا) في أثناء الاستحمام الشمسي. يتميز هذا الاضطراب الصباغي ببقع مصطبغة مشرشرة. أما كلمة berloque فتعني بالفرنسية وبالألمانية (berlocke) القلادة المدلاة. غالباً ما تشاهد الإصابة على جانبي العنق أو خلف الأذنين في النساء، في حين تبدو الإصابة على نواحي اللحية في الرجال، وهي تنجم عن زيت البرغموت المستعمل في دهون ما بعد الحلاقة، وما هو إلا زيت الفورو كومارين (٥ ميتوكسي بسورالين) المحسس الضوئي القوي.

المعالجة: تقوم على إيقاف المستحضرات التي تحوي الفوروكومارين.

(٥)- الحساسية الضولية مجهولة السبب idiopathic photosensitivity disorder: تضم هذه الفئة أمراض الحساسية الضوئية غير محددة الأسباب، كما أنها لا تشترك بأي عامل محسس ضيائي خارجي عدا بعض حالات التهاب الجلد السفعي المزمن والاضطرابات الاستقلابية الولادية.

(٦)- المحسسات الضوئية الداخلية: عديدة وغالباً ما تكون مجهولة لصعوبة تحديدها وتدخل ضمنها: البسورالينات psoralenes ومشتقاتها والتتراسيكلينات ومشتقاتها والسلفاميدات ومشتقاتها والفينوتيازينات ومشتقاتها وحمض الناليديكسيك ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل البروتريبتيلين protriptyline ومشتقاتها ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمدرات والريتينوئيدات، وجميعها تسبب حساسية ضيائية في الأشخاص المتحسسين لها.

(٧)- الطفح الضوئي عديد الأشكال (PMLE): polymorphous light eruptions هو الشكل الأكثر شيوعاً من الحساسية الضوئية، وهو يصيب كل العروق وكل أنماط الجلد. تظهر الهجمة الأولى على نحو وصفي في العقود الثلاثة الأولى من العمر، وتصاب به الإناث أكثر من الذكور وتوجد قصة عائلية في ٢٠-٥٠٪ من المرضى.

سريرياً: يظهر الطفح بأشكال مختلفة لكن شكله في الغالب ثابت في المريض نفسه، والشكل الحطاطي أو الحطاطي الحمامي هو الأكثر شيوعاً (الشكل ٢٣)، وقد يشاهد الشكل الحطاطي الحويصلي والشكل الأكزيمي والشكل الأحمري والأكزيماتيدي الحمامي والآفات الشبيهة باللويحات، والآفات الشبيهة باللويحات قد تحاكي الذأب الحمامي بوسوفها وتوسعاتها الشعيرية وارتشاحها. لا يحدث في أثناء سير المرض تندب أو ضمور لكن قد يحدث نقص تصبغ أو فرط تصبغ ملحوظ تالٍ للالتهاب في العروق الأغمق لوناً، كما سجلت حكة فقط من دون اندفاعات في بعض المرضى، لكن يحدث في بعضهم لاحقاً طفح ضوئي عديد الأشكال وصفيّ المنظر، وتظهر الآفات عادة بشكل نموذجي بعد يوم إلى أربعة أيام من التعرض للشمس. كما يعاني بعض المرضى حكة وحمامى خلال فترة التعرض للشمس ثم تتطور الآفات لاحقاً خلال ٢٤ ساعة بعد التعرض. أما المناطق الانتقائية للإصابة فهي الوجه ومنطقة السبعة في أعلى الصدر والعنق ومنطقة الذراعين، ويظهر الاندفاع في الربيع ويزداد حين التعرض الطويل للشمس.

ومن الأشكال غير الشائعة من الطفح الضوئي عديد الأشكال ما يسمى **الاندفاع الربيعي اليفعاني للأذنين**، وهو يحدث في الصبيان في عمر الخامسة حتى الثانية عشرة لكنه قد يصيب صغار البالغين، ويظهر في الربيع بعد التعرض للشمس في الأيام الباردة، كما تحدث في الأيام المشمسة جائحات كبيرة في أطفال المدارس. آفاته الوصفية حطاطات صغيرة أو حويصلات حطاطية تتوضع بشكل مجموعات على صيوان الأذن، وتتجلب حين تراجعها من دون أن تخلف ندبات، طيفها الضيائي المحدث هو الأشعة فوق البنفسجية آ. وهي تماثل نسيجياً ما يُشاهد في الطفح الضوئي عديد الأشكال.

ويساعد على وضع التشخيص الاستعانة بالفحص النسجي وANA (اختبار الأضداد المضادة للنوى) والومضان المناعي المباشر.

المعالجة: يفيد عدم التعرض لأشعة الشمس مع تطبيق واقيات ذات عامل حماية مرتفع كي يكون جيد الفعالية، ويفيد تطبيق الستيروئيدات متوسطة القوة أو القوية موضعياً لمعالجة الحكة والتخلص من الاندفاعات، كماتعطى مضادات الهيستامين لتهدئة الحكة، أما في الحالات الشديدة



الشكل (٢٣) طفح ضوئي عديد الأشكال

فتعطى الستيروئيدات الجهازية فترات محددة ولاسيما في الربيع حين لا تتم السيطرة على حالتهم بالتدابير السابقة. كما يمكن إعطاء مضادات الملاريا التركيبية بالطريق الداخلي.

٤- التهاب الجلد الإشعاعي radiodermatitis:

يؤدي التعرض للأشعة المؤينة إلى أذية الدنا DNA وهي الأذية العظمى التي تحصل ضمن الخلية، ويعتمد تأثير الإشعاعات المؤذية على كمية الإشعاع المنطلقة وشدتها ونوعيتها ومدة التعرض وصفات الخلايا المتعرضة للإشعاع، وعموماً فإن الخلايا سريعة الانقسام والخلايا الأرومية لديها قابلية للأذية الشعاعية على نحو أكبر حين مقارنتها بالنسج الطبيعية الأخرى، علماً أن الأشعة التي تعطى للمريض تقسم على جرعات محددة متساوية، وهذا ما يسمح للخلايا بأن تتعافى من تأثير الإشعاع بين الجرعات.

أ- التهاب الجلد الإشعاعي الحاد acute radiodermatitis: بعد التعرض لجرعة متوسطة من الإشعاع المؤين المسبب للحمامى لابد من انقضاء فترة تمتد نحو ٢٤ ساعة قبل ظهور الحمامى التي يتلوها تصبغ نقطي منتشر، كما يحدث هذا التعرض قلة في إفراز الغدد الزهمية وتساقط الأشعار المؤقت. أما حين يتعرض الجلد لكمية كبيرة من الإشعاع المؤين فيحدث ارتكاس حاد، يختلف الارتكاس الناجم عنه باختلاف نوع الإشعاع وكميته ومدة التعرض، ويحدث مثل هذا في معالجة الخباثات؛ إذ يحدث التعرض الزائد للتشعيع على نحو غير مقصود. ويتظاهر بحمامى يعقبها طور ثان من الاحمرار يستمر نحو ٣-٦ أيام، وقد تترافق وتحوصلاً ووذمة وتآكلات حتى التقرح، مصحوبة بألم، كما يصبح لون الجلد قاتماً (الشكل ٢٤).

ويحدث في الجلد الذي يتعرض لكمية كبيرة من الإشعاع تراجع في البنى الغدية ويصبح جافاً وأملس مع فقد الصباغ

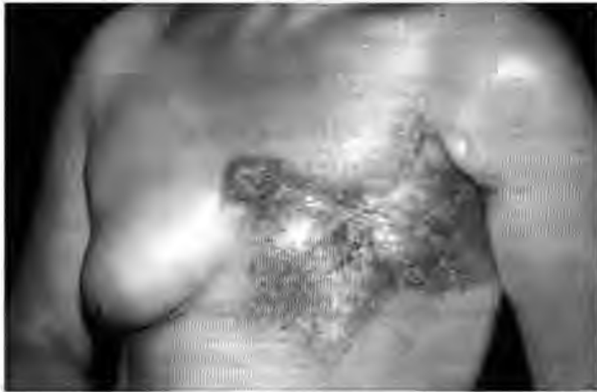


الشكل (٢٤) التهاب جلد إشعاعي حاد

أو نقصه في مواضع منه.

ب- الطفح أليف الإيوزين عديد الأشكال والحاك المرافق للعلاج الشعاعي eosinophilic polymorphic and pruritic eruptions: تظهر في نحو ١٧٪ من النساء - اللواتي يعالجن بأشعة الكوبالت من أجل ورم داخلي- اندفاعات حاكة ولاسيما على الأطراف، كما تترافق وتسحجات وحطاطات حمامية مع حويصلات وفقاعات أحياناً.

ج- التهاب الجلد الإشعاعي المزمن chronic radiodermatitis: يُحدث التعرض المزمن لجرعات من الإشعاع المؤين بمقادير تحت الحماميه خلال فترة زمنية طويلة درجات مختلفة من الأذية الجلدية؛ إضافة إلى تأذي ما تحته من النسج وذلك بعد فترة من الزمن تمتد من عدة أشهر إلى عدة عقود. ويحدث هذا التفاعل الإشعاعي في المُعالجين الشعاعيين الذين يتعرضون يومياً للإشعاع المؤين، كما يحدث في التعرض العلاجي المتكرر لقطاعات جلدية أو خلال تطبيق زائد لأشعة رونتجن لأغراض تشخيصية. تتظاهر هذه الأذية بتوسعات شعرية وضمور ونقص تصبغ يرافقه فرط تصبغ بؤري نمشي الشكل، كما يصبح الجلد رقيقاً وجافاً وناعماً ولماعاً؛ إضافة إلى حدوث تليف وتسمك جلدي مصحوب بألم وحطاطات حمامية قد تحدث خلال ٦-١٢ شهراً بعد العلاج الشعاعي، تشبه الحمرة أو النقائل الالتهابية، وقد تصبح الأظفار مخططة ومنقسمة (الشكل ٢٥).



الشكل (٢٥) التهاب جلد إشعاعي مزمن

وتضعف القدرة على إصلاح الأذية الجلدية مما يؤدي إلى حدوثها لدى أدنى رضح، كما يصبح الشعر جافاً ومجعداً. أما في الحالات الأشد فإن هذه التغيرات قد تتحول إلى تقرنات شعاعية وسرطانة جلد.

د- السرطانة الشعاعية radiation cancer: تحدث في أماكن التعرض الشعاعي الأولي بعد فترة كامنة من التشعيع

تمتد وسطياً بين ٢٠ و٤٠ سنة أو أكثر، هذه الأورام أكثرها حدوثاً سرطانة الخلية القاعدية BCC ثم السرطانة الوسفية SCC، وتضاف الأذية المحدثة بأشعة الشمس إلى الأذية الشعاعية العلاجية مما يؤدي إلى زيادة حدوث سرطانات الجلد غير الصباغية وتظهر السرطانة الوسفية في أماكن العلاج؛ علماً أن لأماكن تطور الخباثات شأناً في نوع السرطانة، فالسرطانة الوسفية مثلاً أكثر شيوعاً على الذراعين واليدين، في حين تشاهد سرطانة الخلية القاعدية أكثر على الرأس والعنق والمنطقة القطنية العجزية، أما الخباثات الأخرى المحدثة بالأشعة فتتضمن الغرن الوعائي والأغران sarcomas وسرطانة الدرق.

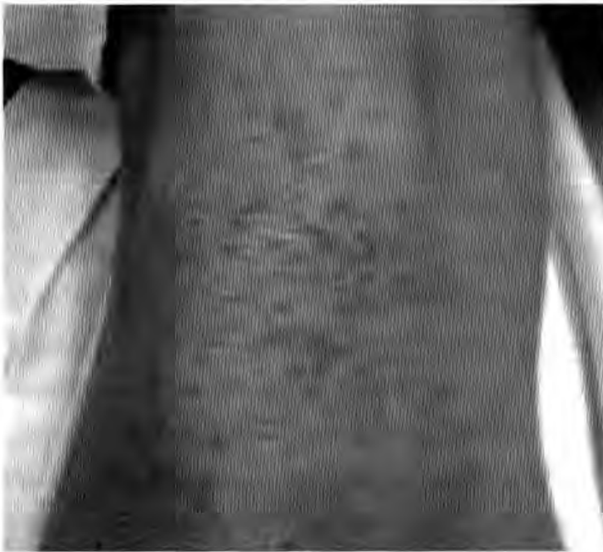
المعالجة: تخفف تظاهرات التهاب الجلد الشعاعي الحاد بتطبيق الرهيمات الستيروئيدية موضعياً ومنها مركبات الهيدروكورتيزون على نحو خاص وتشارك بالمطريات يومياً، أما التهاب الجلد الشعاعي المزمن فيتطلب اتقاء أشعة الشمس وحماية الرأس والأطراف من البرودة والحرارة أيضاً لمنع تطوره إلى الخباثة. وتفيد إزالة الآفات التقرانية ما قبل السرطانية والتقرحات إزالة مبكرة في منع تطور الخباثات، وتستطب هنا المعالجة القرية وكريم ٥- فلوروبوراسيل وكريم ايميكيمود imiquimod وحمض ٥- أمينوليفولينيك موضعياً.

٥- الحروق الكهربائية electrical burns:

تقسم حروق الكهرباء إلى حروق تماس، وحروق توهج.

تكون **حروق التماس** صغيرة لكنها عميقة وتحدث نخراً في الأنسجة. تحدث حروق التماس من التيار الكهربائي المنزلي منخفض الفولتاج عادة، وتعالج معالجة محافظة وتشفى جيداً وقد تتطلب حروق الصوار الفموي إجراءات ترميمية. أما حروق الفولتاج المرتفع فتكون غالباً مهنية، وقد تحدث الأذيات السطحية الجلدية إصابات داخلية تختلط بعقابيل بطيئة التطور لاحقاً، ويساعد التداخل الجراحي المبكر وتحسين الدوران الدموي وإصلاح الأنسجة في الإقلال من أذية الإصابة.

أما **حروق التوهج** فتشمل غالباً منطقة واسعة وتكون مشابهة لأي حرق سطحي وتعالج مثله. وقد يسبب البرق حرقاً إذا ما أصاب الشخص مباشرةً، وقد يؤدي إلى الوفاة من جراء توقف القلب والتنفس إضافةً إلى ترافقه مع أذيات الأعضاء الداخلية الأخرى. أما الضربات غير المباشرة فتسبب حروقاً إما أن تكون خطية الشكل في المناطق التي يصيبها الحرق، وإما تكون بشكل ريشي أومن النمط المتشجر ويكون



أ



ب

الشكل (٢٦) الحروق الكهربائية التوهجية
أ- حرق تماس كهربائي في اليد
ب- حرق كهربائي توهجي من النمط المتشجر ناجم عن البرق

منقطاً مع آفات دائرية عميقة متعددة (الشكل ٢٦)، وإما أن تكون حروقاً حرارية نتيجة الثياب المحترقة، وتلاحظ في حروق الصواعق الرعدية آفات مكان دخول التيار وخروجه، كما يمكن للمواد المعدنية التي يحملها الشخص المصاب بالحرق - كالخواتم والقلادات والأساور والساعات والحشوات المعدنية - أن تسبب أذيات جلدية أيضاً.

ثالثاً- الأذيات الجلدية الكيميائية:

للمواد الكيميائية تأثيرات كثيرة في الجلد مثل التحسس نتيجة ملامستها الجلد كما في إكزيمة التماس (كالحساسية لفوسفات الكوبالت) أو حين تعرضها للضوء مسببة الحساسية الضوئية (التهاب الجلد القلائدي - فوروكومارين) ومنها ما هو مخرش يصيب الجميع، وتتعلق شدة الأذيات بكثافة المادة ونوعها ومدة التعرض لها؛ ويأتي على رأس هذه المواد الحموض والقلويات التي تؤدي إلى أذيات جلدية،

تختلف باختلاف نوعها ودرجة كثافتها ومدة التعرض لها، كحمض الكبريت وحمض كلور الماء وحمض الأزوت وحمض الخل والمواد القلوية كالصود الكاوي والكلس والبوتاس الكاوي، تلك المواد التي تؤدي إلى إحداث تآكلات وتقرحات وحروق وبالتالي تشكيل ندبات مشوهة، وينصح حين التعرض لهذه المواد غسلها مباشرة بالماء وتطبيق المحاليل المعدلة لها ومعالجة الأذيات الحاصلة من جرائها.

١- الآفات الجلدية الناجمة عن الغازات السامة:

تحدث الغازات السامة المستعملة في الحروب كغاز الخردل بعد ساعتين من تماسها حمامى التهابية تظهر عليها نفاطات تنفتح تاركة سطحاً معرى يتضاعف بالأخماج. إن نفوذية هذه المواد سريعة جداً؛ لذا يجب التخلص منها مباشرة عند التعرض لها.

٢- الحروق بالفسفور:

تحدث حين التعرض للقنابل الفسفورية؛ إذ يستمر توليد الحرارة الناجمة عن الفسفور مادام الجرح معرضاً للهواء، لذا تجب المعالجة بعيداً عن الهواء، يطبق في البدء الزيت، وبعد ذلك تُطبق حمامات كبريتات النحاس ٢٪ لتعديل الفسفور.

المحسسات الضوئية الداخلية وقد تم الحديث عنها سابقاً.

رابعاً- العوامل المفتعلة:

يُذكر منها:

١- هوس اقتلاع الأشعار trichotillomania:

داء عصابي يتصف باقتلاع الشعر من مناطق الرأس التي تطالها اليد كمقدمة الرأس والحاجبين والرموش واللحية. يتظاهرهذا المرض بحدوث مناطق خالية من الأشعار يمكن أن تأخذ شكلاً خطياً أو شاذاً؛ وبوجود أشعار مقطعة ومتفاوتة في الطول، وقد تكون الأظفار متآكلة (عادة قضم الأظفار) من دون وجود تنقرات. يشاهد هذا المرض في الأطفال أكثر مما يشاهد في البالغين بسبع مرات، ويشاهد في الإناث أكثر مما يشاهد في الذكور بمرتين ونصف. يحدث هذا الداء غالباً حين وجود ضغوط نفسية في العائلة، كما أنه كثيراً ما يشاهد في المصابين باضطرابات نفسية. يمكن تفريق هذا المرض عن الحاصة البقعية بوجود تفاوت في طول الأشعار وغياب تنقرات الأظفار والموجودات المجهرية للأشعار المتقطعة أو الملتوية التي تتناقض مع الأشعار المتكسرة المستدقة المشاهدة في الحاصة البقعية. والمعالجة نفسية.

٢- العد التسحجي:

يحدث غالباً في المرضى النفسيين الذين يخافون من ظهور الاندفاعات العدية على وجوههم فتسحج الآفات وتنتزع بأظافرهم محدثة ندبات معيبة. تعتمد المعالجة على معالجة العد الشائع معالجة فعالة مع المعالجة النفسية.

٣- التهابات الجلد المفتعلة factitious dermatitis (التهابات الجلد الصنعية dermatitis artifacta):

مصطلح يطلق على الآفات الجلدية المصطنعة من المصاب نفسه وتحت إدراك وعيه بغية إظهار أعراض مرضية أو التهرب من المسؤوليات أو للفت النظر إليه أو للحصول على التأمين بحجة العجز الوظيفي. يتم تحريض هذه الآفات الجلدية بوساطة أدوات آلية راضة أو عن طريق تطبيق مخرشات كيميائية كاوية. ويمكن للآفات الجلدية أن تشابه غيرها من الاضطرابات الجلدية لكنها غالباً ما تبدو بمظهر مميز بهندسته وغرابته؛ إضافة إلى أنها لا تتماشى مع أي مرض. وعموماً تتوضع هذه الآفات على الأجزاء التي تصل إليها اليدين. غالباً ما تشاهد خطوط حمر أو علامات منقطة تحت اللطخات الرئيسية وذلك بسبب سقوط نقاط من المواد الكيميائية من دون قصد على الجلد حين استخدام تلك المواد. وبحسب نوع المواد المستخدمة تكون الآفات الجلدية حمامية أو وعائية أو فقاعية أو قرحية. وأكثر المخربات المستخدمة شيوعاً الأظفار والأدوات ذات الرؤوس المدببة والمواد الحارة والمواد الكيميائية، وهي التي تسبب الآفات التي لا تلتئم والتي تتأخر بالشفاء وتوحي أن المريض هو الذي يتدخل في سيرها وإبقائها على ما هي عليه. كما يمكن للأحزمة أو الملابس الضيقة المحيطة بالذراع أو الساق أن تؤدي إلى وذمة لمفاوية مفتعلة قد تلتبس مع الوذمة التالية لالتهاب الوريد، أو الأذيات العصبية كما في الأشكال التالية للوذمة اللمفية المزمنة.

وقد يثير بعض المرضى آفات جلدية موجودة سابقاً لديهم بتطبيق المواد المحسسة لها (إكزيمة تماس)، ومن الأسباب النفسية المقترحة لهذه الالتهابات يُذكر: التمارض واضطرابات الشخصية والنفاس. وحين يشك في حقن مواد غريبة يجب إجراء خزعة وفحصها بوساطة المنظار الطيفي الذي قد يظهر تلك المواد.

إن تضميد الآفات غالباً ما يكون ضرورياً لحمايتها من وصول يد المريض إليها بسهولة. ومن الأفضل عدم إظهار أي شكوك للمريض تتعلق بالسبب، وأن يتمّ تقويم التشخيص من دون معرفة المريض. كما يجب أن تتضمن المعالجة العلاج النفسي على نحو أساسي. ومن الأفضل لاختصاصي الجلدية أن يحافظ على العلاقة الحسنة مع المريض وتوفير

علاج عرضي وداعم من دون فرض أحكام عليه. وقد أدى استخدام الأدوية المضادة للنفاس بجرعات منخفضة إلى بعض النتائج الجيدة.

الحِكّات، الحُكاك، الجِلادات الحاكّة المُوضَّعة

هناء مسوكر

يُعدُّ الجلد عضو الإحساس في الجسم، وهو يحوي العديد من الأعصاب ذات التخصص العالي، منها أعصاب حسية واردة afferent - تقوم بنقل حس الحرارة واللمس والاهتزاز والضغط والألم والحكة - وأخرى صادرة efferent.

تعد الحكة العرض الرئيس الذي يطغى على كثير من الأعراض الجلدية المختلفة. ويتميز كثير من الأمراض الجلدية بوجود الالتهاب على نحو ما، وتكاد تتميز معظم الحالات الالتهابية بوجود الحكة سواء أكانت معتدلة أم شديدة.

والحكة عرض مزعج كإزعاج الألم، وربما أدت إلى الانتحار في حالات منها، كما أنها تؤثر في جودة الحياة.

آلية الحكة:

أدّت الدراسات الحديثة إلى الكشف عن وجود ألياف عصبية حساسة نحو الهيستامين تدعى الألياف C، وهي تقوم بنقل إحساس الحكة مركزياً ومحيطياً، ويبدو أن هذه الألياف حساسة أيضاً للمنبهات الحرورية والمنبهات المولدة للحكة وليس للمنبهات الآلية (الميكانيكية). كما يبدو أن ألیافاً عصبية أخرى تتداخل في آلية الحكة ولاسيما المزمنة منها؛ إذ يتبين أن الحكة لدى التأتبيين تتحرض بفعل المنبهات الآلية (كالتماس مع الصوف)، كما أن المنبهات الكهربائية ومنبهات الألم قد تعملان على تحريض الحكة.

لابد من تعرف بعض وسائط الحكة، ووحدات مستقبلات الحكة؛ للتوصل إلى فهم آليتها.

١- الهيستامين: هو وسيط بدائي النمط archetypal لعلامات الالتهاب وأعراضه بما فيها الحكة. يُطلق الهيستامين من الخلايا البدينة عبر طيف واسع من المستقبلات، يؤدي إلى حدوث تأق مباشر في الجلد ويبدو أنه لذلك غير مسؤول عن الحكة المستديمة. وهو كذلك لا يُعدُّ الوسيط المباشر المسؤول عن الحكة إلا في بعض الأمراض الجلدية كالشرى الحاد والتفاعلات تجاه لسع الحشرات وكثرة الخلايا البدينة mastocytosis.

٢- المادة P. substance: هي ببتيد عصبي موجود بوفرة في الأعصاب المحيطية وفي الجهاز العصبي المركزي CNS، ويبدو أنها المادة المسؤولة عن زيادة شدة الحكة، ولكنها لا تؤدي إلى نزع تحبب الخلايا البدينة نزعاً مباشراً إلا بالتراكيز العالية، غير أن التراكيز المنخفضة منها تؤدي إلى تنشيط مستقبلات النيوروكينين-١ neurokinin-1 الموجودة على سطح الخلية البدينة وهي التي تؤدي بدورها إلى تحسيس هذه الخلايا وزيادة إطلاق عامل النخر الورمي -α ´TNF- α´ الذي يحسس النهايات العصبية مما يؤكد وجود علاقة ترابطية بين النهايات العصبية والخلايا البدينة.

٣- النيوروتروفينات neurotrophins: وهي عوامل منظمة لنمو الخلايا العصبية ووظيفتها، وأهمها عامل نمو العصب NGF وهو عامل بدائي النمط أيضاً. تتوافق المستويات البشروية العالية من عامل نمو العصب مع تكاثر الأعصاب الجلدية الانتهائية وتنظيم التعبير expression عن الببتيدات العصبية، مثل المادة P. وتُعبِّر الخلايا الكيراتينية عن مستويات عالية من عامل نمو العصب الذي يعد ضرورياً لبقاء العصبونات وتجددها، ويقوم بضبط استجابة الأعصاب للمنبهات الخارجية أيضاً.

٤- البروستاغلاندينات: تعزز البروستاغلاندينات في الجلد الحكة المحدثة بالهيستامين، والبروستاغلاندينات هي المُنتج الناجم عن تحوّل حمض الأراشيدونيك arachidonic acid - وهو من الأحماض الدسمة الأساسية - بوساطة السيكلوجيناز-١ والسيكلوجيناز-٢ cyclogenase-1,2. ولا يعزز البروستاغلاندين E_1 المحقون داخل الأدمة الحكة إلا حين يحقن الهيستامين بعده في الموضع نفسه الذي حقن فيه البروستاغلاندين PGE_1. ويستنتج أن العصبونات الحِكّية التي تبدي حافزاً (تفعيلاً) مستديماً نتيجة للتعرض للهيستامين هي التي تستثار فقط بالـ PGE_2، وأما الألياف ذات الحساسية الميكانيكية فلا تستجيب لأيّ من الهيستامين والـ PGE_2. ومن الجدير بالذكر هنا الإشارة إلى أن الأسبرين الذي هو مثبط للسيكلوجيناز لا يخفف الحكة إلا في كثرة الحمر الحقيقية polycythaemia vera، على الرغم من أن كلاً من الأسبرين الموضعي والساليسيلات الموضعية يخففان من الحكة المزمنة الموضعة.

٥- البروتئينازات proteinases: تنتج الخلايا البدينة الإنسانية **نوعين** من البروتئينازات، وهما التريبتاز **tryptase** والكيماز **chymase**. ويبدو أن الآلية التي يتواسط بها هذان المكونان تتم عن طريق الخلية البدينة المُفعَّلة التي تطلق التريبتاز مع وسائط أخرى كالهيستامين مثلاً، تقوم هذه الوسائط بتفعيل مستقبلة البروتئيناز المفعلة - ٢ 'PAR-2'

الموجودة على نهايات الألياف C، وهذه تقوم بدورها بنقل المعلومات إلى الجهاز العصبي المركزي حيث يمكن أن تؤدي هناك إلى الإحساس بالحكة. كما تؤدي إلى إطلاق الببتيدات العصبية موضعياً بما فيها المادة P وببتيد الكالسيتونين المتعلق بالجين وهما يحدثان التهاباً عصبي المنشأ neurogenic

٦- الوسائط المحيطية الأخرى للحكة: ومنها الوسائط العصبية التي تُفعّل قنوات الأيون والنواقل العصبية التي لها شأن في الحكة مثل الأسيتيل كولين، وهو ناقل مهم في الجملة العصبية المستقلة autonomic. إضافة لبعض الببتيدازات يمكن للخلايا البدينة أن تتعرف الببتيدات العصبية من خلال المستقبلات الموجودة على سطحها مولدة أيضاً ببتيدازات مُدَرّكة للببتيدات العصبية مثل الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين ACE، ودوره غير واضح غير أن الأدوية التي تثبطه قد تحدث الحكة من دون طفح جلدي. ويبدو أخيراً أن للسيروتونين شأناً في إحداث الحكة حيث إنه يحدثها في الإنسان بدرجة خفيفة.

الخلايا المناعية ودورها الوسيط أو المُعدِّل للحكة:

هناك تآثر بين الجهاز العصبي الجلدي والجهاز المناعي الجلدي، يمكن به للببتيدات العصبية المنطلقة بوساطة الأعصاب الحسية الجلدية (مثل المادة P وببتيد الكالسيتونين المتعلق بالجين والببتيد المعوي الوعائي) أن تفعّل عوامل الانتساخ (النسخ) transcription، كما أنها تنظم تعبير جزيئات الالتصاق adhesion molecules والسيتوكينات المؤيدة للالتهاب وتؤدي بذلك إلى تعديل الاستجابات المناعية والالتهابية. كما تؤثر هذه الببتيدات العصبية في التكاثر والتمايز الخلويين وفي إصلاح الأنسجة وتقديم المستضد antigen presentation مكتنفة بذلك عدداً من الأنماط الخلوية بما فيها الخلايا الكيراتينية والبدينة والخلايا البطانية في الأوعية الدقيقة الأدمية وخلايا لانغرهانس.

تنتج اللمفاويات التائية المفعلة الإنترلوكين-٢ 'IL-2' الذي يؤدي حقنه داخل الأدمة إلى حدوث الحكة، كما أن إعطاء الإنترلوكين-٢ بجرعات عالية للمصابين بالسرطان يؤدي إلى حكة معممة شديدة. أما عامل النخر الورمي- α 'TNF- α' فيقوم بتحسيس النهايات العصبية مستقبلة الأذية nociceptive من خلال تأثيره في مستقبلة عامل النخر الورمي-α. ويبدو أن مثبطات عامل نخر الورم الحديثة ليس لها تأثير مباشر مضاد للحكة، لكن مثبط عامل نخر الورم القديم (كالثاليدوميد) يتميز بفاعليته في تفريج الحكة المرافقة للحُكاك العقيدي.

الحكّات:

هناك نوعان من الحكات، الحكات المُوضّعة والحكات المُعمّمة.

أولاً- الحكات المُوضّعة:

تُدعى بعض هذه الحكات أولية، وتتميز بوجود الحكة من دون وجود مرض جلدي أولي يتظاهر بطفوح جلدية نوعية، ولا تُرى في هذه الحكات الأولية سوى بعض العلامات الثانوية للحكة مثل الخدوش والتآكلات والتحزز؛ ويدعى بعضها الآخر ثانوياً وهو تالٍ لوجود مرض جلدي أولي، وترى فيه علامات المرض الأولي المسبب لها وتظاهراته. وفيما يلي ذكر المهم من هذه الحكات.

١- الحكة الشرجيّة pruritus ani:

حكة تصيب الشرج والناحية المحيطة بالشرج perianal area. تقدَّر نسبة الإصابة بها بـ ٥٪ من السكان إجمالاً، وهي أكثر شيوعاً في الرجال. وتعد هذه الحكة أولية حين لا توجد لها أسباب شرجية أو مستقيمية أو قولونية.

السببيات: من أسبابها المحتملة وجود عوامل تغذوية مثل الإكثار من شرب القهوة وتناول المأكولات المُبَهِّرة، أو بسبب نقص العناية بالنظافة، أو نتيجة لنجيج (نزيز) seepage الشرج وقد تكون نفسية المنشأ.

المظاهر السريرية: تراوح الأعراض من مظهر جلديّ طبيعيّ إلى وجود حُمامى معتدلة ومنها إلى شديدة مع ظهور خدوش قد تصل إلى حد حدوث التقرح أو التحزز. لا تبدي الدراسة النسيجية إلا تغيرات توافق التهاب الجلد المزمن.

وقد تكون الحكة الشرجية ثانوية، وتكون أسبابها واضحة غير جلدية، مثل سلس البراز والإسهال المزمن وهبوط الشرج والشقوق الشرجية والبواسير والنواسير. وتتظاهر أعراضها بالحُمامى أيضاً والخدوش والتحزز والتقرح وتشكل الجلبات نتيجة العدوى الثانوية. أو تكون أسبابها أمراضاً جلدية كالصداف والحزاز التصلبي الضموري والحزاز المسطح والأكزيمة المثية والتهاب الجلد التماسي الأرجي أو التهيّجي، وقد تنجم عن المعالجة الإشعاعية المسبقة الموجهة لسرطانة ما (سرطانة الشرج مثلاً)، أو تنجم عن أحد الأمراض المنقولة جنسياً (الأورام اللقمية المسطحة للإفرنجي مثلاً). كما تؤدي الاحتشارات المختلفة (مثل: قمل العانة والجرب وداء الأقصورات)، والآفات الفيروسية كالثآليل الشرجية التناسلية (**الشكل١**) إلى حكة شرجية، وتتجلى الأعراض هنا تبعاً للمرض الجلدي الأولي المسبب.



الشكل (١) ثآليل محيطة بالشرج

الاستقصاءات: يجب أخذ قصة سريرية مُفصلة مع فحص باقي الجسم بحثاً عن آفات جلدية مثال: صدف الثنيات في الإبطين، أو الأكزيمة المثية أمام القص وعلى الفروة. وقد تحتاج بعض الحالات التي لا تستجيب للمعالجات الموضعية إلى تنظير المستقيم أو السين أو القولونات، أو فحص البراز بحثاً عن الديدان الدبوسية وبيوضها (يمكن اختبار وجودها منزلياً بوضع شريط لاصق شفاف على الشرج قبل النوم وفحصه عياناً أو بالاستعانة بعدسة مكبرة في الصباح). وقد تحتاج بعض الحالات إلى إجراء الاختبارات المصلية الخاصة بالإفرنجي حين الشك بوجود الأورام اللقمية المسطحة.

المعالجة: تعالج الحكة الشرجية الأولية بحمامات مقعدية sitz أو بالمغاطس الملطفة، وإرشاد المريض إلى طرق العناية بالنظافة العامة وعدم استعمال المناديل الورقية المعطرة والملونة بل تجفيف الناحية بمنشفة قطنية بيضاء. كما يرشد المريض إلى لبس الملابس الداخلية القطنية البيض بعد التأكد من شطفها جيداً بالماء لإزالة المواد المنظفة، وعدم استعمال الصوابين القلوية في تنظيف الناحية. وتطبق الستيروئيدات القشرية الموضعية الخفيفة الفعالية كالهيدروكورتيزون، وقد يُضطر في الحالات الشديدة إلى استعمال الستيروئيدات القشرية قوية المفعول مع أخطار حدوث الضمور في الحالات المزمنة، ولذا يفضل استعمال مثبطات الكالسينيورين calcineurin الموضعية.

٢- الحكة الصفنية pruritus scroti:

تقدر نسبة الإصابة بالحكة الصفنية بـ ٥-١٥٪، وهي إما أولية وإما ثانوية. لا يمكن تعرف وجود أي عامل مسبب في الأولية منها، وتتجلى الحكة الصفنية باحمرار مع خدوش وتحزز في الحالات المزمنة. وشأنها شأن الحكة الشرجية: قد تنجم عن أسباب غير جلدية مثل سلس البول أو نتيجة لاعتلال الجذور العصبية القطنية العجزيةlumbosacral radiculopathy، كما قد تنجم عن أمراض جلدية مثل الصدف والتهاب الجلد التماسي الأرجي أو التهيُّجي والتهاب الجلد المثي والآفات الثانوية الفطرية أو الخمائرية (مثل المبيضات البيض) التي تنشط في التهاب الجلد الحفاظي في الرضّع والمقعدين لأن الناحية رطبة ومغلقة، وهنا تتجلى الآفة بأعراض المرض الجلدي المسبب.

التدبير والمعالجة: يجب نصح المرضى بلبس الملابس الداخلية القطنية البيض وعدم استعمال المناديل الورقية الملونة والمعطرة، وبزيادة تواتر تغيير الحفاظ في الأطفال والمقعدين. ويمكن تخفيف الحكة باستعمال الدهونات المبرِّدة كدهون الكالامين والديكسابانثينول، أما الحكة الثانوية فتعالج بمعالجة المرض الأولي أو إزالة العامل المسبب.

يمكن مساعدة المرضى بإعطاء مضادات الهيستامين ومضادات الاكتئاب مثل الدوكسيبين doxepin.

٣- الحكة الفرجية pruritus vulvae:

للحكة الفرجية نوعان أيضاً، الأولية والثانوية. الحكة الأولية هي التي لا يُعرف لها سبب ظاهر. ويهيئ لذلك أن هذه الناحية التشريحية من جسم الأنثى مثناة ورطبة، ومن الطبيعي أن يكون فيها مقدار من الإفرازات المهبلية. وقد تنجم عن نقص العناية بالنظافة أو عدم تجفيف الناحية

بعد غسلها إثر كل تبول أو تبرّز.

وكما في الحكة الشرجية تراوح الأعراض من وجود جلد وأغشية مخاطية طبيعية إلى حُمامى وخدوش وتحزز أو تقوبؤ ثانوي وتقرح وتشكل الجلبات.

أما الحكة الفرجية الثانوية فقد تنجم عن أمراض جلدية كالصدف والحزاز التصلبي الضموري والأكزيمة التماسية الأرجية أو التهيجية والأكزيمة المثية...إلخ. ويؤدي الحفاظ (في الطفلات وفي النساء أثناء دورة الحيض) إلى التهاب جلد تماسّي أرجي يتجلى بحكة شديدة مع تورم الشفرين الكبيرين والصغيرين إضافة إلى الحُمامى والتحزز وتشكل الجلبات. كما قد تنجم الحكة الفرجية الثانوية عن الإصابات (العداوى) الفيروسية والخمائرية والفطرية الطفيلية والجرثومية.

أ- الإصابات (العداوى) الفيروسية: قد تكون منقولة جنسياً، أو بطرائق أخرى وهذا نادر.

• **الثآليل التناسلية:** تدعى أيضاً الأورام اللقمية المؤنفة، وهي ذات سطح ورمي حليمي مما يؤدي إلى ترسب المفرزات المهبلية والعرق وبقائها في ثنيات الورم الحليميّ مما يؤدي أيضاً إلى التهيج والحكة.

• **الحلأ (الهربس) التناسلي:** يؤدي الحلأ التناسلي genital herpes إلى الإحساس بالحرقة والحكة وحدوث الحُمامى والتآكلات والتقرحات الصغيرة التالية لتمزق الحويصلات.

ب- الإصابات (العداوى) الخمائرية: تؤدي الإصابة بالمبيضات البيض إلى الحكة مع نجيج أبيض متخثر واحمرار إضافة إلى التآكلات السطحية.

ج- الإصابات (العداوى) الفطرية: قد تمتد سعفة الأرفاغ tinea cruris إلى الناحية الشرجية التناسلية أيضاً، وتؤدي إلى الحكة فضلاً عن التظاهرات الخاصة بها.

د- الإصابات (العداوى) الطفيلية: وأهمها عدوى المهبل بالمشعرات المهبلية التي تؤدي إلى نجيج أصفر ضارب إلى الأخضر مع حكة شديدة في الفرج يرافقها احمرار وتحزز. كما تؤدي العدوى بالجياردية اللمبلية إلى الحكة والنجيج الأصفر والاحمرار والتحزز.

هـ- الإصابات (العداوى) الجرثومية: تؤدي الإصابات الجرثومية بأنواعها المختلفة إلى الحكة الفرجية والتهيج والاحمرار، وأهم هذه الإصابات الأورام اللقمية المسطحة (الزهري الثانوي).

٤- الحِكات المُوضّعة المرافقة لآفات جلدية مُوضّعة:

قد تنجم هذه الحكات عن آفات جلدية موضعة (التهاب جلد تماسّي أرجي أو تهيجي، أكزيمة مثية ستذكر في سياق الجلادات الحاكة الموضّعة)، أو عن أسباب صماوية كالسكري، أو أن تكون نفسية المنشأ أو عن أسباب رضحية وآلية.

أ- الحكة في الندبات: يدوم إعادة هيكلة الندبات فترة تراوح بين ٦ أشهر وسنتين، ومن الشائع جداً حدوث الحكة المرافقة لالتئام الجروح التي تزول تلقائياً مع مرور الوقت. ولكن تصادف حالات تكون فيها الحكة مزمنة ترافق الندبات الضخامية والجدرات. ومن الشائع أن تكون الحكة في الندبات نتيجة للمنبهات الفيزيائية (الحرارة) والكهربائية والآلية والكيميائية (الهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات «خاصة من الصنف E») إضافة إلى عملية تجدد الأعصاب. ويبدو أن للهيستامين شأناً ثابتاً في تحريض الحكة في طور التئام الجروح إذ إن مستويات الهيستامين في الجدرات والندبات الضخامية تتماشى مع مستويات تخليق الكولاجين.

أما تجدد الأعصاب فحادث يظهر في كل حالات التئام الجروح، إذ تؤدي الألياف C الميالينية (النخاعينية) واللاميالينية (واللا نخاعينية) الموجودة في الندبات غير الناضجة وغير الطبيعية إلى تنبيه الحكة.

المعالجة بالمُطريات والعناصر المضادة للالتهاب مثل الستيروئيدات القشرية الموضعية أو حقناً داخل الآفة وحمض الريتينويك الموضعي وصفائح هلامة السيليكون وحقن الإنترفيرون داخل الآفة.

ب- حكة الفروة: قد تظهر حكة الفروة من دون أي تبدل ملحوظ في الجلد، وأكثر ما ترى في متوسط العمر، ويبدو أن هناك غلبة في إصابة النساء العصبيات، كما يبدو أنها ذات علاقة بالشدة النفسية والكرب والإجهاد.

وهناك أمراض جلدية معينة قد تتحدد إصابتها في الفروة فقط وتؤدي إلى حكة موضعة فيها مثل الصدف والأكزيمة المثية والتهاب الجريبات الشعرية.

تعالج هذه الحكة بتطبيق المطريات والستيروئيدات القشرية الموضعية، ولكن يبدو أن نتائجها غير مُرضية. كما توجه المعالجة للمرض الجلدي المسبب حين وجوده. وقد تكون مضادات الاكتئاب مفيدة فيها.

ج- الحكة التالية للحروق: يعاني نحو ٨٥٪ من المصابين بالحروق من الحكة في أثناء شفاء الحروق ولاسيما حين يتناول الحرق الأطراف العلوية والسفلية، وعلى الرغم من أن الحكة تتراجع تلقائياً غير أنها قد تدوم في بعض الحالات فترة طويلة قد تصل إلى سنوات. ومن الجدير بالذكر أن

مستويات الهيستامين تتوافق مع مستويات تخلق الكولاجين كما في شفاء الجروح. وقد يكون للمورفين - مسكن الألم الانتقائي في الحروق - شأن مهمّ في تنبيه الحكة.

ومن المهم جداً إدراك دور العقابيل الفيزيائية والوظيفية إضافة إلى الكرب الناجم عن الحرق والتكلفة المترتبة من جراء العلاج والغياب عن العمل في تنبيه الحكة واستثارتها. تعد إصابة الأدمة بالحرق ولاسيما إذا كانت المصابة أنثى من المؤشرات التي تنذر بحدوث الحكة.

المعالجة بالمطريات ومضادات الهيستامين التي نادراً ما تؤدي إلى تخفيف الحكة، ويفضل لذلك استعمال المخدرات الموضعية (الليدوكايين والبريلوكائين) ومشاركة العلاج بالتدليك والاستحمام بالماء الزيتي المضاف إليه دقيق الشوفان الغرواني.

ثانياً- الحكات المعمّمة:

هي الحكات التي تصيب مساحات واسعة من الجلد من دون وجود تظاهرات لأمراض جلدية أولية.

١- الحكة الشيخوخية senile pruritus:

تنتج الحكة الشيخوخية عن العديد من العوامل: إذ يشيع حدوث الأمراض المزمنة في الأعمار المتقدمة مثل الفشل الكلوي وخلل أداء الكبد والسكري واضطرابات الدرق، قد تؤدي جميعها إلى الحكة. ومن العوامل المهمة أيضاً في هذه الأعمار التعدد الدوائي polypharmacy الذي يؤدي إلى استثارة الحكة المحدثة بالأدوية.

كما تؤهب الإقامة في دور المسنين لحكة من منشأ معدٍ أو من منشأ احتشاري أحياناً (القمل والسوس).

ويعد **جفاف الجلد** xerosis أكثر الأسباب المؤهبة للحكة الشيخوخية شيوعاً. ويترافق الجفاف مع الضمور ونقص التروية الدموية اللذين يسهمان في تنبيه الحكة أيضاً. ويعاني جلد المسنين من ضعف احتباس الرطوبة moisture retention، كما يعزز في إحداث الجفاف اللجوء إلى التدفئة المركزية في دور رعاية المسنين.

تؤدي هذه العوامل بمجملها إلى جفاف الجلد مع ظهور التفلس (التوسف) وغياب الحُمامى في معظم الحالات.

التدبير: ينصح المرضى بعدم استعمال الماء الحار أو البارد للاستحمام إضافة إلى اجتناب الصوابين القلوية والاستعاضة عنها بالمنظفات الصنعية المتوازنة كالسنديدات Syndets. كما ينصح المرضى بعدم الاستحمام المتكرر ويفضل أن يجري الاستحمام مرة أو مرتين أسبوعياً على الأكثر، مع مراعاة غسل النواحي ذات الإفرازات كريهة الرائحة كالإبطين والعجان والأليتين.

يجب تطبيق المطريات مباشرة بعد تجفيف الجلد إثر الاستحمام إضافة إلى تطبيقها المتكرر في أثناء النهار. ويمكن الاستعانة بالمركبات الفاعلة عصبياً مثل الأميتريبتيلين والكربامازيبين في الحكات الشيخوخية التالية للأمراض التصلبية العصيدية والحوادث الوعائية الدماغية وتنكس الجهاز العصبي المحيطي.

٢- حكة الماء aquagenic pruritus:

تحدث حكة الماء ثانوياً في سياق بعض الأمراض الجلدية والجموعية. ويجب توافر ثلاثة شروط مهمة لتعريف حكة الماء وهي:

أ- ظهور حكة شديدة بعد التماس بالماء بغض النظر عن درجة حرارته أو ملوحته.

ب- ظهور حكة شديدة خلال دقائق من التماس بالماء من دون ظهور علامات جلدية.

ج- استبعاد الأمراض الجلدية المزمنة والأمراض المجموعية (مثل كثرة الحمر الحقيقية) والتداخل الدوائي الذي قد يكون سبباً.

تتميز الحالة بحدوث حكة تدوم مدة ساعتين تقريباً بعد نحو ٣٠ دقيقة من التماس بالماء، وهي تبدأ في الأطراف السفلية ثم تتعمم، كما أنها تعف عن الرأس والراحتين والأخمصين والأغشية المخاطية.

لا تعرف الأسباب الحقيقية المحدثة لها، وقد وجدت مستويات عالية من الأسيتيل كولين والهيستامين والسيروتونين والبروستاغلاندين E_2 في البشرة والأدمة.

التدبير: من المفيد قلونة ماء الاستحمام إلى باهاء يعادل ٨ «pH8»، مع الإعطاء المجموعي للسيبروهيبتادين أو السيميتيدين أو الكوليسترامين، ولكن يبدو أنها جميعها قليلة الفاعلية. يمكن تطبيق الشريط العريض من الإشعاع فوق البنفسجي broad band UVB B أو المعالجة الكيميائية الضوئية PUVA وهي ذات فاعلية مُرضية، كما يبدو أن المعالجة الضوئية الكيميائية أفضل في تفريج الحكة.

ويمكن تطبيق كريم الكابساسين capsaicin موضعياً، لكنه قد يكون غير عملي باستعماله فترة طويلة.

٣- الحكة نفسية المنشأ:

وأهمها وُهام (توهّم) الاحتشار بالطفيليات delusion of parasitosis، وهذا المصطلح أكثر دلالة على الحالة من مصطلح رُهاب phobia الاحتشار بالطفيليات الذي يصف الحالات التي يتخوف فيها المرضى من إمكانية الاحتشار.

أما الوهام فهو اضطراب نفسي أولي، يعتقد فيه المريض على نحو خاطئ تماماً، أنه يعاني من احتشار الطفيليات من دون وجود أي دليل ملموس يؤيد وجود الاحتشار.

وتتجلى الأعراض بوجود إحساس زحف الطفيليات على الجلد أو الإحساس باللدغ. تراوح أعمار معظم المرضى المصابين بهذا الوهام بين ٥٠ و٦٠ سنة ومعظمهم من النساء. وقد يصاب الأشخاص في الأعمار الأصغر وهنا تكون نسبة الإصابة واحدة في الجنسين. وكثيراً ما يراجع المريض العيادة الجلدية مصطحباً علبة تحتوي شدفاً وقطعاً صغيرة جداً مدعياً بأنها طفيليات ينتزعها من جلده وبمراحل مختلفة من دورة حياتها، ويتبين بفحصها مجهرياً أنها ليست إلا خلايا متقرنة أو خيوطاً دقيقة من الملابس.

التدبير: أهم خطوة في المعالجة إقناع المريض بتناول دواء له تأثير نفسي، وكثيراً ما يُواجه الطبيب بالسؤال القائل: كيف يمكن لدواء نفسي أن يبيد الطفيليات؟ وأفضل طريقة لإقناع المريض بذلك تقوم على فحص المريض فحصاً دقيقاً شاملاً يطمئنُ معه بأن الطبيب قد أخذ شكواه على محمل الجد، كما يجب ألا يتفوه الطبيب بأي كلمة أو عبارة قد تفسر تفسيراً خاطئاً من قبل المريض على أنها دعم لتوهماته.

وأفضل الأدوية ذات التأثير النفسي الموصوفة حالياً هو البيموزيد pimozide، لكنْ له آثار ضارة ولاسيما الآثار خارج الهرمية، كما أنه يؤدي إلى تطاول فترة Q-T على مخطط القلب الكهربائي. ومن المتوقع أن يحل الريسبيريدون risperidone محل البيموزيد لقلة آثاره الضارة.

٤- الحكة المحدثة بالأدوية:

تؤدي بعض الأدوية إلى إحداث حكة من دون ظهور طفح جلدي نوعي، وأهم هذه الأدوية الأسبرين والمورفين. ويؤدي إدمان المخدرات كذلك إلى حدوث الحكة من دون ظهور الطفح الجلدي، فيحدث التنمُّل formication بعد استعمال الكوكائين ويشعر مدمن المخدرات drug addict كأن الحشرات تزحف تحت جلده أو على سطح الجلد مع إحساس بالوخز والحكة الشديدة. وقد تظهر خدوش شديدة على وجوه المدمنين وعلى أطرافهم باستعمال الميثامفيتامين methamphetamine.

٥- الحكة المرافقة لاضطرابات داخلية:

قد تحدث الحكة المعممة نتيجة لاضطرابات وظائف أجهزة الجسم المختلفة أو لوجود خباثة داخلية.

أ- الحكة الناجمة عن الفشل الكلوي: يعاني المصابون بالفشل الكلوي المزمن من حكة معممة في كثير من الأحيان، غير أن الأسباب الحقيقية وراءها لا زالت موضع جدل. وقد يكون السبب حدوث فرط الدريقات وما يرافقه من زيادة عدد الخلايا البدينة في أجهزة الجسم، أو تراكم منتجات الكالسيوم والفوسفور المشبعة التي تعمل على تنبيه الحكة، غير أن تقويم هذه التغيرات لا يؤدي إلى تفريج الحكة. وقد تنجم الحكة عن جفاف الجلد لنقص الإفراز الزهمي في المصابين بالفشل الكلوي، كما أنها قد تنجم عن الديال dialysis، وقد وجدت مستويات عالية من الهيستامين في المصابين بالفشل الكلوي المزمن. ومن الآليات المهمة المحتملة النظرية المناعية القائلة إن زيادة إفراز الإنترلوكين -٢ من اللمفاويات المساعدة المُفعَّلة ينبه الحكة، ويدعم ذلك أن المرضى المزروعة فيهم الكلى ويتناولون كابتات المناعة لا يعانون من الحكة إلا نادراً.

تتصف هذه الحكة بأنها معممة وتشتد ليلاً وفي فصل الصيف وبعد جلسات الديال.

ب- الحكة دموية المنشأ: تظهر الحكة المعممة في سياق الكثير من الأمراض الدموية مثل كثرة الحمر الحقيقية وفقر الدم الناجم عن عوز الحديد واللمفومات وخاصة لمفومة هودجكين وابيضاضات الدم ومتلازمة سيزاري والورم النقييّ المتعدد واعتلال الغاما غلوبيليني الوحيد.

من الجدير بالذكر أن الحكة هي العرض الأول المؤشر لوجود هذه الأمراض الدموية المذكورة. والعادة أن تكون الحكة دموية المنشأ معممة، غير أنها قد تكون موضعة في بعض الأحيان كما في فقر الدم الناجم عن عوز الحديد.

التدبير: يُعطى الحديد في حالات عوز الحديد ويلاحظ باستعماله انفراج الحكة جيداً، أما في الحكة الناجمة عن كثرة الحمر الحقيقية فمن المفيد تطبيق المعالجة الكيميائية الضوئية (السورالينات مجموعياً مع الإشعاع فوق البنفسجي A)، ولا بأس من إعطاء مضادات الهيستامين في الحالات الأخرى.

ج- الحكة الصماوية المنشأ:

(١)- الحكة التي ترى في فرط الدرقية: تؤدي زيادة الهرمون الدرقي إلى زيادة الاستقلاب النسيجي الذي يفعّل الكينينات. كما تنخفض عتبة الحكة بفعل دفء الجلد الناجم عن التوسع الوعائي في فرط الدرقية. وقد تكون الحكة موضعة في الناحية الشرجية التناسلية أحياناً غير

أنها تكون معممة على نحو عام.

يتم **تدبير** الحكة بضبط الهرمون الدرقي.

(٢)- الحكة في قصور الدرقية: يؤدي قصور الدرقية إلى جفاف الجلد الذي يؤدي بالنتيجة إلى الحكة. تفرَجُ الحكة بضبط الهرمون الدرقي بإعطاء الليفوتيروكسين.

(٣)- الحكة في السكري diabetes mellitus: تنجم الحكة في السكري عن عوامل عديدة منها الاعتلال العصبي وجفاف الجلد أوبسبب دوائي وبسبب الإصابات الثانوية (الخمائرية في الحكة الفرجية مثلاً). وتكون الحكة موضعة (الناحية الشرجية التناسلية، الفروة) في السكري، ولكنها قد تكون معممة أيضاً. يتم تفريج الحكة الشرجية التناسلية بضبط سكر الدم ومعالجة العداوى الانتهازية، كما قد يكون تطبيق الكابساسين الموضعي مفيداً.

(٤)- الحكة في اضطراب الدريقات: قد يضطرب هرمون الدريقات في سياق الفشل الكلوي المزمن منبهاً بذلك الحكة، كما أن لجفاف الجلد شأناً مهماً في تحريض الحكة.

(٥)- الحكة كبدية المنشأ: تتنبه الحكة بفعل الركود الصفراوي - تدعى حكة الركود الصفراوي - سواء أكان الركود داخل الكبد أم ما بعد الكبدي. يحدث الركود الصفراوي في سياق العديد من أمراض الكبد مثل التهاب الكبد B وC والتشمُّع الصفراوي الأولي والتشمُّع الكحولي وسرطانة القنوات الصفراوية والتهاب القنوات الصفراوية المصلب الأولي. وقد ينجم الركود الصفراوي عن سبب دوائي (الكلوربرومازين ومانعات الحمل الفموية والإريثروميسين والتستوستيرون). وقد تكون الحكة معممة أو موضعة، غير أنها تبدأ عادة في الراحتين والأخمصين لتنتشر تدريجياً إلى أن تتعمم.

لا يُعرف سبب الحكة كبدية المنشأ على وجه الدقة، لكن يبدو أن لها علاقة بازدياد النشاط الأفيوني وازدياد عدد الخلايا البدينة في الأدمة مع نزع التحبب فيها، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الهيستامين في البلازما إضافة إلى تراكم بعض الوسائط المنبهة للحكة في أثناء عملية تركيب الأملاح الصفراوية.

يتم تدبير هذه الحكة بإعطاء الكوليستيرامين الذي يُنقص من مستويات الأملاح الصفراوية، أو بإعطاء مضادات الأفيونيات (مثل النالوكسون)، كما يمكن للريفامبيسين أن يفرّج حكة التشمع الصفراوي الأولي وتستطب المعالجة الكيميائية الضوئية (PUVA) ومضادات الهيستامين في بعض الأحيان.

(٦)- الحكة المعممة والحمل: تنجم عن عوامل مختلفة أهمها الركود الصفراوي وتتجلى بشكل حكة معممة من دون طفح جلدي، وتظهر عادة في الثلث الثالث من الحمل لكنها قد تبدو في وقت أبكر. وغالباً ما تبدأ على البطن ثم تتعمم. تتميز الحكة الحملية بالاشتداد الليلي، كما أنها أشد ما تكون على الجذع والراحتين والأخمصين. وتتصف أنها أكثر تواتراً في الحمول المتعددة مع ميل للنكس في الحمول التالية، أو بعد استعمال مانعات الحمل الفموية.

هناك خطر حدوث الإملاص أو الخداج أحياناً، ويمكن التغلب على ذلك بالمعالجة المناسبة، وقد يُضطرُ في بعض الأحيان إلى إنهاء الحمل في الأسبوع ٣٨.

يمكن **معالجة** الحكة بالكوليستيرامين أو حمض أورسودي أكسي كوليك ursodeoxycholic إضافة إلى الدهونات المبرِّدة مثل دهون الكالامين.

(٧)- الحكة والخباثة: تظهر الحكة المعممة في سياق الكثير من الخباثات.

● **اللمفومات:** وأهمها لمفومة هودجكين وهي تسبق تشخيص الداء بسنوات (انظر الحكة دموية المنشأ) ولذا فإنها على غاية من الأهمية. تبدأ هذه الحكة في الأطراف السفلية ثم تتعمم وهي شديدة جداً مع اشتداد ليلي كما يرافقها حس نخز وحرق. يتم تدبير هذه الحكة بمعالجة المرض الأصلي المسبب.

● **ابيضاضات الدم:** الحكة هنا أخف وأقل تواتراً من تلك التي تُرى في اللمفومات وهي أكثر شيوعاً في الابيضاض اللمفاوي منها في الابيضاض النقوي.

● **كثرة الخلايا البدينة:** التي توجد في كل من: الشرى الصباغي وورم الخلية البدينة المفرد وتوسع الشعيرات اليفعي المستديم وكثرة الخلايا البدينة المجموعي. تفرّج مضادات الهيستامين الحكة، ويمكن أيضاً إعطاء الأسبرين أو تطبيق المعالجة الكيميائية الضوئية (PUVA).

● **متلازمة السرطاوي:** تتميز متلازمة السرطاوي carcinoid. بوجود أورام سرطاوية مكونة من خلايا عصبية - صماوية، تفرز مواد عديدة، أهمها السيروتونين، كما قد تفرز البراديكينين والمادة P والهيستامين والـ PGE_2. تعالج هذه المتلازمة بمضادات السيروتونين.

● **الأورام الصلبة:** لا يعرف بالتحديد سبب الحكة المرافقة لهذه الأورام ولكن قد يكون لعوز الحديد وتراكم المستقلبات

الورمية وجفاف الجلد شأن فيها. تسبق الحكة في كثير من الأحيان تشخيص الورم. وأهم هذه الأورام الصلبة: سرطانة الموثة (البروستات) التي تؤدي إلى حكة صفنية، والأورام الدماغية التي تؤدي إلى حكة في المنخرين، وسرطانة عنق الرحم التي تؤدي إلى حكة فرجية، وسرطانة القولون والمستقيم اللتان تؤديان إلى حكة شرجية.

(٨)- الحكة ومتلازمة عوز المناعة المكتسب: تحدث في سياق متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS أمراض عديدة تسبب الحكة المعممة مثل الإصابات بـ (الجرب والقمل والمبيضات البيض...إلخ) والتهاب الجلد المثي والطفوح الدوائية. وربما لا يرافق هذه الحكة طفح جلدي وهي تشتد بترقي الداء، أما السبب المرجح هنا فهو فرط سيتوكينات البلازما وجفاف الجلد. والحكة الموضعة غالباً ما تنجم عن الاعتلال العصبي المحيطي الذي يحدث في سياق المرض.

الحُكاك prurigo:

يقسم الحكاك - وكان يدعى سابقاً الأكال - قسمين: الحاد والمزمن.

أولاً- الحكاك الحاد:

يحدث الحكاك الحاد إما في سياق بعض الاحتشارات وإما تفاعلاً نحو لدغ الحشرات، وإما في سياق الحكات المعممة المرافقة للأمراض الداخلية المذكورة أعلاه. ولابد من الإشارة إلى أن هذه الحالات تبدأ حادة لكنها تتطور بالنهاية للإزمان (الحكاك المزمن).

١- حُكاك لدغ الحشرات:

تحقن الحشرات السموم بغرض قتل فريستها، كما أنها تحقن مواد كيمائية عديدة في أثناء اللدغ. تؤدي هذه المواد إلى منع تخثر الدم في أثناء تغذي الحشرة، لكنها قد تنبه أيضاً حدوث تفاعلات أرجية تتجلى بشكل حطاطات حاكة أو انتبارات شروية. تتميز هذه التفاعلات بأنها فردية إذ إنها تعتمد على نمط الاستجابة المناعية. والعادة ألا يحدث تفاعل تجاه اللدغة الأولى للحشرة ولكن بتكرار اللدغ تحدث لدى بعضهم استجابة مناعية متواسطة بالخلايا تتجلى بشكل حطاطات أو انتبارات حُمامية خلال يوم إلى أربعة أيام من اللدغ، ويبدي آخرون تفاعلاً مباشراً متواسطاً بالـ IgE مؤدياً إلى حدوث الانتبارات خلال دقائق من اللدغ، وقد يتأخر ظهورها لدى بعضهم. وتبدي مجموعة ثالثة من الأفراد حدوث تفاعلات من النمطين السابقين. إذ تبدأ الحالة باستجابة مباشرة خلال دقائق متجلية بحطاطات وانتبارات تختفي خلال ساعات ليعقبها حدوث الطفح من جديد خلال أيام قليلة. يشيع حدوث التنفط والتشكل الفقاعي على الأطراف السفلية. وهذه الحالة أكثر شيوعاً في الأطفال والبالغين من الشباب.

تعالج الحالة بتطبيق ستيروئيد قشري موضعي حين لا تكون الاندفاعات مُوزَّعة على مساحات واسعة، كما تعطى مضادات الهيستامين المجموعية.

٢- الحكاك المرافق للاحتشارات:

تحدث حكة معممة في الاحتشار ببعض الطفيليات مثل سوس الجرب وسوس الخيلتيلة cheyletiella mite، لا تعرف الآلية الحقيقية لهذا الحكاك ولكن يبدو أنه يحدث استجابة مناعية أرجية نحو وجود الطفيلي أو بيوضه.

٣- حُكاك الحمل:

لا يمكن تشخيص حكاك الحمل إلا بعد استبعاد كل الجلادات الحاكة النوعية للحمل واستبعاد الأسباب الأخرى الممكنة كالأكزيمة التأتبية التي قد ترى مصادفة في أثناء الحمل. السببيات مجهولة، وقد وجد لدى بعضهم مستويات عالية من الـ IgE كما وجد في غيرهم ركود صفراوي مما يوحي بوجود حالات تراكب بين الركود الصفراوي وحكاك الحمل.

المظاهر السريرية: تتظاهر بحطاطات متسحجة على السطوح الباسطة للأطراف على نحو رئيسي، وذلك في الثلث الثاني والثالث من الحمل، وقد تكون الحطاطات جريبية، تراوح أقطارها بين ٠,٥-١سم وقد توجد عليها جلبة مركزية. أو ترى بثرات أو بثرات جريبية غير أنه لا تشاهد النفطات. قد تدوم الآفات أسابيع أو أشهراً بعد الولادة والنكس في الحمول التالية مختلف.

الفحص النسيجي: لا نوعي، والتألق المناعي المباشر واللامباشر سلبيان.

التشخيص التفريقي: يجب التفريق بين الحالة وبين كل الجلادات الحاكة النوعية المرافقة للحمل والأمراض الجلدية الحاكة التي تحدث في أثناء الحمل مصادفة. كما يجب استبعاد الركود الصفراوي في الحمل والتهاب الجريبات الجرثومي بإجراء الزروع المناسبة.

المعالجة: لا حاجة إلى المعالجة لعدم وجود خطر على الوالدة أو على الجنين، ولا بأس من إعطاء مضادات الهيستامين المناسبة كالبروميثازين.

ثانياً- الحكاك المزمن:

يدعى الحكاك العقيدي، وله نوعان: أحدهما يتطور تلقائياً وهو مجهول السبب، سيلي شرحه، أما الآخر فيتطور

في سياق الحكات المعممة أو الموضعة المصاحبة للاضطرابات الداخلية أو الأمراض الجلدية الحاكة مثل الأكزيمة التأتبية أو يرافق الاضطرابات النفسية أو الكروب العاطفية. وهذا لا تعرف آليته على وجه التحديد، إذ يُرى في الدراسة النسيجية عددٌ زائد من الخلايا البدينة مع زوال الحبيبات في اليوزينيات، وتضخم الأعصاب في الأدمة الحليمية، كما يلاحظ وجود تفاعل مناعي زائد نحو المادة P وببتيد الكالسيتونين المرتبط بالجين. لكن السؤال الذي مازال جوابه غامضاً هو هل لهذه التغيرات شأن مسبب أو أنها نتيجة حتمية للخدش المزمن؟

الحكاك العقيدي nodular prurigo: هو حالة جلدية مزمنة تتميز بوجود عقيدات ولويحات متعددة ذات جلبة مركزية ناجمة عن الحكة الشديدة في كثير من الأحيان. ويصيب عادة الأشخاص أصحاب البنية التأتبية.

المظاهر السريرية: يتميز الحكاك العقيدي بحدوث حطاطات أو عقيدات قاسية (الشكل ٢) بشكل القبة dome-shaped ذات جلبة حرشفية مركزية scale-crust، يراوح لونها من الحُماموي إلى البني أو تكون بلون الجلد الطبيعي. وقد يصبح سطح الآفات التي تدوم طويلاً ثؤلولياً أو متحززاً أو مُتشقّقاً fissured. وترى في كثير من الأحيان خدوش متعددة مع فرط تصبغ تالية للالتهاب وندبات سطحية. وقد تكون



الشكل (٢) حكاك عقيدي

الآفات قليلة العدد أو تكون في بعض المرضى بالمئات. وتتوضع عقيدات هذا الحكاك على الوجوه الباسطة للأطراف، أما إصابة الوجه والراحتين والأخمصين فنادرة.

السببيات: يعتقد أن الحكة المزمنة وما يصاحبها من خدش واحتكاك rubbing (دلك) مسؤولة عن تطور الحالة. أما الحكة فقد تكون ناجمة عن أي مرض حاك سواء أكان جلدياً أم مجموعياً.

الفحص النسجي: تبدي الدراسة النسيجية فرط تقران وشواك بؤريين، كما قد يرى ورام حليميّ papillomatosis مع تكاثر البشرة تكاثراً غير منتظم، أما الأدمة فتبدي رشاحة التهابية لا نوعية، أما التضخم العصبي فمختلف الحدوث.

التشخيص التفريقي: يتضمن الاضطرابات الثاقبة وشبيه الفقاع العقيدي والأورام الحرشفية المتقرنة المتعددة وأورام الخلايا الحبيبية وانحلال البشرة الفقاعي الحُكاكي والحزاز المسطح الضخامي، ولا بد هنا من ذكر الجرب العقيدي حين تكون الآفات محددة العدد.

التدبير والمعالجة: من المهم استبعاد كل أسباب الحكة سواء أكانت مجموعية أم جلدية عامة أم جلدية موضّعة. وقد يستوجب الأمر إجراء الاختبارات الدموية المختلفة بحثاً عن الآفات المجموعية المشتبه بأنها السبب.

إن الآفات الجلدية الخاصة بالحكاك العقيدي والحكة الناجمة عنها عصيّة على المعالجة بأشكالها المختلفة. ومن المهم جداً كسر الدائرة المعيبة «الحكة - الخدش». كما يجب تنبيه المرضى لحقيقة الخدش الذي قد يؤبّد الآفات. **يجب أن تسير المعالجة وفق خطين رئيسين: الأول** المعالجة الجلدية، **والثاني** الاستعانة بمعالجة مضادة للاكتئاب إضافة إلى مضادات للحكة. يتميز الدوكسيبين بأنه مضاد للحكة وللاكتئاب وللقلق وللهيستامين بآن واحد. أما من الناحية الموضعية فينصح بالمركبات المطرية والمضادة للحكة الحاوية المنثول والفينول كالبراموكسين. تفيد كذلك الستيروئيدات القشرية الموضعية الفعّالة والقوية الفعل، وتساعد الضمادات الكتيمة على تعزيز نفوذية الدهونات الموضعية كما أن لها شأناً مهماً في الحماية من الخدش المتكرر. يمكن حقن الديكساميثازون أو الترياMسينولون داخل الآفات حين تكون محدودة العدد. كما يمكن الاستعانة بالمعالجة الضوئية بالإشعاع فوق البنفسجي B أو المعالجة الضوئية الكيميائية PUVA حين يشكو المريض من أعداد كبيرة من التوضعات الجلدية.

يمكن في الحالات التي لا تستجيب للمعالجات المذكورة

أعلاه إعطاء السيكلوسبورين بجرعة قدرها ٣-٥,٤ ملغ/كغ/يوم أو التاليدوميد ١٠٠-٣٠٠ ملغ/يوم.

بعض الجلادات الحاكة المُوضّعة:

١- الحزاز البسيط المزمن:

كان يدعى سابقاً الحزاز المحصور أو التهاب الجلد العصبي، وهو اضطراب ناجم عن الحكة الشديدة للجلد، يندر تظاهره في الأطفال.

المظاهر السريرية: (الشكل ٣)، يتجلى الحزاز البسيط المزمن lichen simplex chronicus بظهور لويحات مفرطة التصبغ متحززة لها قوام الجلد الاصطناعي leathery، يغلب أن تنجم عن الخدش والدلك والاحتكاك الاعتيادي، ويعد كل من التأتب والجفاف من العوامل المؤهبة. تتصف الآفات بحوافها المحددة بوضوح مع ميل لإصابة الناحية القذالية وقفا الرقبة في النساء، والعجان والصفن في الرجال، والنواحي الأخرى المفضلة للإصابة هي المعصمان والرسغان والسطوح الباسطة للذراعين والساقين.

التدبير: كما في الحكاك العقيدي يجب كسر الدائرة المعيبة «الحكة - الخدش»، ويجب مقاربة المريض بالوسائل العلاجية المتعددة. وتمنح المُنديات moisturizers والمُطريات emollients فرجاً مباشراً للحكة وللجفاف حين وجوده. كما تفيد الستيروئيدات القشرية الموضعية تحت ضماد كتيم في تفريج الحكة إضافة إلى كونها حائلاً يمنع الحكة والرضوح الصغيرة التي تفاقم الحالة. وتوقف الستيروئيدات بحقنها داخل الآفة الحكة وتنقص حجم الآفات.

قد تفيد مضادات الحكة ومضادات الهيستامين المجموعية في تخفيف الحكة، ويحتاج بعض المرضى إلى استشارة طبيب الأمراض النفسية الذي يساعد على سبر العوامل التي تؤدي إلى الخدش والدلك المتكررين.

قد يتحدد هذا الداء بتوضعه في النساء في الفرج أو الناحية المحيطة بالشرج، وهنا قد تكون الآفات لا عرضية أو قد تكون مصحوبة بحكة شديدة وألم مُوضّع، قد يؤديان إلى عسرة التبول وألم حين التبرّز (يتظاهر في الأطفال على شكل إمساك). قد تبدأ الآفات بشكل بقعة حُمامية واضحة الحدود مرتفعة قليلاً على سطح الجلد، ومن ثم يظهر الجفاف والتصلب ناقص التصبغ. أو أنها تبدأ بلون كدمي ضارب إلى الزرقة مع تآكلات مما قد يوحي إلى الانتهاك الجنسي في الأطفال. ومن المهم جداً عدم إغفال إمكانية ترافق الحزاز المتصلب والانتهاك الجنسي إذ يتحرض الأول بالثاني من خلال ظاهرة كوبنر. كما قد يتحدد هذا





الشكل (٣) الحزاز البسيط المزمن
في الأعلى: على الناحية القفوية، تالٍ لالتهاب جلد سفعي مزمن.
في الأسفل: على ظهر القدم.

الاضطراب في الذكور في الناحية المحيطة بالشرج ولكن هذا نادر جداً.

تعد الستيروئيدات القشرية الموضعية القوية الفاعلية العلاج الانتقائي الأول لمعالجة الحزاز التصلبي والضموري، ويبدو ذلك في الظاهر متناقضاً مع وجود الضمور غير أنه لا بد من إيقاف الحادث الالتهابي، علماً بأنها غير فعالة في تخفيف التصلب. يُعدُّ بروبيونات الكلوبيتازول أفضل

الستيروئيدات القشرية قوية المفعول للتطبيق الموضعي، كما ينجح حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الآفات.

٣- الأكزيمة التأتبية:

قد تتحدد الإصابة بها في نواحٍ جلدية معينة كأن تكون محيطة بالحجاج أو أن تتوضع في الحفرة المأبضية أو الحفرة أمام المرفق (الشكل ٤) أو على السطوح الباسطة للأطراف. وتؤدي الحكة الشديدة لهذه الأكزيمة وما ينجم عنها من حكٍّ متكرر إلى حدوث التحزز أو الحزاز البسيط المزمن وربما الحكاك العقيدي.



(الشكل ٤) إكزيمة تأتبية موضعة في الحفرتين أمام المرفقين، لاحظ التحزز وخطوط الخدش

ولا بد هنا من التطرق للنخالية البيضاء التي هي مظهر مصغّر للأكزيمة التأتبية.

النخالية البيضاء: هي نمط أصغري من الأكزيمة التأتبية، أي إنها جلاد ذو درجة أكزيمية منخفضة. وهي شائعة نسبياً، كما أنها تؤدي إلى مشكلة تزويقية على درجة من الأهمية في الأفراد ذوي الجلد القاتم.

الوبائيات: أكثر ما تُرى النخالية البيضاء **pityriasis alba** في الأطفال والمراهقين، لكنها قد ترى نادراً في البالغين. وهي أكثر وضوحاً وأكثر شيوعاً في ذوي الجلد القاتم وهي أكثر الاضطرابات إحداثاً لنقص التصبغ لدى الأطفال. تتميز النخالية البيضاء بترافقها الأكزيمة التأتبية، إذ إن معدل انتشارها بين الناس عموماً نحو ١٪، في حين يقارب معدل الانتشار الـ ٣٢٪ في التأتبيين.

المظاهر السريرية: تتميز الحالة بظهور بقع صغيرة متعددة ناقصة التصبغ بقطر ٠,٥-٢سم، على الوجه وعلى نحو خاص على الخدين، وقد تتوضع الاندفاعات على الأطراف العلوية والكتفين. قد تبدأ الآفات بدور حمامي، غير أن هذا الدور لا يدوم طويلاً ويراجع المريض الطبيب بعد ظهور نقص التصبغ وتوسف نخالي الشكل. يشتد الاضطراب صيفاً (أكثر وضوحاً في الجلد السفعي «الاسمراري» tanned skin). وقد يدوم نقص التصبغ أشهراً أو سنوات ولكنه يتراجع في النهاية.

التشخيص التفريقي: لا بد من التفريق بين النخالية البيضاء وبين البهق الذي يتميز بغياب الميلانين الكامل وبنموذج توزع مختلف وبحواف شديدة الوضوح. كما يجب تمييزها من الوضح الصدفي psoriatic leukoderma الذي نادراً ما يتوضع على الوجه ويرافقه اندفاعات صدفية فاعلة في نواحٍ أخرى من الجسم. وكذلك يجب تمييزها من النخالية المبرقشة التي نادراً ما تصيب الوجه والتي يمكن تمييزها مجهرياً برؤية الخمائر والأشكال الخوطية hyphal forms في الكشاطات الجلدية المعالجة بهيدروكسيد البوتاسيوم.

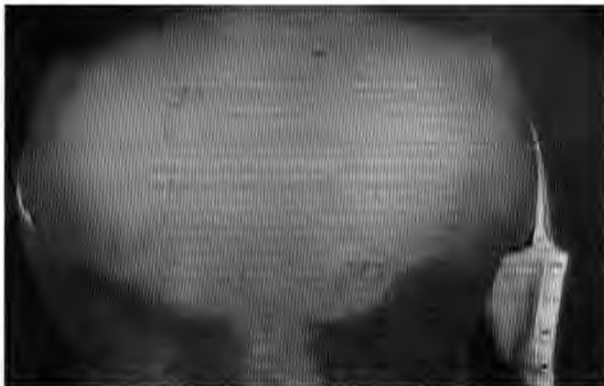
المعالجة: لا توجد معالجة فعالة، ويبدو أن الرهيمات الحاوية الستيروئيدات ليست أكثر فعالية من المطريات. وقد تؤدي المعالجة الضوئية إلى نتائج مخيبة للآمال.

٤- الأكزيمة التماسية والتهيجية:

من الطبيعي أن يتوضع هذا النوع من الأكزيمة في نواحي التماس على الرغم من أنه في الإصابة بنمط الأكزيمة الأرجية قد يمتد إلى ما بعد حدود التماس (الشكل ٥).

٥- الأكزيمة الثقالية (الانجذابية):

وتصيب القسم السفلي من الساقين، وقد يؤدي تطور الحالة إلى حدوث القرحات الثقالية.



الشكل (٥) إكزيمة تماسية أرجية، لاحظ الحواف الواضحة مع امتداد لحمامى خفيفة خارج حدود التماس



الشكل (٦) إكزيمة منعدمة الزهم على القسم السفلي من الساق

٦- الأكزيمة منعدمة الزهم asteatotic eczema:

تصيب الأكزيمة منعدمة الزهم كل نواحي الجسم لكنها أكثر توضعاً على الساقين (الشكل ٦). وهي تشيع لدى كبار السن ولاسيما الموجودون في دور رعاية المسنين لتبني أسلوب التدفئة المركزية في تلك المراكز عادة.

٧- الأكزيمة المثية:

قد تقتصر الأكزيمة المثية على إصابة الفروة مؤدية إلى حكة موضعة فيها. وقد تختلط الحالة بالتهاب الجريبات الشعرية وهي نفسها من الاضطرابات المحدثة للحكة.

٨- صدفية الثنيات:

تؤدي الصدفية الثنيوية حين توضعها في العجان والناحية المحيطة بالشرج والصفن إلى الحكة الموضعة الشديدة.

٩- الآفات الفطرية والجرثومية والخمائرية والطفيلية والفيروسية:

يمكن لهذه الإصابات (العداوى) أن تكون بمجموعها موضعة وعلى وجه الخصوص في الناحية التناسلية والناحية المحيطة بالشرج، كما أنها جميعها تؤدي إلى الحكة الموضعة (داء المشعرات المهبلية وداء الجيارديا اللمبلية وقمل العانة والتهاب المهبل والفرج بالعنقوديات...إلخ).

ومن الجدير بالذكر أن الحلأ (الهربس) النطاقي الذي يتميز بتوضعه القطاعي (الشكل ٧)، والذي كثيراً ما يُسبق بحس نخز أو حرق أو خدر أو حكة تسيطر فيه الحكة والألم بعد ظهور الطفح الجلدي.





الشكل (٧) الحلأ (الهربس) النطاقي، لاحظ الإصابة القطاعية

١٠- قد تتوضع **النخالية الوردية** غير النموذجية في الأربيتين مسببة حكة موضعة فيهما.

وهناك كثير من الجلادات التي قد تكون موضعة وتؤدي إلى الحكة في بعض الأحيان.

يتم تدبير الحكة في كل الأمراض المذكورة بمعالجة الحالات الأصلية المسببة لها.

التهاب الجلد التأتبي، والتهابات الجلد الأكزمائية

ليديا عوض

أولاً- التهاب الجلد التأتبي:

يعرف التهاب الجلد التأتبي **atopic dermatitis** (**AD**)أيضاً بالأكزيمة التأتبية، وهو التهاب جلد حاك بشدة ينجم عن تفاعل معقد بين الاستعداد الوراثي المؤدي إلى اضطراب في الوظيفة الحاجزية للجلد، وعيب defect في الجهاز المناعي مؤدياً إلى ازدياد الاستجابة المناعية للمؤرجات مثل الأطعمة والمواد المستنشقة والمستضدات الجرثومية. وقد تبدو في العائلات المصابة بالأكزيمة التأتبية حوادث ربو، ورشح تحسسي. ومع أن الاستعداد للإصابة بالتهاب الجلد التأتبي يورث ولكن الوراثة لا تتبع فيه نمط مندل. وقد ازداد حدوث مرض التأتب منذ سنة ١٩٦٠ وخاصة في المدن الصناعية مما يشير إلى شأن العوامل المحيطية البيئية في إظهار المرض.

تزداد شدة الإصابة بالتأتب عند الطفل إذا كان أحد الأبوين مصاباً؛ إذ يصاب أكثر من ثلث الأطفال بالتهاب الجلد التأتبي لأم تأتبية خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة في حين يصاب نصف الأطفال بأعراض أرجية بعمر السنتين وتزداد النسبة إلى ٧٩٪ إذا كان الأبوان مصابين.

التصنيف والمظاهر السريرية:

يمر التهاب الجلد التأتبي **بثلاث مراحل:**

- التهاب الجلد التأتبي **في الرضع:** يحدث من الشهر الثاني حتى عمر السنتين.
- التهاب الجلد التأتبي في **الأطفال:** يحدث من عمر السنتين إلى عشر سنوات.
- التهاب الجلد التأتبي في **الكهول.**

ولا يوجد مظهر واحد مميز لـ AD ولا تحريات مخبرية مشخصة له؛ لذا يعتمد التشخيص على مجموعة من الموجودات التشخيصية التي وصفت من قبل حنيفين ورجكا Hanifin & Rajka.

مظاهر التهاب الجلد التأتبي:

١- المظاهر الرئيسة: يتطلب تشخيص AD **أن يكون لدى المريض ثلاثة من المظاهر التالية:**

- الحكة.
- الشكل والتوزع الوصفي للآفات: تحزز السطوح الانعطافية، وإصابة السطوح الانبساطية والوجه عند الرضع والأطفال.
- التهاب جلد مزمن وناكس.
- قصة مرضية شخصية أو عائلية للإصابة بالتأتب (الربو، التهاب الأنف التحسسي، التهاب الجلد التأتبي).

٢- الموجودات الشائعة الأخرى: جفاف الجلد، وطيات دني - موركان Dennie - Morgan، والهالات السود حول العينين وشحوب الوجه والنخالية البيضاء القاصرة، والتقران الجرابي، والسماك الشائع وظهور خطوط ملحوظة في جلد الراحتين والأخمصين وكتوبية الجلد البيضاء، والتهاب الملتحمة، والقرنية المخروطية، والساد المحفظي الأمامي، وارتفاع الغلوبولين المناعي المصلي IgE، والارتكاس المباشر للاختبار الجلدي.

تناقص الوظيفة الحاجزية للجلد التأتبي decreased skin barrier function:

يرافق الـ AD نقص وظيفة الجلد الحاجزية التي تتجلى سريرياً بجفاف الجلد الذي ينال خاصة المناطق غير الالتهابية، كما يرافق هذا الجفاف تبدلات شكلية وفيزيائية وكيميائية حيوية. يتبدل التركيب الكيميائي لليبيدات البشروية عند التأتبيين كماً وكيفاً. كما أن نقص هذه الوظيفة يرجع إلى تراجع الغلاف التقرني (فيلاغرين filaggrin ولوريكرين loricrin)، ونقص مستوى السيراميدات، وزيادة مستوى الإنزيمات الحالة للبروتينين داخلية المنشأ وزيادة خسارة الماء عبر البشرة. يؤدي استعمال الصوابين والمنظفات الزائد إضافة إلى جفاف الجلد إلى ارتفاع pH الجلد ورفع فعالية البروتياز الداخلية المنشأ مؤدياً إلى نقص الوظيفة الحاجزية للجلد. كما قد تتخرب هذه الوظيفة بفعل التعرض للبروتياز خارجية المنشأ مثل غبار العتّ المنزلي والعنقوديات المذهبة. وتزداد هذه الحال سوءاً بسبب غياب بعض مثبطات البروتياز الداخلية في الجلد التأتبي. علماً أن هذه التبدلات البشروية تساعد على زيادة نفوذية المحسسات عبر الجلد وعلى سهولة الاستعمار الجرثومي.

التشريح المرضي لالتهاب الجلد التأتبي:

يبدي الجلد السليم سريرياً عند المصابين بالتهاب الجلد التأتبي فرط تنسّج بشروي ورشاحة خفيفة، وتتناثر الخلايا اللمفاوية التائية حول الأوعية.

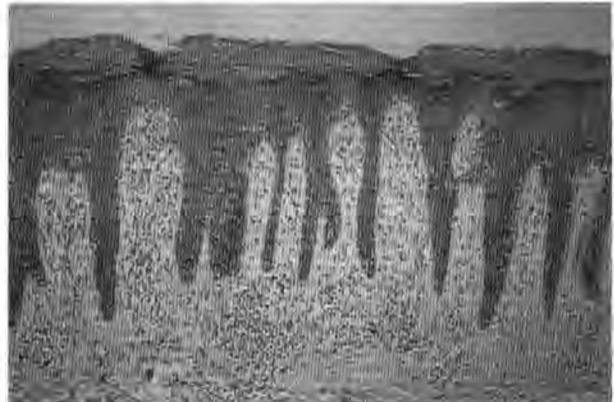
تتصف الآفات الأكزيمائية الحادة بوذمة شديدة بين الخلايا البشروية (تسفنج). وتبدي الخلايا المقدمة

للمستضد (خلايا لانغرهانس والبالعات الكبيرة) في الجلد المصاب، وبشكل أقل في الجلد السليم الجزيئات السطحية الرابطة للغلوبولين المناعي E (IgE). كما تشاهد في البشرة رشاحة متناثرة وخفيفة من الخلايا التائية. أما في الأدمة فتتدفق الخلايا التائية مع وجود بعض البالعات ووحيدات النوى أحياناً. تحتوي هذه الرشاحة اللمفاوية الخلايا التائية مفعلة الذاكرة الحاملة لـ CD3 وCD4 وCD5RO مشيرة إلى التعرض السابق للمستضد. ومن النادر وجود الحمضات في التهاب الجلد التأتبي الحاد، أما الخلايا البدينة فتكون موجودة بأعدادها الطبيعية وفي جميع مراحل إفراغ حبيباتها degranulation.

تتصف الآفات المزمنة المتحززة بفرط تنسج البشرة وتطاول الاستطالات البشروية، وفرط تقرن شديد وتسفنج ضئيل (الشكل ١)، إضافة إلى زيادة خلايا لانغرهانس الحاملة لـ IgE في البشرة، كما تسيطر البالعات الكبيرة في الرشاحة الخلوية الأدمية. يزداد عدد الخلايا البدينة ولكنها تكون محببة. تغيب العدلات في الآفات الجلدية حتى مع حدوث خمج ثانوي بالعنقوديات المذهبة. وتشاهد زيادة عدد الحمضات في الآفات المزمنة. تنحل هذه الخلايا مع تحرر حبيباتها البروتينية في الأدمة العليا للجلد المصاب. يعتقد أن الحمضات تسهم في الالتهاب التحسسي بإفرازها السيتوكينات والوسائط التي تزيد الالتهاب التحسسي وتحرض على أذية النسج في التهاب الجلد التأتبي خلال إنتاج وسائط الأكسجين الارتكاسي reactive oxygen intermediates وتحرر حبيبات بروتينية سامة.

الإمراض المناعي immunopathology:

يزداد حدوث التهاب الجلد التأتبي **لأسباب متعددة:** فإضافة إلى العامل الوراثي القوي يبدو أن للعوامل البيئية



الشكل (١)
التبدلات النسيجية للأشكال المزمنة من التهاب الجلد التاتبي

شأناً في حدوثه أيضاً. كما يبدو أن الآفات تحدث نتيجة ارتكاسات مناعية لمستضدات مختلفة. ومع أن العامل المناعي هو الأساسي والأهم في حدوث الأعراض والعلامات يبقى لاضطراب الوظيفة الحاجزية للجلد وللارتكاسات الوعائية والعصبية شأن مهم أيضاً.

يحدث التهاب الجلد التأتبي نتيجة تحرر بعض السيتوكينات والكيموكينات موضعياً؛ إذ يتحد السيتوكين المتحرر مثل عامل التنخر الورمي ألفا (TNF-α)، والأنترولكين١ (IL-1) من خلايا الجلد (الخلايا البشروية، الخلايا البدينة، الخلايا ذات التغصنات) ومستقبلات الخلايا البطانية للأوعية الدموية، منشطاً السبل التي تؤدي إلى تحريض جزيئات الالتصاق لتلك الخلايا؛ مما يؤدي إلى ارتباط الخلايا الالتهابية وتفعيلها والتصاقها بالخلايا البطانية ومن ثم خروجها إلى الجلد استجابة لمدروجات الانجذاب الكيميائي التي تشكلها الكيموكينات المنبثقة من أماكن الإصابة أو الخمج.

يرافق التهاب الجلد التأتبي الحاد إنتاج سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة نمط ٢ (Th2) بخاصة IL-4 وIL-13 -IL-5 - Il-10 التي تتواسط التحول النمطي للغلوبولين المناعي E (IgE) وتنظم ظهور جزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية. أما السيتوكين IL-5 فيتداخل في تطور الحمضات واستمرار حياتها ويغلب وجوده في التهاب الجلد التأتبي المزمن، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى IgE والحمضات في النسج والدم المحيطي. أما الأنترلوكين ١٠ فيثبط فرط الحساسية المتأخرة.

ذكر أن زيادة انتاج العامل المحرض لمستعمرة الخلايا الحبيبية البالعة granulocyte macrophage colony-stimulating factor في التهاب الجلد التأتبي يؤدي إلى تثبيط الموت الخلوي المبرمج لوحيدات النوى وبالتالي يؤدي إلى استمرار التهاب الجلد. كما يسهم في استمرارية التهاب الجلد إنتاج السيتوكينات IL-12 و IL-18 المشابهة لمنتج الخلايا التائية المساعدة النمط ١ (Th1-Like)، وعدد كبير من السيتوكينات التي تتداخل في إعادة القولبة تشمل الأنترلوكين ١١ (IL-11) وعامل النمو المحول 1β (Transforming growth factor-1β).

وتوجد أنواع أخرى من الخلايا لها شأن في التهاب الجلد التأتبي منها:

١- الخلايا المقدمة للمستضد antigen presenting cells:
يحتوي جلد المصاب بالالتهاب التأتبي نوعين من الخلايا

ذات التغصنات عالية الألفة الحاملة لمستقبلات الـ: IgE، هما خلايا لانغرهانس Langerhans cell (LC) والخلايا ذات التغصنات البشروية الالتهابية. لخلايا لانغرهانس الحاملة لـ IgE شأن أساسي في تقديم المؤرجات الجلدية إلى الخلايا التائية المساعدة (TH2) المنتجة للأنترلوكين (IL4). كما تستطيع خلايا لانغرهانس الحاملة لـ IgE في الآفات الجلدية أن تقدم المحسسات الاستنشاقية إلى الخلايا التائية في حين لا تستطيع خلايا لانغرهانس غير الحاملة لـ IgE أن تقوم بهذا الدور؛ لذا فإن هذه النتائج توحي أن وجود مستقبلات الـ IgE على LC يسهل عملية التقاط المؤرجات وإدخالها إلى داخل هذه الخلايا قبل معالجتها وتقديم المستضد إلى الخلايا التائية. كما تقوم خلايا لانغرهانس التي التقطت المحسس بتفعيل خلايا TH2 الذاكرة في الجلد التأتبي لكنها قد تهاجر إلى العقد اللمفية لتحرض الخلايا التائية الساذجة TC naïve مؤدية إلى زيادة عدد الخلايا التائية (TH2).

يحتوي الجلد المصاب بالالتهاب التأتبي عدداً قليلاً من الخلايا المصورية الشكل plasmacytoid التي تسهم في مناعة الجسم ضد الأخماج الفيروسية.

٢- الخلايا التائية T cells: للجلد الحاوي على الخلايا التائية الذاكرة شأن مهم في الآلية الإمراضية لالتهاب الجلد التأتبي، وخاصة في المرحلة الحادة من المرض.

بينت عدة دراسات وجود الخلايا التائية المساعدة ٢ المشابهة (TH2- like) في التهاب الجلد التأتبي الحاد التي تنتج السيتوكينات المسببة لالتهاب الجلد الأرجي. كما تحرض خلايا TH2 تفعيل الخلايا البشروية المبرمج وموتها.

أما في مرحلة الالتهاب المزمن فتحدث زيادة في الخلايا التائية المساعدة المشابهة ١ (TH1- like) التي تنتج الـ γ-IFN. وصف حديثاً نوع آخر من الخلايا التائية هي الخلايا التائية المنظمة (Treg) التي لها شأن مثبط مناعي وصيغ مختلفة من السيتوكينات. يمكن لخلايا (Treg) تثبيط الاستجابة لتشكيل TH1، وTH2. ومن المهم أن المستضدات الفوقية superantigens للجراثيم العنقودية تخرب وظيفة خلايا Treg الكابحة وبالتالي تزيد التهاب الجلد.

٣- الخلايا القرنية keratinocytes: للخلايا القرنية شأن مهم في زيادة الالتهاب في الجلد التأتبي. تفرز هذه الخلايا صيغة خاصة من السيتوكينات والكيموكينات بعد تعرضها لسيتوكينات قبل الالتهابية pro- inflammatory، تشمل مستويات عالية من الـRANTES (regulatedon activation normal T-cell expressed and secreted) بعد التحريض بالـ TNF-α والـ INF-γ. كما أنها منبع مهم للمفوبويتين اللحمي التيموسي thymic stromal lymphopoietin التي تحرض الخلايا ذات الغصينات على إفراز الـ IL-4 وIL-13 من الخلايا التائية الساذجة naïve.

تؤدي الخلايا القرنية دوراً رئيساً في الاستجابة المناعية الفطرية (الخلقية) innate من خلال وجود: مستقبلات خاصة (مستقبلات شبيهة بحاجز الرسوم toll - like receptors)، وإنتاج سيتوكينات قبل الالتهابية، وإنتاج ببتيدات مضادة للجراثيم وذلك استجابة لرض الأنسجة أو للغزو الجرثومي.

بينت عدة دراسات أن الخلايا القرنية في الجلد التأتبي تنتج كمية قليلة من الببتيدات المضادة للجراثيم وهذا ما يؤهبها للاستعمار الجرثومي والخمج بالعنقوديات المذهبة، والفيروسات والفطور. يكون هذا الخلل مكتسباً نتيجة تثبيط سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة ٢ TH2 ،IL-13) (IL-10، IL-4 لتشكيل الببتيدات المضادة للجراثيم المحرض بالإنترفيرون غاما IFN-γ.

الوراثة:

يورث الاستعداد للإصابة بالتهاب الجلد التأتبي، ولعدة مورثات شأن في إحداث المرض. وللمورثات المسؤولة عن عمل الجلد بصفته حاجزاً (مورثات التمايز البشروي، مورثات الاستجابة المناعية، ومورثات دفاع الثوي) شأن أساسي في حدوث AD.

وعلى الرغم من وجود العديد من المورثات التي لها شأن في الإصابة بالـ AD فإن الاهتمام يتركز على المورثات المسؤولة عن الوظيفة الحاجزية والتمايز البشروي للجلد وعلى مورثات الاستجابة المناعية ودفاعات الثوي.

إن الطفرات التي تؤدي إلى فقد وظيفة البروتينات البشروية المسؤولة عن الوظيفة الحاجزية للجلد مثل الفيلاغرين filaggrin هي عامل مؤهب أساسي للإصابة بالـ AD وبالسماك الشائع المرافق لـ AD.

أظهرت الدراسات أيضاً شأن مورثة أخرى spinks تظهر في الطبقة العليا للبشرة حيث تعمل منتجاتها على تثبيط نوعين من البروتياز المصلي لهما دور في التوسف والالتهاب هما:

stratum corneum tryptic enzyme (SCT) وstratum corneum chymotryptic (SCCT)، ويزداد وجود SCT enzyme في الـ AD مما يوحي أن حدوث عدم توازن بين البروتياز

ومثبطات البروتياز له شأن في إحداث التهاب الجلد التأتبي، مما يدل على أهمية وظيفة الجلد الحاجزية في إمراضية التهاب الجلد التأتبي؛ لأن ضعف هذه الوظيفة يسمح بزيادة ضياع الماء عبر البشرة وزيادة نفوذية الجلد للمؤرجات والمستضدات والمواد الكيميائية من المحيط الخارجي مؤدية إلى استجابة التهابية في الجلد.

ومن المهم معرفة أن طفرات الفيلاغرين هذه وطفرات أخرى تصيب الوظيفة الحاجزية للجلد قد تحدث عند أشخاص سليمين غير مصابين، وعند المصابين بالسماك الشائع الذين لا يشكون من الـ AD، وأن غالبية مرضى الـ AD الفاقدين لهذه الوظيفة الحاجزية يصابون بالتهاب الجلد مما يدل على أن لمنتجات جينات أخرى شأناً في إمراضية الـ AD.

دور الحكة في التهاب الجلد التأتبي:

تعد الحكة من الأعراض الرئيسة في التهاب الجلد التأتبي AD. وتتجلى بفرط ارتكاس الجلد وحكة شديدة بعد التعرض للمواد المؤرجة، وتغير الرطوبة، وفرط التعرق وتراكيز ضئيلة من المخرشات. من المهم السيطرة على الحكة لأن الرض الميكانيكي من خدش الجلد يمكن أن يحرض تحرر سيتوكينات ما قبل الالتهابية والكيموكينات مؤدياً إلى حلقة مفرغة من الخدش والحكة ما يؤدي إلى استمرار الاندفاعات الجلدية في AD.

ان استجابة الحكة للمعالجة بالستيروئيدات القشرية ومثبطات الكالسينورين calcineurine يوحي أن للخلايا الالتهابية شأناً مهماً في الحكة. ومن الجزيئات التي لها شأن في الحكة أيضاً السيتوكينات المشتقة من الخلايا التائية مثل IL-31، والببتيدات العصبية المحرضة بالشدة النفسية والبروتياز الفعال مثل البروتياز الذي يعمل على مستقبلات البروتياز المفعلة، والإيكوزانوئيد eicosanoids، والبروتينات المشتقة من الحمضات.

الموجودات السريرية:

يبدأ التهاب الجلد التأتبي على نحو وصفي في أثناء الطفولة الأولى. إذ يظهر المرض عند نحو ٥٠٪ من المرضى في السنة الأولى من الحياة، وعند ٣٠٪ بين السنة الأولى والخامسة. ويظهر لدى ٥٠-٨٠٪ منهم التهاب أنف تحسسي أو ربو.

١- الآفات الجلدية:

يختلف توزع الآفات الجلدية باختلاف عمر المريض وفعالية المرض.

أ- التهاب الجلد التأتبي في الرضّع: يظهر التهاب الجلد التأتبي عند الرضع في ٦٠٪ من الحالات في أثناء السنة الأولى، وتبدأ عادة بعد الشهر الثاني بحمامي وتوسف الخدين (**الشكل٢**). قد ينتشر الالتهاب إلى الفروة والرقبة والجبين والمعصمين والسطوح الانبساطية للأطراف، وتعف الآفات عادة عن منطقة الحفاض. قد تكون الآفات حمامية حويصلية نازة كما تظهر علامات ثانوية ناجمة عن الحكة والخمج الثانوي مثل: الجلبات والبثرات والتحزز. يختفي التهاب الجلد بعد السنتين من العمر. يتفاقم التهاب الجلد التأتبي غالباً بعد التلقيح والأخماج الفيروسية.



الشكل (٢) أكزيمة الرضع (التأتبية) في الوجه

يتراجع الالتهاب جزئياً في فصل الصيف ويعاود في فصل الشتاء، وقد ينجم ذلك عن الفعل المعالج للأشعة فوق البنفسجية (UVB) والرطوبة. يتفاقم الالتهاب في فصل الشتاء بسبب الألبسة الصوفية وجفاف الجو. وشأن الأطعمة في التهاب الجلد التأتبي عند الأطفال والرضع موضع للجدل، يذكر منها الحليب والبيض والفول السوداني والجوز والبندق والسمك والصويا.

ب- التهاب الجلد التأتبي في الأطفال: يظهر التهاب الجلد التأتبي المزمن مع تحزز عند الأطفال الأكبر سناً وحين إزمان الالتهاب، تتوضع الآفات في السطوح الانعطافية



الشكل (٣) التهاب جلد تأتبي متحزز في الحفرتين المبضيتين

للأطراف (الشكل ٣). وتتراجع مع تقدم العمر.

ج- التهاب الجلد التأتبي في الكهول: يبقى الجلد مؤهباً عند البالغين للحكة والالتهاب حين تعرضه للمخرشات الخارجية. قد تكون أكزيمة اليدين أول تظاهرات التهاب الجلد التأتبي في الكهول.

من العلامات الجلدية الواسمة ظهور طية عرضية متسمكة تحت حافة الجفن السفلي معروفة بطية دني-موركان (الشكل ٤)، ولكن قد تشاهد هذه الطية مع أي التهاب جلد مزمن يصيب الأجفان. ومن الشائع مشاهدة زيادة الطيات الجلدية والهالات السود في الأجفان عند التأتبيين.

يكون الجلد غير المصاب عند التأتبيين جافاً وحمامياً قليلاً. وتزداد خسارة الماء عبر البشرة بسبب اضطراب الطبقة المتقرنة، كما تكون عتبة التخريش منخفضة.

تشكل **النخالية القاصرة** (البيضاء) أحد أشكال التهاب الجلد تحت السريري وذات منشأ تأتبي غالباً.

ومن الشائع ترافق التهاب الجلد التأتبي والتقران الجرابي



الشكل (٤) طيات واضحة في الجفنين السفليين لدى طفل مصاب بالتهاب الجلد التأتبي

للعضدين والساقين والخدين والأليتين، وهو لا يستجيب غالباً للمعالجة.

وتشاهد عند التأتبيين أحياناً علامة هيرتوف **sign of Hertoghe** وهي خفة الأشعار في النهاية الوحشية للحاجبين. كما تشاهد الرقبة المتسخة "dirty neck" الناجمة عن فرط التقرن مع فرط التصبغ.

٢- السمات الوعائية:

يبدي التأتبيون شحوباً حول الفم وحول الأنف وحول الحجاج، وتظهر كتوبية الجلد البيضاء (الشكل ٥) في مكان الرض بآلة غير حادة وذلك بإحداث خط أبيض عوضاً من ظهور الانتبار والوهيج الأحمر. والحقن بالهيستامين داخل الأدمة لا يعطي الانتبار والوهيج الأحمر، يكون لدى التأتبيين استعداد للإصابة بالشرى وبشرى التماس أيضاً.



الشكل (٥) كتوبية الجلد البيضاء في التهاب الجلد التأتبي

٣- الشذوذات العينية:

يحدث لدى ١٠٪ من التأتبيين ساد تحت المحفظة أمامي أو خلفي. ولايمكن تمييز الساد تحت المحفظة الخلفي من الساد الناجم عن الستيروئيدات. ومن النادر حدوث القرنية المخروطية إذ تحدث عند ١٪ من التأتبيين فقط.

التحريات المخبرية:

ليس من الضروري إجراء فحوص مخبرية في تقييم الحالات غير المختلطة من الـ AD ومعالجتها. يكون IgE المصل مرتفعاً في ٧٠-٨٠٪ من المرضى. ويرافق ارتفاع IgE تحسس للمؤرجات المستنشقة والمؤرجات الطعامية. وتكون لدى ٢٠-٣٠٪ من نسبة IgE المصل طبيعية الـ AD، كما لا يبدي هذا النوع من التهاب الجلد التأتبي تحسساً للمؤرجات المستنشقة أو الأطعمة. ولكن قد يكون لدى بعضهم تحسس لـ IgE ضد المستضدات الجرثومية مثل العنقوديات المذهبة والمبيضات البيض والمالاسيزيا سيمبوديالس malassezia sympodialis.

التشخيص:

من المظاهر الرئيسة المهمة في التشخيص الحكة والتهاب الجلد الأكزيمائي المزمن والمتكرر بمظهره الوصفي وتوزعه النموذجي. إضافة إلى شمول المظاهر الأخرى للأرج الخارجي المنشأ أو ارتفاع IgE المصل التي لا تكون مرتفعة دوماً.

التشخيص التفريقي لالتهاب الجلد التأتبي:

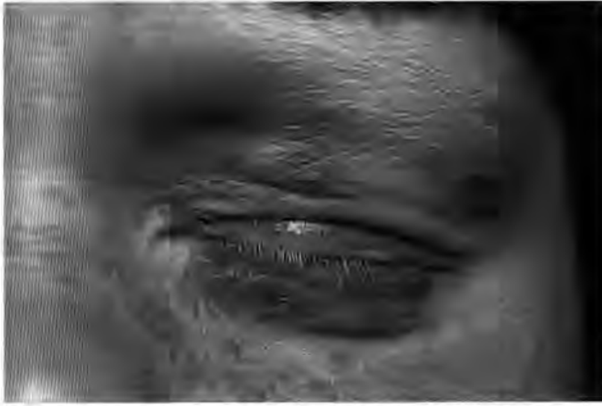
ليس من الصعب تشخيص التهاب الجلد التأتبي بسبب تناظره وانتقائه للوجه والرقبة، والسطوح الانعطافية للمرفقين والمثبضين. تشمل الأمراض الجلدية التي تشبه التهاب الجلد التأتبي التهاب الجلد المثي (خاصة لدى الأطفال)، والتهاب الجلد التماسي الأرجي أو التخريشي، والتهاب الجلد المدثر والجرب والصداف (وخاصة الراحي الأخمصي). قد تبدي بعض متلازمات نقص المناعة التهاب جلد شبيهاً بالتهاب الجلد التأتبي. كما يجب التفريق بينه وبين الأمراض الجلدية الالتهابية الأخرى مثل عوز المناعة والخباثات الجلدية والأدواء الوراثية والأمراض الخمجية والطفيلية التي تشارك بالأعراض والعلامات التهاب الجلد التأتبي. وحين يشاهد طفل ناقص النمو في السنة الأولى من العمر مع إسهال، وطفح حمامي وسفي معمم وخمج جلدي أو جهازي يجب تقييم الحالة بالبحث عن متلازمة عوز المناعة، كما أن متلازمة فيسكوت - ألدريش (داء يورث كصفة مقهورة مرتبطة بالجنس -X) تتصف بموجودات جلدية لا تفرق عن التهاب الجلد التأتبي.

وإن حدوث التهاب جلد أكزيمائي عند الكهل مع عدم وجود قصة مرضية للأكزيمة من الطفولة، وأرج تنفسي، أو قصة عائلية تأتبية، تشير إصابته إلى التهاب جلد أرجي تماسي.

كما يجب نفي اللمفوما الجلدية التائية عند أي مريض كهل مصاب بالتهاب جلد مزمن لا يستجيب للمعالجة الموضعية بالستيروئيدات القشرية، وتمييز التهاب الجلد التأتبي من الصداف، والسماك والأكزيمة المثية.

المضاعفات:

١- **الاضطرابات العينية:** قد تؤدي المضاعفات العينية المرافقة لالتهاب الجلد التأتبي الشديد إلى مراضة مهمة. من الشائع ترافق التهاب جلد الأجفان (الشكل ٦) والتهاب الملتحمة المزمن والتهاب القرنية على نحو شائع الـ AD، وقد يؤدي إلى نقص الرؤية بسبب تندب القرنية. وقد يرافق الـ AD الرمد الربيعي والقرنية المخروطية وأحياناً الساد الذي يعزى إلى المعالجة المديدة بالستيروئيدات القشرية الموضعية أو العامة.



الشكل (٦) التهاب الأجفان وتسمكها مع فقدان أجزاء من الحاجب والأهداب بسبب الحكة الشديدة في الـ AD

٢- **الخمج:** تحتوي أكثر من ٩٠٪ من الآفات الأكزيمائية المزمنة على العنقوديات المذهبة، وبأعداد كبيرة غالباً. كما يكون الجلد السليم ظاهرياً مستعمراً بهذه الجراثيم؛ لذا تفيد الصادات في معالجة هجمة التهاب الجلد التأتبي. كما قد تشارك الجراثيم العقدية في الأخماج الشديدة.

قد يختلط الـ AD بخمج جلدي حموي ناكس يظهر وجود خلل موضعي بوظيفة الخلايا التائية. أهم هذه الأخماج الحموية الحلأ البسيط الذي قد يصيب جميع المرضى في جميع الأعمار مما يؤدي إلى حدوث طفح حماقي الشكل أو أكزيمة حلئية (الطفح الحماقي الشكل لكابوزي) حيث تظهر اندفاعات حويصلية بثرية متعددة حاكة متناثرة بعد فترة حضانة من ٥-١٢ يوماً. تكون الاندفاعات الحويصلية مسرّة وتميل للتجمع وغالباً ماتصبح نزفية وتتشكل عليها الجلبات. يحدث تسحج مؤلم بشدة، قد تتجمع هذه الآفات على مناطق واسعة معراة ونازفة قد تمتد لتشمل الجسم بأكمله لذا يمنع التطعيم ضد الجدري أو التعرض لأشخاص ملقحين حديثاً. تكون الإصابة بالخمج الفطري السطحي أكثر شيوعاً عند الأشخاص التأتبيين وقد يؤدي إلى تفاقم الـ AD. وتحدث زيادة الأضداد IgE ضد الملاسيزية في التهاب جلد الرأس والرقبة التأتبي في حين لا تحدث هذه الزيادة عند المصابين بالربو.

ونادراً ما يحدث خمج عميق بالعنقوديات المذهبة مما يدل على وجود متلازمة نقص مناعة مثل متلازمة فرط IgE.

٣- **التهاب جلد اليدين:** يحدث غالباً عند التأتبيين التهاب جلد اليدين التخريشي اللانوعي الذي يتفاقم مع بلل اليدين وغسلهما على نحو متكرر بمواد منظفة ومطهرة قاسية.

٤- **التهاب الجلد التقشري:** قد يبدي المرضى التأتبيون

المصابون بالتهاب الجلد التأتبي المنتشر التهاب جلد تقشري يشاهد فيه حمامى منتشرة مع وسوف ونز وجُلب وانسمام مجموعي، وضخامة العقد اللمفاوية وترفع حروري، ورغم ندرة حدوث هذه المضاعفة فإنها تُعد مهددة للحياة.

يحدث هذا الالتهاب عادة بسبب خمج شديد تحدثه العنقوديات المذهبة المفرزة للسموم، أو الخمج بفيروس العقبولة البسيطة، أو استمرار تخريش الجلد أو المعالجة غير المناسبة أي إيقاف المعالجة بالستيروئيدات القشرية الجهازية في حالات التهاب الجلد التأتبي الشديد التي قد تكون من العوامل المسببة لاحمرار الجلد التقشري.

الإنذار (المآل) والسير السريري:

من الصعب التنبؤ بسير التهاب الجلد التأتبي عند أي مريض، وعموماً يميل المرض إلى الاستمرارية والشدة عند الأطفال الصغار. كما تظهر فترات الهدأة على نحو متكرر.

ذكر حدوث تراجع تلقائي للـ AD عند ٤٠-٦٠٪ من المرضى بعد عمر ٥ سنوات، كما قد تحدث رجعة للـ AD في عمر الكهولة عند ٥٠٪ من المرضى المعالجين في سن المراهقة لالتهاب جلد خفيف.

من المهم الانتباه له من الناحية المهنية أن الأشخاص الكهول الذين عانوا في طفولتهم من التهاب الجلد التأتبي وهم في هدأة المرض قد يصابون بالتهاب جلد اليدين وخاصة إذا تطلب عملهم اليومي غسيل اليدين المتكرر.

وتشير العوامل التالية في الـ AD إلى إنذار سيئ: الانتشار الواسع لالتهاب الجلد التأتبي في الطفولة، اشتراكه والتهاب الأنف الأرجي والربو، وقصة عائلية لالتهاب جلد تأتبي عند الأهل أو الإخوة، وحدوث المرض باكراً في الطفولة الأولى ومستوى IgE عالياً جداً في المصل.

المعالجة:

معالجة الـ AD متعددة الاتجاهات، ولضمان نجاحها يجب أن تتوجه أولاً إلى ترطيب الجلد، والمعالجة الدوائية، ومعرفة العوامل المحرضة وإزالتها مثل المخرشات والمؤرجات والعوامل الخمجية والعوامل النفسية. لذا يجب أن يوضع مخطط معالجة لكل مريض على حدة اعتماداً على حدة الاندفاعات والعوامل المثيرة التي تكون خاصة بكل مريض. كما يجب اللجوء إلى المعالجات المتناوبة بين مضادات الالتهاب والعوامل المعدلة للمناعة عند المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجات التقليدية.

١- المعالجات الموضعية:

أ- ترطيب الجلد: تكون وظيفة الجلد الحاجزية ناقصة في المصابين بالتأتب إضافة إلى جفاف الجلد مما يؤدي إلى حدوث تشققات جلدية تشكل باباً لدخول العوامل المرضة والمخرشة والمؤرجات، وتتفاقم الحالة المرضية في الشتاء الجاف وفي أجواء بعض الأعمال.

يفيد نقع الجسم في حمام ماء فاتر مدة عشرين دقيقة على الأقل يتبعه تطبيق مراهم كتيمة مطرية للحفاظ على رطوبة الجلد في تهدئة الأعراض عند كثير من المرضى، وتقوي وظيفة الجلد الحاجزية، وقد تنقص من الحاجة إلى الستيروئيدات الموضعية. تكون المرطبات بشكل دهون (لوسيون) أو رهيم (كريم) أو مرهم. لكن بعض الكريمات قد تكون مخرشة بسبب احتوائها على المواد الحافظة والحالة والعطور. قد يكون "اللوسيون" الحاوي على الماء مجففاً بسبب عمل التبخر. يمكن الحصول على المراهم المحبة للماء وبدرجات مختلفة اللزوجة بحسب حاجة المريض. وربما لا يتحمل بعض المرضى المراهم الكتيمة لأنها تتعارض مع وظيفة قنوات الغدد العرقية وقد تؤدي لالتهاب الأجربة الشعرية.

وتحسن المعالجات الموضعية لإعاضة المواد الدسمة البشروية رطوبة الجلد وتنقص من اضطراب وظيفة الجلد الحاجزية.

يعزز الترطيب بالحمامات أو الضمادات الرطبة نفوذية الستيروئيدات القشرية الموضعية عبر البشرة. كما تفيد الضمادات بوصفها حاجزاً فعالاً ضد الحكة والتسحيج، وقد تؤدي إلى شفاء الآفات المتسحجة بسرعة إذا ما تبعها تطبيق مطريات موضعية، لكن كثرة استعمال الضمادات الرطبة قد يؤدي إلى تعطين الجلد وحدوث خمج ثانوي.

ب- المعالجة الموضعية بالستيروئيدات القشرية: تعد الستيروئيدات القشرية الموضعية حجر الأساس في المعالجة المضادة للالتهاب في الآفات الجلدية الأكزيمائية. وبسبب احتمال حدوث الاختلاطات الجانبية يلجأ أكثر الأطباء إلى استعمالها للسيطرة على المرحلة الحادة المتفاقمة من الـ AD فحسب.

يجب تجنب استعمال الستيروئيدات المفلورة على الوجه والمناطق التناسلية والثنيات واستعمال المستحضرات الستيروئيدية المنخفضة الفعالية في هذه المناطق. كما يجب أن يطبق المريض الستيروئيدات الموضعية على الآفات الجلدية والمطريات على مناطق الجلد غير المصابة. وتحتوي المستحضرات الهلامية الستيروئيدية على البروبيلين غليكول كأساس؛ لذا قد تكون مخرشة للجلد وتؤدي إلى حدوث

التجفاف الجلدي مما يوجب تحديد استعمالها على الفروة ومنطقة الذقن فقط.

ومن المحتمل تثبيط المحور المهادي - النخامي الكظري بعد تطبيق الستيروئيدات الموضعية القوية للرضع والأطفال. إلا أن استعمال كريم الفلوتيكازون بروبيونات Fluticasone propionate ٠,٠٥٪ المتوسط الفعالية آمن وفعال حتى إذا طبق على الوجه وعلى مناطق حساسة لمدة شهر ويمكن استعماله للرضع ابتداءً من عمر ثلاثة أشهر. أما "اللوسيون" فلا يستعمل إلا بعد عمر ١٢ شهراً أو أكثر. ويستعمل الموميتازون بشكل كريم أو مرهم عند الأطفال بعمر سنتين وأكبر.

وحين تتم السيطرة على الـ AD بالتطبيق الموضعي مرة واحدة يومياً يفضل الاستمرار بتطبيق الفلوتيكازون مرتين أسبوعياً معالجة داعمة لمدة طويلة.

جـ- مثبطات الكالسينورين الموضعية topical calcineurin inhibition: التاكروليموس tacrolimus والـ بيميكروليموس pimecrolimus الموضعية هي من معدلات المناعة غير الستيروئيدية. ويستعمل مرهم الـ tacrolimus ٠,٠٣٪ على نحو متقطع لمعالجة التهاب الجلد التأتبي المتوسط الشدة إلى الشديد عند الأطفال بعمر سنتين وأكبر. أما عند الكهول فيستعمل مرهم tacrolimus بعيار ٠,١٪. في حين أُقر استعمال كريم الـ pimecrolimus ١٪ لمعالجة الأطفال بعمر سنتين أو أكثر المصابين بالشكل الخفيف إلى المتوسط من AD. والمعالجة بهذه الأدوية فعالة وجيدة التحمل ولا تؤدي إلى مضاعفات بعد استعمالها مدة ٤ سنوات (لمرهم التاكروليموس) وسنتين (لكريم البيميكروليموس). وأكثر ما يشاهد بعد تطبيق المواد موضعياً حدوث حس حرق خفيف وعابر بالجلد؛ لذا يسمح باستعمالها على الوجه ومنطقة الثنيات.

٢- معرفة العوامل المثيرة وإزالتها:

أ- الاعتبارات العامة: المرضى المصابون بالـ AD أكثر حساسية للمخرشات من الأشخاص العاديين لذا يجب تحديد العوامل المفاقمة للمرض التي تثير حلقة الحكة - الخدش (الهرش) itch- scratch cycle. تشمل هذه العوامل الصوابين أو المنظفات، والتماس مع المواد الكيميائية، والتدخين، والثياب الخشنة، والتعرض لدرجات حرارة عالية الرطوبة. لهذا يجب أن تكون الصوابين معتدلة وليس لها قدرة على إزالة الدهون من الجلد. كما يجب غسل الثياب الجديدة قبل ارتدائها لتخليصها من الفورمألدهايد والمواد الكيميائية الأخرى المضافة. ولأن بقايا المنظفات المستعملة في غسل الثياب مخرشة يجب استعمال المنظفات السائلة أكثر من المسحوق، كما يحسن أن تزاد دورة أخرى من فض الغسيل لإزالة المواد المنظفة.

وفضلاً عن هذا يجب تجنب الحرارة والرطوبة المفرطتين والتعرق الزائد. يجب ترك الأطفال يشاركون في النشاط العام فالرياضة مثل السباحة قد تكون أكثر تحملاً من الرياضات التي تسبب التعرق، ولكن يجب غسل الكلور مباشرة بعد السباحة وترطيب الجلد، ومع أن الأشعة فوق البنفسجية تفيد الأشخاص المصابين بالـ AD يفضل استعمال الواقيات الشمسية وهي ضرورية لتجنب حدوث الحروق.

ب- المحسسات النوعية: تبين أن الأطعمة والمحسسات الهوائية مثل غبار العث والعفن، وغبار الطلع تفاقم التهاب الجلد التأتبي، ويمكن معرفة المحسسات المكنة بأخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء اختبارات الوخز أو IgE المصل. علماً أن وجود IgE المصل ضمن الحدود الطبيعية لا ينفي احتمال وجود IgE النوعي للمادة المحسسة. كما يجب تجنب التعرض لغبار العث الموجود في الفراش باستعمال الشراشف الخاصة التي تمنع وجود العث بالفراش وغسلها أسبوعياً، وإزالة السجاد من غرف النوم، وإنقاص شدة الرطوبة باستعمال المكيفات.

جـ- الشدة النفسية: الشدة النفسية لا تسبب الـ AD ولكنها تفاقمه. إذ تزداد الحكة والهرش بعد التعرض للشدة النفسية، كما أن الاستجابة للمعالجة تصبح ضعيفة.

د- العوامل الخمجية: تفيد الصادات المضادة للعنقوديات في معالجة المرضى المصابين بهذه الجراثيم مثل السيفالوسبورينات والبنيسيلينات المقاومة للبينسيلّيناز (دي كلوكساسلين، أوكساسلين، أو كلوكساسلين) التي تفيد في العنقوديات المذهبة غير مقاومة للبنسيلين. إن الزمر المقاومة للأريترومايسين كثيرة .

الماكروليدات الجديدة: تفيد المعالجة بالـ mupirocin الموضعي في الآفات المتقوبئة. وفي الحالات الشديدة يجب أخذ هذا الشكل من الدواء داخلياً.

قد يحرض الحلأ (للهربس) البسيط حدوث التهاب جلد تأتبي ناكس، وقد يشخص كالتهاب بالعنقوديات؛ لذا يجب البحث عن الحلأ البسيط في حال وجود تسحجات مخترمة punched- out لحويصلات وآفات جسمية لا تستجيب للمعالجة بالصادات الفموية.

هـ- الحكة: يجب أن توجه معالجة الحكة في الـ AD أولاً

نحو الأسباب الحقيقية لها: لذا فإن تخفيف الالتهاب وجفاف الجلد باستعمال الستيروئيدات القشرية الموضعية وترطيب الجلد غالباً ما يزيل الحكة.

تعمل مضادات الهيستامين على تثبيط مستقبلات H1 وتفيد لذلك في الحكة الناجمة عن تحرر الهيستامين.

٣- المستحضرات الحاوية على القطران:

قد يكون لهذه المستحضرات تأثير مضاد للحكة والالتهاب على الجلد ولكن دون تأثير الستيروئيدات الموضعية. تفيد هذه المركبات في إنقاص قوة الستيروئيدات الموضعية اللازمة في المعالجة المزمنة الداعمة لـ AD، كما يفيد الشامبو الحاوي على القطران في التهاب جلد الفروة إذ ينقص من كثافة الستيروئيدات المطبقة على الفروة وفعاليتها.

٤- المعالجة الضوئية:

يفيد التعرض لأشعة الشمس الطبيعية في التهاب الجلد التأتبي، ولكن التعرض في الحر أو الرطوبة الشديدة قد يثير التعرق والحكة ويؤدي إلى أذية المريض. وقد تساعد المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية على علاج الـ AD. وأثبتت التحريات عن الآليات المناعية الضوئية المسؤولة عن نجاح العلاج بالـ UV ذلك أن خلايا لانغرهانس البشروية والحمضات قد تكونان الخلية الهدف للمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية UVA مع بسورالين أو من دونه، في حين أن الأشعة فوق البنفسجية ب UVB تسبب تأثيراً مناعياً مثبطاً بحصرها لوظيفة خلايا لانغرهانس المقدمة للمستضد وتؤدي إلى اضطراب وظيفة إنتاج السيتوكينات من الخلايا القرنية. تستطب المعالجة الكيميائية الضوئية مع البسورالين (الـ PUVA) للمرضى المصابين بالتهاب جلد تأتبي شديد ومنتشر.

٥- المعالجة المجموعية:

أ- الستيروئيدات القشرية المجموعية: من النادر اللجوء إلى المعالجة المجموعية بالستيروئيدات القشرية في معالجة التهاب الجلد التأتبي المزمن. ولكن قد يلجأ إليها لمعالجة هجمة حادة من الـ AD ولفترة قصيرة وبدء العناية بالجلد في أثناء الإيقاف التدريجي للستيروئيد.

ب- السيكلوسبورين: يفيد في معالجة التهاب الجلد التأتبي الشديد ولكن من النادر بقاء الاستجابة بعد إيقاف الدواء. وهو دواء مثبط للمناعة قوي الفعالية يعمل على الخلايا التائية بتثبيطه إنتاج السيتوكينات. ومن التأثيرات الجانبية له ارتفاع كرياتين المصل والقصور الكلوي وارتفاع الضغط الشرياني.

جـ- مضادات الاستقلاب: تفيد مثبطات المناعة ومضادات الانقسام مثل الازاتيوبرين azathioprine (Imuran) والميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil والميثوتريكسات methotrexate في معالجة الأكزيمة المعندة على المعالجات الأخرى. أما معدلات المناعة مثل الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) والإنترفيرون IFN، والثيموبانتين thymopentin فأبدت بعض الفعالية في معالجة AD ولكن من النادر استعمالها.

ثانياً- أمراض الجلد الأكزمائية:

تعد أمراض الجلد الأكزمائية **eczematous dermatoses** من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً ومشاهدة في العيادات الشاملة، ومن الملاحظ ازديادها وانتشارها مع تزايد المؤرجات والمخرشات الحديثة التي يتعرض لها الجلد في الأعمال المنزلية ومختلف الأعمال والصناعات المهنية.

وقد شاع في المؤلفات الجلدية مصطلح **"الأكزيمة eczema"** ويُعد مرادفاً لالتهاب الجلد dermatitis على نحو عام، **إلا أن** الأكزيمة بأشكالها تعد غير معدية ولا تنجم عن الأخماج وإنما قد تشاركها الأخماج ثانوياً وتزيد في تفاعلاتها ومظاهرها السريرية.

تأخذ المظاهر السريرية لآفات الجلد الأكزيمائية أشكالاً عديدة، صنفت تحت أسماء مختلفة، **وفيما يلي شرح للشائع من هذه الأمراض:**

١- التهاب الجلد بالتماس:

هو تفاعل التهابي ينجم عن تماس بعض المواد بالجلد، وهناك نموذجان من التهاب الجلد التماسي هما: التهاب الجلد التماسي التخريشي والتهاب الجلد التماسي الأرجي.

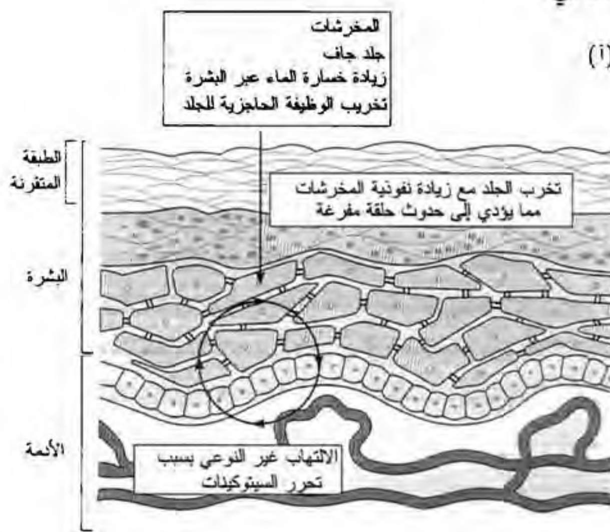
أ- التهاب الجلد التماسي التخريشي irritant contact dermatitis:

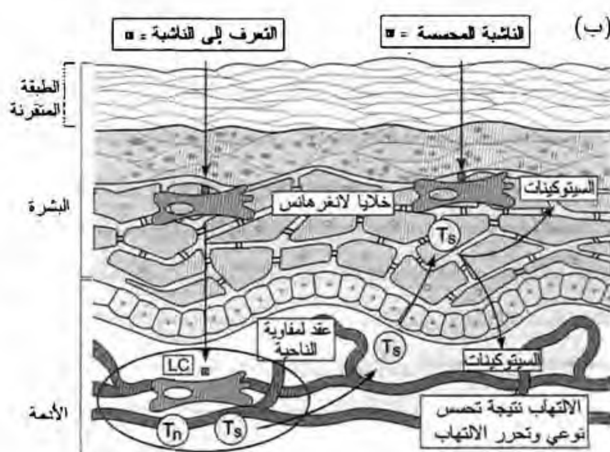
يقدر بـ(٨٠٪) من التهاب الجلد التماسي. وهناك عدة مواد تهيج الجلد وينجم عنها تفاعل التهابي لا أرجي، وقد يحدث هذا النموذج من التهابات الجلد عند أي شخص تعرض لتركيز عالٍ وكافٍ من المخرش، ولا يستلزم تعرضاً سابقاً له، ويبدو تأثيره على الأكثر خلال دقائق أو ساعات قليلة. ويتجلى بحمامى ووذمة خفيفة وتوسف. وتتبع شدة الالتهاب حالة الجلد قبل تعرضه لهذه المواد المخرشة، فمثلاً يكون الجلد أكثر تأثراً في مناطق الثنيات حيث تكون رطوبة الجلد زائدة، كذلك بعد تعرض الجلد للحرارة والماء والبرد والضغط أو الاحتكاك كما أن الجلد الثخين أقل ارتكاساً من الجلد الرقيق.

يشكو المريض من ألم وإحساس بالحرق وهو ما يميزه من التهاب الجلد التماسي الأرجي الذي يشكو فيه المريض من حس حكّة.

قد يؤدي التعرض المتكرر لبعض المواد المخرشة إلى تأثير مقسٍ hardening effect فيصبح الجلد أكثر مقاومة للتأثير المهيج لهذه المواد.

الإمراض: ينجم التهاب الجلد التماسي التخريشي عن أربعة تبدلات فيزيولوجية مرضية رئيسة كما في المخطط التالي:





(مخطط) آلية التهاب الجلد التماسي التخريشي والأرجي
أ- التهاب جلد تماسي تخريشي (ICD): الحدث الأولي هو اعتلال بالوظيفة الحاجزية للجلد خاصة في الطبقة المتقرنة، يؤدي إلى زيادة نفوذية المخرشات التي تؤدي إلى أذية الجلد مع زيادة خسارة الماء عبر البشرة. يؤدي هذا الالتهاب الناجم عن تحرر السيتوكينات إلى سهولة نفوذ المخرشات الذي يؤدي بالتالي إلى ظهور حلقة مفرغة.
ب- التهاب الجلد التماسي الأرجي (ACD): الحدث الأولي هو تحسس نوعي ناشب ذو وزن جزيئي منخفض. يحدث التحسس في العقد اللمفية الناحية، وإذا تعرض المريض مرة أخرى للناشبة نفسها تنجذب الخلايا التائية المتحسسة وتفرز السيتوكينات مما يسبب استجابة التهابية.

- إزالة الليبيدات (الشحميات lipids) السطحية والمواد الحاملة للماء مما يؤدي إلى تخرب وظيفة الجلد الوقائية (بوصفها حاجزاً barrier function).
- تخرّب غشاء الخلايا القرنية.
- تخرّب طبقة القرنين (الكراتين).
- فعل خلوي سمّي مباشر يؤدي إلى تفاعل عدد من الخلايا التقرنية البشروية والخلايا المولّدة لليف والخلايا الأندوتيليالية والكريات البيض المختلفة الواقعة تحت سيطرة شبكة من السيتوكينات والوسائط الليبيدية. علماً بأن للخلايا التقرنية شأناً مهماً في بدء الارتكاس الالتهابي الجلدي واستمراره بتحرير السيتوكينات والاستجابة لها، وإن هذه الآلية لا تحتاج إلى تحسيس سابق.

كما يمكن لعدد من المحرضات المحيطية (مثل الأشعة فوق البنفسجية، المواد الكيميائية) أن تحث الخلايا التقرنية البشروية لتحرير سيتوكينات التهابية (الأنترلوكين١)، والعامل المنخر للورم أ، وسيتوكينات الانجذاب الكيميائي (الأنترلوكين٨، أنترلوكين ١٠)، والسيتوكينات المحرضة للنمو (الأنترلوكين ٦، أنترلوكين ٧، وانترلوكين ١٥)، والعامل المحرّض لزمر الخلايا الحبيبية البالعة، وعامل النمو المحوّل أ وسيتوكينات المنظمة للمناعة الخلطية والخلوية (الأنترلوكين ١٠، أنترلوكين ١٢، أنترلوكين ١٨). إن الجزيئة اللاصقة لما بين الخلايا تحض على ارتشاح البشرة بالكريات البيض في الارتكاسات الالتهابية الجلدية وفي التهاب الجلد التماسي التخريشي.

يزداد عدد الخلايا التقرنية خلال ٤٨-٩٦ ساعة بعد التعرض للمادة المخرشة، ويبقى الاستعداد للارتكاس التخريشي لتماس مادة ما - في منطقة من الجلد قد تعرف إليها سابقاً - موجوداً حتى بعد الأسبوع العاشر من التماس الأول.

وتحدث المخرشات جميعها مهما كان نوعها ارتشاحاً خلوياً في الأدمة تناسب شدته شدة الالتهاب. أما في البشرة فيوجد اختلاف ملحوظ في الارتشاح الخلوي بحسب اختلاف المادة.

الأسباب: التهاب الجلد التماسي التخريشي مرض متعدد الأسباب، ولعدة **عوامل داخلية وخارجية** شأن في إحداثه:

(١)- العوامل الداخلية: من العوامل الداخلية المؤثرة في الجلد:

- **التهاب الجلد التأتبي:** يكون الأشخاص المصابون بالتأتب أكثر عرضة للإصابة بالتهاب الجلد التماسي التخريشي، إذ تكون عتبة التهيج لديهم منخفضة كما أن

زمن الترمم لديهم طويل.

- نفوذية الجلد.
- الاستعداد الشخصي الوراثي.
- غياب القساوة.
- فرط حساسية الجلد الأولية أو الثانوية.

التهاب الجلد التماسي التخريشي أكثر شيوعاً عند النساء عما في الرجال، والسبب ناجم عن العوامل المحيطة بهنّ وليس عن العوامل الوراثية، إذ تصاب النساء مرتين أكثر بالتهاب جلد اليدين التماسي التخريشي بسبب عملهن في المنزل في التنظيف والاهتمام بالأطفال وإعداد الطعام وتصفيف الشعر، وقد يصاب الرجال أكثر من النساء في بعض المهن.

يحدث التهاب الجلد التخريشي في أي عمر. ويعد التهاب الجلد الحفاضي في كثير من الحالات كالتهاب جلد تخريشي ناجم عن تأثير المخرش لبعض المواد الموجودة في البول والبراز. أما عند الشيوخ فيكون الجلد أكثر جفافاً وأرق من جلد الشباب لذا فهم لا يتحملون الصابون والمحاليل المنظفة.

(٢)- العوامل الخارجية: تتبع العوامل الخارجية المؤثرة في تخريش الجلد ما يلي:

- نمط المخرّش (pH والطبيعة الكيميائية).
- نفوذية العامل المخرّش في الجلد.
- حرارة الجسم.
- العوامل الميكانيكية (الضغط والاحتكاك والتسحيج).
- العوامل المحيطية (الحرارة، الرطوبة).
- عوامل أخرى: مدة التعرض، التعرض السابق والمترافق والعوامل المحيطية.

يذكر **من المواد المخرشة** التي يتماشى تأثيرها المخرش طرداً مع نسبة تركيزها ومدة تماسها مع الجلد:

◆ **المنظفات والماء:** وهي من المواد الشائعة المخرشة للجلد. ينجم التهاب الجلد التماسي التخريشي عند ربات البيوت عن التعرض المتكرر لكمية قليلة من المواد المخرشة ولاسيما الصابون والماء والمنظفات. كما يحدث التهاب جلد اليدين التخريشي من تغسيل اليدين المتكرر لدى العاملين في وحدات العناية المشدّدة (الشكل ٧).

◆ قد يؤدي التعرض المستمر للماء إلى تعطين الجلد أو **تبخر الماء** المتكرر **من سطح الجلد** مما يؤدي إلى تخريش الجلد بسبب **تجفافه**.

◆ **المذيبات:** من المواد الأساسية في إحداث تخريش الجلد لأنها تزيل الدهون والزيوت من الجلد مما يؤدي إلى زيادة



الشكل (٧) التهاب جلد تماسي تخريشي على ظهر اليدين لدى عاملة تنظيفات

خسارة الماء وهي تسبب ١٠٪ من التهاب الجلد التخريشي المهني.

◆ **الهواء الجاف:** يصبح الجلد أكثر تأثراً بالمخرشات حين تعرضه للهواء الجاف كما قد يسبب الهواء الجاف نفسه التهاب جلد تخريشياً، فأكثر الحكات الشتوية تحدث نتيجة جفاف الجلد الناجم عن التعرض للهواء البارد والجاف في فصل الشتاء.

◆ **تبدلات الحرارة:** إن ارتفاع حرارة الجو تزيد من التأثير المخرش للمواد.

◆ **السوائل المعدنية:** تسبب الزيوت المعدنية اندفاعات عديّة والتهاب أجربة شعرية. كما قد تسبب التهاب جلد تخريشياً تماسياً، أما السوائل المعدنية المائية فتسبب غالباً التهاب جلد تخريشياً تماسياً عند العمال المعرّضين لها بسبب احتوائها مواد فعّالة على السطح خافضة للتوتر السطحي surfactant (الشكل ٨).

التهاب الجلد التخريشي التماسي التراكمي cumulative ICD: شائع في المهن التي يطلق عليها المهن الرطبة. فعمال



الشكل (٨) التهاب جلد تماسي تخريشي على اليدين بسبب الزيوت لدى عامل (ميكانيكي)

الرعاية الصحية الذين يغسلون أيديهم ٢٠-٤٠ مرّة يومياً يصابون بهذا الالتهاب. كما يحدث هذا الالتهاب عند مصففي الشعر لأنهم يغسلون الشعر عدة مرّات، وعند ربات البيوت اللواتي يسبب تغسيل اليدين المتكرر عندهن تخريشاً إضافياً أو تآزرياً ؛ لذا يفضل أطباء الجلد استعمال منظفات اليدين الكحولية بشكل هلامة لأنها أقل تخريشاً (الشكل ٩).

◆ **القفازات المطاطية:** قد تسبب التهاباً جلدياً تخريشياً مباشراً، كما يشكو بعض العمال من التخريش بسبب



الشكل (٩) التهاب جلد تماسي تخريشي بين الأصابع لدى أمرأة تعمل في مهنة رطبة

المسحوق الذي يرش في القفازات لتسهيل استعمالها. والثقوب الموجودة في القفازات قد تسمح بدخول المادة المخرشة، كما أن الإغلاق يزيد تخرّب الجلد بسبب المادة المخرشة إذ يزيد من فعل العوامل الموضعية السيئة أو الجيدة.

◆ **صوديوم لوريل سولفيت sodium lauryl sulfate:** توجد هذه المادة في بعض الأدوية الموضعية ولاسيما أدوية العت، وهي من مخرشات الجلد التجريبية المدرسية (الكلاسيكية).

◆ **حمض الهيدروفلوريك hydrofluoric acid:** الذي يسبب الحرق، يجب معالجته إسعافياً، قد يتأخر ظهور الأعراض السريرية بعد التعرض الحاد.

◆ **القلويات:** إن pH الجلد حامضي، وإن القلويات (مثل الصابون) تكون أكثر تخريشاً من حموض كثيرة. ذلك أن الغلاف الحامضي للطبقة المتقرنة مهم ليشكل حاجزاً يمنع نفوذية الجلد، كما يدافع عنه ضد الجراثيم.

◆ **الزجاج الليفي (الفايبرغلاس) fiber glass:** يسبب حكة تؤدي إلى تسحج وأذية للجلد. ومن المعلوم حدوث قساوة لدى غالبية عمال (الفايبرغلاس) قساوة يستطيعون معها تحمل التعرض التالي لهذه المواد.

◆ **الرضوض الصغيرة microtrauma:** تسبب بعض أوراق النباتات وسوقها التي تحتوي على أشواك دقيقة رضاً مباشراً للجلد.

السريريات:

يعتمد تشخيص التهاب الجلد التخريشي على قصة تعرض المناطق المصابة للمخرشات الجلدية.

(١)- الأعراض: قد تحدث الأعراض في دقائق وقد تمتد إلى ساعات من التعرض وذلك في الالتهاب الحاد البسيط. أما في التهاب الجلد التماسي التخريشي الحاد المتأخر فتظهر الأعراض بعد عدة ساعات أو أيام من التعرض، وتتميز بعض المخرشات مثل البنزاكوليوم كلورايد - وهي مادة حافظة ومطهرة - بإحداثها التهاب الجلد بعد ٨-٢٤ ساعة من التعرض. يشكو المريض من ألم وحس حرق ووخز وعدم ارتياح باكراً في بدء الإصابة بالتهاب الجلد بالتماس التخريشي، وقد يحدث الألم بسبب التشققات في الجلد المفرط التقرن.

ويجب تحري الأسباب الأخرى لالتهاب الجلد بالتماس (ولاسيما لالتهاب الجلد بالتماس الأرجي) بإجراء اختبارات التماس وبالقصة السريرية.

(٢)- العلامات: يبدي الفحص السريري طيفاً واسعاً من المظاهر السريرية التي يمكن تقسيمها عدة فئات تبعاً للمادة

المخرشة ونموذج التعرض. وتتبع هذه التظاهرات أيضاً العوامل الآلية والحرارية والمناخية والعوامل البنيوية إذ يختلف النمط السريري لهذا الالتهاب باختلاف العامل المخرش: تقرح (حموض أو قلويات قوية) أو التهاب أجرية (زيوت ودهون) أو دخنيات (المينيوم كلورايد) أوفرط تصبغ (معادن ثقيلة) أو نقص تصبغ (المركبات الفينولية). هذا وغالباً ما تُشاهد حمامى بقعية وفرط تقرن وتشقق، أكثر من مشاهدة التحوصل. تبدو البشرة لماعة رقيقة وحمامية، أما حدود الآفة فتكون واضحة ولا تبدي ميلاً للانتشار إلى المناطق البعيدة عن التخريش كما في التهاب الجلد بالتماس الأرجي.

وتوحي التبدلات الشكلية بتقدير كثافة المواد المؤثرة أو مدة التعرض لها إذ يحدث اختلاف كبير في تخرب الجلد.

تبدأ عملية الشفاء مباشرة بعد إيقاف التعرض للعامل المسبب.

وقد يعتاد بعض الأشخاص حك الجلد على نحو متكرر مكان الإصابة بالتهاب الجلد التماسي التخريشي مما قد يؤدي إلى حدوث التهاب الجلد أو الحزاز البسيط المزمن (تحزز) (الشكل ١٠) الذي يعد من عقابيل المرض المهني.

(٣)- التوضع: أكثر الأماكن عرضة للإصابة بالتهاب الجلد التماسي التخريشي هي جلد الوجه والرقبة والصفن واليدين بسبب ضعف وظيفة الجلد الحاجزية في هذه الأماكن، في حين يكون جلد الراحتين والأخمصين مفرط التقرن وأكثر مقاومة.



الشكل (١٠) حزاز مزمن بسيط

أنماط التهاب الجلد التماسي التخريشي:

وصفت عدة أنماط من التهاب الجلد التماسي التخريشي منها:

(١)- الارتكاس التخريشي: يظهر سريرياً ارتكاس وحيد الشكل يتألف من وسوف وحمامى خفيفة وتحوصل أو تسحج، ويتوضع عادة على ظهر اليدين عند الأشخاص المعرضين لعمل رطب. وقد يتراجع الارتكاس التخريشي أو يتطور إلى التهاب جلد تخريشي تراكمي؛ إذ إن حدوث التهاب الجلد التماسي التخريشي عند عدد من العمال في العمل الواحد يدل على التهاب جلد تخريشي لأن غالبية المواد المحسسة لا تصيب إلا عدداً قليلاً من الأشخاص المعرضين باستثناء بعض المحسسات القوية بالتماس كالموجودة في اللبلاب poison ivy أو المحسسات التجريبية مثل diphencyprone أو dinitrochlorobenzene (DNCB).

(٢)- التهاب الجلد التماسي التخريشي الحاد: ينجم بعد تعرض وحيد لمخرش قوي أو مادة كيميائية كاوية مثل القلويات والحموض، أو نتيجة لتعرض قصير الأمد ومتكرر لعوامل كيميائية أو فيزيائية. ويتجلى بحس حرق وحكة أو وخز مباشرة بعد التعرض للمادة المخرشة. قد يراجع المريض بحمامى ووذمة وتحوصل ونتح، وتشكل فقاعي وتنخر في الحالات الشديدة. ويحدث الشفاء تدريجياً بعد إزالة المخرش.

هناك أشكال أخرى من التهاب الجلد التماسي التخريشي الحاد مثل:

- التهاب الجلد بالتماس الناجم عن عوامل محيطية منقولة بالهواء airborne مثل الأبخرة أو الغبار.
- التهاب الشفة من لعق الشفة أو استعمال بعض المزوقات أو الأدوية.
- التهاب الجلد الحفاضي والتهاب ما حول الشرج الناجمين عن التماس المديد أو المتكرر للبول والبراز.
- التهاب الجلد بسبب أزايد الصوديوم sodium azide الصادر عن تمزق كيس الهواء في السيارات airbag مسبباً حرقاً كيميائياً قلوياً، كما أن المسحوق الموجود بداخله يسهم في احداث الالتهاب.

(٣)- التهاب الجلد التماسي التخريشي الحاد المتأخر: يكون الارتكاس التخريشي المتأخر حاداً ولكن من دون علامات مرئية للالتهاب، وإنما تظهر بعد ٨-٢٤ ساعة أو أكثر من التعرض. ومن أكثر المواد التي تسبب هذا النوع من التخريش القطران والبنزوئيل بيروكسايد، والبنزوكوليوم

كلورايد (حافظة ومطهرة)، والغاز المسيل للدموع الذي يحتوي على مادة الكلوروأسيتوفينون التي تحدث الالتهاب بعد ٢٤-٧٢ ساعة من التعرض لها، وتعالج بغسل المنطقة المعرضة وتطبيق محلول بيكربونات الصوديوم على الجلد وحمض البوريك في العينين.

(٤)- التهاب الجلد التماسي التخريشي التراكمي: قد يتأخر ظهور الأعراض والعلامات أسابيع في التهاب الجلد التخريشي التراكمي، وهو يحدث نتيجة لتخرب تحت سريري متكرر في الجلد.

(٥)- يكون لدى الأشخاص المتحسسين (مثل التأتبيين) **انخفاض عتبة تحمل المخرشات أو ازدياد مدة ترميم الجلد** لذا فإنهم أكثر تأثراً بالمخرشات.

التشخيص التفريقي: يجب التفريق بينه وبين الأكزيمة المثية، والتهاب الجلد الركودي، والأكزيمة التأتبية، وفطار الجلد، والأكزيمة الجافة، والعد الوردي. كما يجب نفي وجود التهاب الجلد بالتماس الأرجي، الصداف، داء بوفن، التهاب الجلد المفتعل، الاندفاعات الدوائية.

الدراسات المخبرية:

- زراعة الجراثيم: تزرع الجراثيم في الحالات المختلطة بالخمج الثانوي.
- الفحص المباشر بالـ KOH لتحري وجود الفطور السطحية.
- خزعة الجلد لنفي بعض الآفات الجلدية الأخرى.

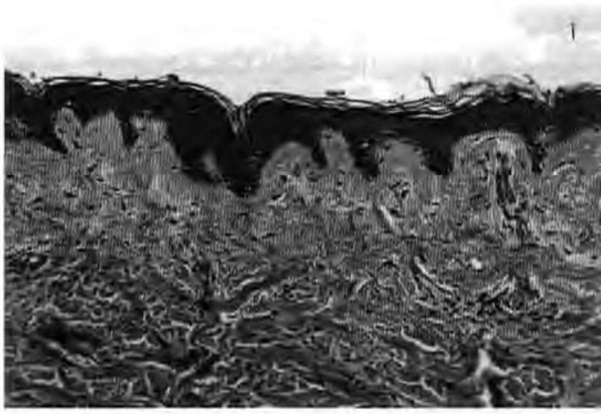
الموجودات النسجية: درست الموجودات التشريحية المرضية لالتهاب الجلد التماسي التخريشي ICD الحاد أكثر من دراسة الالتهاب المزمن.

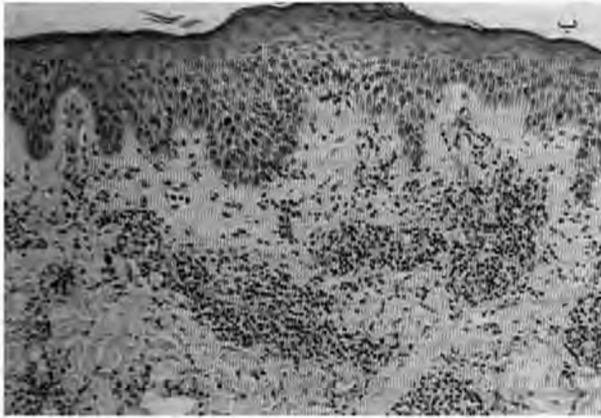
تختلف التبدلات الخلوية في الجلد تبعاً لطبيعة المادة الكيميائية المخرشة وكثافتها ومدة التعرض لها وشدة الارتكاس الناجم عنها وزمن أخذ الخزعة.

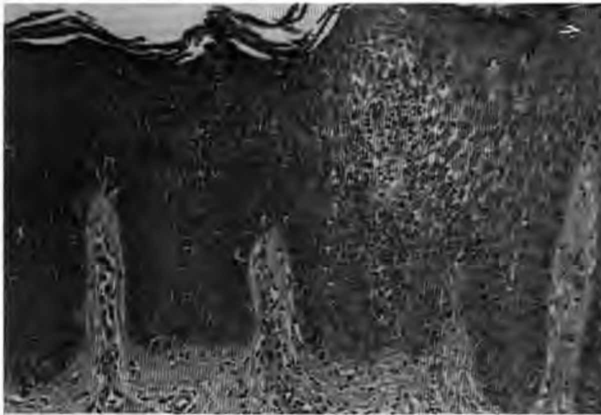
غالباً ما تبدي التبدلات النسجية وذمة بين الخلايا وسفاجاً في البشرة. علماً أن السفاج هنا يكون أقل وضوحاً من الذي يشاهد في التهاب الجلد التماسي الأرجي، كما يشاهد خطل تقرن في الـ ICD، أما التشريح المرضي لـ ICD المزمن فيبدي فرط تقرن مع مناطق من خَطَل التقرن، فرط تصنع بشروي متوسط إلى شديد (شواك) وتطاول الاستطالات البشروية (الشكل١١).

المعالجة:

يشبه الارتكاس الحاد لالتهاب الجلد بالتماس بعد التعرض للمخرشات القوية (مثل المحاليل الحمضية أو







الشكل (١١)

أ- التشريح المرضي للجلد السليم. ب- التشريح المرضي لالتهاب الجلد التماسي تحت الحاد. ج- التشريح المرضي لالتهاب الجلد التماسي المزمن. يوجد تثخن في البشرة وسفاج في بعض المناطق

القلوية) بالحرق الكيميائي، ويمكن توصيفه بدرجات مثل الحرق الحروري (درجة I وII وIII) وإجراء التدابير العرضية المناسبة. مآل هذه الحروق جيد وإذا لم تصب الأدمة بالأذية فلا يحدث تندب دائم.

يُذكر من المعالجات الدوائية:

(١)- الستيروئيدات الموضعية ومعدلات المناعة: لم تثبت

فائدتها في معالجة التهاب الجلد التماسي التخريشي ICD. فالستيروئيدات الموضعية لا تنفع في المعالجة. والـ tacrolimus الموضعي مخرش قوي قد يحدث حس وخز وتخريشاً عند بعض الأشخاص وعند المصابين بالـ ICD.

(٢)- أما الرهيمات التي تحتوي على السيراميدات فتساعد على إعادة وظيفة الحاجز البشروي للأشخاص المصابين بـ ICD والتهاب الجلد التأتبي.

(٣)- وقد تساعد الرهيمات التي تحتوي على الديميثيكون **dimethicone** على إعادة وظيفة الحاجز الحائلية التي تمنع عبور المواد الكيميائية عند الأشخاص المصابين بـ ICD الناجم عن العمل.

(٤)- قد تكون غالبية الصوابين والمنظفات قلوية وتؤدي إلى **زيادة pH** الجلد مما يضعف الغطاء الحمضي الواقي للجلد فيزيولوجياً **بإنقاص محتوى الدسم.**

إن تخرب الطبقة المتقرنة وتبدل الـ pH الجلدي عاملان أساسيان في إحداث ICD، الذي يحدث بفعل الصابون، وتشتد هذه الحالات في الشتاء عند الأشخاص ذوي الجلد الجاف والحساس. وقد ظهر جيل جديد من المنظفات فيها pH ٥,٥ تقريباً لا تبدل من pH الجلد (أطلق عليها اسم syndet).

(٥)- ولتجنب تخريب الجلد والجفاف والتخريش عند العاملين في الرعاية الصحية الذين يكثرون من غسل أيديهم ومن استعمال المطهرات **ينصح بتجفيف اليدين واستعمال المطريات.**

متابعة المريض: متابعة الاعتناء بالمريض:

◆ تكثر الإصابة بالـ ICD في أصحاب المهن لذا يجب معرفة المواد المخرشة والعمل على تقليل التعرض للمخرشات الجلدية في العمل وفي المنزل.

◆ يجب نصح المرضى باستعمال المطريات بعد غسل اليدين بالصابون وقبل النوم، والتوصية باستعمال منظفات الجلد الخفيفة عوضاً من الصوابين في مناطق الجلد المصابة.

◆ ينصح المرضى بالتوقف عن استعمال المحاليل غير المناسبة مثل (غازولين)، والمسحجات مثل حجر الحمام لتنظيف الجلد لأنها ترض الجلد مباشرة وتزيل الدهون.

المضاعفات:

● تزيد الإصابة بالـ ICD خطر حدوث التحسس للأدوية الموضعية.

● قد تُستعمر الآفات الجلدية بالجراثيم ثانوياً، خاصة بالعنقوديات المذهبة.

● قد يحدث التهاب جلد وأعصاب ثانوي خاصة عند الأشخاص المصابين بـ ICD في مكان التعرض للمواد المخرشة في أثناء قيامهم بعملهم، أو الذين يعانون من قلق نفسي.

● قد يعتاد بعض الأشخاص حك الجلد على نحو متكرر مكان الإصابة مما قد يؤدي إلى تشكل التهاب جلد وأعصاب ثانوي أو تشكل الحزاز البسيط المزمن (تحزز) الذي يمكن أن يعد من عقابيل الرض المهني.

● قد يحدث فرط تصبغ تالٍ للالتهاب أو نقص تصبغ في المناطق المصابة.

الإنذار:

● التهاب الجلد بالتماس التخريشي هو أكثر أمراض الجلد المهنية مصادفة (٤٠٪).

● الإنذار جيد عند الأشخاص غير المصابين بالتأتب إذا ما شخص المرض وعولج مباشرة.

● يتعرض الأشخاص التأتبيون كثيراً للإصابة بالـ ICD ولذا يجدون صعوبة في ممارسة بعض المهن (مثل التمريض وحلاقة الشعر).

● تحدث ظاهرة التقسية hardening وهي نوعية لـ ICD لدى بعض الأشخاص لكنها لا تحدث عند جميع الأشخاص المعرضين للمخرش.

● يجب العمل على زيادة السيراميدات الليبيدية في الطبقة المتقرنة إذ قد يكون لها شأن في الوقاية من التخريش.

● يجب الانتباه إلى إمكان حدوث التهاب الجلد بالتماس الأرجي الثانوي.

● تثقيف المرضى لتجنبهم المخرشات الجلدية فإن إصابتهم قد تتفاقم أو يصابون بها مجدداً إذا استمروا على استعمال المواد المسببة المخرشة.

ب- التهاب الجلد التماسي الأرجي allergic contact dermatitis (A C D):

يحدث التهاب الجلد التماسي الأرجي حين يتم تماس مادة مؤرجة لجلد محسس لها سابقاً، ولدى فرط حساسية مكتسبة من النمط الأجل تعرف بفرط الحساسية المتواسطة بالخلايا cell-mediated. وقد يتحرض التهاب الجلد التماسي الأرجي عند استعمال المريض المادة المحسسة التي تحسس لها سابقاً وذلك بتطبيقها موضعياً، يذكر مثلاً على ذلك تناول بعض الأدوية داخلاً وبعدها القيام بتطبيقها موضعياً، ويطلق على هذه الظاهرة التهاب الجلد التماسي الجهازي systemic الذي قد يظهر أولاً في مكان التحسس الجلدي

الأولي أو اختبار التحسس التماسي ولكن قد ينتشر ويصبح حصبوي الشكل أو أكزيمائي الشكل.

الفيزيولوجية المرضية: تتصف معظم المستأرجات allergens البيئية بكونها جزيئات كيميائية بسيطة أُطلق عليها اسم "**النواشب** haptens" ينبغي لها أن ترتبط بالبروتينات لتُشكّل مستضدات antigens كاملة قادرة على إحداث التحسس sensitization. تتحد هذه النواشب ذات الجزيئات الكهربائية الصغيرة (500 KDa ≥) مع حامل البروتينات عن طريق الرابطة التساهمية via covalent bond لاتحاد الذّرات.

يوجد ما يزيد على ٣٧٠٠ من المستأرجات البيئية متعارف عليها، إلاّ أنها ليست جميعها نواشب قابلة الارتباط بحوامل البروتينات، حيث إن عوامل عديدة تسهم في تحديد قابلية الاستضداد antigenicity في الجزيء الكيميائي، ومن هذه العوامل: طبيعة المحددات الاستضدادية، والشكل configuration النهائي ذو الأبعاد الثلاثية الذي يكون عليه الجزيء المقترن conjugate، وعوامل أخرى غير محددة بعد. ولا يمكن مع ذلك الاستهانة بمكانة تلك الجزيئات غير المستمنعة nonimmunogenic إذ إن وجودها مع محسسات التماس القوية يمكن أن يحدث حالة تحمل tolerance عوضاً من حالة تحسس.

يأخذ موقع ترابط مستأرجات التماس (بالحامل) مكانه في HLA-DR أو في الموقع الثاني cless II للمستضدات الموجودة على سطح خلايا لانغرهانس (في البشرة).

تؤدي السيتوكينات أيضاً دوراً مهماً في ACD لأنها تنظم جزيئات الالتصاق الإضافية accessory- adhesion molecules مثل جزيئات الالتصاق ما بين الخلايا ١ قد يكون الأنترلوكين ٨ من السيتوكينات التي تشير إلى ACD وليس إلى ICD. يمكن لخلايا لانغرهانس أن تهاجر من البشرة إلى العقد اللمفاوية في الناحية. يحتاج حدوث التحسس إلى ممرات لمفاوية سليمة؛ لذا فإن التحسس الأولي يحتاج إلى ١٠-١٤ يوماً من التعرض الأولي للمادة المؤرجة بالتماس مثل سم اللبلاب. يحدث عند بعض الأشخاص تحسس نوعي للمستأرجات مثل (الكرومات في مادة الإسمنت) بعد سنوات من التعرض المزمن على نحو خفيف مترافق مع التهاب جلد بالتماس تخريشي بسبب الطبيعة القلوية للاسمنت. تبقى الخلايا التائية الذاكرة + CD4 + CCR10 في الأدمة بعد الشفاء السريري لـ ACD. لا يمكن كشف أضداد محسسة في المصل لأن للمؤرجات قدرة محدودة أو غير قادرة إطلاقاً على تأدية دور مستضد يحث على انتاج الأضداد.

عندما يحدث تحسس لمادة كيميائية يظهر الـ ACD خلال عدة ساعات إلى عدة أيام من التعرض.

يصيب الـ ACD النساء أكثر من الرجال؛ وذلك بسبب التحسس للنيكل الأكثر مشاهدة لدى النساء.

السريريات:

(١)- القصة السريرية: يجب أخذ القصة السريرية المفصلة للمرضى المصابين بالـ ACD قبل إجراء اختبار التحسس الرقعي وبعده وذلك لتقييم الـ ACD. كما يجب إجراء اختبار التحسس الرقعي للمواد التي يتعرض لها المريض والتي يمكن أن تكون سبب الآفة.

علماً بأن للقصة المرضية أهمية بعد إجراء اختبارات التحسس الرقعية وذلك لتحديد ما إذا كانت هذه المواد المؤرجة هي المسؤولة الوحيدة عن التهاب الجلد لدى المصاب. وتدل إيجابية الارتكاس الرقعي على حساسية المريض لهذه المادة، ولكنها لا تؤكد أن هذه المادة هي السبب في التهاب الجلد الأرجي.

(٢)- الأمراض الجلدية الموجودة سابقاً: قد يفيد البحث عن أمراض جلدية سابقة لمعرفة المادة المؤرجة المحتملة:

- إن المرضى المصابين بالتهاب جلد ركودي هم أكثر عرضة للإصابة بالـ ACD للمواد المطبقة في منطقة التهاب الجلد الركودي وقرحات الساق. فالنيومايسين هو سبب مهم في إحداث الـ ACD لأنه كثيراً ما يستعمل في معالجة قرحات الساق.
- والمصابون بالتهاب الأذن الخارجية يتحسسون للنيومايسين الموضعي والستيروئيدات الموضعية.
- والمصابون بحكة شرجية أو فرجية قد يتحسسون للبنزوكائين والأدوية الأخرى المطبقة سابقاً لمعالجة هذه الآفات الحاكة المزمنة.
- النساء المصابات بحزاز تصلبي ضموري قد يصبن بالـ ACD على نحو متكرر مضاعفة لهذا الجلاد الفرجي المزمن الشديد.
- والأشخاص المصابون بالتهاب جلد تأتبي أكثر عرضة لحدوث التهاب جلد اليدين اللانوعي والتهاب جلد اليدين التخريشي.
- والأشخاص الذين في سوابقهم قصة مرضية لالتهاب جلد تأتبي ليسوا أكثر عرضة للإصابة بالتهاب الجلد بالتماس الأرجي على الرغم من العدد الكبير من الأدوية المطبقة موضعياً والمطريات التي يستعملونها.

● والتأتبيون أقل عرضة للإصابة بالـ ACD لسم اللبلاب.

● وتشير بعض الدراسات الأوربية إلى حدوث نسبة أكبر من التهاب الجلد بالتماس الأرجي ACD للنيكل لدى التأتبيين.

(٣)- الأعراض: يظهر التهاب الجلد خلال بضعة أيام من التعرض للمؤرج عند الأشخاص المصابين بالـ ACD في المناطق المعرضة مباشرة للمادة المؤرجة. وبعض المواد المؤرجة لا تدخل الجلد السليم بسهولة ولذا يتأخر ظهور الـ ACD لديهم.

يتطلب حدوث التحسس النوعي في الأشخاص الذين يتعرضون لمواد جديدة بالتماس عشرة أيام على الأقل.

يظهر التحسس لسمّ اللبلاب في الشخص الذي يتعرض له لأول مرة بعد أسبوعين من التعرض ويتجلى بالتهاب جلد خفيف، ويحدث التهاب جلد شديد خلال يوم أو يومين من التعرض الثاني والتعرضات التالية. وتصعب إزالة سم اللبلاب من الجلد، وإن لم يتمكن الشخص من غسل المنطقة المعرضة لهذا السم خلال ٣٠ دقيقة يحدث ACD ويتميز في هذه الحال بالشكل الخطي للآفات linear dermatitis lesions.

ومن المعلوم أن سبب التهاب الجلد الخطي أو المحدد يكون دائماً خارجي المنشأ. كما يوحي حدوث التهاب الجلد مباشرة بعد التعرض للمادة لأول مرة بالارتكاس التحسسي التصالبي أو تعرض سابق منسي، أو التهاب جلد تماس تخريشي لانوعي بسبب المادة المطبقة.

وقد عرفت حالات مرضية خاصة لالتهاب الجلد التماسي الأرجي منها التالية:

(١)- شرى التماس contact urticaria: عندما تتخرب وظيفة الحاجز للطبقة المتقرنة تتمكن الذرات الكبيرة مثل البروتينات من اختراق الجلد مسببة شرى التماس الناجم سواء عن ارتكاس مناعي نوعي (شرى التماس المناعي) الذي يمكن إثباته باختبارات الوخز، أم عن ارتكاس لانوعي (شرى التماس اللامناعي) الذي لا يمكن إثباته بالاختبارات التشخيصية وإنما يجب الاعتماد كلياً على القصة المرضية التي تكون نوعية.

يشكو الأشخاص المصابون بأكزيمة وشرى التماس الثانوي من حكة ووخز وحس حرق بعد ثوانٍ أو دقائق من تماس المواد المؤرجة مثل الفواكه والخضار واللحوم والأسماك النيئة والتين والفجل والبصل وبعض الأطعمة الأخرى ونبات القراص، كما أن أهم منشأ لشرى التماس الأرجي هو التحسس للاتكس latex الموجود في القفازات المطاطية. وأكثر المعرضين للإصابة به هم المصابون بالتهاب جلد اليدين العاملين في المستشفيات، والأطفال المصابون بالسنسنة المشقوقة spina bifida، والتأتبيون هم معرضون للإصابة بشرى التماس للاتكس المطاطي.

وقد يسبب تقشير البطاطا شرى التماس مع حكة حول العينين والأنف عند نحو ثلث النساء المصابات بأكزيمة اليدين المزمنة.

ذكرت حوادث نادرة للارتكاسات التأقية المباشرة للصادات الموضعية مثل (الباسيتراسين bacitracin).

(٢)- التهاب الجلد المهني occupational: التهاب الجلد التماسي المهني أكثر الأمراض الجلدية المهنية شيوعاً، ويعد واحداً من عشرة أمراض مهنية يمكن أن تعوق الشخص عن العمل.

تشير بعض الدراسات أن ٨٣٪ من حالات التهاب الجلد المهني تتوضع على اليدين؛ إذ إنها أكثر الأماكن عرضة للمؤرجات بالتماس أو المخرشات في العمل وفي المنزل.

قد يتحسن التهاب الجلد التماسي الأرجي الناجم عن العمل في أثناء العطل. وإذا كانت الإصابة عند عدد من الأشخاص العاملين فإن تشخيص التهاب الجلد التخريشي التماسي هو التشخيص المرجح؛ إذ يندر أن يتحسس بالمؤرجات عدد كبير من الأشخاص.

أما الأسباب المؤدية إلى التهاب الجلد المهني الأرجي فهي:

● **الهوايات hobbies:** قد تكون الهوايات سبباً في حدوث الـ ACD مثل تحميض الأفلام باستعمال المواد الكيميائية المظهرة للألوان؛ إذ تسبب حزازاً مسطحاً بعد التعرض المباشر لها.

● **الأدوية:** قد تكون الأدوية الخارجية التي تطبق تلقائياً أو الموصوفة من قبل الطبيب سبباً مهماً لـ ACD. وسبب ظهوره عند بعض الأشخاص إما تحسس للمواد الحافظة وإما للسواغات وإما للمواد الفعالة في الأدوية الموضعية وخاصة النيومايسين والستيروئيدات الموضعية. ويجب إخضاع المرضى المصابين بالتهاب الجلد التماسي الأرجي - الذين لم يستجيبوا للمعالجة الموضعية بالستيروئيدات - للاختبارات الرقعية لسلسلة من الستيروئيدات وسواغاتها.

الفحص السريري:

يتصف التهاب الجلد التماسي الأرجي ACD الحاد بحطاطات حاكة وحويصلات على قاعدة حمامية. قد يتجلى ACD المزمن بلويحات متحززة حاكة أحياناً. وقد يصيب الجلد بأكمله (كما في الأحمرية والتهاب الجلد التقشري

exfoliative، وإن معرفة مكان الإصابة الأولية يدلنا غالباً على معرفة السبب المحتمل للـ ACD.

● *اليدان:* هما من الأماكن المهمة للإصابة بالـ ACD وخاصة الناجمة عن العمل، وتقدر بـ(٨٠٪) من جميع التهابات الجلد المهنية. ومن الأسباب الشائعة لهذا الالتهاب المواد الكيميائية في القفازات المطاطية وكل من بارا فيلين ديامين وغليسيريل مونوتيو غليكولات، وامونيوم بيرسلفات عند مصففي الشعر، ومادة الفورم ألدهيد الموجودة في بعض المنظفات وأوراق المرحاض، والدقيق والقلي المستعمل في صنع الحلويات عند الخبازين.

ويعد العمل الرطب والرطوبة المنخفضة من عوامل الخطورة في إحداث التهاب جلد اليدين، فنقص الرطوبة تخرب الوظيفة الحاجزية للجلد وبالتالي تزيد نفوذية المستأرجات والمخرشات كما تزيد عدد خلايا لانغرهانس البشروية، كما يكثر التهاب جلد اليدين بالتماس عند التأتبيين. لذا يجب نصح هؤلاء المرضى تجنب بعض المهن، مثل تصفيف الشعر والعمل في المطاعم وتصليح السيارت وأعمال المعادن.

● **حول الشرج perianal:** يتكرر حدوث الـ ACD في منطقة حول الشرج نتيجة استعمال أدوية محسسة مثل (البازوكائين الموضعي).

● **التهاب الأذن الخارجية:** الأدوية الموضعية من الأسباب المهمة في حدوث ACD في حالات التهاب الأذن الخارجية.

● **التهاب الأجفان:** يحدث الأرج للمواد الكيميائية الموجودة في المستحضرات العينية التهاب الجلد حول العينين.

كما قد تحدث المواد الكيميائية المحمولة في الهواء التهاب الجلد التماسي الأرجي عادة على الأجفان.

● **التهاب الجلد الركودي والقرحات الركودية:** يبدي الأشخاص المصابون بالتهاب الجلد الركودي والقرحات الركودية استعداداً للإصابة بالـ ACD بسبب الأدوية الموضعية المطبقة على المنطقة المصابة ولاسيما تطبيق هذه الأدوية المغلق والمزمن.

وقد يظهر التهاب جلد تماسي أرجي منتشر بعد تطبيق أدوية موضعية على الآفة أو بسبب التصالب الدوائي الارتكاسي للأدوية المجموعية المعطاة وريدياً. فمثلاً قد يحدث لدى المريض الذي يبدي حساسية للنيومايسين التهاب جلد بالتماس منتشر مجموعي إذا عولج بالجانتامايسين وريدياً.



الوجه



منطقة خلف الأذن

(الشكل ١٢)

التهاب جلد تماسي أرجي لصبغة الشعر.

• **الحمامى عديدة الأشكال:** وصفت حالات نادرة من الحمامى عديدة الأشكال حدثت بعد ACD ناجم عن التعرض لسم اللبلاب والنيكل وصبغة الشعر.

الأسباب:

تتنوع المؤرجات لدرجة كبيرة وقد تكون غير بروتينية الطبيعة، كما أن هناك عدة مواد ثبت أنها مؤرجة كالصبغات (الشكل ١٢) والمواد الوسيطة فيها والزيوت والراتنجيات ومشتقات قطران الفحم، والمواد الكيميائية المستعملة في صباغة النسيج والمطاط، ومواد التجميل، والمبيدات الحشرية وزيت وراتنج الخشب، ونواتج الجراثيم والفطور والطفيليات وموادها.

وهناك ٢٥ مادة كيميائية مسؤولة عن إحداث نصف حالات ACD.

• **سم اللبلاب poison ivy:** يتصف بإحداث التهاب جلد حاد خطي حين يتم التماس المباشر مع هذا النبات. ويحدث الالتهاب خلال ٤٨ ساعة من التعرض للنبات عند شخص محسس سابقاً.

وهناك تصالب تام بالحساسية لسم اللبلاب مع زيت قشر جوز البلاذر cashew nut shell oil ومع قشر ثمرة المنغا ومع لب ثمر شجر الجنكاو ginkgo tree؛ إذ يحدث أكل هذه الثمرة التهاب ما حول الشرج، أما مادة الجينكو بيلوبا (التي تعطى عن طريق الفم لمعالجة الاضطرابات الدماغية والتي تنتج من مستخلص أوراق الشجر) فإنها لا تحدث أرجاً تماسياً مجموعياً عند تناولها.

• **النيكل:** هو أحد الأسباب الرئيسة في إحداث ACD في العالم. يتصف بحدوث التهاب جلد مكان تماس الحلي أو تماس زر بنطال الجينز المحتوي على النيكل مع الجلد. يمكن أن يعد النيكل من المؤرجات المهنية وهو ما يشاهد عند مصففي الشعر، وبائعي المفرق، وعمال النظافة والعاملين بالمعادن. وقد يظهر لدى بعض الأشخاص الذين لديهم تحسس للنيكل حويصلات على حواف الأصابع (أكزيمة عسر تعرق) من النيكل في الغذاء (الأشكال ١٣ و١٤ و١٥ و١٦).

يزيد التعرق من شدة التهاب الجلد التماسي الأرجي للنيكل بسبب احتوائه على كلور الصوديوم الذي يتحد مع النيكل ليشكل كلور النيكل، وقد تساعد الوقاية على التعرق في تخفيف الإصابة.

• **المواد الكيميائية في القفازات المطاطية:** يشك بها حين حدوث ACD مزمن في أيدي الأشخاص الذين يستعملون هذه القفازات إلا إذا أثبتت الاختبارات الرقعية أسباباً أخرى، كما يمكن لهؤلاء الأشخاص أن يصابوا بالتهاب جلد من التعرضات الأخرى لهذه المواد الكيميائية (تحت الحزام المطاطي مثلاً).

• **التهاب الجلد بسبب الملابس:** يظهر في الأشخاص المتحسسين للأصبغة النسيجية أو المواد الكيميائية المضافة



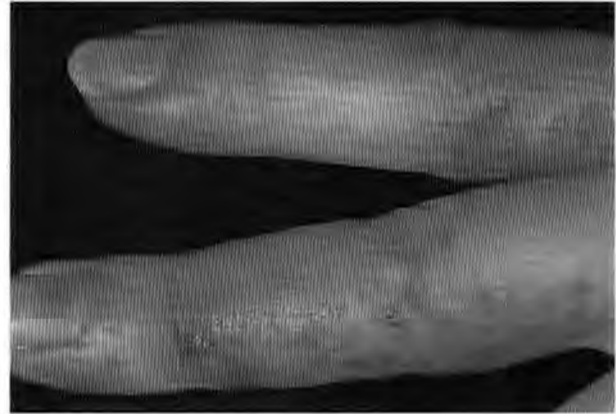
الشكل (١٣) التهاب جلد تماسي أرجي بسبب قلادة حاوية على النيكل



الشكل (١٤) التهاب جلد تماسي أرجي بسبب مسمار معدني (نيكل) في الجينز



الشكل (١٥) التهاب جلد تماسي أرجي بسبب زر معدني (نيكل) في الجينز



الشكل (١٦) التهاب جلد اندفاعي مطاطي حويصلي على جوانب الأصابع عند امرأة متحسسة للنيكل. تحسن بعد حمية لا تحتوي على النيكل

إلى النسيج التهاب جلد على الجذع خاصة على طرفي الجذع ويعف عن قمة الإبط. وحين الشك بحدوث هذا النوع من التهاب الجلد بالتماس الأرجي يجب إجراء الاختبارات التحسسية لمجموعة من المواد الكيميائية النسجية ولاسيما إذا أثبتت الاختبارات الرقعية المتوالية عدم وجود أرج لمادة الفورم ألدهيد. علماً أن الثياب الجديدة تسبب الـ ACD لأن معظم المحسسات تخف كثافتها في الثياب مع الغسل المتكرر.

• **المواد الحافظة المضافة لمواد التجميل والمطريات والأدوية الموضعية** هي سبب رئيس في إحداث ACD. إن أكثر المواد الحافظة استعمالاً تشمل البارابين (الشكل ١٧)، وهي سبب غير شائع لحدوث ACD رغم استعمالها المنتشر. وأكثر ما يحدث الـ ACD هي مادة الفورم الألدهيد التي تتحرر من بعض المواد الحافظة الكيميائية المستعملة على نحو واسع في الشامبو واللوسيون، والمطريات الأخرى والمزوقات





(الشكل ١٧) أ- التهاب شديد في الراحتين. ب- زوال الالتهاب بعد حمية خالية من المواد الحافظة

(isothiozolines و imidazolidine و Quaternium-15)؛ مما دعا إلى تسميتها محررات الفورم ألدهيد.

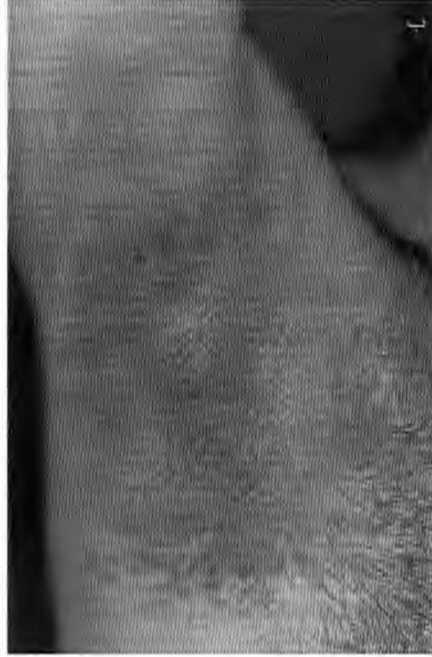
• **العطور**: يمكن أن يبدي بعض الأشخاص أرجاً للعطور الموجودة في (الكولونيا) ومستحضرات بعد الحلاقة ومزيلات الرائحة deodorants (الشكل ١٨) والصوابين وفي عدد كبير من المنتجات لتغطية بعض الروائح غير المستحبة. وتعد مزيلات الرائحة من أكثر أسباب الـ ACD الناجم عن العطور لأنها تطبق في مناطق مغلقة.

• **الستيروئيدات الموضعية**: يحدث لدى عدد كبير من الأشخاص المصابين بالتهاب جلد مزمن أرج للستيروئيدات الموضعية.

• **النيومايسين الموضعي**: قد يحدث للأشخاص الذين لديهم أرج لمادة النيومايسين المطبقة موضعياً، ويمكن أن يكون لديهم تحسس للأدوية المشابهة كيميائياً مثل الأمينوغلايكوزيد aminoglycoside كالـ (الجانتامايسين والتوبرامايسين).

• **البنزوكائين الموضعي**: يمكن للأشخاص المصابين بالأرج





الشكل (١٨) التهاب جلد أرجي في الإبط بسبب مزيلات التعرق والرائحة

للبنزوكائين benzocaine استعمال xylocaine موضعياً أو مجموعياً؛ لأنه لا يتصالب مع البنزوكائين.

• **الواقيات الشمسية:** يبدي عدد كبير من الأشخاص ارتكاسات سيئة نحو الواقيات الشمسية، لكن أغلبهم ليس لديهم أرج نحو تلك المواد الواقية. وإنما ينجم تحسسهم عن المواد الحافظة في هذه المستحضرات أو عن التهاب جلد تخريشي لانوعي من هذه المواد.

التهاب جلد تماسي أرجي ضيائي: قد يحدث عند بعض الأشخاص التهاب جلد تماسي أرجي ضيائي photo ACD. وقد يزداد الـ ACD بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV)، كما أن بعض المرضى لا يبدون الـ ACD إلا إذا وجدت المادة المؤرجة على الجلد وتعرض الجلد بعدها مباشرة لكمية مناسبة وكافية من الأشعة فوق البنفسجية A.

التشخيص التفريقي:

يجب التفريق بين الـ ACD وبين **السعفات الفطرية** ولاسيما المتوضعة على اليدين والقدمين. وتوحي الاندفاعات غير المتناظرة على اليدين والقدمين بوجود الخمج الفطري.

◆ **الارتكاس التحسسي الثانوي الذاتي Id reaction:** هو اندفاع حويصلي متناظر حاك بشدة، متوضع على حواف الأصابع والراحتين والأخمصين. أما الاندفاعات السطحية فتتجلى بشكل وسوف صغيرة.

◆ **الصداف:** تكون الآفات محددة الحواف. يبدي الحك الوسوف الشمعية البيض الفضية المميزة للصداف. لا يمكن التفريق بين الصداف المتوضع في الراحتين وبين الأكزيمة المتقرنة إذا لم ترافق الآفات اندفاعات صدافية أخرى في باقي أنحاء الجلد أو الأظفار.

◆ **الحزاز المسطح:** يتصف بالاندفاعات البنفسجية اللماعة المغطاة بشبكة ويكهام. وقد تشاهد تلك الاندفاعات الحزازية على ظهر اليدين والأصابع وقد تكون حاكة بشدة. يكون التشخيص سهلاً بوجود توضعات أخرى للآفات في الجسم أو الأغشية المخاطية في باطن الخدين حيث تشاهد اندفاعات شبكية بيضاء.

◆ **الذئبة الحمامية:** تتظاهر الذئبة الحمامية الجلدية القريصية على اليدين ببقع محددة حمامية وسفية. أما آفات الذئبة الحمامية الجهازية فتتصف بحمامى ووذمة في الجلد وتبدلات شبيهة بالتهاب الأوعية. ومن العلامات الوصفية وجود توسعات شعرية حول الأظفار.

◆ **التهاب الجلد والعضلات:** يتصف بظهور حمامى مزرقة على جلد الوجه وظهر الأصابع ولاسيما على البراجم (عقيدات غوترون).

◆ **تصلب الجلد المجموعي:** يصبح الجلد ملتصقاً على النسج تحته وقد تظهر تقرحات على السلاميات القاصية.

كما يجب التفريق بين التهاب الجلد التماسي الأرجي وبين:

الأكزيمة الجافة والأكزيمة التأتبية والتهاب الجلد التماسي التخريشي واللمفوما الجلدية التائية، والتهاب ما

حول الفم والتهاب الجلد الفرفري المصطبغ والأكال العقيدي والتهاب الجلد المهني، والتهاب الجلد الركودي والشرى. وفي التهاب جلد اليدين والقدمين يجري الفحص المباشر للتحري عن الفطور بالـ KOH والزرع لنفي وجود آفة فطرية.

الاختبارات الرقعية patch testing:

غالباً ما يكون الاختبار الرقعي مؤكداً ومشخصاً، ولكن ضمن إطار القصة والموجودات السريرية، يجب إجراء هذه الاختبارات الرقعية لمعرفة هوية المادة الكيميائية المؤرجة للشخص.

وللحصول على نتائج صحيحة حين إجراء الاختبارات الرقعية:

يجب أخذ قصة المريض السريرية مع التركيز على المهنة الحاضرة ومكان العمل والمواد التي تستعمل في العمل. والأعمال السابقة والمواد المستعملة سابقاً لها أهميتها لأنها قد تكون مسببة لأرج كامن. ويجب التحري عن الهوايات والمواد المعرض لها في أثناء ممارستها وأخيراً يجب معرفة الأدوية الكيميائية أو العشبية أو الشعبية التي يتناولها المريض. بعد ذلك يجب إجراء فحص شامل للجلد والأغشية المخاطية. وعندها وقبل إجراء الاختبارات الرقعية يجب التأكد من أن المريض غير مصاب بالتهاب جلد حاد ومنتشر، كما يجب نفي تناول المريض لأدوية قد تؤدي إلى إرتكاسات سلبية (ستيروئيدات ومثبطات)، إضافة إلى تأجيل الاختبارات الرقعية للحامل إلى ما بعد الولادة.

وهناك مجموعات معروفة ومتنوعة من المواد المؤرجة محضرة تجارياً لهذه الغاية، تتألف من مواد يشتبه بأنها مسببة لالتهاب الجلد التماسي وبتراكيز غير مخرشة، تطبق على الجلد السليم. وتقرأ النتيجة بعد ٤٨ ساعة.

وقد يحدث التفاعل الإيجابي للاختبار الرقعي حكة ملحوظة وحمامى، أو حويصلات صغيرة، وقد يحدث تفاعلاً فقاعياً، وتدرج نتائج التفاعلات الرقعية بحسب الدرجات التالية:

(٠) لا تفاعل، (+١) حمامى، (+٢) حمامى وحطاطات، (+٣) حمامى وحطاطات وحويصلات، (+٤) وذمة ملحوظة وحويصلات.

هذا وتؤدي بعض المواد مثل النيومايسين إلى ارتكاس ايجابي متأخر للإختبار الرقعي بعد ٤ أيام أو أكثر من التعرض الأولي. ويتأخر ظهور الارتكاس للاختبارات الرقعية في المسنين أكثر من الشباب.

وإضافة إلى الاختبارات الرقعية للمواد المؤرجة التقليدية التي تجري على المرضى هنالك سلسلة الاختبارات الرقعية الإضافية التي يمكن أن تجرى إذ ما شك بإحداثها لـ ACD ومنها:

- الستيروئيدات خاصة tixocortol وbudesonide.
- المواد الموجودة في المزوقات.
- المواد المستعملة في طب الأسنان التي قد تسبب التهاب الأغشية المخاطية والشفة في مرضى الأسنان، أو قد تسبب التهاب جلد مزمناً في اليدين في طبيب الأسنان ومعاونيه.
- المواد المستعملة من قبل مصففي الشعر التي قد تسبب التهاب جلد الوجه والأذنين والرقبة عند الزبائن، والتهاب جلد مزمناً في اليدين أو الأجفان عند مصففي الشعر.
- العطور الموجودة في المزوقات.
- **المؤرجات** المهمة غير الموجودة في الاختبارات الرقعية التقليدية التي قد تكون من الأسباب الكثيرة المشاهدة في الـ ACD:
  - الباسيتراسين bacitracin.
  - الأكريلات المستعملة في طب الأسنان والأظفار الاصطناعية والطباعة.
  - المواد الكيميائية المستعملة في الحبر.
  - مبيدات الهوام pesticides.
  - المواد الكيميائية المستعملة في الآلات مثل الزيوت المعدنية وسوائل زيوت القطع cutting oil.
  - المواد الكيميائية المستعملة في التصوير والتحميض.
  - النباتات غير نبات اللبلاب.
  - المواد الكيميائية في البلاستيك واللصوق.
  - المواد الكيميائية الموجودة في المطاط.
  - المواد الواقية من الأشعة فوق البنفسجية الموجوة في الواقيات الشمسية.
  - المواد الكيميائية الأخرى المسببة لالتهاب الجلد الأرجي الضوئي.
- **الاختبار الرقعي الضوئي:** ويجرى بتطبيق صف مزدوج من اختبار رقعي مضاعف على الظهر يعرض أحدهما للأشعة فوق البنفسجية (**10j/ m² /UVA**) ويترك الآخر مستوراً وذلك للتفريق بين الـ ACD والـ ACD المتفاقم بالأشعة فوق البنفسجية وبين الـ Photo ACD. يقرأ المكانان بعد ٤٨ ساعة من التطبيق وبعد ٧٢ ساعة.
- **الخزعة:** تساعد الخزعة الجلدية على نفي وجود أمراض أخرى ولاسيما السعفات الفطرية، والصداف، واللمفوما الجلدية.

الموجودات النسجية:

الموجودات النسجية لـ ACD مماثلة للموجودات في الأشكال الأخرى من الأكزيمة. فقد يشاهد التهاب جلد مزمن تحت حاد أو حاد.

في الالتهاب الحاد وتحت الحاد تحتوي الرشاحة الخلوية في التهاب الجلد التماسي الناجم عن الأدوية غالباً على اللمفاويات والخلايا وحيدات النوى. كما توجد وذمة بشروية (تسفنج وتشكل حويصلات دقيقة).

أما في الالتهاب المزمن فيحدث تسمك في البشرة (أشواك) مع فرط تقرن وخطل تقرن.

وقد تظهر بسبب الـ ACD خلايا تائية شاذة مقلدة الفُطار الفطراني (الشكل ١٩).

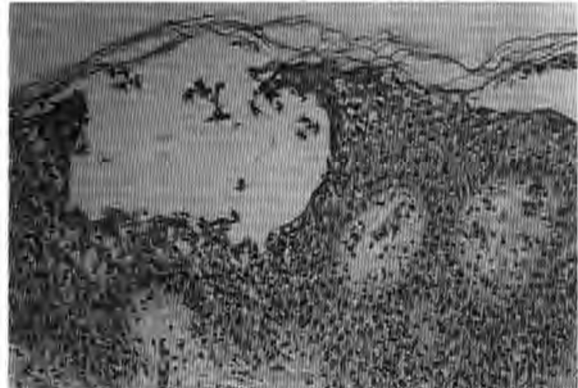
المعالجة:

يجب تحديد سبب الـ ACD وتجنبه، وإلا فإن المريض معرض للإصابة بالتهاب جلد مزمن وناكس.

(أ)- المعالجة العرضية symptomatic treatment:

● يساعد تطبيق ضمادات باردة مبللة بمصل ملحي في التهاب الجلد الحويصلي الحاد.


أ


ب

الشكل (١٩) الموجودات النسجية لالتهاب الجلد التماسي الأرجي الحاد تبدي تحوصلاً سفاجياً واضحاً في البشرة

● تفيد مضادات الهيستامين المهدئة داخلاً في تخفيف الحكة.

● يفيد استعمال المطريات عدة مرات يومياً ولاسيما على اليدين.

(ب)- المعالجة المضادة للالتهاب:

● **الستيروئيدات corticosteroids**: المعالجة الأساسية لـ ACD هي تطبيق الستيروئيدات الموضعية المناسبة مكان الإصابة. فلمعالجة الـ ACD الشديد على اليدين يطبق ستيروئيد نفوذ درجة I مدة ثلاثة أسابيع، في حين يطبق ستيروئيد درجة ٦ أو ٧ لالتهاب الجلد في الثنيات.

ويعالج الـ ACD الشديد بالستيروئيدات الجهازية مدة أسبوعين.

● **معدلات المناعة الموضعية topical immune modulators**: تستعمل لمعالجة التهاب الجلد التأتبي وتوصف أيضاً في الـ ACD لأن لها مزايا آمنة أكثر من الستيروئيدات الموضعية. ولا تسبب هذه المواد ضموراً في الجلد أو زَرَقاً أو ساداً إذا طبقت قرب العين. تطبق مادة (elidel cream) pimecrolimus موضعياً لمعالجة الـ ACD على الوجه، في حين تطبق مادة tacrolimus (protopic، 1% oint) لمعالجة الـ ACD على اليدين. ويجب ألا تطبق هذه المواد حين وجود خمج ثانوي مرافق للالتهاب بل يجب معالجة الخمج أولاً.

● **البسورالين + الأشعة فوق البنفسجية UVA psoralen plus**: قد يستفيد الأشخاص المصابون بالـ ACD وغير المستجيبين للمعالجة بالستيروئيدات الموضعية من تطبيق البسورالينات مع الأشعة فوق البنفسجية.

● **مثبطات المناعة**: من النادر اللجوء إلى مثبطات المناعة الجهازية مثل الـ azathioprine أو cyclosporine في معالجة الحالات المعقدة والشديدة المزمنة والمنتشرة من ACD مثل الآفات المستمرة على الوجه ولاسيما التهاب الأجفان أو التهاب جلد اليدين الذي يحول دون العمل أو النشاطات الحياتية اليومية.

● **الـ disulfiram**: يستعمل في بعض الحالات النادرة في معالجة الأشخاص المصابين بالتهاب جلد اليدين الشديد الحويصلي نتيجة إصابتهم بأرج شديد للنيكل. يساعد فعل هذا الدواء المستخلب chelating على إنقاص النيكل من الجسم.

وقد يحدث تناول الكحول اختلاطات شديدة عند الأشخاص المعالجين به.

● **الحمية**: قد توجد في الطعام بعض المواد الكيميائية

المعروف بالاختبارات الرقعية أنها محسسة؛ لذا يجب معالجة المرضى الذين يشكون من التهاب جلد اليدين الحويصلي الشديد باتباع حمية تحتوي على كمية قليلة من المعادن والمواد الكيميائية التي يتحسس منها الشخص.

المتابعة:

◆ **العناية اللاحقة في المستشفيات:** إذا أصيب المريض بارتكاسات أرجية شديدة ناجمة عن استعمال مؤرجات في البيت أو في مكان العمل يجب إبعاده عن هذه الأجواء حتى معرفة سبب التهاب الجلد.

◆ **العناية اللاحقة خارجياً:** قد يحتاج الشخص الذي يبدي نكساً أو اشتداد التهاب الجلد الأرجي إلى أخذ قصة مرضية جديدة واختبارات رقعية إضافية.

◆ **الوقاية:** للوقاية من رجوع الـ ACD يزود المريض بمعلومات وافرة عن المؤرجات ونمط المستحضرات الحاوية على هذه المؤرجات. أما لتجنب المؤرجات الموجودة في الأدوية والمزوقات فيجب قراءة مكونات هذه المواد ولاسيما عند الأشخاص المصابين بالأرج للعطور fragrances، والحافظات preservatives والسواغات والأدوية.

المضاعفات:

● يتضاعف الـ ACD أحياناً بالتهاب جرثومي ثانوي يمكن معالجته بالصادات الجهازية المناسبة.

● وقد تظهر عند الأشخاص ذوي البشرة الغامقة مناطق من فرط التصبغ أو نقص التصبغ في مكان الـ ACD.

الإنذار:

● يستمر الـ ACD أو ينكس عند بعض الأشخاص ولاسيما إذا لم تعرف المواد المؤرجة، أو إذا استمروا في استعمال المواد المنظفة القاسية لغسل الجلد، أوعند عدم تطبيق المطريات اللطيفة لحماية جلدهم.

● يعتقد أن الاستجابة للعلاج وتراجع الـ ACD بعد اكتشاف السبب وتجنبه تتبع مدة حدوث الـ ACD وشدته.

٢- التهابات الجلد الأكزمائية الأخرى:

تضم هذه الالتهابات عدة حالات، تبدأ بالتهاب جلد سطحي قد يتطور تدريجياً حتى مرحلة التحزز، وتشمل أكزيمة عسر التعرق والأكزيمة النمية. تبدو المرحلة الحادة بشكل لويحة حمامية وذمية، تظهر عليها مجموعات حويصلية صغيرة. أما المرحلة تحت الحادة فتبدو بشكل لويحات حمامية وسفية قد تكون مستورة بالجلب، وفي مرحلة الإزمان تكون مستورة بوسوف جافة، قد تصبح متحززة.

نسيجياً: تتصف جميع الاندفاعات الأكزيمائية بحدوث نتحة مصلية بين خلايا البشرة (التسفنج) مع رشاحة لمفاوية حول الأوعية في الأدمة وتسربها إلى البشرة.

يكون السفاج شديداً في المراحل الحادة، ويرافقه شواك وفرط تقرن ضئيلان، في حين يبدي الالتهاب تحت الحاد سفاجاً بشروياً مع شواك وفرط تقرن. أما في الآفات المزمنة فيكون السفاج ضئيلاً، وتبدي الأكزيمة مهما كان السبب المحدث تبدلات نسيجية متشابهة إذا أزمنت. وتناسب مرحلة الإزمان سريرياً الحزاز البسيط المزمن، وتبدي التبدلات النسيجية في هذه المرحلة فرط تقرن، شواكاً غير منتظم، وتثنياً في حزم الكولاجين في الأدمة الحليمية التي تبدو كأشرطة عمودية، أو تبدو الأدمة الحليمية متسعة غالباً مع تنسج ليفي وعائي.

تعد الحكة العرض البارز في غالبية الارتكاسات الأكزيمائية. وتخفض الشدة النفسية عتبة الحكة التي تكون شديدة قبل النوم، وتسبب الأرق غالباً، وقد تحرض الحرارة والتخريش الفيزيائي حدوثها.

الأكزيمة بحسب مناطق التوضع ومنها:

(١)- **أكزيمة الأذن:** أو التهاب الأذن الخارجية وتشمل صيوان الأذن، والثلم خلف الأذن والقناة السمعية الخارجية التي تعد من أكثر المناطق إصابة في التهاب الجلد المثي والتهاب الجلد التماسي الأرجي (الشكل ٢٠).



الشكل (٢٠) التهاب الجلد المثي في منطقة متوسفة من الأذن

(٢)- أكزيمة الأجفان: تصاب الأجفان في التهاب الجلد التأتبي والتهاب الجلد التماسي الأرجي، وتسببها بعض المواد الطيارة، ورذاذ مبيدات الحشرات، كما تسببها في كثير من الحالات بعض المواد المنقولة من اليدين إلى الأجفان، حينما تحتوي بعض القطرات العينية على مواد مؤرجة يمر المؤرج عبر القناة الدمعية الأنفية ويشاهد التهاب الجلد في منطقة المنخرين إلى جانب جلد الأجفان. يصيب التهاب الجلد الأرجي عادة الأجفان العلوية، أما التهاب الجلد التأتبي فيصيب الأجفان العلوية والسفلية (الشكلان ٢١ و٢٢).

(٣)- أكزيمة الثديين: قد تصيب الحلمتين واللعوتين، أو الجلد المحيط بهما. تكون أكزيمة الحلمتين عادة من النمط الرطب مع نتح وتشكل جلب، كما يشاهد أيضاً تشقق مؤلم ولاسيما عند المرضعات. يجب التفريق بينها وبين التهاب الجلد والأعصاب المحصور والتهاب الجلد المثي، والتهاب الجلد التأتبي، والتهاب الجلد التماسي، وإذا أزمنت هذه الأكزيمة أكثر من ثلاثة أشهر وكانت وحيدة الجانب يجب نفي داء باجت في الثدي بإجراء خزعة.



الشكل (٢١) أكزيمة تماس من النيومايسين لمرهم عيني.



الشكل (٢٢) أكزيمة مثية على الجفن

(٤)- أكزيمة الراحتين والأخمصين الحويصلية: هي التهاب جلد اليدين والقدمين، وتتصف سريرياً بظهور حويصلات صغيرة وكبيرة، ونسيجياً بحويصلات سفاجية، وقد تأخذ هذه الأكزيمة شكلاً حاداً أو مزمناً أو الاثنين معاً. تصاب اليدان على نحو شائع في التهاب الجلد التأتبي، والتهاب الجلد التماسي الأرجي، وقد يكون من المستحيل التفريق السريري بين هذه الأمراض، والخزعة ربما لا تفيد في التشخيص النهائي وما يساعد على التشخيص هو القصة المرضية المفصلة، وفحص جميع أنحاء الجسم فحصاً دقيقاً والاختبارات الرقعية التي يجب أن تشمل اختباراتها الرقعية طيفاً واسعاً من المؤرجات بحسب مكان العمل والأدوية الموضعية المطبقة والأطعمة.

تقسم الأكزيمة الحويصلية الراحية الأخمصية أربع فئات هي:

عسر التعرق، والتهاب الجلد الحويصلي الفقاعي المزمن الراحي الأخمصي والتهاب جلد اليدين المفرط التقرن، والارتكاسات الطفحية id reactions. ويمكن جمع هذه الأشكال الأربعة تحت زمرة التهاب جلد اليدين الداخلي المنشأ endogenous وذلك عكس التهاب الجلد الناجم عن عوامل خارجية مثل التهاب الجلد التماسي الأرجي والتهاب الجلد التماسي التخريشي.

(أ)- أكزيمة عسر التعرق pompholyx: هي أكزيمة حادة فقاعية حويصلية تظهر فجأة على الراحتين والأخمصين على الحواف الجانبية للأصابع، وتتميز بوجود حويصلات متوترة رائقة وعميقة وحاكة بشدة. يكون الطفح متناظراً وحاكاً، وتسبق الحكة عادة ظهور الاندفاع. ويؤدي تجمع بعض الحويصلات إلى تشكل فقاعات شديدة تعوق الحركة (الشكل ٢٣).



الشكل (٢٣) أكزيمة عسر التعرق، اندفاعات حويصلية حاكة متناظرة في الراحتين وعلى جوانب الأصابع

تميل أكزيمة عسر التعرق للحدوث في الربيع والصيف، وقد ترافقها الشدة النفسية، ولا تعرف أسبابها الحقيقية. ولكن لوحظ اقتران هذا الداء مع الخمج الفطري في القدمين، وفرط التعرق في الأماكن المصابة والتوتر العصبي والتهاب الجلد التماسي الأرجي، وقد تتراجع الهجمة تلقائياً خلال ٢-٣ أسابيع وقد تتجمع الفقاعات وترتشف من دون انبثاق. يمكن تفجير الفقاعات الكبيرة ولكن يجب عدم إزالة سقفها. ويتبع المرحلة الحادة مرحلة توسف المنطقة المصابة، وقد يحدث خمج جرثومي ثانوي يؤدي إلى التهاب النسيج الخلوي في المنطقة المصابة، وقد يسبب أذية لمفاوية تؤدي إلى الوذمة اللمفاوية.

(ب)- التهاب جلد اليدين الحويصلي الفقاعي المزمن chronic vesiculobullous hand eczema: يصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة ٣-١، وتتميز الاندفاعات بحويصلات صغيرة ١-٢مم تحتوي سائلاً رائقاً وتتوضع على الحواف الجانبية للأصابع والراحتين والأخمصين كما في عسر التعرق. أما في الحالات المزمنة فتكون الآفات حمامية مفرطة التقرن، وسفية، ومتشققة. وقد يشاهد شكل عسر التعرق dyshidrosiform في أثناء اشتداد المرض. وتصاب الأظفار بالحثل dystrophy في الحالات المزمنة الطويلة الأمد. ويكون توزع الآفات ثنائي الجانب ومتناظراً.

(ج)- التهاب جلد اليدين مفرط التقرن hyperkeratotic: يصيب الرجال الكهول أكثر من النساء بنسبة ٢-١. يبدأ بشكل لويحات مزمنة مفرطة التقرن وحاكة تميل للتشقق ولاسيما في المنتصف والجزء القريب من الراحتين (الشكل ٢٤).

قد تكون هذه الحال النتيجة النهائية لالتهاب الجلد التماسي الأرجي والتخريشي ولكن لا يمكن تحديد السبب على نحو عام. يصيب هذا الالتهاب الرجال متوسطي الأعمار والمسنين وهو معند عادة على المعالجة. ولا تشاهد إصابة الأخمصين إلا عند عدد قليل من المرضى.

كما يجب التفريق بين هذا الالتهاب وبين الصداف الذي تكون الآفات فيه محددة جيداً ويرافقها تنقر الأظفار ووجود مجموعات من البثور أحياناً.

(د)- الارتكاسات الطفحية Id reactions: تشاهد حويصلات حمامية حاكة على حواف الأصابع والراحتين. يظهر الاندفاع الحويصلي فجأة ويحدث استجابة لالتهاب شديد، ولاسيما بخمج فطري في مكان آخر من الجسم. يعتقد أن هذا الارتكاس الثانوي هو ارتكاس أرجي للفطور أو لمستضد ما. لا يستجيب الارتكاس الثانوي الطفحي للمعالجة بالستيروئيدات القشرية ولكن يشفى حين تعالج بؤرة الخمج أو الاحتشار infestation الأساسية.

الموجودات المخبرية: لا يوجد دلائل مخبرية مميزة للأكزيمة الراحية والأخمصية، ولكن قد يكون مستوى الغلوبولين المناعي E (IgE) مرتفعاً عند المرضى التأتبيين.

التشريح المرضي: تتبع الموجودات النسجية مراحل سير المرض. **مجهرياً** يبدو الحويصل الأولي على شكل حويصل سفاجي داخل البشرة، وتشاهد رشاحة لمفاوية في البشرة مع رشاحة مختلطة في الأدمة. وقد تبدي البشرة في الآفات المزمنة فرط تصنع، وفرط تقرن، وفرط تنسج بشروي صدافي الشكل. يمكن نفي الخمج الفطري بإجراء التلوين بملون حمض شيف فوق اليودي (periodic acid - Schiff (PAS.

التشخيص: يعتمد التشخيص على البدء السريري للمرض، والقصة المرضية، وأحياناً التشريح المرضي. وقد تساعد الاختبارات الرقعية على التفريق بين التهاب جلد اليدين الحويصلي الفقاعي وبين الأدواء الراحية الأخمصية الأخرى، أو على نفي وجود عوامل أخرى تزيد من فوعة المرض مثل التعرض للعوامل المخرشة والمؤرجة التماسية.

التشخيص التفريقي: هناك عدد من أمراض الجلد المتوضعة في اليدين والقدمين يصعب التفريق بينها وبين التهاب جلد اليدين الحويصلي الفقاعي. وقد ترافق هذه الأمراض الأكزيميائية الحويصلية الفقاعية على نحو [illegible]



في أثناء العمل. أما التهاب جلد اليدين التأتبي فيشاركه **عدد من العوامل:** التهاب جلد اليدين قبل عمر ١٥ سنة وأكزيمة مستمرة على الجسم وجلد جاف وحاك عند الكهولة، والتهاب جلد تأتبي منتشر في الطفولة.

قد يقلد التهاب الجلد الخمجي وخاصة الفطري التهاب جلد اليدين الداخلي المنشأ. ففي الحالات التي تكون فيها الآفات غير متناظرة وغير نموذجية، أو في الحالات التي تتوضع فيها الحويصلات الصغيرة على القدمين قد يفيد الفحص المجهري بهيدروكسيد البوتاسيوم لنفي خمج فطري بدئي. كما يمكن للخمج الفطري أو الجرثومي أن يحدث على نحو ثانوي على التهاب جلد اليدين المزمن وهنا تفيد المعالجة المضادة للخمج في تحسين الأعراض السريرية.

أما الصداف والتهاب جلد اليدين الصدافي الشكل فيتوضعان على نقاط الضغط. يمكن تمييز الصداف بلويحاته الوسفية المحددة، ووسوفه الشمعية ووجود الصداف في أماكن أخرى وبعدم حكته، وقد يحدث التهاب جلد اليدين الصدافي الشكل من دون قصة عائلية أو شخصية للصداف. لكن التشخيص يعتمد على المظهر السريري والتشريح المرضي.

كما يمكن التفريق بين الطفحات البثرية على الراحتين والأخمصين بسهولة وبين الاندفاعات الأولية الحويصلية والفقاعية المملوءة بسائل رائق والمشاهدة في التهاب جلد اليدين. فمثلاً تكون الحويصلات في الصداف البثري غيمية ومؤلمة.

التوسف الراحي البؤري الناكس recurrent focal palmar peeling (keratolysis exfoliativa): هو توسف الراحتين والأخمصين المزمن، اللاعرضي، اللالتهابي، يشاهد غالباً في فصل الصيف. يعتقد أنه يصيب الأشخاص الذين يشكون من فرط تعرق الراحتين والأخمصين.

تبدأ الوسوف بالظهور في نقطة أو نقطتين ثم تمتد للمحيط مشكلة مناطق حلقية متسعة. تكون هذه الحالة لاعرضية وتشفى تلقائياً وتحتاج إلى المطريات.

فرط تقرن النهايات المواكبة للأورام لبازكس لـ acrokeratosis paraneoplastica of Bazex: مرض نادر يتظاهر بالتهاب جلد اليدين الحاد والحمامي والوسفي والحويصلي الفقاعي مع حثل أظفار يرافقه خباثات، هي عادة كارسينوما شائكة متوضعة في الجهاز الهضمي العلوي والطرق التنفسية. وذكرت حالات فرط تقرن التهابات عند مرضى مصابين بسرطان القولون وأورام الجهاز البولي التناسلي.

قد تصيب بعض الأمراض الفقاعية مثل الفقاعاني والفقاع أو انحلال البشرة الفقاعي اليدين والقدمين، ولكن في سياق إصابة أمكنة أخرى من الجسم.

المضاعفات: قد يؤدي خمج الحويصلات الثانوي إلى التهاب النسيج الخلوي cellulitis والتهاب الأوعية اللمفية، وفي حالات نادرة إلى تجرثم دم.

الإنذار (المآل) والسير السريري: قد يحدث عسر التعرق بشكل هجمات فجائية شديدة ومتكررة ويصبح أقل حدوثاً في منتصف العمر. في حين يكون الشكل المزمن من الأكزيمة الحويصلية الفقاعية الراحية الأخمصية أطول استمراراً وأكثر مقاومة للعلاج وغالباً ما يحتاج إلى عدة معالجات مختلفة.

المعالجة:

تعتمد معالجة عسر التعرق على حدة المرض ووجود الفقاعات أو وجود تبدلات مزمنة، وعلى القصة السريرية التي قد تكشف وجود عوامل مساعدة ومحرضة للأكزيمة.

ومن المهم أن تكون المعالجة عملية تسمح للمريض بالحركة والعمل على نحو طبيعي إن أمكن.

(أ)- المعالجة الوقائية: يجب ارتداء قفازات الفاينل vinyl في أثناء العمل الرطب، ولاسيما عند استعمال المنظفات. إن قفازات الفاينل تقي من المواد الكيميائية، ولكنها لا تقي من التعرض للحرارة عبر القفازات أو فعل التعطين الذي ينجم عن فرط التعرق الذي يتراكم تحت القفازات.

ومن المفيد أيضاً **استعمال القفازات القطنية** تحت قفازات الفاينل.

أما الأعمال الخشنة مثل الزراعة فيمكن حين القيام بها ارتداء الألبسة الواقية والقفازات الجلدية، وقد يمتص القطن بعض المؤرجات المحيطية لذا لا يفيد لبس القفازات القطنية خلال النهار للوقاية من المؤرجات.

(ب)- المعالجة الموضعية: تعد المطريات الجلدية من العناصر المهمة في معالجة التهاب جلد اليدين. لذا ينصح بتطبيق مراهم مرطبة واقية بعد غسل اليدين. ويجب استعمال المراهم المرطبة الكثيفة على اليدين بعد إجراء المغاطس المائية ليلاً. وإذا كان جلد الراحتين جافاً تطبق المطريات تحت ضماد كتيم لديني أو قفازات الفينيل.

ونظراً لبقاء الوذلين في الطبقة المتقرنة ودعمه الوظيفة الحاجزية للجلد، فإنه يعدّ من العوامل المهمة في معالجة التهاب جلد اليدين الجاف.

ويفيد تطبيق معدلات المناعة غير الستيروئيدية مثل

التاكروليموس والبيمكروليموس في معالجة التهاب جلد اليدين المزمن الخفيف والمتوسط.

من الصعب معالجة أكزيمة الراحتين والأخمصين مفرطة التقرن. لكن المعالجة الموضعية بالريتينوئيدات والكالسيبوترين قد تحسن الحالة لأنها تعمل على تنظيم نضج خلايا البشرة.

تعد المستحضرات الموضعية الحاوية على الستيروئيدات قوية الفعالية الخيار الأول في المعالجة الدوائية، كما تزداد فعاليتها بالتطبيق مع الإغلاق الكتيم.

وتوحي بعض الدراسات أن الصدمة الحرارية قد تفيد بعض المرضى لأنها تنقص عدد خلايا لانغرهانس. ويمكن إحداث هذه الصدمة الحرارية بتطبيق الشمع أو الماء الساخن الذي تراوح حرارته بين (٤٨-٥٠)°C مرتين إلى ثلاث مرات يومياً. ويجب الحذر من أن تؤدي هذه المعالجة إلى حروق فتزيد من التهاب الجلد.

كما تفيد العوامل المجففة مثل محلول برمنغنات البوتاسيوم بنسبة ١/١٠,٠٠٠ في الحالات الحادة التي يغلب فيها وجود الحويصلات، ومغاطس محلول نترات الفضة بنسبة ١/١٠٠٠.

وأخيراً قد تفيد المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية UVB و UVA مع البسورالين (PUVA) في الحالات الشديدة لالتهاب جلد اليدين الحويصلي المزمن.

(ج)- المعالجة المجموعية: تؤدي المعالجة بالستيروئيدات المجموعية إلى تحسن سريع لالتهاب الجلد بسرعة. ولكن الآفة تنكس سريعاً بعد إيقاف الدواء؛ لذا نلجأ إلى هذه المعالجة للسيطرة على الحالات الشديدة والاشتدادية الحادة ولفترة قصيرة، كما قد يلجأ إلى المعالجات المجموعية البديلة لإنقاص جرعة المعالجة بالستيروئيدات ومدتها فيستعمل السيكلوسبورين cyclosporin بجرعة تراوح بين ٣ملغ/كغ يومياً و٥ملغ/كغ يومياً (بجرعات مقسمة). وقد تبين أن هذه المعالجة تفيد في الحالات المزمنة الحويصلية المعندة على المعالجة بالستيروئيدات أو المعالجة الضوئية. كما يفيد الميتوتركسات methotrexate في معالجة عدد من الأمراض الجلدية ومنها التهاب جلد اليدين المزمن الحويصلي.

وتفيد المعالجة بالـ alitretinoin و9- cis retinoic acid في أكزيمة اليدين المفرطة التقرن. واستعملت في الحالات المعندة على الستيروئيدات المعالجة الشعاعية، والتريتنيوئين، وايزوترتينوئين، والأسيترتين وكانت الاستجابة جيدة إلى جيدة جداً للـ alitretinoin.

(د)- المعالجات الأخرى: إضافة إلى ما تقدم يفيد كل من التشريد الكهربي iontophoresis، وخزع الودي، وحقن البوتوكس botox في معالجة فرط التعرق.

(٥)- الأكزيمة النميّة nummular eczema:

تدعى التهاب الجلد المدثر أوالمستدير، وهو مرض الكهول وغالباً ما يصيب الذكور أكثر من الإناث، وذروة حدوثه بعمر ٥٠-٦٥ سنة، وقد يصيب النساء بين عمر ١٥-٢٥. وهو نادر عند الرضع والأطفال وذروة الحدوث لديهم بعمر ٥ سنوات.

يتظاهر بالتهاب جلد مزمن، تأخذ فيه الآفات الأكزيمائية شكل الدراهم. تبدأ على الأطراف السفلية وظهر اليدين أو السطوح الانبساطية للساعدين. تكون الآفة الأولية بشكل لويحات صغيرة مدورة الشكل حمامية، حويصلية، تسترها جلب بحجم ٢٠-٤٠مم. وقد تظهر الآفات بعد الرض (ظاهرة كوبنر Koebner). وفي حين تظهر آفات جديدة تتسع الآفات القديمة بظهور سواتل حطاطية حويصلية في المحيط تتحد مع اللويحات الأساسية، ليصبح سطحها في الحالات الشديدة بمساحة راحة اليد أو أكبر. تكون الحكة شديدة لا تقاوم وليلية. يلاحظ مجهرياً وجود الخلايا البدينة بجوار الأعصاب في الجلد المريض، كما يلاحظ زيادة في الببتيدات العصبية لمادة P (substance P) والكالسيتونين.

نسيجياً: تتصف الأكزيمة المدثرة بالتهاب جلد سفاجي حاد أو تحت الحاد.



الشكل (٢٥) الأكزيمة النميّة (المدثرة)

تعتمد المعالجة الأولية على المغاطس، وتطبيق كريمات أو مراهم ستيروئيدية موضعية. وقد يكون من الضروري تطبيق مراهم ستيروئيدية ذات فعالية قوية تحت ضماد كتيم. وإذا حدث خمج ثانوي بالعنقوديات عولج بالصادات الجهازية. تعطى مضادات الهيستامين المركنة قبل النوم لتساعد على تخفيف الحكة الليلية كما تفيد مثبطات الكالسينورين الموضعية. يلجأ إلى الستيروئيدات المجموعية والحقن ضمن الآفة إذا لم تستجب الآفات المعندة للمعالجات الموضعية (الشكل ٢٥).

الأسباب والإمراض: لا تعرف الآلية الإمراضية للأكزيمة المدنّرة. وهي قد تشاهد في المصابين بالتهاب الجلد التأتبي. وقد ذكرت عدة عوامل مسببة، منها رطوبة الجلد التي قد تكون ناقصة عند هؤلاء المرضى، كما أن للأخماج الداخلية شأناً في إحداثها إذ وجد عند ٢٨٪ من المرضى خمج أسنان أو التهاب الطرق التنفسية العليا، أو التهاب الطرق التنفسية السفلى. كما ذكر شأن المحسسات البيئية environmental allergens مثل عث غبرة المنازل، وذكرت المبيضات البيض، كما ذكر حدوث الأكزيمة في أثناء المعالجة بالـ isotretinoin وبالذهب. هذا وقد ترافق التهاب الكبد C المعالج بالإنترفيرون- interferon 2bγ والريبافيرين ribavirin معاً وأكزيمة مدنرة منتشرة ومعممة.

(٦)- الأكزيمة الجافة xerotic eczema:

تُعرف أيضاً بالحكة الشتوية، والأكزيمة المتصدعة eczema craquelé والأكزيمة منعدمة الزهم asteatotic eczema. تبدو الأولية بشكل بقعة حمامية مستورة بوسوف ملتصقة. وعندما تمتد الآفة تحدث تشققاً وتهشماً ناعماً في البشرة (الشكل ٢٦).

مناطق الإصابة الانتقائية لهذه الأكزيمة هي: الوجه الأمامي للساقين والسطوح الانبساطية للساعدين والخاصرتين. والشيوخ مؤهبون للإصابة بها، ويبدو أن **التجفاف** هو من أكثر أسباب الحكة شيوعاً عند الأشخاص المسنين. وتشاهد هذه الأكزيمة غالباً في أثناء الشتاء حين تكون الرطوبة منخفضة نسبياً. كما يسهم الاستحمام بالماء الساخن واستعمال الصوابين في إحداثها. وتكون الوظيفة الحاجزية البشروية ضعيفة مما يزيد من ضياع الماء من البشرة.

يفيد الاستحمام بماء فاتر ولفترة قصيرة واستعمال الصوابين المعتدلة، كما يجب تطبيق المطريات الحاوية على الوذلين أو اليوريا ١٠٪ أوحمض اللبن ٥٪ مباشرة بعد



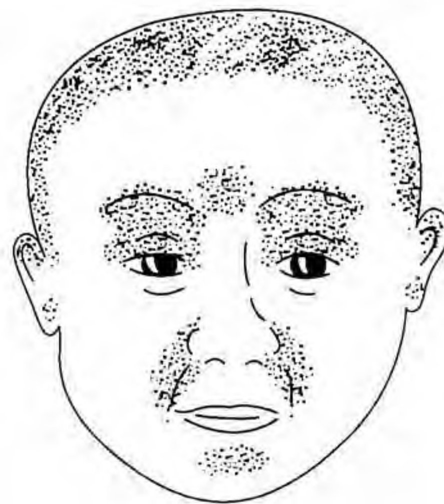
الشكل (٢٦) الأكزيمة الجافة (المتصدعة)

الاستحمام. وتفيد المراهم الستيروئيدية الموضعية لمعالجة المناطق الملتهبة.

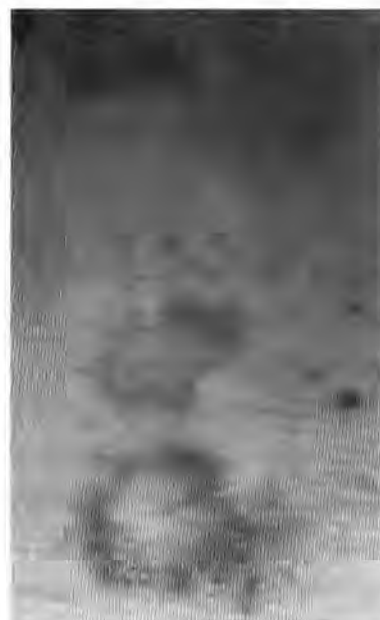
(٧)- التهاب الجلد المثي seborrheic dermatitis:

التهاب الجلد المثي أو الأكزيمة المثيّة مرض شائع يحدث في ٢-٥٪ من السكان. ويُعدّ أحد أنواع الأكزيمة داخلية المنشأ أو هو مرض التهابي، سطحي، مزمن يتوضع في الأماكن الانتقائية التالية: الفروة والحاجبين والأجفان والثلم الأنفي الشفوي والشفتين والأذنين والمنطقة القصية والإبطين والثنيات تحت الثديين والسرة والمغبنين والطية الأليوية. (الشكلان ٢٧ و٢٨). يتصف المرض بالوسوف الدهنية المصفرة التي تتوضع على قاعدة حمامية. تمثل قشرة الرأس (نخالية الرأس الجافة) الشكل الخفيف من التهاب الجلد المثي.

وهناك أشكال أخرى من التهاب الجلد المثي يصيب الفروة وتشمل اللويحات النازة القشرية المقوسة الشكل، المتعددة الحلقات polycyclic وصدافية الشكل، وقد يمتد المرض خارج خط الشعر على الفروة إلى الجبين والأذنين وخلف الأذنين والرقبة. وتبدو حدود الآفات في هذه المناطق مقوسة بلون مائل إلى الصفرة أو الاحمرار المصفر. تدعى هذه الآفة عند الرضع قلنسوة المهد cradle cap، وتتجلى بآفات بنية مغطاة بجلب ملتصقة. وقد يصيب هذا الالتهاب كلاً من المقطب والثلم الأنفي الشفوي وجناحي الأنف والأذنين وخلفهما خاصة إصابة القناة السمعية، وقمة الإبطين والثنيات تحت



الشكل (٢٧) مخطط لمناطق التهاب الجلد المثي في الرأس



الشكل (٢٨) آفات حلقية على الصدر في التهاب الجلد المثي

الثدين والسرة والمنطقة القصّية التي تعد من المناطق الانتقائية للإصابة. ويشيع حدوث التهاب الجلد المثي في المغبن والثلم الأليوي حيث يكون له شكل السعفة الفخذية أو التهاب الجلد بالمبيضات البيض. ويتطابق المظهر السريري في هذه المنطقة مع مظهر الصداف المقلوب، وبالحقيقة يتداخل الصداف مع التهاب الجلد المثي (seborrhiasis أو sebopsoriasis). قد تنتشر الآفات وتتطور إلى أحمرية وسفية متعممة وخاصة عند الرضع. ويبدي بعض هؤلاء الرضع دلائل واضحة على نقص المناعة. وترافق الآفات المعممة عند الكهول ضخامة عقد لمفاوية مؤدية إلى الالتباس مع الفطار الفطراني أو الأحمرية الصدافية. قد ترافق هذا الالتهاب أو يشتد مع عدد من الأمراض الداخلية مثل داء باركنسون Parkinson الذي يرافقه التهاب جلد مثي شديد ومعند يشمل الفروة والوجه مع وسوف شمعية شديدة. وأذية أعصاب الوجه وحيدة الجانب تؤدي إلى التهاب جلد مثي وحيد الجانب. تزداد نسبة حدوث التهاب الجلد المثي عند المرضى المصابين بنقص المناعة المكتسب (AIDS)، وعند الأشخاص ذوي الفحوص المصلية الإيجابية من دون علامات سريرية للمرض يحدث التهاب جلد مثي الشكل عند السكريين والبدينين والمصابين بأمراض سوء الامتصاص والصرع وتناول الأدوية المضادة للذهان مثل الهالوبيريدول haloperidol، وفي الارتكاس للمعالجة بالذهب والزرنيخ.

الأسباب والآلية الإمراضية: لا يعرف سبب التهاب الجلد المثي مثل بقية أنواع الأكزيمة الداخلية؛ ذلك أن أسباب هذا الداء معقدة، ويعتقد أن للوبيغاء البيضاوية Pityrosporun ovale دوراً أساسياً في حدوثه، وتتناسب شدة الالتهاب وكثافة الوبيغاء وينقص عددها مع الاستجابة للعلاج. وقد توجد الوبيغاء البيضاوية بغزارة على الفروة في مرضى لا يشكون من علامات سريرية للمرض، إلا أن الخميرة تكون ممرضة فقط عند الأشخاص المؤهبين.

التبدلات النسيجية: تبدي البشرة شواكاً منتظماً ودرجات مختلفة من السفاج والارتشاح باللمفاويات. لكن الموجودات الوصفية هي قشرة وسفية بجانب فوهات الأجربة الشعرية.

التشخيص التفريقي: تشبه بعض حالات التهاب الجلد المثي سريرياً الصداف، وقد يتداخل المرضان، لكن الآفات الصدافية تبدي حمامى أشد ووسوفاً شمعية سميكة تتوسف بطبقات، وإزالة هذه الوسوف يؤدي إلى ظهور نقط نزفية (علامة Auspitz).

ترجح الحكة الشديدة التهاب الجلد المثي. وإن وجود آفات صدافية في مناطق أخرى يؤكد تشخيص الصداف. يمكن التباس التهاب الجلد المثي بالقوباء على الفروة ولاسيما المترافقة بالقمال. يمكن أن تلتبس الجلبات الجربية على الفروة في الرضّع بالتهاب الجلد المثي.

المعالجة: تشمل المعالجات المطبقة على الجلد الأجرد الستيروئيدات القشرية الموضعية بشكل رهيم أو هُلامة أو رذاذ أو رغوة ولكن قد تحدث الستيروئيدات - حتى المتوسطة الشدة - وردية ستيروئيدية، ويفضل لذلك استعمال المضادات الفطرية ومثبطات الكالسينورين. يفيد الكيتوكونازول. وإذا رافق الالتهاب خمج جرثومي ثانوي تطبق الصادات موضعياً

أو عن طريق الفم، كما يفيد مرهم الليثيوم سوكسينات lithium succinate على آفات الوجه عند المرضى المصابين بالـ (HIV). وتفيد المستحضرات الحاوية على السلفاسيتاميد مع الكبريت أو من دونه في الحالات المعندة على المعالجات الأخرى.

أما **لمعالجة آفات الفروة** فتفيد كل من الشامبوات الحاوية على السيلينيوم سولفايد، والكيتوكونازول والقطران وبيريثيون الزنك والفليوسينولون، والريزورسين. كما تفيد القطرات الأذنية الحاوية على الكورتيسبورين cortisporin في التهاب الجلد المثي في الأذن إضافة إلى فائدة اللوسيون الأذني الحاوي على desonide. تفيد القطرات أو المراهم العينية الحاوية على سلفاسيتاميد الصوديوم لمعالجة التهاب حواف الأجفان المثي. والمعالجة بالتتراسكلينات الفموية مفيدة لأنها تنقص من كثافة العضيات الدقيقة microorganisms في الأجربة المصابة. أما المستحضرات الستيروئيدية فيجب تطبيقها فترة قصيرة لأنها قد تحدث زرقاً وساداً. ويمكن إشراك المعالجة الموضعية في الصادات الفموية أو مضادات الفطور الفموية في الحالات الشديدة.

الشرى والطفوح الدوائية

سليفيا اشخانيان

أولاً- الشرى urticaria:

الشرى طفح وحيد الشكل يتظاهر بانتبارات wheals (hives) حاكة، لا يدوم أحدها أكثر من ساعات محدودة، ويتوضع في أي منطقة من الجسم.

الحدوث: يعدّ الشرى من الأمراض الجلدية الأكثر شيوعاً، فهو يصيب ١٥-٢٠٪ من الناس، كما قد ترافقه الوذمة الوعائية (العرقية) بنسبة ٢٠-٣٠٪ من الحالات.

الإمراض: الخلية البدينة mast cell في الجلد هي الخلية الرئيس في الآلية الإمراضية لمعظم أشكال الشرى. إذ إنها تطلق الهستامين كرد فعل لتأثير كل من المواد التالية C5a، المورفين، الكودئين، المادة P (SP) والببتيد المعوي الفعّال في الأوعية vasoactive intestinal peptide (VIP) وsomatostatin، وإضافة إلى الخلايا البدينة فإن الخلايا الأسسة تحرر الهستامين أيضاً.

يسبب الهستامين عن طريق مستقبلاته H1 توسع الأوعية الدموية الجلدية وزيادة نفوذيتها ورشح مكونات المصورة في النسج المجاورة. يتحرر الهستامين بآليات مختلفة، أهمها فرط التحسس العاجل المتواسط بـ IgE (نمط I لجِل وكومس Gell and Coombs) فعندما يدخل المستضد (دواء، طعام...) تتشكل أضداد من نوع IgE التي تحمل على الخلايا البدينة، وبعد ذلك يتفاعل المستضد مع الأضداد IgE مؤدياً إلى زوال تحبب الخلايا البدينة وإطلاق الهستامين والوسائط الأخرى مثل السيروتونين والبراديكنين واللوكوترين C4، D4، E4 (مادة التأق بطيئة التفعيل SRS-A) والبروستاغلاندين، والإنزيمات الحالة للبروتين. تشاهد هذه الآلية غالباً في الشرى الحاد وفي التفاعلات التأقية.

ومن النادر حدوث الشرى بالتفاعل المتواسط بالمعقد المناعي (نمط III لجل وكومس). قد يكون الشرى المزمن اضطراباً مناعياً ذاتياً، والدليل على صحة هذه الفرضية ترافق الشرى المزمن الأساسي مع التهاب الدرق المناعي الذاتي بنسبة ١٢-٢٤٪. وفي الأشكال المزمنة للشرى يحدث المرض من دون تواسط مناعي كما في اضطرابات المتممة أو حين تقوم الأدوية (كالأسبرين والمورفين والمواد الظليلة والبنزوات) أو العوامل الفيزيائية بتحريض الخلايا البدينة على إطلاق وسائطها مباشرة.

التشريح المرضي: تشاهد وذمة في الأدمة الحليمية في الشرى، في حين تكون الوذمة متوضعة في الأدمة الشبكية والنسيج تحت الجلد في الوذمة الوعائية. وتوسع الأوعية الدموية في الحالين ولاسيما في الوريدات مع توذم النسيج الضام. أما في الشرى المزمن الأساسي فتشاهد رشاحة التهابية من لمفاويات CD4 أكثر من CD8، وخلايا بدينة وعدلات وحمضات وأسسات. ويشير تكسر الكريات البيض وتوضع الغلوبيولينات المناعية IgG والمتممة C3 والفيبرين في جدران الأوعية إلى التهاب الأوعية الشروي.

تصنيف الشرى: يتم تصنيف الشرى كما في (الجدول١).

المظاهر السريرية: الآفة الأولية في الشرى هي الانتبار،

١- الشرى العادي (الأرجي):

حاد، مزمن، مزمن متقطع.

٢- الشرى الفيزيائي:

الكتوبية الجلدية وشرى الضغط والوذمة الوعائية الاهتزازية وشرى البرد، الشرى الكولينرجي وشرى التعرق والشرى الأدرينرجي وشرى الحرارة الموضعة وشرى الشمس وشرى الأشعة السينية وشرى الماء وحكة الماء، التأق المثار بالجهد والشرى المفتعل.

٣- شرى التماس.

٤- الشرى اللامناعي المحدث بالأدوية.

الوذمة الوعائية:

الأساسي، الوراثي، المحدث بالأدوية.

٥- التهاب الأوعية الشروي.

الجدول (١) تصنيف الشرى.

وهو وذمة محددة وموضعة في الأدمة السطحية ومرتفعة عن سطح الجلد حمامية مبيضة حدودها واضحة، وحاكة. أما حين تتوضع الوذمة في الأدمة العميقة أو في النسيج تحت الجلد وتحت المخاطية أو كليهما فتسمى الحالة الوذمة الوعائية التي تتظاهر بانتباج حمامي في الجلد. وتتوضع الانتبارات في أي مكان من الجلد كما تكون بأقطار مختلفة تراوح من حجم رأس الدبوس إلى عدة مليمترات وبمساحات تتعدى راحة اليد، علماً أن الانتبارات تتشكل بسرعة خلال



الشكل (١) الانتبار الشروي



الشكل (٢) الشرى الحاد

بضع دقائق وأنه نادراً ما يستمر الانتبار الواحد أكثر من ٢٤-٤٨ ساعة. (**الشكل ١ و٢**). يعزى لون الانتبار الحمامي إلى التوسع الوعائي الأدمي أما اللون الأبيض فيعزى إلى الوذمة. ومن الشائع أن تصيب الوذمة الوعائية الوجه ولاسيما الشفتين والخدين والأجفان؛ وجزءاً من أحد الأطراف كما قد تصيب اللسان والبلعوم. وقد تكون الوذمة الوعائية مؤلمة غير حاكة، وقد تدوم بضعة أيام. إن الحكة في الشرى شديدة خلال تشكل الانتبارات، وتصبح أخف بعد ذلك، وقد تزداد ليلاً. تندر إصابة أعضاء أخرى بالشرى غير الجلد، أكثر هذه الإصابات حدوثاً هي الإصابة التنفسية التي تتجلى بوذمة المزمار والحنجرة، وقد تُحدث آلاماً بطنية ناجمة عن إصابة الأغشية المخاطية وربواً ناجماً عن التشنج القصبي الأرجي.

١- الشرى الأرجي (العادي) allergic (ordinary) urticaria:

يعدّ الشرى الأرجي أكثر أنواع الشرى شيوعاً. ويقسم إلى شرى حاد، شرى مزمن، شرى مزمن متقطع. يزداد حدوث الشرى الأرجي عند التأتبيين وكذلك يزداد حدوث الوذمة العرقية والتأق لديهم.

أسباب الشرى الأرجي كثيرة، منها:

- **دوائية:** كالصادات ولاسيما البنسلين والسيفالوسبورين والإيزونيازيد والسولفاميدات، والمسكنات والغريزيوفولفين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والهرمونات واللقاحات.
- **الأطعمة ومضافاتها:** كالبيض والسمك والفريز والجوزيات والبندورة والكرفس والكاكاو والنبيذ بما يحتويه من الهستامين والخميرة في الجعة والتيرامين في الجبن وحمض البنزويك وبنزوات الصوديوم والسولفيت والملونات وحمض السوربيك.
- **المستضدات الخمجية والاحتشارية infestation** مسؤولة عن ٢-٥٪ من حالات الشرى المزمن. إذ تكمن أسباب الشرى الحاد في أخماج الجيوب واللوزات والأسنان والتهاب المرارة والديدان المعوية والملتوية البوابية والمبيضات البيض.
- **المؤرجات** بالطُرق الهوائية والمستنشقات مثل غبار الطلع وغبار المنزل وشعر الحيوانات.
- **المستضدات الذاتية** كالتي تحدث نتيجة الإصابة بالأورام وأمراض المناعة الذاتية.
- **اضطرابات استقلابية:** مثل فرط نشاط الدرق والتهاب الكبد المزمن الفعال والسكري.
- **الشدات النفسية والانفعالات.**

يصعب كثيراً معرفة سبب الشرى ولاسيما الشرى المزمن.

أنواع الشرى الأرجي (العادي):

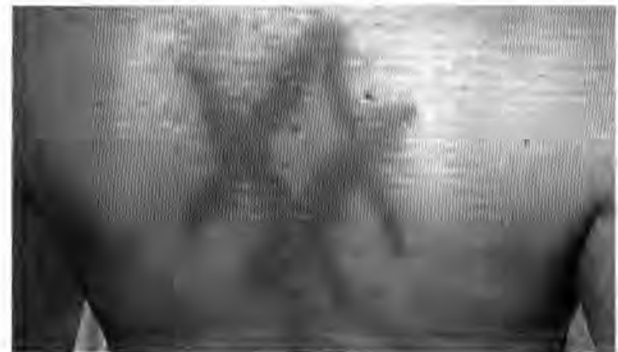
أ- الشرى الحاد acute: يعرّف على أنه الشرى الذي لا تستمر أعراضه أكثر من ستة أسابيع. ويظهر التفاعل الجلدي بشكل سريع أو متأخر بعد ٨-٣٦ ساعة أو بشكل داء المصل بعد ٧-١١ يوماً من دخول المستضد للعضوية.

ب- الشرى المزمن chronic: يسمى أيضاً الشرى المزمن المستمر، وهو حالة شروية تستمر أكثر من ٦ أسابيع، وقد تدوم لعدة سنوات، وتظهر فيه نوب الشرى يومياً تقريباً. ويحدث فيه تفاعل عاجل متواسط بـ IgE بنسبة محدودة من الحالات، ويرجح أن السبب الكيميائي هو المحرض لحدوثه بنسبة ٢٠-٣٠٪ من حالاته، وقد يحدث بآلية عدم تحمل غير مناعية أو بوصفه متلازمة تحساس ذاتي، وعدا ذلك تحدث بعض حوادث الشرى المزمن بتفاعل متواسط بمعقد مناعي (نمط III). ولا يمكن معرفة سبب الشرى المزمن بنسبة ٣٠-٥٠٪ من الحالات، ويسمى في هذه الحالة الشرى المزمن الغامض أو الأساسي أو المناعي الذاتي idiopathic or autoimmune.

ج- الشرى المزمن المتقطع chronic intermittent urticaria: يتصف بحدوث انتكاسات في نوبات الشرى التي تستمر أكثر من ٦ أسابيع، ويمر بفترات من التحسن تختلف من نوبة إلى أخرى، وقد يستمر لبضع سنوات. يحدث الشرى المزمن المتقطع بتفاعل مناعي عاجل (نمط I) أو بتفاعل أرجي كاذب.

٢- الشرى الفيزيائي physical:

أ- الكتوبية الجلدية dermographism: هي أكثر أشكال الشرى الفيزيائي شيوعاً، إذ إن نسبة حدوثها ١,٥-٢,٤٪ بين الناس، وتظهر لدى ٢٢٪ من مرضى الشرى المزمن الأساسي. تحدث الكتوبية الجلدية بضغط الجلد أو بالكتابة عليه بأداة كليلة، فيظهر اندفاع شروي خطي مكان الضغط بعد ٣-٥ دقائق من تنبيه الجلد، ويختفي عادة خلال ٣٠ دقيقة. وقد



الشكل (٣) الكتوبية الجلدية

تحدث بعد شرى مثار بالدواء (الشكل٣). ويجب تمييز الكتوبية الجلدية الشروية من الكتوبية الجلدية الحمراء التي يأخذ الجلد فيها لوناً أحمر بعد الضغط عليه بأداة كليلة نتيجة التوسع الوعائي الجلدي الموضع، والكتوبية الجلدية البيضاء التي تتصف بظهور تفاعل أبيض اللون بعد ضغط الجلد نتيجة تضيق الأوعية الجلدية.

ب- الكتوبية الجلدية المتأخرة delayed: تحدث بعد ٣-٦ ساعات من تنبيه الجلد مع التفاعل المباشر أو من دونه، وتستمر مدة ٢٤-٤٨ ساعة. قد تترافق هذه الحالة مع شرى الضغط الآجل.

ج- شرى الضغط pressure urticaria: يتظاهر بتورم حمامي عميق موضع في الجلد مؤلم وغالباً بعد ٠,٥-٦ ساعات من تطبيق ضغط متواصل على الجلد. يشكو المرضى من حدوث هذا الشرى بعد الجلوس على مقعد قاسٍ تحت الحزام أو يحدث على الأقدام بعد الركض. يمكن أن ينجم شرى الضغط عن انطلاق الهستامين والإنترلوكين IL-6 بعد الضغط الفيزيائي على الجلد. يتم التشخيص بإجراء اختبار الضغط، وذلك بتطبيق وزن ٧كغ على الجلد مدة ٢٠ دقيقة، وتقرأ النتيجة بعد ١٠-٣٠ دقيقة من أجل شرى الضغط العاجل؛ وبعد ٢-٦ ساعات في شرى الضغط الآجل.

د- الوذمة الوعائية الاهتزازية vibratory angioedema: تنجم عن سبب وراثي أو مكتسب يترافق حدوثه والشرى الكولينرجي أو بعد سنوات من التعرض المهني للاهتزاز. **السبب هو انطلاق الهستامين.**

هـ- شرى البرد cold urticaria وله **نمطان: وراثي ومكتسب.** تسبب البرودة إطلاق الهستامين ووسائط أخرى مثل عوامل الجذب الكيميائي للحمضات والعدلات والبروستاغلاندين PGD2 وسيستينيل لوكوترين cysteinyl leukotrienes والعامل المنشط للصفيحات platelet-activating factor والعامل المنخر للورم ألفا TNF-α؛ وبالتالي حدوث التفاعل الشروي.

يحدث شرى البرد خلال دقائق بعد التعرض لبرودة الجو أو التماس المباشر بجسم بارد. ويتظاهر بانتبارات حاكة في مناطق التماس مع البرد (الشكل ٤). ويؤدي الاغتسال أو السباحة بالماء البارد إلى شرى البرد الذي قد يرافق انخفاض ضغط وأعراض صدمة قد تكون مميتة في حالات نادرة. يرافق شرى البرد المعمّم الغلوبولينات القرية cryoglobulins والفيبرينوجينات القرية cryofibrinogens والراصات الباردة cold agglutinins وحالات الدم الباردة cold hemolysins

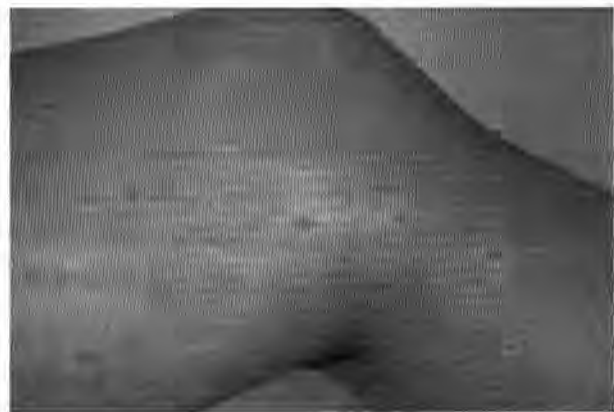


الشكل (٤) شرى البرد (حدوث انتبار في الجلد مكان تطبيق الثلج)

ولاسيما عند الأطفال المصابين بداء وحيدات النوى الخمجي. يشخص شرى البرد باختبار التماس بالبرد الذي يكون إيجابياً بظهور انتبار مكان تطبيق قطعة ثلج.

و- الشرى الكولينرجي cholinergic: يحدث نتيجة ارتفاع درجة حرارة الجسم بسبب الجهد الفيزيائي أو حمام ساخن أو ترفع حروري. ويتظاهر بانتبارات حاكة بأقطار بضع مليمترات محاطة بهالة حمامية (الشكلان ٥ و٦). يبدو أن





الشكلان (٥ و٦) شرى كولينرجي

هذا الشرى ينجم عن زيادة استجابة العضوية للأستيل كولين، ويمكن كشف زيادة نسبة الهستامين وعوامل جذب الحمضات والعدلات في المصورة بعد الجهد. أما اختبار الشرى الكولينرجي فيكون بأن يطلب من المريض إجراء جهد يؤدي إلى حدوث التعرق، فتبدو الانتبارات الوصفية. ويمكن إجراء الاختبار أيضاً بحقن الأستيل كولين في الجلد، فتظهر الانتبارات.

ز- شرى التعرق sweat: يعتقد أن شرى التعرق تحدثه مكونات مفرزات الغدد العرقية الناتحة، ويصنف على أنه شرى كولينرجي. ويتم تشخيصه بحقن العرق الممدد بنسبة ١/١٠٠ تحت الجلد، فيؤدي إلى تفاعل شروي، علماً أن العرق يحتوي على الغلوبيولين IgE والبروستاغلاندين والكاليكرين ومكونات أخرى.

ح- الشرى الأدرينرجي adrenergic: تحدث فيه انتبارات في أثناء الشدة العاطفية، ويمكن تحريض حدوث الانتبارات بزرق نورابينفرين ضمن الجلد.

ط- شرى الحرارة الموضعة local heat urticaria: شرى الحرارة نادر، وتحدث فيه الانتبارات بعد بضع دقائق من تعرض الجلد لحرارة موضعة. تسبب الحرارة إطلاق الهستامين وعامل جذب العدلات والبروستاغلاندين PGD2. يتم التشخيص بتطبيق حرارة من ٣٨-٤٤ درجة مئوية على منطقة الساعد، فتظهر الانتبارات بعد ٥-١٠ دقائق، أوتظهر بعد ساعات من تطبيق الحرارة في شرى الحرارة العائلي الآجل.

ي- شرى الشمس solar urticaria: يحدث هذا النوع من الشرى بتأثير الأشعة فوق البنفسجية أو الضوء المرئي أو التأثير في المناطق المكشوفة من الجلد. وقد تم كشف الهستامين وعامل جذب الحمضات والعدلات في الدم بعد التعرض للأشعة المسببة لدى مرضى شرى الشمس.

ك- شرى الأشعة السينية: هذا النوع من الشرى نادر جداً، ويحدث في المناطق التي تتعرض للأشعة السينية بقصد المعالجة.

ل- شرى الماء وحكة الماء aquagenic urticaria and aquagenic pruritus: شكل نادر جداً، قد يكون عائلياً، أو يكون كسبياً. تحدث فيه حكة فقط أو انتبارات حاكة صغيرة في مناطق الجلد التي تمس الماء مهما كانت درجة حرارته؛ وذلك بعد دقيقتين حتى عشرين دقيقة. أما الآلية التي يتم بها هذا النوع من الشرى فغير واضحة، ويفترض أن هؤلاء المرضى يتفاعلون نحو مستضد ما موجود في الماء، يدخل

الجلد، ويؤدي إلى انطلاق الهستامين من الخلايا البدينة. ومن الممكن حدوث شرى الماء أو حكة الماء في المصابين باحمرار الدم وداء هودجكن ومتلازمة عسر تصنع النقي ومتلازمة ارتفاع الحمضات.

م- التأق المثار بالجهد exercise induced anaphylaxis: يتظاهر بمجموعة من الأعراض تضم الحكة والشرى والوذمة الوعائية في الجلد والحنجرة والأمعاء والغشي بسبب انطلاق الهستامين والتريبتاز إلى الدوران.

ن- الشرى المفتعل (أو الشرى المُثار) factitious: يتظاهر بتفاعلات جلدية شروية تبدو على شكل خطوط أو أشرطة مكان ضغط الألبسة أو احتكاكها بالجلد أو مكان فرك الجلد أو حكه. يصاب بالشرى المفتعل الأشخاص ذوو الجلود التي تتصف بفاعلية وعائية مضطربة وغالباً مع وجود اضطرابات نفسية.

٣- شرى التماس contact urticaria:

ينتج شرى التماس نتيجة تماس الجلد مع مادة خارجية مثيرة للشرى، وتبقى انتبارات هذا الشرى محصورة في مكان التماس. أما آلية شرى التماس فقد تكون من النمط العاجل نتيجة التماس مع مؤرجات مختلفة مثل سم النحل والزنابير وغبار الطلع وبلسم بيرو وقشر ثمار الحمضيات والبطاطا والبصل ومؤرجات دوائية ومؤرجات مستحضرات التجميل مثل "فورم ألدهيد" أو مركّبات غير مناعية ذات تأثير سمي مباشر في الخلايا البدينة كالتماس مع نبات القريص واليسروع وقنديل البحر ولسع الحشرات.

٤- الشرى اللامناعي المحدث بالأدوية drug induced non- immunological urticaria:

تُحدث بعض الأدوية والمواد المستخدمة في التشخيص وبعض الأغذية تفاعلات تأقانية وشروية حادة من دون وجود أضداد مصلية نوعية، إذ يؤدي تناول هذه المواد إلى انطلاق الهستامين وبعض الوسائط الأخرى من الخلايا البدينة والأسسات مباشرة، ويدعى هذا التفاعل بالأرج الكاذب.

ومن هذه الأدوية مواد التخدير، ومضادات الكولين والأفيونات والبيتيدين والأتروبين والبابافيرين والمواد الظليلة التي تستخدم في التصوير الشعاعي (٥٪ من الحالات) والأسبرين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (١٪ من الناس) وبعض الصادات (كلورتتراسكلين وبولي مكسين) ومقلدات الودي كالأمفيتامين وخافضات الضغط كالهيدرالازين وVit B1 وأملاح الحديد.

المظاهر السريرية: تحدث في الحالات الشديدة أعراض تأقانية تبدأ باندفاع حمامي معمم أو باندفاع شروي حاد يرافقه تخريش الملتحمة أو سيلان أنفي وتشنج القصبات، وقد يؤدي تسرع القلب وانخفاض الضغط إلى الصدمة.

متلازمة هوجن Hoigne: متلازمة سمية عكوسة تحدث فجأة بسبب صمة embolism في الجهاز العصبي المركزي، وذلك بعد حقن مادة دوائية، ولاسيما الحقن الشرياني لمعلق بلوري (بنسلين مديد أو ستيروئيدات قشرية).

المظاهر السريرية: تتظاهر هذه المتلازمة بازرقاق حاد وسعال وحس دغدغة في اليدين والقدمين واضطراب في الذوق، وقد تحدث نفخة في الأذن أو خفة سمع أو اضطرابات الرؤية، أو اضطراب في وعي المريض أو شعور بالدوار أو تسرع قلب أو رجفان يدين.

مخبرياً: كثرة حمضات مؤقتة.

تزول تظاهرات المرض خلال بضع دقائق من دون أن تترك أثراً، ويرجح حدوث ذلك بعد ذوبان بلورات المادة الدوائية المعلقة.

٥- الوذمة الوعائية (العرقية) angioedema (الوذمة العرقية العصبية، وذمة كوينك quincke):

تتصف هذه الوذمة بأنها تورم حاد في الجلد محدود ناجم عن الوذمة في الطبقة تحت الأدمة، ولها **شكلان:** وراثي ومكتسب.

الإمراض: تحدث **الوذمة الوعائية المكتسبة** بتفاعل أرجي عاجل، وتكون عميقة تصل حتى الطبقة تحت الأدمة، وقد ترافق الشرى العادي، ويصعب تحديد سبب الوذمة الوعائية المكتسبة، ولذلك تعد غامضة في غالبية الحالات. أما **الوذمة الوعائية الوراثية** فتورث بنمط جسدي سائد، وتشكل نسبة ٠,٤٪ من مرضى الشرى. والوذمة الوعائية أكثر ما تصيب النساء، وتبدأ بأعمار قبل سن الخامسة عشرة، ويحدث فيها عوز مثبط C1 إستراز C1 esterase inhibitor (C1-INH) أو غيابه؛ مما يسمح بتكرار تفعيل المتممة؛ وبالتالي توسع الأوعية وزيادة نفوذيتها.

المظاهر السريرية: تتظاهر الوذمة الوعائية بانتباج الجلد أو الأغشية المخاطية، ويكون التورم محدوداً وعميقاً عجيني الملمس، يرافقه ضغط وتوتر في المنطقة المصابة، لكن بلا حكة. وأكثر المناطق المعرضة للإصابة الأجفان والشفتان والأعضاء التناسلية والأطراف قرب المفاصل. وتصل الإصابة إلى الذروة خلال ساعات، ثم تتراجع خلال ٨-٢٤ ساعة وأحياناً ٤٨ ساعة (الشكل ٧). قد تؤدي الوذمة الوعائية إلى الاختناق الحاد حين توضع الإصابة في الحنجرة أو البلعوم.



الشكل (٧) وذمة وعائية في الشفتين

قد ترافق الوذمة الوعائية المكتسبة أعراض عامة خفيفة، وقد يعاني بعض مرضى الشكل الوراثي من أعراض تشبه حالات البطن الحادة. ويعدّ رض الجلد أو الشدة النفسية من مثيرات الهجمة.

التشخيص: يشخص الشكل المكتسب من الوذمة الوعائية كما في الشرى العادي، أما الشكل الوراثي فيعتمد تشخيصه على وجود حالات عائلية ومعايرة C1-INH الذي تقل كميته في الدم، وقد يكون تركيزه طبيعياً، لكن وظيفته معطلة في ٢٠٪ من الحالات، ويمكن كشف ذلك بالرحلان الكهربائي. تقل كذلك جملة المتممة وخاصة C4.

التشخيص التفريقي: يشمل التهاب الجلد التماسي الحاد والحمرة أو التهاب الهلل والوذمة اللمفية الناجمة عن متلازمة ميلكرسون - روزنتال.

٦- التهاب الأوعية الشروي urticarial vasculitis:

هو متلازمة تتظاهر سريرياً بشرى مزمن؛ ونسيجياً بالتهاب أوعية كاسر للكريات البيض. يوجد هذا المرض بنسبة ١-٥٪ من جميع حوادث الشرى المزمن، وأكثر ما يصيب النساء.

الإمراض: يعتقد أن الآلية الإمراضية هي المناعة الذاتية، وتبدو بالتهاب أوعية بمعقد مناعي من (نمط III).

المظاهر السريرية: تتصف بشرى مزمن متقطع ولفترة تصل حتى ٢-١٢ سنة. وتتصف الآفات الشروية الحاكة بأنها انتبارات محدودة صلبة حمراء اللون تبقى من ١٢-٢٤ ساعة ونادراً حتى ٧٢ ساعة. وتترافق التظاهرات الجلدية وأعراض أخرى كالتهاب المفاصل، والآلام العضلية، والآلام البطنية، واعتلال العقد اللمفية المتعددة (الشكل ٨).

الموجودات المخبرية: ترتفع سرعة التثفل، ويزداد تعداد



الشكل (٨) التهاب الأوعية الشروي

الكريات البيض والحمضات وتنقص المتممة C5,C4,C3.C1 في ٥٠٪ من الحالات، وتكون الأضداد المضادة للنوى والعامل الرثياني إيجابيين في بعض الحالات؛ وكذلك الغلوبيولينات القرية.

التشخيص التفريقي: يجب تفريق المرض عن الغلوبيولينات القرية والذأب الحمامي الجهازي وفرفرية هينوخ شونلاين. الخزعة مهمة في التشخيص.

تشخيص الشرى:

تشخيص الشرى سهل بالفحص السريري، وتجرى مع ذلك بعض الاختبارات التي تفيد في تشخيص الشرى الفيزيائي كتطبيق الضغط أو البرودة، وتعد القصة المرضية مهمة في كشف سبب الشرى الحاد أو المزمن (الجدول ٢).

١- اختبار حذف المستضدات: يمنع حذف المستضدات المتوقعة تشكل الانتبارات، وهي مهمة في تشخيص الشرى الحاد والمزمن المتقطع أكثر منها في الشرى المزمن. ومثال على هذا الإجراء يلجأ إلى حذف المؤرج الغذائي فيعطى المصاب خلال ١-٣ أيام شاياً محلى بالدكستروز أو يعطى البطاطا والرز والماء المعدني، وإذا ما شفي الشرى خلال هذه الفترة دل ذلك على أن للطعام شأناً في إحداث الشرى.

٢- اختبار التحريض: يؤدي إعطاء المريض المستضدات المتوقع مسؤوليتها عن الشرى إلى حالة شروية حادة كإعطاء الأدوية التي يشك بإحداثها الشرى، لكن هذا الاختبار قد

- القصة المرضية
- الفحص الفيزيائي
- اختبارات تحريض لكشف الشرى الفيزيائي
- التعداد والصيغة
- سرعة التثفل
- فحص البول
- فحص براز للتحري عن الطفيليات
- التهاب الكبد الإنتاني
- أضداد الدرق
- أضداد النواة
- البروتينات القرية
- المتممة
- الاختبارات الجلدية للكشف عن التفاعلات المتواسطة بالـ IgE
- اختبار RAST للكشف عن IgE النوعية
- معطل C1 esterase inhibitor في الدم
- الخزعة الجلدية

الجدول (٢) الاستقصاءات في الشرى/الوذمة الوعائية

يكون خطراً؛ إذ يمكن أن يؤدي إلى صدمة؛ لذا لا يجرى إلا في المستشفى بحضور الطبيب والمواد الإسعافية.

٣- الخزعة: تبدي رشاحة التهابية لمفاوية تائية حول الأوعية، وحين الشك بالتهاب أوعية شروي يجب إجراء خزعة نسيجية تألقية.

٤- الاختبارات الجلدية: تعتمد هذه الاختبارات على إدخال المستضدات إلى الأدمة.

◆ **اختبار الفرك:** يجرى بفرك المستضد على جلد الساعد.

◆ **اختبار الوخز:** يجرى بوضع نقطة من المحلول المؤرج على جلد الساعد ثم يوخز الجلد من خلالها بأداة واخزة.

◆ **اختبار الخدش:** يتم بخدش الجلد بمبضع أو بإبرة ثم يوضع مكان الخدش محلول مستضدي.

◆ **اختبار الحقن داخل الأدمة:** يقوم على حقن المحلول المستضد المتوقع في الأدمة العليا، وكمية المستضد الداخلة للجلد بهذه الطريقة أكثر بكثير من الاختبارات السابقة. ويجري هذا الاختبار في الحالات التي تكون فيها الاختبارات السابقة سلبية.

٥- عيار IgE في المصل: يمكن معايرة IgE المصل بطرق مختلفة وكذلك كشف IgE النوعية تجاه مستضدات مشكوك بها كما في اختبار الامتصاص الشعاعي الأرجي RAST.

معالجة الشرى:

تقوم معالجة الشرى بكل أنواعه على تجنب العوامل المسببة؛ إضافة إلى المعالجة العرضية بغية منع حدوث الانتبارات والحكة.

١- معالجة الشرى الحاد والشرى المزمن المتقطع:

مضادات الهستامين: تعمل مضادات الهستامين على منع ارتباط الهستامين بمستقبلاته H1 بعملية تنافسية. ويلجأ إليها بوصفها خياراً علاجياً أول حيث يفضل إعطاء مضادات الهستامين الحديثة غير المركنة مثل ديسلوراتادين وليفوسيتريزين وفيكسوفينادين ولوراتادين وسيتريزين وديسمتيل أستميزول، وأكريفاستين، وإذا لم يستجب المريض للجرعة الدوائية اليومية التقليدية؛ يلجأ إلى مضاعفتها. أما مضادات الهستامين القديمة والتي لها تأثيرات مركنة فيستحسن أن تعطى ليلاً كما يجب أن ينبه المريض لتأثيرها المركن، ويحذر من قيادة السيارة أو القيام بالأعمال الدقيقة الأخرى في أثناء تناولها.

الستيروليدات القشرية: تعطى مضادات الأرج في الحالات الشديدة من الشرى وفي المضاعفات المهددة للحياة كوذمة الحنجرة والصدمة التأقية؛ وذلك بعد إعطاء الأدرينالين. وتعطى الستيروئيدات القشرية الذوابة عن طريق الحقن

العضلي أو الوريدي حتى ١٠٠٠ملغ، وبعدها تعطى الستيروئيدات عن طريق الفم كالبريدنيزولون ٠,٥-١ملغ/كغ يومياً ولبضعة أيام.

المعالجة الموضعية: فائدتها محدودة.

٢- معالجة الصدمة التأقية:

- إيقاف العامل المسبب المتهم.
- وضع قثطرة وريدية. وإعطاء البدائل الدموية التي تحافظ على حجم الدم (مصل فيزيولوجي ملحي أو دكستروز).
- أدرينالين ٠,٥-١مل من محلوله الألفي حقناً تحت الجلد، يكرر بعد ١٠-١٥ دقيقة إذا لم تتحسن الحالة.
- التأكد من سلامة المجرى التنفسي وإعطاء الأكسجين حين اللزوم.
- كلورفينرامين ماليات ١٠-٢٠ ملغ وريدياً، أو هيدروكسيزين ٢٥-٥٠ ملغ عضلياً.
- مضادات هستامين H1 و H2 فموياً أو وريدياً ٤ مرات يومياً.
- الستيروئيدات القشرية: هيدروكورتيزون ٢٥٠ ملغ وريدياً و١٠٠ملغ كل ٦ ساعات، أو بريدنيزولون ٤٠ ملغ يومياً مدة ٣ أيام.
- مراقبة النبض والضغط.
- أمينوفلين في التشنج القصبي ٢٥٠ملغ وريدياً خلال ٥ دقائق و ٢٥٠ملغ في ٥٠٠ مل سيروم ملحي ٠,٩٪ خلال ٦ ساعات، أو نبولايزدتربوتالين، سالبوتامول أو ميتابروترينول.

٣- معالجة الشرى المزمن: من الضروري شرح طبيعة المرض وإنذاره للمصاب بالشرى المزمن بوصفه خطوة أولى، أما الخطوة الثانية الضرورية فتقوم على استبعاد العوامل المسببة والمثيرة للمرض. تشكل **مضادات الهستامين** الخط العلاجي الأول؛ ولاسيما الحديثة منها وغير المركنة. وتُذكر من أدوية الخط العلاجي الثاني الحديثة مضادات مستقبلات اللوكوترين leukotriene receptor antagonists مثل مونتيلوكاست montelukast وزفيرلوكاست zafirlukast. وقد يكون استخدام مضادات الهستامين H2 مع مضادات الهستامين H1 أكثر فعالية عند مجموعة من المرضى؛ ذلك أن الأوعية الدموية الجلدية تملك كلا المستقبلين H1 وH2.

كما يمكن إضافة الكولشيسين إلى علاج الذين لا يستجيبون لمضادات الهستامين على نحو جيد.

الستيروئيدات القشرية: لا تعطى الستيروئيدات في الشرى المزمن؛ لأنها تخفف المرض فقط. لكنها قد تعطى في الحالات الشديدة لفترة محدودة نظراً لتأثيراتها الجانبية.

PUVA والأشعة فوق البنفسجية ب ضيقة الحزمة-Nb-UVB: تشفى باستعمالها نسبة قليلة من المصابين بالشرى المزمن.

أما **دي صوديوم كروموغليكات disodium cromoglycate** فيساعد على تقوية الغشاء القاعدي للخلايا البدينة؛ مما يثبط انطلاق الهستامين، ويوصف للوقاية.

السيكلوسبورين أ: يلجأ إلى المعالجة بالسيكلوسبورين للمرضى المصابين بشرى شديد ومزمن ومعند على المعالجات المألوفة التي ذكرت سابقاً، بجرعة ٢,٥-٣,٥ ملغ/كغ يومياً لمدة شهر حتى ثلاثة أشهر.

أفاد حقن الغلوبيولينات المناعية ضمن الوريد بجرعة ٠,٤ غ/كغ/يوم مدة خمسة أيام في تسعة مرضى من أصل عشرة تم شفاؤهم، وبقي اثنان دون نكس مدة سنتين.

الأوماليزوماب omalizumab: هو مضاد وحيد النسيلة لـ IgE يقلل من IgE الحر ومن تعبير **FCεRI** على سطح الخلايا البدينة والأسسة. في دراسة أجريت لمعالجة ١٢ مريضاً بالأوماليزوماب شفي ٧ مرضى، وتحسن ٤ مرضى، ولم يستجب للعلاج مريض واحد فقط.

٤- المعالجة النوعية لأشكال الشرى الأخرى:

- **الكتوبية الجلدية:** تفيد فيها مضادات الهستامين الحديثة.
- **شرى الضغط:** المعالجة ليست سهلة عادةً، يستخدم السيتريزين بجرعة عالية ١٠ملغ ٣ مرات يومياً، واللوراتادين والديسلوراتادين والهيدروكسيزين والأستيميزول والترفينادين. وتعطى الستيروئيدات القشرية للهجمات لمدة قصيرة.
- **شرى البرد:** تفيد مضادات الهستامين عموماً في معالجة شرى البرد الكسبي، وتفيد على نحو أقل في شرى البرد العائلي. ومن الحقائق التي تثير الانتباه فائدة المعالجة بالبنسلين في معالجة شرى البرد، وذلك بنسبة ٢٠-٤٠٪ من الحالات، ويحتمل حدوث تفاعل بين البنسلين والأضداد من نوع IgE. يعطى البنسلين بمقدار ١٠ ملايين وحدة من بنزيل البنسلين (بنسلين G) في الوريد يومياً لمدة ٢-٣ أسابيع. ومن المعالجات الجهازية الأخرى إعطاء مضادات الملاريا كالهيدروكسي كلوروكين.
- **شرى الحرارة:** أهم خطوة في العلاج هو تخفيف التعرض للحرارة وأشعة الشمس أو تجنبه، وتعطى مضادات

الهستامين غير المركنة.

● **الشرى الكولينرجي:** يمكن إيقاف الهجمة الشروية بالتبريد السريع أحياناً. تستخدم في معالجة هذا النمط من الشرى مضادات الهستامين ولاسيما السيتريزين؛ لأن له تأثيراً مضاداً للكولين، كذلك الهيدروكسيزين ١٠ملغ ٣ مرات يومياً في البداية ثم ١٠ملغ يومياً. وقد يخفف إعطاء كل من الكيتوتيفن وحاصرات بيتا مثل بروبرانولول الانتبارات والحكة عند بعض المرضى.

● **شرى الماء:** تخف أعراض هذا الشرى بإعطاء مضادات الهستامين. ومن جهة أخرى يمكن للوقاية تطبيق زيت خامل قبل القيام بالحمام أو تجفيف الجلد بسرعة بعد تماسه مع الماء.

● **الشرى المفتعل:** تعطى فيه مضادات الهستامين مثل الهيدروكسيزين والمهدئات النفسية. وقد تتطلب في بعض الحالات الاستشارة النفسية.

● **شرى التماس:** إضافة إلى تجنب المادة المؤرجة تفيد فيه مضادات الهستامين، وقد تعطى الستيروئيدات القشرية جهازياً. وتفيد كذلك الستيروئيدات الموضعية.

● **الشرى اللامناعي المحدث بالأدوية:** يعالج كما في الشرى الحاد أو الصدمة التأقية.

● **متلازمة Hoigné:** تعالج كما في الصدمة التأقية.

● **الوذمة الوعائية:** يعالج الشكل المكتسب كما في الشرى العادي، وتعالج الإعاقة التنفسية في الحالات الإسعافية بالأدرينالين حقناً عضلياً أو تحت الجلد، ويكرر حقنه إذا لم يحصل تحسن خلال ١٠-١٥ دقيقة. أما في الشكل الوراثي فإن فائدة مضادات الهستامين والستيروئيدات القشرية قليلة. وفي الحالات الحادة - يعطى باكراً ما أمكن - الأدرينالين والمصورة الطازجة ٤٠٠-٢٠٠٠مل، أو العامل المثبط للمتممة C1-INH المنقى ٣٠٠٠-٦٠٠٠ وحدة عن طريق الوريد. وتعطى للوقاية قبل العمل الجراحي أو قلع الأسنان جرعة عالية من الأدوية المضادة لحل الليفات مثل حمض إبسلون أمينو كابروئيك epsilon- aminocaproic acid أو حمض الترانسيكساميك tranexamic acid. ويفيد كذلك إعطاء الدانازول danazol ٢٠٠-٦٠٠ ملغ يومياً.

● **التهاب الأوعية الشروي:** يعالج جهازياً بمضادات الهستامين أو الستيروئيدات القشرية مثل البريدنيزون ٣٠ ملغ يومياً. وقد يفيد كل من الإندوميتاسين وحمض النيكوتينيك والكولشيسين والدابسون. وتعطى أحياناً مثبطات المناعة مثل الأزاثيوبرين. أما موضعياً فتطبق محاليل الزنك ومضادات الهستامين والستيروئيدات القشرية.

ثانياً- الطفوح الدوائية drug eruptions:

الطفوح الدوائية تظاهرات سريرية تطرأ على الجلد والأغشية المخاطية بصفة تأثيرات جانبية غير مرغوب بها ناجمة عن تناول دواء ما.

الحدوث: تبلغ نسبة حدوث الطفوح الدوائية ٥٪ من الأمراض الجلدية. وهي عند الأطفال أقل حدوثاً مما عند الكهول؛ ذلك أنهم أقل تناولاً للدواء، أما الجنس فلا تأثير له في معدل الحدوث إذا تم استثناء الأدوية الهرمونية.

الإمراض: تحدث الطفوح الدوائية إما بسبب تفاعل مناعي أرجي تجاه الدواء ذاته أو أحد مستقلباته؛ وإما بسبب تفاعل لا مناعي (أرج كاذب) يؤدي إلى إزالة تحبب الخلايا البدينة والأسسة، وهناك آليات مختلفة للطفوح الدوائية، (الجدول ٣).

١- لا مناعية:
أ- متوقعة:
فرط الجرعة
تأثيرات جانبية
تأثير تراكمي
سمية آجلة
تغير النبيت الجلدي
تغيرات استقلابية
تداخلات دوائية
تفعيل لا مناعي للخلايا البدينة أو المتممة
إثارة مرض
ب- غير متوقعة:
عدم تحمل
تحساس ذاتي
٢- مناعية (غير متوقعة):
تفاعل متواسط بالـ IgE
تفاعل بالانسمام الخلوي
تفاعل بالمعقد المناعي
تفاعل متواسط بالخلايا
٣- متفرقات:
تفاعلات جاريش هركسهايمر
تفاعل داء وحيدات النوى الخمجي-الأمبسلين

الجدول (٣)
تصنيف الطفوح الدوائية اعتماداً على آليتها الإمراضية

١- التفاعلات الدوائية اللامناعية non-immunological drug reactions:

أ- متوقعة:

● **التفاعلات الدوائية الناجمة عن فرط الجرعة:** من المتوقع أن تؤدي الجرعة الزائدة من دواء ما إلى فرط التأثير، فقد يحدث نزف جلدي عقب جرعة مفرطة من الباربيتورات.

التأثيرات الدوائية الجانبية: ترافق هذه التأثيرات الجانبية التأثير العلاجي كتساقط الشعر الناجم عن الأدوية المثبطة للتكاثر الخلوي، أو النعاس الذي تسببه مضادات الهستامين المركنة.

● **الجرعة المتراكمة:** قد يكون العلاج الطويل الأمد بدواء ما سبباً في التفاعل الجلدي نتيجة اختزان الدواء في الجلد كأملاح الذهب التي تسبب اضطرابات لونية جلدية.

السمية الآجلة: مثل التقرانات والأورام الجلدية التي تظهر بعد سنوات عديدة من تناول الزرنيخ.

● **تغير النبيت الجلدي skin flora:** يتغير التوازن الجرثومي في الجلد والأغشية المخاطية نتيجة المعالجة بالستيروئيدات القشرية أو الصادات واسعة الطيف؛ مما يؤهب للأخماج الجلدية بالمبيضات البيض.

● **تغيرات استقلابية:** كالإيزوتريتنوين الذي يسبب الصفرومات الجلدية نتيجة رفعه تركيز البروتينات الشحمية.

● **التداخلات الدوائية:** يسبب إعطاء عدة أدوية بآن واحد إلى اشتداد تأثير أحد الأدوية أوإنقاصه، فمثلاً يقوم الأسبرين والسلفوناميدات والكلوفيبرات والفينيل بوتازون بمنافسة الوارفارين على الارتباط بألبومين المصل فيزداد تركيز الوارفارين الحر؛ مما يؤدي إلى نزوف وكدمات في الجلد.

● **تفعيل لا مناعي الخلايا البدينة أو المتممة:** تقوم بعض الأدوية بإزالة تحبب الخلايا البدينة وإطلاق وسائطها مباشرة، مثل الأسبرين والأفيونات.

● **إثارة مرض ما كامن أو ظاهر:** كتحريض التهاب الجلد الحلئي الشكل باليود، أو تحريض الصداف بأملاح الليتيوم وحاصرات بيتا ومضادات الملاريا.

ب- غير متوقعة:

● **عدم التحمل intolerance:** ويعني ظهور تأثير وصفي شديد للدواء بجرعة صغيرة منه، إما بسبب تأخر استقلابه من جراء اضطراب وظيفة الكبد أو الكلية؛ وإما بسبب اضطراب وراثي في استقلاب الدواء. مثال ذلك حدوث التنخر بالكومارين عند النساء المسنات.

● **التحساس الذاتي idiosyncrasy:** يعني ظهور تأثير غير وصفي للدواء بآلية مجهولة قد تكون وراثية كالبورفيريا المحدثة ببعض الأدوية، والمتلازمة الشبيهة بالذأب الحمامي المحدثة بالهيدرالازين.

٢- التفاعلات الدوائية المناعية (الأرجية) immunological (allergic):

ترتبط الأدوية أو مستقلباتها أو سواغاتها في البدء ببروتين الجسم؛ لكي تتعرف إليها الجملة المناعية، وتشكل أضداداً تجاهها، ثم يؤدي بعد ذلك تفاعل الضد - المستضد إلى تفاعل أرجي. يتطلب تشكل الأضداد نحو ٨-١٢ يوماً من التماس مع المستضد، لكن تكرر نفوذ المستضد بعد ذلك يحدث التفاعل الأرجي بسرعة في بضع دقائق إلى بضع ساعات حتى ٤٨ ساعة.

تحدث التفاعلات الدوائية المناعية وفقاً لآليات مناعية مختلفة تمّ تصنيفها من قبل **كومس** Coombs وجل Gell كما يلي:

أ- النمط I التفاعل العاجل المتواسط بالـ IgE: ترتبط أضداد IgE على سطح الخلايا البدينة في النسج والأسسات في الدم. وعند تشكل جسور ما بين مستضد وجزيئين لضد IgE على سطح الخلية يثار شلال من التفاعلات الإنزيمية تؤدي إلى انطلاق الوسائط مثل الهستامين، وعامل جذب الحمضات للتأق واللوكوترين C4 والبروستاغلاندين D2 والكينين ولوسائط أخرى. وكنتيجة لتأثير هذه المواد في الأنسجة يحدث توسع وعائي مع زيادة نفوذية المصل إلى الأنسجة ونتحه، كما يحدث انجذاب كيميائي للحمضات وتقلص العضلات الملس، وهذا ما يحصل في الصدمة التأقية والشرى والوذمة الوعائية والطفوح حصبوية الشكل، علماً أن البنسلّينات هي السبب الشائع للتفاعلات الدوائية المعتمدة على IgE.

ب- النمط II تفاعل الانسمام الخلوي: وهو ما تحدثه الأدوية غالباً، ويحدث من اتحاد الأضداد مع المستضدات الدوائية المتوضعة على الغشاء الخلوي الذي يؤدي إلى استهلاك المتممة وتخريب تلك الخلايا. المثال التقليدي لهذا النمط من التفاعل الفرفرية بنقص الصفيحات الذي ينجم عن الكينيدين وفقر الدم الانحلالي الناجم عن متيل دوبا.

ج- النمط III تفاعل متواسط بالمعقد المناعي: يترسب المعقد (المستضد الدوائي - الضد) في الأوعية الدموية أو الغشاء القاعدي مسبباً أشكالاً متعددة من التفاعلات الدوائية. وقد تُفعل المعقدات المناعية شلال المتممة C3a وC5a

مؤدية إلى تحرير وسائط من الخلايا البدينة والأسسات.

مرض المصل: بعد وجود الدواء المستضد في الدوران لفترة كافية عند شخص غير متحسس له سابقاً تتشكل تجاهه أضداد من نوع IgG أو IgM؛ وبالتالي تتشكل المعقدات المناعية الجوالة، ويتطلب تشكل الأضداد ٦ أيام أو أكثر بعد دخول الدواء. يحدث مرض المصل عندما يتحد الضد بالمستضد الموجود بوفرة، ويترسب في جدر الأوعية الصغيرة، وتُفعّل كذلك البالعات وحيدة النوى. كان يشاهد هذا المرض عند المعالجة بمصول غريبة كمصل الحصان المضاد للدفتريا. يتظاهر مرض المصل سريرياً بحمى وطفح شروي أو حطاطي أو وذمة وعائية والتهاب مفاصل واعتلال عقد لمفية والتهاب كلية والتهاب أعصاب.

التهاب الأوعية الأرجي: تترسب المعقدات المناعية على البطانة الوعائية، وتفعل شلال المتممة، فتنطلق سيتوكينات من الخلايا البدينة والأسسات مسببة زيادة نفوذية الأوعية وجذب العدلات وحدوث التهاب موضع، كما تسبب المعقدات المناعية تكدس الصفيحات وتشكل خثرات دقيقة: مما يؤدي إلى المظهر النسيجي لالتهاب الأوعية الكاسر للبيض.

تفاعل آرتوس Arthus: هو شكل موضع من التهاب الأوعية بالمعقد المناعي؛ إذ يؤدي حقن المستضد كاللقاح في الأدمة أو تحت الجلد وبوجود المعقدات المناعية الجوالة إلى ارتكاس موضعي يصل ذروته بعد ٤-١٠ ساعات، ويتظاهر بحمامى ووذمة ونزف وأحياناً نخر مكان الحقن.

د- النمط IV: التفاعل الآجل المتواسط بالخلايا: تكون التفاعلات في هذا النمط متواسطة بالخلايا؛ إذ تتفاعل فيها اللمفاويات التائية المساعدة المحسسة ضد المستضدات الدوائية الدخيلة بالتماس محدثة تفاعلاً التهابياً بعد فترة ١٢-٢٤ ساعة من تكرار التعرض. وهناك **نمطان** لهذا التفاعل: **الأول- نمط تفاعل السلين:** تطلق فيه اللمفاويات اللمفوكينات مثل العامل المثبط للبلاعم (MIF) والعامل المثبط للكريات البيض (LIF)، ويؤدي ذلك إلى تفاعل خلوي التهابي. يتظاهر هذا التفاعل سريرياً بالطفوح حصبوية الشكل وقرمزية الشكل، الفقاعية، والتفاعلات الحزازانية والحمامى عديدة الأشكال والحمامى العقدة، والتفاعلات الشبيهة بالذأب الحمامي والاندفاع الدوائي الثابت. والثاني- نمط الأكزيمة: يرتبط هذا النمط بالبشرة ويؤدي إلى التهاب الجلد التماسي الأرجي.

٣- تفاعلات دوائية بآليات متفرقة:

أ- تفاعل جاريش ـ هيركسهايمر Jarisch-Herxheimer reaction: يحدث اشتداد الآفات الجلدية الموجودة من منشأ جرثومي بعد بدء المعالجة بصاد حيوي قوي فعال؛ مما يؤدي إلى إتلاف الجراثيم السريع وانطلاق مواد سامة تؤدي إلى زيادة الطفحية الجلدية الموجودة أو أنها تحدث طفحية جديدة. والمثال التقليدي على هذا التفاعل هو ما يشاهد في معالجة السفلس بالبنسلين.

ب- تفاعل داء وحيدات النوى الخمجي المعالج بالأمبسلّين infectious mononucleosis-ampicillin reaction: يسبب الأمبسلّين غالباً طفحاً حصبوي الشكل حين يعطى لمريض مصاب بداء وحيدات النوى الخمجي. الآلية غير معروفة، وقد دلت بعض الأبحاث على وجود تحسس تجاه الأمبسلّين.

الأشكال السريرية للطفوح الدوائية وسببياتها:

للطفوح الدوائية أشكال سريرية مختلفة، وقد تقلد أمراضاً جلدية عديدة. وعلى الرغم من أن هناك **أدوية معينة تسبب تفاعلات نوعية**، إلا أن معظم الأدوية تسبب أنماطاً متعددة من التفاعلات.

١- الطفح الدوائي البقعي الحطاطي maculopapular: هو أكثر الطفوح الدوائية شيوعاً وأكثرها تطوراً إلى الشكل المعمم الشكل (٩). يحدث غالباً بعد ٢-٣ أيام من التعرض للدواء المحسس وأحياناً حتى ٣ أسابيع. قد يشبه هذا الطفح الحمى القرمزية أو الحصبة، أو لا يشبه أي طفح خمجي. يكون هذا الطفح متناظراً عادةً، وقد يرافقه حمى وحكة وارتفاع حمضات الدم. وأكثر الأدوية المسببة له هي:

Ampicillin
Penicillins
Gentamycin
Phenylbutazone
Sulfonamides
Phenytoin
Carbamazepine
Gold

٢- الطفح الدوائي الشروي: وهو ثاني طفح جلدي من حيث الشيوع، يحدث خلال ٢٤-٣٦ ساعة من تناول الدواء، وأكثر الأدوية المسبّبة للشرى/الوذمة الوعائية هي: penicillins، sulphonamides، NSAIDs، aspirin، codeine.

إضافة إلى مضافات الأطعمة مثل: tartrazine yellow dye، benzoic acid، sulphites.

كما أن هناك أدوية تطلق وسائط الخلايا البدينة مباشرة مثل:



الشكل (٩) طفح دوائي بقعي حطاطي

Amphetamine
Opiates
Hydralazine
Pentamidine
ACE inhibitors captopril codeine
Radiocontrast media
Quinine
Atropine
Polymyxin B
D-tubocurarine

٣- الطفح الدوائي الشروي البقعي تسببه الأدوية التالية:

Procaine
Penicillin
Ampicillin
Sulphonamides
Insulin
Phenolphthalein

٤- الطفح الدوائي التأقي والتأقاني: يتطور هذا التفاعل عادة خلال دقائق إلى ساعات، وغالباً ما يكون شديداً لدرجة قد يكون فيها مميتاً. يتظاهر بوهن ووسن ونمل واحمرار الملتحمة وشرى ووذمة وعائية وتشنج قصبي وألم بطني ووهط دوراني. أما الأدوية المسببة له فهي:

Radiographic contrast media
Penicillins
Cephalosporins
Aminoglycosides
Tetracyclines
Sulphonamides
Ketoconazole
Fluconazole
NSAIDs
ACE inhibitors
Anaesthetic agents local or general

والتفاعلات التأقانية تشبه سريرياً التأق لكن آليتها غير مناعية، فبعض الأدوية مثل المانيتول والمادة الظليلة ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والأسبرين وبعض مضافات الأطعمة مثل benzoic acid, sulphite preservatives, tartrazine dyes تحرر الوسائط مباشرة دون IgE. أما تدبير الطفح التأقي والتأقاني فهو كتدبير الشرى والصدمة التأقية المذكور في بحث الشرى.

٥- الطفح الدوائي الصدافي الشكل تسببه الأدوية التالية:

Lithium salts
NSAIDs
Antimalrials
β-blockers
Phenylbutazone

٦- الطفح الدوائي المشابه للنخالية الوردية تسببه الأدوية التالية:

Omeprazole
Captopril
Metronidazole
Isotretinoin
Gold

٧- الطفح الدوائي بشكل احمرية الجلد التوسفية: أحد أخطر الطفوح الدوائية، ويرافقه العديد من الاختلاطات الجهازية. الأدوية المسببة:

Isoniazid
Arsenic
Heavy metals
Sulphonamides
Antimalarials
Penicillin
Thioacetazone
Phenytoin
Topical tar
Homeopathic medicines
Phenylbutazone
Streptomycin
Sulfadiazine
Captopril
Cefoxitin
Cimetidine
Ampicillin

تدبير احمرية الجلد/التهاب الجلد التوسفي: ويكون بالحفاظ على حرارة الجسم وتوازن السوائل والشوارد وتدبير قصور القلب وإعطاء الألبومين وريدياً وبريدنيزولون ٤٠-٦٠ ملغ يومياً.

٨- الطفح الدوائي الفرفري: قد يكون للعديد من الأدوية تأثير في تكدس الصفيحات كالأسبرين، أو تأثير مضاد للتخثر كالسيفالوسبورين cephalosporins، أو إحداث نقص في الصفيحات بآلية أرجية أو غير أرجية، أو تأثير في وظيفة الصفيحات valporic acid، أو إحداث هشاشة في الأوعية كالستيروئيدات steroids. تسبب الأدوية السامة للخلايا فرفرية نتيجة تثبيط نقي العظم وانخفاض عدد الصفيحات لأقل من ٣٠٠٠٠/مم^{3} والمثال التقليدي لحدوث فرفرية دوائية المنشأ بتفاعل الانسمام الخلوي (النمط II) هو الفرفرية المحدثة بالأدوية التالية: quinine، quinidine، chlorothiazide.

وقد تسبب بعض الأدوية التهاب أوعية أرجي كاسر للكريات البيض نتيجة تفاعل أرجي بالمعقد المناعي (النمط III)، (**الشكل١٠**). وأكثر الأدوية المسببة له هي:

Ampicillin
Sulphonamides
NSAIDs
Phenytoin
Zidovudine
Furosemide
Thiazides
Phenylbutazone
Quinidine
Cimetidine
BCG vaccination
Radiographic contrast media
Tartrazine



الشكل (١٠) طفح دوائي فرفري

كما قد تسبب بعض الأدوية التهاب أوعية بتفاعل أرجي متواسط بالخلايا (النمط IV) ولاسيما في الأوعية الشعرية محدثة الفرفرية المصطبغة التي تنجم عن الأدوية التالية:

Aspirin
Carbromal
Thiamine
Meprobamate
Carbamazepine
Lorazepam
Paracetamol
Ciclosporin
Griseofulvin
NSAIDs
Ampicillin
Diuretics

٩- الطفح الدوائي الحمامي الحلقي: تسببه الأدوية التالية:

Phloroquine
Hydroxychloroquine
Oestrogens
Cimetidine
Penicillin
Salicylates
Piroxicam
Hydrochlorothiazide
SPironolactone
Etizolam
Vitamin K

١٠- مرض المصل serum sickness: يحدث بتفاعل المعقد المناعي (**النمط III**). والأدوية المسببة له هي: المصول الغريبة، الغلوبيولين المناعي.

Aspirin
Penicillin
Amoxicillin
Flucloxacillin
Cefaclor
Cefprozil
Piperacillin
Ciprofloxacin
Cefatrizine
Co-trimoxazole
Streptomycin
Sulphonamides
Sulfasalazine
Intravenous streptokinase
Thiouracils

١١- الطفح الدوائي الثابت fixed drug eruption: يتصف هذا الطفح بتكرره في الأماكن نفسها من الجلد أو الأغشية

المخاطية مع تكرر تناول الدواء. تتطور الآفات خلال ٣٠ دقيقة إلى ٨ ساعات بعد دخول الدواء؛ وذلك على شكل لويحات دائرية أو بيضوية حمامية وذمية واضحة الحدود حاكة بقطر من بضعة مليمترات حتى ٢سم أو أكثر. ويتطور اللون الحمامي إلى بنفسجي أو بني وتصبح الآفة أحياناً حويصلية أو فقاعية. الآفة عادة وحيدة، لكنها مع تكرار تناول الدواء قد تتعدد. والأماكن المفضلة لتوضع هذا الطفح هي: الأطراف واليدان والقدمان والأعضاء التناسلية وحول الشرج. قد تصاب الأغشية المخاطية الفموية أو التناسلية مع الإصابة الجلدية أو وحدها. تتراجع الآفات تاركة جلباً ووسوفاً ومن ثم فرط تصبغ قد يدوم فترة طويلة (الشكل ١١). من المفترض نشوء هذا الطفح نتيجة للتفاعل الآجل المتواسط بالخلايا (النمط IV). والأدوية المسببة لهذا الطفح هي:

NSAIDs
Aspirin
Oxyphenbutazone
Paracetamol
Piroxicam
Naproxen
Dipyrine
Tetracycline
Co-trimoxazole
Ampicillin
Systemic antifungal agents
Calcium channel blockers
ACE inhibitors
Hormonal agents
Thioacetazone
Tetryzoline hydroch
Pseudoephedrine,loride
Diflunisal, Thiopental
Sulphonamides
Barbiturates
Sulfadiazine
Levamisole
Dimenhydrinate

١٢- الطفح الدوائي الحزازاني lichenoid drug eruption: يتظاهر هذا الطفح بحطاطات حزازانية على السطوح الانبساطية للأطراف وعلى الظهر، يبدأ الطفح بالظهور بعد عدة أسابيع حتى بضعة أشهر من تناول الدواء، ويشفى تاركاً فرط تصبغ غالباً. أما إمراضية هذا الطفح فيعتقد أنه تفاعل متواسط باللمفاويات التائية. والأدوية المسببة له هي:

Gold salts
Antimalarials
Penicillamine
Phenothiazine derivatives thiazide
Furosemide
β-blockers
Calcium channel blockers
Sulphonylurea
NSAIDs
Sulfasalazine

١٣- الطفح الدوائي عدّي الشكل acneiform drug eruption: يتظاهر هذا الطفح بآفات وحيدة الشكل حطاطية بثرية دون زؤان عادة (الشكل ١٢). ولا يعود سبب هذا الطفح إلى تفاعل أرجي، وإنما ينجم عن تأثير الأدوية في الجريبات الزهمية. والأدوية المسببة هي:



الشكل (١١) طفح دوائي ثابت



(الشكل (١٢) طفح دوائي عدّي الشكل (ستيرونيدي المنشأ)

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
Corticosteroids
Anabolic steroids
Androgens
Oral contraceptives
Iodides
Bromides
Isoniazid
Rifampicin
Phenobarbital
Hydantoin
Vitamin B

١٤- الطفح الدوائي البثري المعمم الحاد acute generalized exanthematous pustulosis: يشبه هذا الطفح الصداف البثري. لكن وجود الحمضات في الرشاحة الالتهابية يساعد على تشخيص سببه الدوائي. والأدوية المسببة هي:

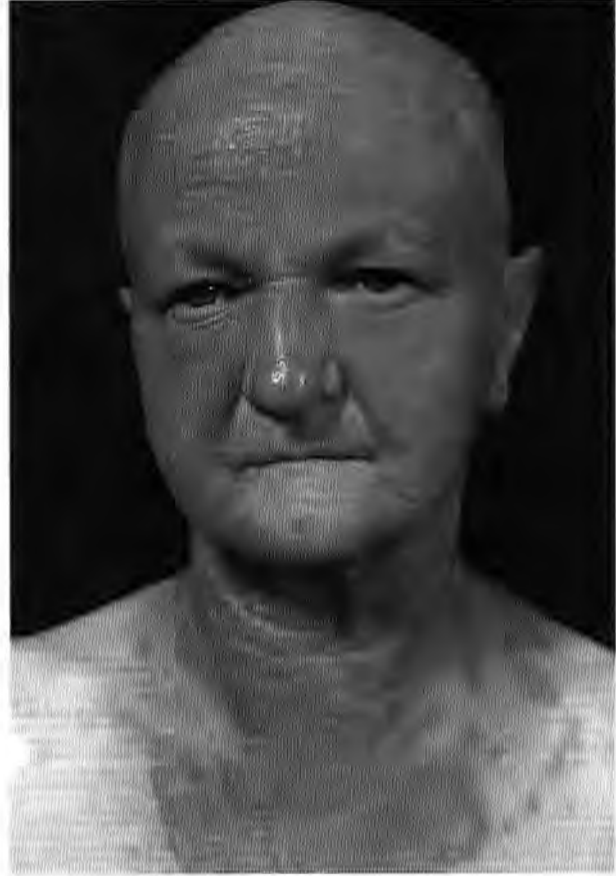
Ampicillin
Amoxicillin
Spiramycin
Erythromycin
PropicillinImipenem
Cephalosporins
Co-trimoxazole
Doxycycline
Chloramphenicol
Norfloxacin
Ofloxacin
Streptomycin
Isoniazid
mercury
Metronidazole
Terbinafine
Fluconazole
Itraconazole
Nystatin
Salazosulfapyridine/salazopyrin
Diltiazem
Captopril
Enalapril
Furosemide
Hydrochlorothiazide
Cytarabine
High-dose chemotherapy
Acetylsalicylic acid
Naproxen
Dextropropoxyphene
Hydroxychloroquine
Allopurinol,
Phenytoin,
Carbamazepine

١٥- الحساسية الضيائية الدوائية drug photosensitivity:
تظهر اندفاعات هذه الحساسية على الجلد المعرض للضياء، ويحدث بآلية انسمام ضيائي أو أرج ضيائي (الشكل ١٣). والأدوية المسببة هي:

Amiodarone phenothiazines
Psoralens
Sulphonamides
Tetracyclines
Thiazides
NSAIDs

١٦- تغيرات لون الجلد المحدثة بالأدوية drug-induced alteration in skin colour: تحدث هذه التغيرات إما بسبب زيادة تصنيع الميلانين وإما ترسب الدواء في الجلد وإما من جراء فرط تصبغ تالٍ للالتهاب. ومن الأدوية المسببة:

Contraceptive pills
Minocycline
Antimalarials
Chlorpromazine
Amiodarone
Carotene
Heavy metals
Phenothiazine
Bleomycin
Busulfan



(الشكل (١٣) طفح ضوئي دوائي

Topical carmustine
Cyclophosphamide
Daunorubicin
Fluorouracil
Hydroxyurea
Topical mechlorethamine
Methotrexate

وبالعكس من ذلك فقد تسبب بعض الأدوية نقص تصبغ جلدي مثل الأدوية التالية:

Monobenzyl ether of hydroquinone
P-tertiary-butylcatechol
P-tertiary-butylphenol
P-tertiary-amylphenol
Monomethyl ether of hydroquinone, Hydroquinone
Phenolic detergent germicides
Diphencyprone

وقد يسبب التطبيق الموضعي طويل الأمد للهيدروكينون تلون الجلد بلون رمادي إلى أزرق مسودّ، فتسمى الحالة بالمغرانية ochronosis.

١٧- الطفح الدوائي الأكزيمائي: يحدث هذا الطفح حين يكون المريض مصاباً بالتهاب جلد تماسي أرجي تجاه دواء كان استعمله؛ أو استعمل أحد مشتقاته جهازياً. مثل ذلك مرضى السكري الذين لديهم تحسس تجاه فنيلنديامين phenylenediamine لصبغات الشعر قد يحدث لديهم هذا الطفح نتيجة خافضات السكر tolbutamide أو chlorpropamide. ويتم التأكد من الدواء المشكوك به باختبار الرقعة.

١٨- الطفح الدوائي الفقاعي: يحدث هذا الطفح بعدة آليات إمراضية كما يتظاهر بعدة أشكال سريرية. قد تحدث الفقاعات في الطفح الدوائي الثابت أو التهاب الأوعية المحدث بالدواء أو الحمامى عديدة الأشكال أو متلازمة ستيفن جونسون أو انحلال البشرة النخري السمي.

وقد تحدث فقاعات خاصة في أماكن الضغط نتيجة فرط جرعة بعض الأدوية مثل الباربيتورات.

وهناك **أدوية تحرض البورفيريا الحادة الجلدية الآجلة والمتقلبة**، يُذكر منها:

Aminogluethimide
Barbiturate
Carbamazepine
Carbromal
Chlorpropamide
Danazol
Diclofenac
Phenytoin
Ergot preparations
Griseofulvin

كما أن هناك أدوية تحرض البورفيريا الكاذبة؛ أي ظهور آفات فقاعية شبيهة بالبورفيريا على المناطق المعرضة للضياء من دون وجود اضطراب في استقلاب البورفيرين، ومن هذه الأدوية:

Furosemide
Naproxen
Aspirin
Nalidixic acid
Tetracyclines
Sulphonylureas

١٩- الفقاعاني الفقاعي المحدث بالأدوية drug-induced bullous pemphigoid: الأدوية المسببة:

Furosemide
Spironolactone
Penicillamine
Penicillin
Ciprofloxacin
Sulfasalazine
SAlicylazosulfapyridine
Topical fluorouracil, PUVA

٢٠- الفقاع المحدث بالأدوية: اتهمت مجموعة من الأدوية بإحداثها للفقاع الذي غالباً ما يتجلى بالشكل الورقي. وتحدث ٨٠٪ من هذه الحالات بسبب أدوية تضم زمرة ثيول thiol في جزيئاتها ؛ ولاسيما البنسلامين.

Penicillamine
ACE inhibitors captopril and ramipril
Gold sodium thiomalate
Piroxicam
Penicillin
Ampicillin
Amoxicillin
Rifampicin
Cefadroxil
Pyrazolone derivatives
Propranolol
Optalidon
Phenobarbital
Nifedipine
Hydantoin
Indomethacin and aspirin

٢١- داء IgA الخطي المحدث بالأدوية: الأدوية المسببة:

Vancomycin
Amiodarone
Ampicillin
Atorvastatin
Captopril
Carbamazepine
Diclofenac
Furosemide
Glibenclamide
IFN-y
Iodine
Lithium, Penicillin, Phenytoin

٢٢- انحلال البشرة الفقاعي المكتسب المحدث بالأدوية acquisita: يحدث هذا الطفح بسبب **الصادات**، وعلى رأسها Vancomycin.

٢٣- التهاب الأوعية المحدث بالأدوية: قد تسبب بعض الأدوية التهاب أوعية نخرياً قد يصيب الأعضاء الداخلية أيضاً، ويمكن أن يؤدي إلى الوفاة. **الأدوية المسببة:**

Ampicillin
Sulphonamides
Furosemide
Thiazides
NSAIDs
Quinidine
Amiodarone
Hydralazine
Enalapril
Propylthiouracil
Cimetidine
Anticonvulsants
Zidovudine

٢٤- المتلازمة الشبيهة بالذأب الحمامي: تسبب الأدوية التالية: نسبة ٥٪ فقط من الذأب الحمامي الجهازي.

Procainamide
Hydralazine
β-blockers
Methyldopa
Isoniazid
Phenytoin
Carbamazepine
trimethadione
Primidone
Valproate
Quinidine

وهناك بعض الأدوية التي قد تسبب الذأب الحمامي تحت الحاد، وهي:

Phenytoin
Thiazide, ACE inhibitors
Calcium channel blockers
Terbinafine
Griseofulvin
Piroxicam
Interferons

٢٥- التهاب الجلد والعضل المحدث بالأدوية: الأدوية المسببة:

Penicillamine
NSAIDs (niflumic acid and diclofenac)
Carbamazepine
Vaccination as with BCG
Benzalkonium chloride
Hydroxyurea

٢٦- تفاعلات دوائية شبيهة بتصلب الجلد: الأدوية المسببة:

Penicillamine
Bleomycin
Bromocriptine
Vitamin K
Sodium valproate

٢٧- الحمامى العقدة المحدثة بالأدوية: الأدوية المسببة:

Sulphonamides
Analgesics
Antipyretics
Contraceptive pills
Oestrogen
Granulocyte colony-stimulating factor

All-trans-retinoic acid

٢٨- المتلازمة الشبيهة باللمفوما الكاذبة: هناك عدد من الأدوية التي تثير تفاعلاً مقلداً اللمفوما، يتظاهر بلويحات حمامية وحطاطات مرتشحة متعددة أو عقيدة وحيدة. يبدأ هذا التفاعل عادة خلال ٧ أسابيع من بدء العلاج بالدواء، ويتأخر ظهوره أحياناً حتى بعد ٥ سنوات. كما قد تكون هناك صعوبة في تفريق هذه المتلازمة نسيجياً عن اللمفوما الخبيثة. **الأدوية المسببة:**

Phenytoin
Phenobarbital
Carbamazepine
Sodium valproate
Allopurinol
Antidepressants phenothiazines
Thioridazine
Benzodiazepines
Antihistamines
β-blockers
ACE inhibitors
Calcium channel blockers
Salazosulfapyridine
Lipid-lowering agents
Mexiletine, ciclosporin
Penicillamine
Silicone breast implants

٢٩- الطفح الدوائي الشبيه بالشواك الأسود acanthosis nigricans-like drug eruption الأدوية المسببة:

Nicotinic acid
Fusidic acid
Triazinate (folic acid antagonist)
Stilboestrol
Contraceptive pills

٣٠- السماك المحدث بالأدوية: يسبب خافض الكولستيرول تريبارانول **triparanol** وحمض النيكوتين **nicotinic acid** تغيرات شبيهة بالسماك لدى عدد قليل من المرضى.

٣١- الحاصة المحدثة بالأدوية: أدوية كثيرة تسبب تساقط الشعر، ويأتي في مقدمتها: الأدوية السامة للخلايا ومضادات التخثر ومضادات الدرق.

Levodopa
Propranolol
Albendazole
Bromocriptine
Oral contraceptives
Retinoids
Clofibrate
Danazol

٣٢- الشعرانية أو فرط الأشعار المحدثة بالأدوية: تسبب الأدوية التالية الشعرانية:

Certain progestogens
Corticosteroids
Androgens

أما الأدوية المسببة لفرط الأشعار فهي:

Phenytoin
Psoralens
Minoxidil
Diazoxide
Streptomycin
Penicillamine
Ciclosporin

٣٣- العوامل المثيرة للحمامى عديدة الأشكال:

وهناك عوامل مثيرة للتفاعل المناعي الآجل المتوسط بالخلايا، وتسبب الحمامى عديدة الأشكال (الشكل ١٤)، وهي:

- **الأخماج** وعلى رأسها حمة الحلأ البسيط HSV؛ وهو العامل المؤهب الأكثر شيوعاً.
- **اللقاحات.**
- **وبعض الأدوية** المسؤولة عن نحو ١٠٪ من حالات الحمامى متعددة الأشكال، وهي:

Cephalosporins
Sulfonamides and co-trimoxazole
Barbiturates
Pyrazolone derivatives (phenylbutazone)
Phenolphthalein
Rifampicin, penicillins
Hydantoin derivatives
Carbamazepine
Danazol allopurinol
Phenothiazines
Chlorpropamide
Thiazide diuretics
Sulphones
Phenazone
Minoxidil
Mianserin
Methaqualone
TrazodonE
Progesterone
Lithium
Ampicillin
Amoxicillin
Vancomycin
Ofloxacin
Terbinafine
Antiretroviral agents including didanosine



الشكل (١٤) حمامى عديدة الأشكال

Griseofulvin
Celecoxib and rofecoxib
Granulocyte macrophage stimulating factor
Thalidomide
Fenbufen
Sulindac
Ceftazidime

- **أمراض النسيج الضام:** مثل الذأب الحمامي الجهازي.
- **الخباثات الداخلية،** واللوكيميا واللمفومات.
- المعالجة **بالأشعة.**
- **الحمل.**
- الغروانية.
- قد **لا يكشف أي سبب مؤهب** في ٥٠٪ من الحالات.

٣٤- متلازمة ستيفن- جونسون Stevens-Johnson syndrome، وانحلال البشرة النخري السمي toxic epidermal necrolysis (TEN) (الشكلان ١٥و١٦) الأدوية المسببة لهاتين المتلازمتين:

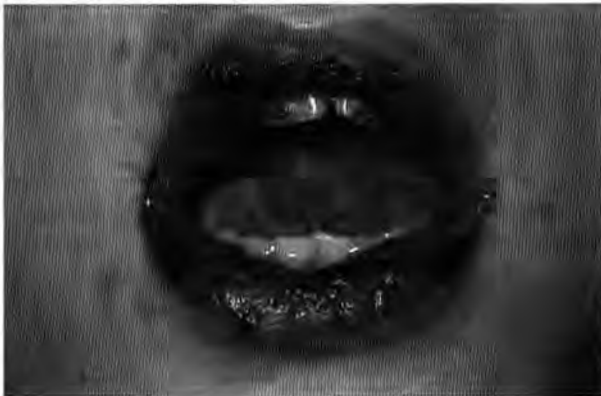
Sulphonamides
Tetracycline
Penicillin derivatives
NSAIDs
Anticonvulsants (phenytoin)
Carbamazepine, barbiturates)
Antitubercular drugs (thiacetazone)
Analgesics (acetylsalicylic acid)
Fenbufen
Sulphonylurea
Allopurinol
Thiazide diureticsAntiretroviral drugs nevirapine and abacavir
Terbinafine
Nystatin
Ciprofloxacin
Antimalarials
Cyclophosphamide
Methotrexate
Rituximab
Propylthiouracil
Ranitidine
Mebendazole
Metronidazole
Diltiazem
Nifedipine
Verapamil
Tetrazepam
Vaccination

سير الطفوح الدوائية وإنذارها:

مآل معظم الطفوح الدوائية جيد، إذ تتراجع الأعراض بعد إيقاف الدواء. بيد أن هناك طفوحاً دوائية شديدة مهددة للحياة كما في انحلال البشرة النخري السمي.

تشخيص الطفوح الدوائية:

ليس للطفوح الدوائية - باستثناء الطفح الدوائي الثابت - مظاهر سريرية نوعية؛ وهذا ما يجعل تشخيصها صعباً أحياناً، كما أنه من الصعب غالباً تحديد الدواء المسبب ولاسيما إذا كان المريض يعالج بعدة أدوية. يتطلب تشخيص هذه الطفوح قصة سريرية دقيقة وتجربة حذف الدواء المشتبه به واختبارات الجلد (اختبار الرقعة والوخز واختبار الحقن ضمن الأدمة)، ومعايرة IgE النوعي الموجه ضد الدواء RAST واختبار التحريض. وتساعد اختبارات الجلد على وضع التشخيص، لكن سلبيتها لا تنفي الطفح الدوائي؛ إذ إن التحسس قد يكون تجاه أحد مستقلبات الدواء. أما اختبار التحريض بالدواء المتهم فيحمل محاذير عديدة، إذ قد تسبب



الشكل (١٥) متلازمة ستيفن-جونسون



الشكل (١٦) انحلال البشرة النخري السمي

جرعة الدواء المستخدمة للتحريض تفاعلات مميتة مثل تلك التي يسببها البنسلين والكينين. ويحظر إجراء اختبار التحريض في متلازمة ستيفن- جونسون أو انحلال البشرة النخري السمي أو التأق. ومن مساوئ اختبار التحريض أيضاً أنه قد يعطي سلبية كاذبة بجرعة الدواء المستخدمة في الاختبار أو بسبب إجراء الاختبار في أثناء فترة العصيان بعد حدوث التفاعل.

معالجة الطفوح الدوائية:

من البديهي أن إيقاف الدواء هو أفضل من المعالجة. وحين تكون معالجة المريض بعدة أدوية يجب إيقاف الأدوية غير الأساسية والتخطيط لتستبدل بالأدوية الأساسية أدوية من زمر كيميائية أخرى.

ولما كانت الأشكال السريرية للطفوح الدوائية متعددة؛ يعالج كل شكل سريري وحده إضافة إلى الخطوط العلاجية المشتركة. تعتمد معالجة الطفح الدوائي على درجة شدته، ففي الحالات الخفيفة يكفي إيقاف الدواء المشكوك به والشروع بمعالجة عرضية بستيروئيدات موضعية خفيفة إلى متوسطة مع إعطاء مضادات هستامين جهازياً. أما في الحالات المتوسطة فيضاف إلى ما سبق الستيروئيدات القشرية بجرعة متوسطة (٦٠-٨٠ ملغ بريدنيزولون يومياً)، وتعطى في الحالات الشديدة جرعات أعلى.

المعالجة الموضعية: تحدد بحسب الشكل السريري للطفح، فتعالج الاندفاعات الحمامية بمحاليل الزنك، وقد يضاف إليها الستيروئيد الموضعي، أما الاندفاعات الفقاعية أو النازة فيوصى بالكمادات الرطبة.

وإذا كان الدواء المسبب للطفح ضرورياً للمريض ولا بديل له، وكان التفاعل المسبب عنه من النمط العاجل المتواسط بالـ IgE؛ يلجأ عندها إلى إزالة التحسس التي تتم فقط في المستشفى وفي وحدة العناية المشددة.

الأمراض الجلدية: الحُمامية، والحمامية - الحطاطية الوسفية، والأحمريات الجلدية

رياض زينو

الجلادات الحمامية والجلادات الحمامية الحطاطية الوسفية هي مجموعة من الأمراض الجلدية الرئيسة والشائعة، كالصدفية والنخالية الوردية والحزاز المسطّح، تكثر مصادفتها في العيادات العامة وفي العيادات الجلدية المتخصصة.

والصفة المشتركة الجامعة بين **أمراض هذه المجموعة هي:** الشكل والموجودات السريرية، وليست الأسباب أو الآليات الإمراضية أو الخصائص الوراثية ونحو ذلك، كما هي الحال في مجموعات الأمراض الأخرى.

إن **أبرز الصفات الشكلية** والموجودات السريرية لهذه المجموعة هي **الحُمامى والوسوف** كما هو ماثل في عنوانها. تتصف الحمامى باحمرار الجلد الذي ينجم في معظم الحالات عن توسع الشعيريات الدموية في الأدمة بسبب آليات التهابية مختلفة، أما الوسوف فهي نتاج التبدلات الطارئة على الخلايا المتقرنة في البشرة والتي تعود أسبابها إلى تلك الآليات الالتهابية المختلفة ومنها الآليات الالتهابية المناعية.

كانت التصنيفات الأولية للأمراض الجلدية التي وضعها المؤلفون الأوائل تضم مجموعة واسعة من الأمراض الجلدية الحمامية الوسفية لم تعرف يومئذٍ أسبابُها أو آلياتها المرضية، وأصبحت تصنف اليوم في أبحاث أخرى، كالتهاب الجلد التأتبي الذي يبحث في الأمراض الأرجية والذأب الحمامي القرصاوي الذي يبحث في أمراض المناعة الذاتية والحمامى المزمنة الهاجرة التي تبحث في الأمراض الخمجية (العداوى) وأمراض حمامية وسفية عديدة غيرها.

يمكن تصنيف هذه المجموعة من الأمراض الجلدية في أربع زمر رئيسة هي:

أولاً- الحُمامات وتشمل الحمامات الموضعة والمنتشرة.

ثانياً- الجلادات الحمامية الوسفية: وأبرزها النخالية الوردية والتهاب الجلد المثّي (الزهمي).

ثالثاً- الجُلادات الحمامية - الحطاطية الوسفية، وفي طليعتها: الصدفية والحزاز المسطح.

رابعاً- الأحمريات.

أولاً - الأمراض الجلدية الحمامية:

يطلق عليها اسم **الحُمامى** erythema ولها **أشكال عديدة**، منها التالية:

١- الحمامى الوجهية:

أ- احمرار الوجه blushing أو ما يسمى الحمامى الحيائية، يحدث فيها احمرار الوجه وأعلى الصدر والعنق، يثار بالخجل أو التعرض لتوتر عصبي ويزول بزواله.

وهو ظاهرة شائعة بين كثير من الناس، ويحدث بتفاعل وعائي متبدل يؤدي إلى توسع الضفيرة الوعائية الدموية تحت البشرة.

ب- الحمامى الوجهية الدائمة persistent facial erythema: تظهر في الوجنتين والأنف والذقن يرافقها توسع دائم في الأوعية الشعرية، تظهر في الصغر وبنمط عائلي غالباً، ويكون معظم المرضى من النمط القصير البدين.

ج- البيغ في متلازمة السرطاوي flushing in carcinoid: تحدث الحمامى في نحو ٨٥٪ من حالات متلازمة السرطاوي، وهي تنشؤات في الخلايا العصبية الصمّاوية neuroendocrine. تتألف أعراضه من الثالوث الرئيسي: البيغ الجلدي والإسهالات وإصابات قلبية دسامية/قصور قلب أيمن.

يظهر البيغ على الوجه والعنق بشكل بقع من الحمامى أو الشرى على نحو مفاجئ ويدوم عدة دقائق، ومع مرور الوقت تتوسع الأوعية الشعرية وتصبح الحمامى دائمة، ومع ذلك فإنها تتراجع بعد استئصال الورم.

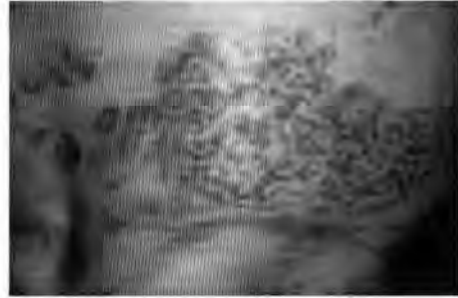
العلاج: استئصال الورم وإعطاء مضادات السيروتونين (سيبروهيبتادين).

٢- الحمامى الملتفة الزاحفة erythema gyratum repens:

تعد الحمامى الملتفة الزاحفة إصابة مواكبة للتنشؤات الخبيثة في أكثر من ٨٠٪ من الحالات، وهي نادرة جداً والحالات التي ذكرت في الأدب الطبي معدودة تصيب الأعمار ما بين ٤٠-٧٠ سنة.

الإمراض: يتشكل فيها معقد مناعي مستضدي يهاجم خلايا الجلد نتيجة لوجود التنشؤ فيه.

سريرياً: حمامى مسطحة أو مرتفعة قليلاً بأشكال حلقية أو لولبية (الشكل ١) على شكل ألياف الخشب أو جلد حمار الوحش. وتكون هاجرة بسرعة ١سم يومياً، والصفة المميزة لهذه الآفة وجود الوسوف المحيطية الطوقية على حواف البقع، وكذلك وجود حكة شديدة.



الشكل (١) الحمامى الملتفة الزاحفة (أشكال حلقية ولولبية)

تعد هذه الاندفاعات مرآة لما يخفيه الجسم من ورم؛ إذ تزول بعد نحو ستة أسابيع من زواله، وتظهر قبل تحديده بنحو ٩ شهور إلى سنة.

الأسباب: تأتي أورام الرئتين في المقدمة ثم أورام الثديين فالمثانة فالحوض.

التشريح المرضي: رشاحة التهابية لمفاوية حول الأوعية.

المعالجة: علاج السبب.

٣- الحمامى الحلقية النابذة erythema annulare centrifugum:

الحمامى الحلقية النابذة وصفها داريه عام ١٩١٦، وتصنف على أنها شكل من الحمامى الملتفة، وهي تصيب الكهول متوسطي الأعمار دونما تمييز للجنس.

الإمراض: السبب الحقيقي ما زال مجهولاً، وقد يكون تفاعلاً تحسسياً لمرض خبيث، أو لخمج جرثومي أو بالفيروسات أو بالفطور؛ أو ببعض الأدوية ولاسيما مركبات الكلوروكين والسيمتدين والإستروجين والبنسلين.



الشكل (٢) الحمامى الحلقية النابذة

سريرياً: تتظاهر ببقع حمامية حلقية أو قوسية الشكل متعددة الحلقات (الشكل ٢)، تبدو في البدء شروية ثم تصبح وذمية خلال يوم من ظهورها، وتتراجع خلال أسابيع أو أشهر لتَظهر بعدها بقعٌ جديدة وتصبح المنطقة الشافية مصطبغة قليلاً، وقد تحدث أحياناً بقعٌ وسفية طوقية الشكل.

نسجياً: تتميز بارتشاح كثيف من الخلايا اللمفاوية والناسجة يطوق الأوعية الأدمية دونما إصابة البشرة.

الأعراض: ترافق الاندفاعات الحمامية الشروية حكة بسيطة أو ترفع حروري بسيط مع بدء ظهور الاندفاعات.

العلاج: يجب التركيز على علاج السبب، وينصح بإجراء الاختبارات الأرجية، والمعالجة عادة عرضية بمضادات الهيستامين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

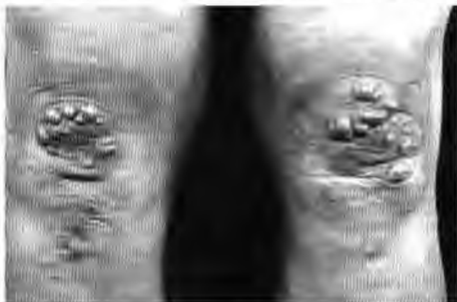
٤- الحمامى المرتفعة الدائمة erythema elevatum diutinum:

الحمامى المرتفعة الدائمة شكل نادر لالتهاب الأوعية الكاسر للكريات البيض، تتميز باندفاعات حطاطية حمر أو بنيه مصفرة أو عقيدية تصيب على نحو خاص الأوجه الانبساطية للأطراف.

الإمراض: لا زالت آليتها غير محددة بالضبط ويعتقد بتوضع معقدات مناعية في الأوعية الدموية الصغيرة تؤدي إلى سلسلة التهابات تخرب الأوعية، واتضح باختبارات التألق المناعية المباشرة توضع الغلوبولينات المناعية IgA+IgM+IgG حول الأوعية المتأذية.

الموجودات السريرية: تعد السطوح الباسطة للأطراف - وخاصة في القدمين والركبتين (الشكل ٣) والمرفقين وظهري اليدين - الأماكن المفضلة لهذه الإصابة إضافة إلى وتر آشيل، وتبدو الموجودات السريرية على شكل سطوح أو لويحات ثابتة مرتفعة ومرتشحة ذات مركز منخفض بلون أصفر إلى بني.

يرافق الأعراض إحساس بالحرقة أو الحكة، وتزداد الأعراض بالبرد، وقد تترافق والأخماج العقدية وتترافق أحياناً والنقرس أو الألم المفصلي وعدم التحمل الدوائي.



الشكل (٣) الحمامى المرتفعة الدائمة (على الركبتين)

وأشارت عدة دراسات إلى ترافقها واضطرابات عينية.

الأسباب: أكثر ما تترافق هذه الإصابة والأخماج المعاودة ولا سيما بالعقديات؛ والأخماج الفيروسية ولاسيما التهاب الكبد B وفيروس نقص المناعة المكتسب HIV؛ والتبدلات الرثوية؛ ولمفوما الخلايا البائية.

أشارت الدراسات الحديثة التي أجريت في السنوات الأخيرة إلى أن الاضطرابات الدموية تعد أكثر التبدلات المرضية المرافقة لهذه الإصابة.

التشريح المرضي: يلاحظ في الآفات الباكرة التهاب وعائي شديد وتغزو العدلات والحمضات الأدمة، وتترافق والتهاب أوعية كاسر للكريات البيض، وتبدي الآفات القديمة نسيجاً حبيبومياً والتهاب أوعية.

التشخيص التفريقي: عن الحبيبوم الحلقي، والحبيبوم الوجهي.

المعالجة: يعد **السلفون (دابسون)** ٥٠-١٥٠ ملغ/يومياً العلاج المفضل مع مراقبة التأثيرات الجانبية لهذا الدواء وإجراء الفحوص الدموية اللازمة، وخاصة تعداد الكريات البيض وخضاب الدم.

- السلفا بيريدين.
- حقن معلق تريامسنولون ضمن الإصابة.
- معالجة أخماج العقديات بالبنسلين.

٥- الحمامى العقدة erythema nodosum:

الحمامى العقدة اندفاعات حمامية عقيدية محدودة، شائعة الحدوث، تصيب بصفة رئيسة الإناث (٦-١)، وغالباً ما تصيب الأوجه الأمامية للساقين، وهي تمثل ظاهرة فرط تحسس ارتكاسي بالتهاب أوعية أرجي تترسب فيها المعقدات المناعية في الأوعية الدموية والأدمية فتحدث استجابة التهابية في النسج.

السببيات: تنجم عن عدة عوامل أهمها:

- الأخماج بالعقديات التي تصيب السبيل التنفسي العلوي، وتظهر بعد الخمج بنحو أسبوعين، وقد يرافقها حمى رثوية.
- التدرن ويظهر في أثناء سير الخمج الأولي.
- الساركوئيد "الغرناوية".
- الإصابات الفطرية، وأكثرها شيوعاً الفطار الكرواني coccidioidomycosis.
- الأدوية: أهمها السلفوناميد sulfonamide ومانعات الحمل.
- داء كرون والتهاب القولون القرحي.

سريرياً: تسبق الهجمة أعراض عامة تتجلى بارتفاع الحرارة والوهن والآلام العضلية والمفصلية، إضافة إلى عقيدات حمر مرتشحة متناظرة حدودها غير واضحة؛ مؤلمة بالجس. تصيب الساقين خاصة (الشكل٤) وحول الركبة والكاحل، والميزة المهمة لهذه العقيدات أنها **لا** تتقرّح. ويعد ارتفاع سرعة التثفل حتى حدود ١٠٠ ملم/سا علامة مميزة.

نسجياً: ارتشاح لمفاوي في الأدمة وفي حجب النسيج الشحمي، وتعد حبيبومات ميشر Miescher (تتألف من ناسجات حول الأوعية الصغيرة) نموذجية ولكنها غير شائعة.

التشخيص التفريقي: عن الحمرة erysipelas، والحمامى الجاسئة E. induratum، ولدغ الحشرات، والشرى.

المعالجة: ينصح بالراحة المطلقة في الفراش وبإعطاء **الساليسيلات**، ويمكن إعطاء يوديد البوتاسيوم بمقدار ٤٠٠-٩٠٠ملغ/يومياً في الحالات المزمنة والمعاودة، وقد يعطى بريدنيزولون أحياناً، وموضعياً قد تفيد الضمادات الرطبة.

٦- الحمامى الراحية - الأخمصية palmar plantar erythema تقسم إلى:

أ- الحمامى الراحية الأخمصية الوراثية: تصيب الذكور على نحو رئيس، وتتصف بحمامى دائمة وخاصة على قاعدة الإبهام والخنصر. وهي تعبر عن خلل في أوعية الجلد يؤدي إلى توسعها، ويجب تفريقها عن الشكل العرضي من



الشكل (٤) الحمامى العقدة على (الساقين)

الحمامى، ويجب فحص الأقرباء وذلك لتقريب التشخيص.

ب- الحمامى الراحية الأخمصية العرضية: أو ما يسمى **الحمامى الكبدية:**

هي حمامى ساطعة تشتد على الأقسام البارزة من راحة اليد وعلى وسائد الأصابع، ويمكن أن تصيب الأخمصين وتكون الأظافر بمعظم الأحيان بلون مبيض حليبي.

تشاهد في أدواء الكبد المزمنة وترتبط بعدة إصابات مزمنة كالتهاب المفاصل المزمن والذأب الحمامى المجموعي والداء السكري وفرط الدرقية، ويمكن أن تشاهد في الحمل وبعد الولادة.

أما الأشكال الأخرى من الحمامات فمنها ما يأتي ذكره في أبحاث أخرى كالحمامى عديدة الأشكال ومنها ما هو نادر الحدوث كمتلازمة سويت Sweet.

ثانياً- الجلادات الحمامية الوسفية:

١- النخالية الوردية pityriasis rosea:

هي إصابة جلدية طفحية وصفت منذ قرنين، تتظاهر باندفاعات حمامية وسفية تصيب الجذع وتتوزع على نحو متناظر.

الحدوث: تبلغ نسبة مصادفتها في العيادات الجلدية نحو ١-٢٪، وتصيب الأطفال والبالغين والشباب، والعمر الوسطي للإصابة هو ما بين ١٥-٤٠ سنة، وأكثر ما تصادف في أشهر الخريف والربيع.

الأسباب: الأسباب الحقيقية لا زالت غير معروفة. وقد اتهمت الفيروسات (HHV-6، HHV-7). وأشير إلى أنها تشبه الآفات الطفحية من حيث ميلها إلى الظهور في الخريف والربيع ولكن لم يتم عزل أي من الجراثيم أو الفيروسات فيها، وقد يكون للأدوية شأن في إحداثها.

الموجودات السريرية: تبدأ الإصابة بلويحة دائرية أو بيضوية حمامية تسترها وسوف نخالية الشكل تصادف في الجذع خاصة وتسمى بقعة الطليعة (الشكل ٥).

تشاهد في ٥٠-٨٠٪ من الحالات، يتلوها بعد نحو أسبوع إلى أسبوعين اندفاعات حمامية وسفية تظهر على هجمات وتتوزع في الجذع وجذور الأطراف وتعف عادة عن الوجه. تدوم هذه الاندفاعات نحو ٢ إلى ٦ أسابيع. والشكل النموذجي من النخالية الوردية تتوزع فيه الاندفاعات حسب خطوط الجلد في الجذع بنموذج شجرة الميلاد.

وهناك الشكل المقلوب تتوزع فيه الاندفاعات في الأطراف القاصية وتتوزع جذورها على نحو أقل في الجذع. وقد تشاهد في الأطفال دون عمر خمس سنوات اندفاعات حطاطية تأخذ



الشكل (٥) النخالية الوردية - وتبدو "بقعة الطليعة" على العضد

توزع النخالية الوردية، وهناك أشكال سريرية نادرة تكون فيها الاندفاعات على شكل بقع كبيرة لويحية أو حويصلية أو بثرية أو تشبه الحمامى عديدة الأشكال، وتشاهد إصابة الوجه أكثر لدى الأطفال السود (٣٠٪) وتنتشر إلى أطراف فروة الرأس.

الأعراض: قلّ أن تكون الحكة شديدة إن وجدت، وقد تكون على شكل حس وخز ولاسيما في بدء ظهور الاندفاعات، وغالباً ما يكون الدافع لزيارة الطبيب هو الخوف لدى المريض أو ذويه من ازدياد الاندفاعات وانتشارها الواسع والسريع.

قد تسبق ظهور الاندفاعات أعراض عامة كالتعب البسيط أو ترفع الحرارة البسيط أو الآلام المفصلية أو ضخامة العقد اللمفاوية.

التشخيص التفريقي: عن التهاب الجلد الزهمي، والاندفاعات الدوائية، والنخالية الحزازية، والحزاز المسطح، وسعفات الجسد، والإفرنجيات الثانوية، والأكزيمة الدينارية.

المعالجة: تبدأ بطمأنة المريض أو أهله بأن الإصابة غير معدية وأنها تشفى تلقائياً خلال شهر أو يزيد تقريباً، وأنها لا تترك أي أثر بعد الشفاء، وأن حالات النُكس لا تتعدى نحو (٣٪).

تعطى مضادات الهيستامين فموياً حين وجود حكة مزعجة، وموضعياً يمكن استخدام مركبات أكسيد الزنك أو الكلامينا؛ أو الستيروئيدات غير النفوذة لأيام قليلة حين

ظهور اندفاعات أعلى الجذع أو حواف الوجه وخاصة لدى السيدات. وينصح باستخدام الصابون اللطيف غير المخرش في أثناء الاستحمام ولاسيما في بدء ظهور الاندفاعات.

٢- التهاب الجلد المَثّي "الزهمي" seborrheic dermatitis:

التهاب الجلد المثّي أو الزهمي جلاد التهابي مزمن يصيب الرضع والبالغين، ويترافق وزيادة الزهم "الدهن" ويتوضع على الفروة وصيواني الأذنين والحاجبين والثلم الخدي الشفوي ومنطقة القص والسرة والمغبن، يتظاهر بشكل بقع حمامية وسفية مع جلب دهنية، والحكة قد تكون شديدة أحياناً. وهو يصيب الأشخاص بنسبة ٢-٥٪ وتظهر لدى الرضع بعمر الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة، كما يصيب البالغين ما بين العقدين الرابع والسابع مع ميل إلى إصابة الذكور أكثر من الإناث.

الإمراض: الآلية الإمراضية الأكثر قبولاً في الوقت الحالي هي فرط إفراز زهمي ينضم إليه فعل الخمائر المحبة للزهم وخاصة الوبيغاء البيضوية pityrosporon ovale والتي هي جنس من الملاسيزية malassezia، وازدياد هذه الخمائر مرتبط بشدة المرض، وتراجعها يُحسن من نتيجة العلاج، وإن زيادة نمو الوبيغاء البيضوية ينجم عنه منتجات استقلابية تُفعّل خلايا لانغرهانس والخلايا اللمفاوية التائية.

ويزداد المرض عموماً على نحو ملحوظ في المصابين بداء باركنسون؛ إذ يزداد إنتاج الزهم، وهو شائع أيضاً في الخمج بفيروس عوز المناعة المكتسب HIV.

سريرياً: لدى الأطفال: تُصاب الفروة بما يُعرف بـ «خبز الرأس»؛ والثنيات، ويبدو على شكل حمامى مع جلب دهنية مصفرة. والملاحظ أن إصابة الفروة لا تؤدي إلى تساقط الأشعار. وتصاب أيضاً منطقة ما خلف الأذنين ومجرى السمع الظاهر والرقبة والإبطين والمنطقة التناسلية (الشكل ٦). ويمكن أن يورث الخمج بالمبيضات البيض أو بالمكورات العنقودية المذهبة. وإن ما يسمى أحمرية لينر موسس Leiner Moussous - ما هي إلا مضاعفة للمرض ينتشر فيها الاحمرار ويرافقها سوء الحالة العامة مع إسهال وقياء وأخماج جرثومية ثانوية.

لدى البالغين: تتوضع الإصابة على الفروة والحاجبين وحواف الأجفان ومجرى السمع والثلم الخدي الأنفي الشفوي وأمام القص والكتفين (الشكل ٧، والشكل ٨). والإصابة مزمنة قد تستمر لسنوات تتحسن في الصيف وتسوء في الشتاء، ويجب التذكير بأن النخالية الجافة "القشرة" هي أخف شكل من أشكال هذا المرض.

التشخيص التفريقي: في إصابة الفروة يجب التفكير بالصداف على الرغم من احتمال ترافقهما؛ وبالإصابة الفطرية ولاسيما السعفات الجازة.

المعالجة: الهدف من المعالجة إزالة الوسوف ومنع الخمج الثانوي وتخفيف الحكة والاحمرار.

أ- لدى الرضع: يمكن إزالة الجلب (القشور) من الفروة باستخدام ضمادات زيت الزيتون الدافئة؛ أو تطبيق الستيروئيدات الموضعية الخفيفة بشكل محلول أو رهيم لأيام قليلة؛ أو تطبيق مضادات الفطور مثل الإميدازولات باستخدامها شامبو أو محاليل.

ب- لدى البالغين: يجب التركيز على أهمية غسيل فروة الرأس اليومي المستمر باستخدام الشامبو الذي يحتوي على



الشكل ٦) التهاب الجلد المثّي لدى طفل



الشكل (٧) التهاب الجلد المثّي (الزهمي) في الوجه



(الشكل ٨) التهاب الجلد المثّي (الزهمي) أمام منتصف القص

سيلينوم سلفيد أو بيرثيون الزنك أو القطران أو حمض الساليسيليك (الصفصاف) بفاصلة يومين بالتناوب مع الشامبوات العادية، ويمكن استخدام الستيروئيدات موضعياً بشكل محاليل والمشاركة مع حمض الساليسيلك، يجب تجنب استخدام الستيروئيدات الموضعية على الوجه باستمرار لأنها تؤدي إلى وردية ستيروئيدية، وينصح باستخدام مضادات الفطور مثل الكيتوكونازول، وتعطى مضادات الفطور داخلياً في الحالات الشديدة، ويمكن استخدام الميترونيدازول موضعياً بشكل هلام.

٣- النخالية الحمراء الشعرية pityriasis rubra pilaris:

تتصف النخالية الحمراء الشعرية بالتهاب جلدي حمامي وسفي مزمن غير معروف السبب تترافق وتقران شعري جعلها تبحث في أماكن أخرى كاضطرابات التقرن.

ثالثاً- الجلادات الحمامية الحطاطية الوسفية:

١- الصدفية (الصُداف) psoriasis:

إصابة جلدية التهابية مزمنة ناكسة، ذات أساس وراثي قوي، يحدث فيها التهاب أدمي وفرط انقسام خلوي بشروي وشذوذ تمايز فيه. تتميز الإصابة ببقع حمامية وسفية حدودها واضحة سهلة التشخيص، قد تبقى هذه البقع معزولة بعضها عن بعض وقد يتصل بعضها ببعض لتشكل أحياناً لويحات كبيرة. وإصابة الأظافر شائعة في الصداف، وتصاب المفاصل أحياناً.

تاريخياً:

وصف "أبو قراط" تعبير **psora** (يعني الحكة باللغة اليونانية) لحال جلدية تمثل الصداف غالباً، ثم وصفه الطبيب الإنكليزي R. Willan وصفاً أدق.

الحدوث:

يصيب الصداف نحو ١-٢٪ من سكان العالم، ويعد بذلك من الإصابات الشائعة وذات الأهمية، إضافة إلى أنه مشكلة اجتماعية لكثير من المرضى، يصيب الجنسين بالتساوي، وتندر إصابته العرق الأسود. تبدأ الإصابة في أي مرحلة من العمر؛ من الطفولة حتى الكهولة، بيد أن العمر الوسطي لبدء الإصابة هو بحدود ٢٨ سنة.

الوراثة:

أشارت معظم الدراسات الواسعة التي أجريت على الصداف إلى أن للوراثة تأثيراً قوياً ومهماً، بعكس المؤثرات الخارجية فإن تأثيرها أقل، وأن لكل مريض من أصل ثلاثة مرضى أقارب مصابين بالصداف، وإصابة الأبوين بالصداف تعني احتمال إصابة نحو ٤٠٪ من أولادهم، وإصابة أحد الأبوين تعني إصابة نحو ١٥٪ من الأولاد.

والعوامل الوراثية في الصداف متعددة، ولا تعرف حتى الآن الآلية في كيفية عملها، لكن الدراسات الحديثة المجراة على مستضدات الكريات البيض البشرية human leucocyte antigens (**HLA**) أشارت إلى إمكانية ارتباط الصداف بمعقد التوافق النسيجي الرئيس (major histocompatibility complex (**MHC**) - نمط I، II.

والمستضدات الأكثر ارتباطاً بالصداف هي: HLA- B17- B27- B57- C-W6.

الإمراض:

تهاجر الخلايا اللمفاوية التائية المفعلة الجائلة في الدوران إلى مناطق الجلد الملتهب وتطلق السيتوكينات، ولها شأن مهم في الصداف وأهمها:

الإنترفيرون غاما -IFN، والإنترلوكين IL-2، والعامل المنخر للورم ألفا TNFa.

وتؤدي إلى زيادة التكاثر الخلوي البشروي؛ إذ يصبح حجم البشرة في الصداف أكبر بـ (٤-٦) مرات من البشرة الطبيعية، كما أنها تؤدي إلى اضطراب التمايز؛ أي إلى حدوث إشواك وفرط تقرن وخطل تقرن parakeratosis في خلايا البشرة.

السببيات:

هنالك مثيرات ومخرشات خارجية وداخلية تنقل الصداف من النمط الكامن إلى النمط الظاهر سريرياً، فظاهرة كوبنر Kobner phenomenon يمكن من خلالها إثارة إصابة صدفية وإظهارها وذلك عن طريق تخريش الجلد؛ إذ تظهر بعد ٧-

١٤ يوماً من الخدش أو الجرح أو الحقن الموضعي أو الندبات الجراحية، وتصادف هذه الظاهرة بنسبة ٤٠-٧٥٪ من مرضى الصداف الشائع، والاختلاف في هذه النسبة تابع لنوع الصداف من النمط الطفحي الفعال أو الكامن المزمن.

أما المثيرات الداخلية فأهمها:

- **الخمج:** ولا سيما بالعقديات؛ إذ يشكل التهاب اللوزات الحاد والبلعوم أكبر سبب عند الأطفال.
- **الكرب والانفعالات النفسية.**
- **الأدوية** وخاصة مضادات الملاريا، وحاصرات بيتا، والليثيوم.
- الحمل والولادة.
- نقص الكلسيوم.
- **البدانة:** هنالك تشابه في الوسائط ما بين البدانة والصداف (الانترلوكين + TNF).

سريرياً:

الآفة الأولية في الصداف هي حطاطة حمامية تكون مغطاة بوسوف جافة فضية اللون تأخذ بالاتساع لتشكل لويحات احمرارية واضحة الحدود قد تكون كبيرة جداً، وهذه الوسوف ضعيفة الالتصاق تتساقط بالكشط (الشكل ٩)، وإذا استمر كشط الآفة بعد إزالة الوسوف، أصبح من الممكن إزالة الصفيحة الرطبة الملتصقة بها وهي ما تسمى "الوريقة المقتلعة"، وهي ظاهرة نموذجية جداً في الصداف. بعد هذه الوريقة يحدث بالكشط تآكل الأوعية الدموية الشعرية في الحليمات الأدمية وتسمى علامة "الندى المدى" أو ظاهرة (أوسبتز Auspitz).

الأنماط السريرية: وهي متعددة تشمل:

الصداف غير البثري وفيه:

- الصداف الشائع psoriasis vulgaris.
- الأحمرية الصدفية psoriatic erythroderma.

الصداف البثري pustular psoriasis وفيه:

- الصداف البثري المنتشر لفون زامبوش von Zumbusch.
- القوباء الحلئية الشكل impetigo herpetiformis.
- الصداف البثري الموضع الراحي الأخمصي palm-plantar pustular P.
- التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو acrodermatitis continua of Hallopeau.

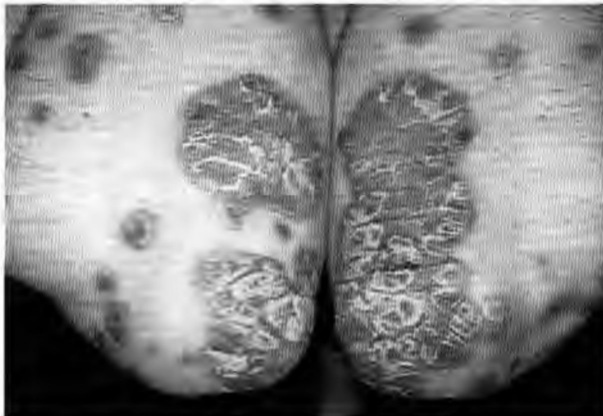
أ- الصداف الشائع: أو **الصداف اللويحي** وهو يؤلف ٨٠٪ من الإصابات الصدفية، تأخذ فيه اللويحات الاحمرارية أشكالاً متعددة حلقية أو مستديرة، وأكثر ما يصيب المرفقين والركبتين وأسفل الظهر والفروة، ويصيب الجنسين بالتساوي (الشكل ١٠).

ب- الأحمرية الصدفية: إصابة التهابية وسفية شاملة لمعظم مناطق الجسم (الشكل ١١)، تترافق وحكة شديدة أحياناً مع وذمة وألم، وغالباً ما تكون نتيجة لتطور صداف لويحي غير مستقر، أو إثر معالجة جهازية ستيروئيدية واسعة، وقد تكون هذه الإصابة شديدة تؤدي إلى توسف جلدي شديد وشامل قد يؤدي بالتالي إلى اضطراب في تنظيم الحرارة واضطراب الشوارد.

ج- الصداف البثري المعمّم لفون زامبوش: يتميز بتشكل بحيرات قيحية دقيقة تظهر على نحو مفاجئ حول الأظفار والراحتين وعلى حواف اللويحات الصدفية الموجودة (الشكل ١٢)، وغالباً ما يرافقه التهاب مفاصل صدافي في معظم الأحيان. يسبق تعمم الطفح ظهور بقع حمامية على الثنيات، وتبدلات في الأغشية المخاطية شائعة؛ إذ يظهر الاحمرار والتشقق على الشفتين وإئتكالات سطحية على اللسان والفم، وفي كثير من الأحيان يكون اللسان



الشكل (٩) صداف وتبدو الوسوف المتساقطة بعد الكشط



الشكل (١٠) الصداف الشائع (إصابة المرفقين)



الشكل (١١) أحمرية صدفية

جغرافياً أو متشققاً (الشكل ١٣).

حالة المريض العامة سيئة عادةً، تظهر أعراض حمى وعرواءات وتعب ونقص شهية وحس حرق شديد. أكثر الأماكن إصابة الأوجه الانعطافية للأطراف والمنطقة التناسلية الشرجية إضافة إلى المناطق النموذجية التي يظهر فيها الصداف اللويحي الشائع.

تتحرض هجمات المرض بعد إيقاف الستيروئيدات الجهازية؛ أو بتحريض من الأدوية أهمها التربينافين



الشكل (١٢) الصداف البثري المعمّم



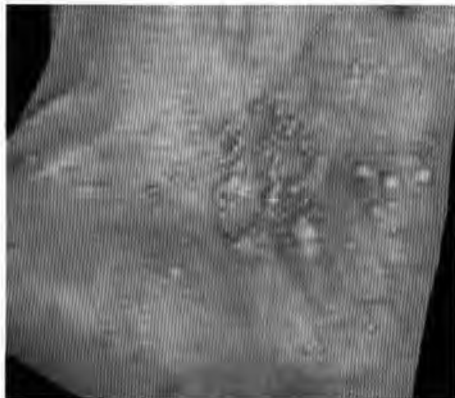
الشكل (١٣) لسان جغراقي لدى مريض مصاب بالصداف البثري المعمّم

والمينوسكلين واليود ومضادات البرداء.

العلاج المفضل هو إعطاء الأسيتريتين **acitretin**، ويعطى بديلاً منه الميتوتريكسات والسيكلوسبورين؛ وحديثاً يمكن إعطاء المعالجة المناعية الحيوية كالاتنرسبت **etanercept**.

د- القوباء الحلئية الشكل: هي شكل من الصداف البثري الحاد، تحدث في الحمل وغالباً ما تتراجع بعد الولادة، يجب في معالجتها تجنب استخدام الريتينوئيدات الجهازية لأنها مشوهة للأجنة، وتعطى الستيروئيدات الجهازية بمقدار ١ملغ/كغ أو السيكلوسبورين.

هـ- الصداف البثري الموضع الراحي الأخمصي: تظهر بثور عقيمة مسطحة على قاعدة حمامية وسفية أو على جلد سليم في الراحتين والأخمصين، ويتصف المرض بسير مزمن، ونسجياً يتميز بحويصلات ضمن البشرة ممتلئة بالعدلات (الشكل ١٤).



الشكل (١٤) الصداف البثري الراحي الأخمصي - بثور في راحة اليد

و- التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو: اندفاعات بثرية عقيمة معاودة ومزمنة تصيب أصابع اليدين والقدمين ويمكن أن تصيب سرير الظفر (الشكل ١٥).

ز- التهاب المفاصل الصدافي: وله خمسة أنماط:

(١)- التهاب مفاصل السلاميات القاصية غير المتناظرة: يصيب عدة مفاصل غير متناظرة، ولاسيما بين سلاميات الأصابع، ويؤدي إلى التورم والألم في أثناء الحركة والضغط، والتبدلات الظفرية شائعة في هذا الشكل.

(٢)- التهاب المفاصل الجادع arthritis mutilans: هو شكل شديد ومشوه يصيب مفاصل صغيرة وعديدة في أصابع اليدين والقدمين (الشكل ١٦) إضافة إلى المفصل الحرقفي الأليوي، وينتهي بتشوهات عظمية ومفصلية.

(٣)- التهاب المفاصل العديد المتناظر الشبيه بالرثياني.

(٤)- التهاب المفاصل القليلة مع تورم والتهاب وتر واحد أو أكثر من وتر في اليد.

(٥)- التهاب الفقار القسطي ankylosing spondylitis: ومعظم مظاهره السريرية تذكر بالتهاب المفاصل الرثياني.

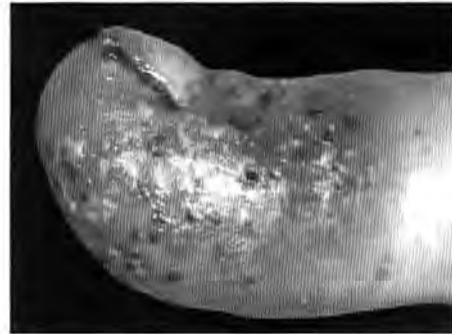
تفيد فيه الراحة والحركات المنفعلة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لكنها لا تمنع التشوهات، أما الميتوتريكسات والسيكلوسبورين فإنها تحسن الوضع وتخفف التشوهات.

ح- صداف الأظفار: تصاب الأظافر بنسبة ١٠-٥٠٪ من المرضى المصابين بالصداف، وتظهر إصابة الأظفار إما في رحم الظفر وإما في سرير الظفر. تبدو الإصابة في رحم الظفر بشكل صداف داحسي، والأكثر شيوعاً حدوث تنقرات الأظفار (أظفار الكشتبان) (الشكل ١٧)، ولكن هذه التنقرات هي غير نوعية للصداف؛ لأنها قد تظهر في أمراض جلدية أخرى كالأكزيمة المزمنة.

أما إصابة سرير الظفر فتظهر فيه تحت الظفر بقع صدفية تقيس عدة ميليمترات بلون أصفر محمر بشكل بقع الزيت (الشكل ١٨)، وهي علامة واسمة للصداف وتؤدي - حين تطورها- إلى فرط تقران تحت الحافة الحرة البعيدة.

التشريح المرضي:

تتصف البشرة في الصداف بالإشواك وفرط التقرن وخطل التقرن وتطاول الحليمات وازدياد انقسام الخلايا القاعدية، وتشاهد في الأدمة توسعات أوعية ورشاحة التهابية حولها.



الشكل (١٥) التهاب جلد النهايات المستمر "لهالوبو"



الشكل (١٧) صداف الأظافر - يبدو بشكل تنقرات



الشكل (١٦) التهاب المفاصل الصدفي - النمط الجادع



الشكل (١٨) صداف الأظفار - شكل بقعة الزيت

تشاهد مجهرياً في كل أشكال الصداف تشكلات بثرية ضمن البشرة تدعى خراجات مونرو في الطبقة المتقرنة.

المعالجة:

ينبغي طمأنة المريض إلى أن الصداف غير خطر وغير معد، ويجب تزويده بالمعلومات الصحيحة حول طبيعة المرض والعوامل المثيرة كالانفعال والرضوض والتهاب اللوزات والبلعوم، ويجب تنبيهه لعدم استخدام الستيروئيدات المجموعية وعدم تطبيق الستيروئيدات النفوذة مدة طويلة وعلى مساحات كبيرة من دون استشارة الطبيب.

١- المعالجة الموضعية:

أ- الستيروئيدات: تطبق في الإصابات المحصورة التي لا تزيد مساحتها على ٢٥٪ من سطح الجلد، فالستيروئيدات الموضعية هي من أكثر العلاجات المتداولة في الصداف المحصور، وتستخدم بشكل مراهم ورهيمات ويمكن مشاركتها مع حمض الساليسليك مدة أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع، وعموماً تعطي الستيروئيدات نتائج جيدة ولكن النكس قد يكون سريعاً، والملاحظة المعروفة لدى الأطباء والمرضى هي عدم الفائدة باستمرار استخدامها فترة طويلة وخاصة بعد فترة التحسن الأولى، وهو ما يعرف علمياً بتسرع المناعة tachyphylaxis ، وآلية تأثير الستيروئيدات في الصداف هي بتثبيطها الالتهاب والانقسام الخلوي البشروي.

ب- قطران الفحم coal tar: وهو يثبط تركيب الـ D.N.A ويسبب حساسية ضيائية، ومن مساوئ مستحضراته أنها تلطخ الثياب ورائحتها غير مستحبة للمرضى، وأصبحت في الوقت الحالي مقتصرة على الشامبوات.

ج- الانترالين: يثبط الانقسام الخلوي البشروي إضافة إلى أنه مثبط مناعي، ويفضل استخدامه بتراكيز منخفضة ١-٥٪ ولمدة ساعة ثم يغسل، ولا يستخدم على الوجه والأعضاء التناسلية، وينصح بمشاركته مع حمض الساليساليك لأنه يحميه من التخرب إضافة إلى أنه حالٌ للوسوف ويمكن مشاركته والستيروئيدات بالتناوب.

د- الكالسيبوتريول calcipotriol: آلية تأثير فيتامين D3 على الخلايا المقرّنة أنه ينظم استجابة البشرة للكلسيوم، واستخدامه بشكل مراهم في الصداف فعالٌ ولكنه مخرش، ولا يستخدم على الوجه والمنطقة التناسلية، وتكون النتائج أسرع والتأثيرات الجانبية أقل حين مشاركته والستيروئيدات، ولا يستعمل مع حمض الساليسيليك.

هـ- مثبطات الكالسينورين calcineurin: مثل التاكروليموس، وغالباً ما تكون فعالة في الإصابات الصغيرة وقد تؤدي إلى حروق خفيفة.

و- طريقة غويكرمان :Goeckerman: تعتمد على استخدام مركبات القطران ٢-٥٪ مرة يومياً ثم يزال بزيت نباتي ويعرض الجلد للأشعة فوق البنفسجية (UV) ويكرر مدة تمتد نحو ٢٠ يوماً.

ز- طريقة انغرام Ingram: تعتمد استخدام سائل قطران الفحم ومن ثم تعريض الجلد للـUV ثم تطبيق معجون الانترالين.

٢- المعالجات المجموعية (الجهازية):

أ- الميتوتريكسات: فعال في الصداف اللويحي المنتشر والأحمرية الصدفية والصداف البثري ويُعد العلاج الأفضل لالتهاب المفاصل الصدفي. وآلية تأثيره هي في تثبيط D.N.A وR.N.A وبالتالي يوقف انقسام الخلايا الكيراتينية السريعة. يعطى بمقدار ١٠-١٥ ملغ/أسبوعياً (الجرعة القصوى ٣٠ملغ/أسبوعياً).

تعطى في البدء جرعة تجريبية مقدارها ٢,٥-٥ ملغ، ثم يجرى تحليل دم (تعداد بيض وحمر) وتعدل المقادير بحسب نتائجها، تعطى الجرعة مقسمة ٣ أقسام خلال ٢٤ ساعة.

ب- سيكلوسبورين: مثبط مناعة بتثبيطه إطلاق السيتوكينات.

يفيد في الأحمرية الصدفية والصداف البثري يعطى بمقدار ٣-٥ ملغ/كغ يومياً.

ج- الرتينوئيدات: من مشتقات فيتامين A، الحامضي تفيد في الصداف البثري والأحمرية الصدفية والصداف الراحي الأخمصي (البثري). ويمكن مشاركتها مع U.V.B + PUVA الضيقة الحزمة أو العريضة. تعطى بمقدار ١٠ملغ/ يومياً ثم تزاد تدريجياً حتى ٢٥ملغ.

د- المعالجة المناعية الحيوية immunobiological الحديثة: وهي تستهدف تثبيط السيتوكينات وخاصة العامل المنخر للورم TNF، وقد اشتهر منها ايتنرسبت etanercept، وأخذ يحل محله حديثاً بنتائج مشجعة أكثر الأيداليميوماب adalimumab (ويعطى زرقاً تحت الجلد)، ويستطبّ للصداف اللويحي المنتشر المزمن والعصيّ على المعالجات الأخرى أو في حالات عدم تحملها.

٣- المعالجة الضيائية:

أ- الأشعة فوق البنفسجية ب UVB: ضيقة الحزمة من ٣١١-٣١٤ نانو متراً، وهي علاج آمن جداً للصداف وخاصة الصداف البثري المعمم في الحمل.

ب- البوفا PUVA (بسورالين + UVA): يعطى البسورالين

مثل (٨ ميتوكسي سورالين) بالمشاركة مع UVA طويلة الموجة (٣٢٠-٤٠٠ نانو متر) تجرى بفاصل ٢-٣ مرات أسبوعياً. ويحتمل حدوث التنشوءات السرطانية الجلدية في البوڤا طويلة الأمد.

ج- **ليزر "الأكزيمر"**: استخدم أيضاً العلاج بليزر الأكزيمر بطول موجة ٣٠٨ نانومتر، ولوحظت فعاليته في الإصابات المحصورة المزمنة.

سير المرض:

يصعب عادة في الصداف التنبؤ بتطوره السريري، فالبدء غالباً في الفروة والمرفقين والركبتين، ويمكن أن يبقى محدوداً في هذه المناطق سنوات طويلة، وقد يكون بدء المرض صاخباً ومنتشراً، ويميل الصداف عموماً إلى الهجوع والنكس.

ذكرت بعض الدراسات ترافق الصداف والتهاب الكبد C، كما ذكر التهاب الكبد C مع التهاب المفاصل الصدافي، لذلك يجب التقصي عن التهاب الكبد C حين معالجة الصداف بأدوية سامة للكبد.

وبالعكس فإن الأدوية المستخدمة لالتهاب الكبد C (الانترفيرون ألفا) قد تحرض الصداف، كما أن الأدوية المضادة للعامل المنخر للورم ألفا مفيدة في الصداف بيد أنها مضاد استطباب حين وجود التهاب كبد C.

٢- الجلادات نظائر الصدفية parapsoriasis:

تحدث الجلادات نظائر الصدفية عادة في متوسط العمر، وذروة الإصابة في العقد الخامس من العمر، وقد تصيب الأطفال. وتحدث لدى جميع الأجناس مع ميل إلى إصابة الذكور أكثر من الإناث.

وصف **بروك** في عام ١٩٠٢ **ثلاثة أشكال سريرية لنظيرة الصدفية هي:**

أ- نظيرة الصدفية ذات **اللويحات الكبيرة** large plaque من النمط الشبكي أو من نمط تبكل الجلد.

ب- نظيرة الصدفية ذات **اللويحات الصغيرة** small plaque مثل نمط التهاب الجلد الإصبعي.

ج- النخالية الحزازانية وتشمل:

- **المزمنة** pityriasis lichenoides chronica.
- **الحادة** حماقية الشكل (موشا - هابرمان) P.L.et variolifomis acuta" **Mucha- Habermann"**.

الإمراض:

الميزة المشتركة لأمراض نظائر الصدفية أنها جميعها تنتمي إلى اضطرابات تكاثر للخلايا التائية تكاثراً لمفاوياً. وتشير هذه العلاقة إلى أن التطور من نظيرة الصدفية كبيرة اللويحات إلى الفطار الفطراني يترافق وزيادة نسائل التائيات.

الموجودات السريرية:

أ- نظيرة الصدفية كبيرة اللويحات: لطاخات بيضوية لاعرضية أو حاكة قليلاً، يزيد سطحها على ٥سم أو ١٠سم قطراً، يبقى ثابتاً أو يزداد تدريجياً، يصيب على نحو خاص الجذع ومناطق الثنيات وفي بعض الأحيان الأطراف. لونها احمراري تغطيها وسوف دقيقة وقد تظهر عليها تجاعيد رقيقة (كورقة لفائف التبغ)، تبدي ضموراً بشروياً وأحياناً توسعات شعرية مع تصبغات بقعية (الشكل ١٩). وهذه الصفات تؤدي إلى ما يسمى تبكل الجلد. وهنالك شكلٌ نادر وهو نظيرة الصدفية شبكية الشكل.

ب- نظيرة الصدفية صغيرة اللويحات: تتميز بوجود بقع وسفية بلون أحمر مصفر أو مفرطة التصبغ، ذات حواف منتظمة مدورة أو بيضوية تصيب الجذع خاصة وقطرها أقل من ٥سم، وهذه الاندفاعات غير حاكة. ومنها شكل مميز يسمى التهاب الجلد الإصبعي أو التهاب الجلد الوسفي السطحي المزمن، تأخذ الاندفاعات المتطاولة فيه شكل بصمة الإصبع وبلون أصفر مسمر وتتوزع على خطوط التشطر في الخاصرتين (**الشكل ٢٠**)، وكانت تعدّ طليعة للمفوما تائية الخلايا ويُنظر إليها اليوم أنها حميدة المآل.

نسجياً:

تبدي نظيرة الصدفية كبيرة اللويحات في المراحل المبكرة رشاحة لمفاوية في الأدمة السطحية حول الأوعية، وبشروياً يشاهد شواك خفيف وفرط تقرن معتدل وخطل تقرن بؤري. أما نظيرة الصدفية صغيرة اللويحات فتبدي التهاب جلد سفاجياً خفيفاً مع بؤر من فرط التقران.



الشكل (١٩) نظيرة الصدفية كبيرة اللويحات



الشكل (٢٠) نظيرة الصدفية صغيرة اللويحات، وتبدي التهاب الجلد الأصبعي على خطوط التشطر في الخاصرة

الإنذار:

يتحول ١٠-٣٠٪ من جلادات نظيرة الصدفية كبيرة اللويحات إلى فطار فطراني بعد سنين أو عقود. أما الشكل صغير اللويحات فهو سليم عادة ومن النادر أن يتحول إلى فطار فطراني.

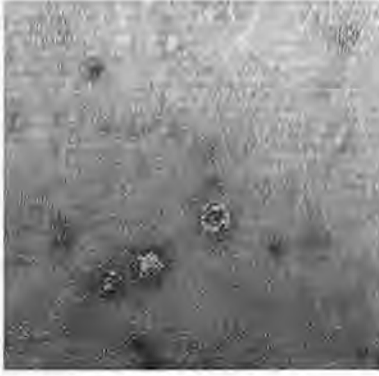
العلاج:

في الشكل **صغير اللويحات** لا حاجة إلى العلاج سوى طمأنة المريض أو استخدام المطريات الموضعية أو الستيروئيدات الموضعية السطحية. ويجب فحص المرضى كل فترة ستة أشهر.

أما الشكل **كبير اللويحات** فيحتاج إلى علاج بالستيروئيدات الموضعية القوية مع المعالجات الضوئية واسعة الحزمة وضيقة الحزمة أو البوفا، وقد يستعمل الخردل الأزوتي الموضعي في شكل تبكل الجلد، ويجب إجراء الخزعة الجلدية على نحو متكرر.

ج- النخالية الحزازانية pityriasis lichenoides: وهي **شكلان:**

(١)- النخالية الحزازانية المزمنة chronic P.L.: تبدو على شكل بقع حمامية وسفية مع حطاطات مسطحة تتطور ببطء شديد. تبقى الإصابة عدة أشهر، ثم تتراجع على نحو تلقائي، وهذا ما يميزها من نظيرة الصداف النقطية التي تشبهها سريرياً. أكثر ما تتوضع على جوانب الجذع والناحية القاصية من الأطراف (الشكل ٢١). وبعد تراجعها تترك بقعاً ناقصة التصبغ، ويحدث هذا التراجع خلال أشهر إلى سنوات. والشكل المزمن أكثر شيوعاً من الشكل الحاد بـ ٣-٦ مرات.



الشكل (٢١) النخالية الحزازية المزمنة

العلاج: يتضمن بصفة رئيسة المشاركة ما بين الستيروئيدات الموضعية و(PUVA +UVB)، وأعطي الارتيرومايسين والتيتراسكلين معاً وذلك للاستفادة من خاصتيهما المضادة للالتهاب، وقد تتطلب الحالات الشديدة جرعات خفيفة من الميتوتريكسات ١٠-٢٥ملغ/أسبوعياً.

(٢)- النخالية الحزازية الحادة حماقية الشكل لـ(موشا هابرمان): أكثر ما تصيب الأطفال والشباب، وإصابة الذكور أكثر بثلاث مرات من إصابة الإناث.

المسببات: غير معروفة وتترافق بعض الحالات منها وبعض الأخماج مثل التوكسوبلازما toxoplasma والإيدز.

الموجودات السريرية: قد تترافق الإصابات المزمنة والحادة معاً في الشخص المريض. يتألف الاندفاع من بقع حمامية وحطاطية حويصلية بلون أحمر مائل إلى البني، تميل إلى التوضع في مجموعات على الجذع خاصة، وتكون صحة المريض جيدة عادة.

وفي الأطفال تتراجع الإصابات ذات الانتشار المحيطي على نحو أسرع من تراجع الإصابات ذات التوضع المركزي. وهناك شكل حاد شديد من النخالية الحادة (يدعى داء موشى هابرمان التقرحي النخري الحموي) يرافقه أعراض عامة شديدة، وقد يؤدي إلى الوفاة في المرضى المنهكين. يستمر الشكل الحاد عادة عدة أشهر ثم يتراجع إلى الشكل التقليدي (الشكل ٢٢).

٣- الحزاز المسطح (المنبسط) lichen planus:

جلاد حطاطي التهابي غير معدٍ، يتصف باندفاعات سريرية ونسجية مميزة ويترافق وحكة شديدة أحياناً، وفيما عدا الجلد قد تصاب الأغشية المخاطية الفموية والأظافر وفروة الرأس.

يصيب نحو ١٪ من سكان العالم بأعمار وسطية ما بين ٣٠-٦٠ سنة.

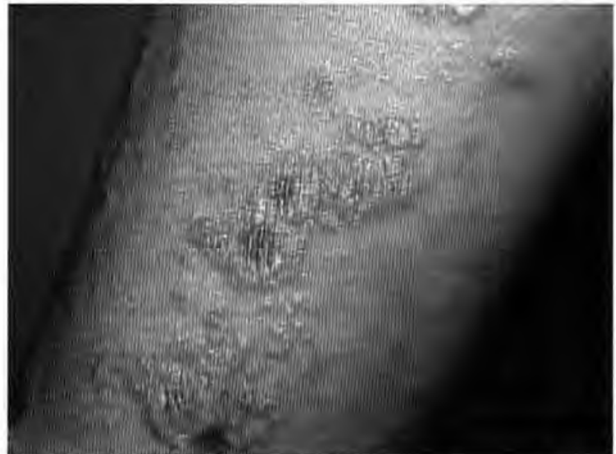


الشكل (٢٢) النخالية الحزازانية الحادة الحماقية الشكل لدى طفل

الأسباب: مجهولة وقد تكون استجابة مناعية تتواسطها الخلايا التائية تجاه مستضد مجهول داخلي أو خارجي المنشأ (فيروسي أو دوائي)، وقد يرافقه أمراض ذات صلة مناعية ويشاهد في ١٦٪ من المصابين بالحزاز المسطح التهاب كبد فيروسي C.

الموجودات السريرية:

• **التوضعات الجلدية:** الوصف النموذجي للاندفاع هو حطاطة بنفسجية اللون عديدة الأضلاع لماعة تقيس ١-١٠ملم قد تكون معزولة بعضها عن بعض أو مجتمعة، وتُشاهد على سطح هذه الحطاطة خطوط شبكية بيض حليبية اللون دقيقة تدعى خطوط ويكهام Wickham (الشكل ٢٣). تتوضع هذه الحطاطات على نحو رئيس على الأوجه الانعطافية للساعدين ولاسيما منطقة المعصم وجوانب الجذع والناحية العجزية والكاحلين والنواحي التناسلية وخاصة الحشفة عند الذكور، وعندما تُشفى هذه الحطاطات تُخلّف مكانها لوناً بنياً (فرط تصبغ ثانوي).



الشكل (٢٣) الحزاز المسطح - وتبدو على سطحه خطوط ويكهام

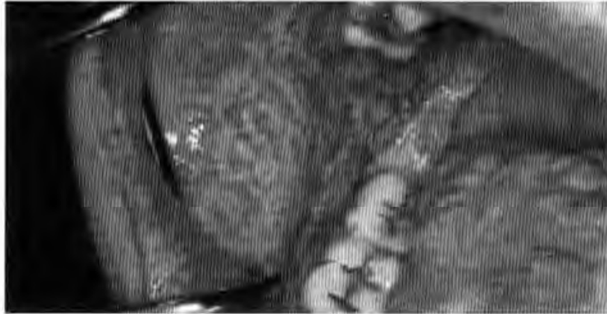
• **التوضعات الفموية:** تبدو على باطن الخدين وعلى حواف اللسان والقسم الظاهر من الشفة ولاسيما السفلى، وتكون على شكل خطوط بيض تشكل شبكة شجيرية حين تصيب باطن الخدين (الشكل ٢٤) والصوارين، وتأخذ شكلاً لويحياً أو ضمورياً حين تصيب اللسان.

• **التوضعات في النواحي التناسلية:** تكون إصابة الناحية التناسلية عند الذكور - وتقدر بـ ٢٠٪ من الحالات - على الحشفة، تأخذ فيها الحطاطات شكلاً حلقياً (الشكل ٢٥).

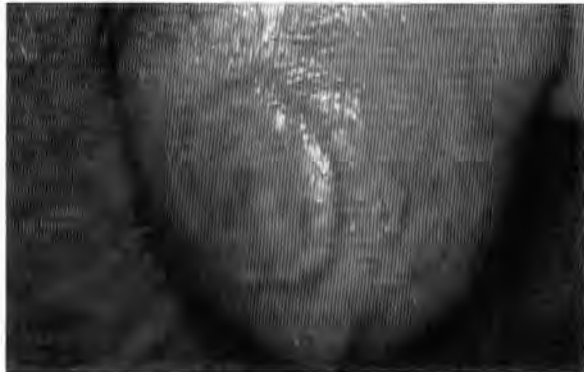
• **إصابة الأظفار:** تصاب الأظفار بنسبة ٥-١٠٪ وأعلى نسبة تكون لدى الأطفال، فقد يحدث انفكاك الأظفار نتيجة إصابة كامل مطرق الظفر، مما يؤدي إلى غياب الصفيحة الظفرية بكاملها، والظفر الغشائي مميز جداً للحزاز المسطح (الشكل ٢٦).

ويتخرب مطرق الظفر بالالتهاب ويحدث مكانه تليف، وقد يكون الحزاز المسطح سبباً لضمور جميع الأظفار باليدين والقدمين ولاسيما في الأطفال، وتشفى هذه الإصابة تلقائياً.

الأعراض الشخصية: الحكة هي العرض الرئيس في الحزاز المسطح، وهي مختلفة من مريض إلى آخر بحسب نوع الاندفاع وتوزع الإصابة والانتشار، وأكثر ما تكون شديدة ومضنية في الشكل الضخامي، أما الأعراض الفموية



الشكل (٢٤) الحزاز المسطح - إصابة باطن الخد



الشكل (٢٥) الحزاز المسطح - توضع على الحشفة



الشكل (٢٦) الحزاز المسطح - إصابة أظفار اليد

فتقتصر على الشعور بالحرقة في أثناء الطعام على نحوٍ خاص.

الأنماط السريرية للحزاز المسطح:

أ- الحزاز المسطح الضخامي .hypertrophic L.P: يصادف في معظم الحالات على الساقين وحول الكاحلين أو على الساعدين، وتكون الإصابة بشكل لويحة ثؤلولية مفرطة التقرن (الشكل ٢٧) مع جلب واضحة، والحكة عادةً شديدة ومعندة وتشاهد الحطاطات المسطحة في محيط الإصابة، والنظرة الأولى للإصابة توحي بالصداف، وهذه الإصابة مزمنة ومعندة بشدة على العلاج الموضعي وتترك بعد شفائها ندبة مفرطة التصبغ أو ناقصة الصباغ.

ب- الحزاز المسطح الضموري .atrophic L.P: وتحدث فيه اندفاعات قليلة تتوضع على الأطراف السفلية، غالباً تترك مكانها بعد شفائها بقعاً ضمورية مصطبغة حدودها واضحة.

ج- الحزاز المسطح التقرحي- التآكلي erosive/ulcerative: نادر جداً على الجلد وشائع على أغشية الفم المخاطية وخاصة باطن الخد أو اللثة، وتكون الإصابة مؤلمة.

د- الحزاز المسطح الجرابي .follicular L.P: يتألف من حطاطات جرابية متقرنة تجتمع أحياناً لتؤلف لويحات، يصيب النساء أكثر من الرجال، ويتوضع خاصة على فروة



الشكل (٢٧) الحزاز المسطح الضخامي - في أحد الأطراف

الرأس وحول الأظفار ويشكل حاصّات ندبية في الفروة.

هـ- الحزاز المسطح الحلقي .annular L.P: يؤلف ١٠٪ من الحالات، يصيب السود على نحوٍ خاص، وفي الشكل السفعي المشاهد في المناطق المدارية المشمسة، يشاهد على المناطق المكشوفة، ويتوضع كذلك على القضيب والمغبن والإبطين، وتتألف الآفات الحلقية من حطاطات صغيرة، يشاهد في مركزها فرط تصبغ، وقد تجتمع لتشكل لويحة عديدة الحلقات.

و- الحزاز المسطح الخطي .linear L.P: هو شكل خطي قد يتطور على أنه ظاهرة كوبنر، يتوضع على الأطراف ونادراً الوجه، والاندفاعات حطاطية مع درجات من فرط التقرن وفرط التصبغ، ويجب تفريقه عن الحزاز المخطط.

ز- الحزاز المسطح الحويصلي (الفقاعي) /vesicular: .bullous L.P أكثر ما يظهر على جذور الأطراف السفلية؛ أو نتيجة لتطور آفة حزازية في الفم .

ح- الحزاز المسطح السفعي .actinic L.P: معظم المرضى المصابين بهذا الشكل السريري يقيمون في المناطق قرب المدارية، ويتميز بلويحات مصطبغة قد تحاط بمنطقة ناقصة الصباغ (الشكل ٢٨).

ط- الحزاز المسطح التصبغي .pigmentosus L.P: يصيب خاصة أصحاب البشرة الدكناء.

ي- الحزاز المسطح على الراحتين والأخمصين palm and .soles L.P: يتميز بلويحات وسفية حاكة مع فرط تقرن غالباً على القوس الأخمصية الباطنة، وتشاهد على اليد عقيدات أو حطاطات على الراحتين وجوانب الأصابع وتبدو كأثفان لها هالة حمامية التهابية، وهي تشبه الصداف والثآليل والأكزيمة مفرطة التقرن والإفرنجي الثانوي.

التشريح المرضي:

تتميز الصورة النسجية للحزاز المسطح بظاهرتين:



الشكل (٢٨) الحزاز المسطح السفعي - أمام الأذن

- أذية الخلايا الكيراتينية القاعدية.
- رشاحة لمفاوية كثيفة في الأدمة العليا (الحليمية).

تبدو البشرة مفرطة التصنع قليلاً ذات استطالات مؤنفة تشبه أسنان المنشار، وتتخرب الطبقة القاعدية وتبدي تنكساً تميعياً، وفي الأدمة العليا يبدو ارتشاح خلوي كثيف بشكل شريطي مؤلف من لمفاويات تتخللها أجسام سيفات (أجسام غروانية colloid bodies).

تشاهد بالتألق المناعي المباشر رزم من IgM تحت البشرة متماشية مع أجسام سيفات.

العلاج:

يبدي علاج الحزاز المسطح تحدياً حقيقياً للطبيب والمريض على حد سواء.

فالخط الأول للعلاج: هو استخدام الستيروئيدات الموضعية بشكل رهيمات قليلة النفوذية والمتوسطة، تطبق مرة أو مرتين يومياً مدة ٢ - ٣ أسابيع.

وفي الحالات الشديدة المحصورة ولاسيما في الحزاز المسطح الضخامي يُلجأ إلى استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية تحت غطاءٍ كتيم أو إلى حقن الستيروئيدات موضعياً.

الخط الثاني للعلاج: هو إعطاء الستيروئيدات جهازياً بمقادير معتدلة حين انتشار الإصابة الواسع وحين تكون الحكة شديدة ومزعجة.

- وتعطى أيضاً **مضادات الهيستامين** وتفيد المركنة منها حين تعطى قبل النوم.
- و**الميترونيدازول** بطريق الفم بمقدار ٥٠٠ ملغ/مرتين يومياً مدة شهر وسطياً بديلاً من الستيروئيدات.
- و**إيزو تريتنوين** بجرعة ١٠ ملغ/مرتين يومياً مدة شهر إلى شهرين.
- و**Acitretin** ٣٠ ملغ/يومياً.
- المعالجة الضوئية فعالة في الحزاز المسطح وتتضمن **PUVA + UVB** ضيقة الحزمة.
- ويعطي بعضهم *المضادات الحيوية* مثل السلفاميتوكسازول + تريمثوبريم.
- أو **الغريزيوفولفين** ٥٠٠ ملغ/يومياً.
- وتفيد مثبطات المناعة في الحالات الشديدة والمنتشرة مثل **الأزاثيوبرين**.
- وفي الإصابات الفموية يفيد تطبيق **الستيروئيدات بشكل مستحضرات هلامية**؛ أو الحقن ضمن الإصابة حين عدم الاستجابة للمعالجة الموضعية.

٤- الجلادات الحطاطية الحزازانية الشكل:

أ- الطفوح الحزازانية lichenoid eruptions: الطفوح الحزازانية أو الطفوح الشبيهة بالحزاز المسطح هي **اندفاعات تحدثها مجموعة من الأدوية** وقد تظهر بعد عدة أشهر من تناولها، **ومن هذه الأدوية:**

- الصادات: تتراسكلين- ستربتومايسين.
- السلفون.
- مضادات البرداء.
- أملاح الذهب والبنسلامين.
- المهدئات.
- مضادات التدرن.

وهناك طفوح حزازية الشكل تظهر بالتماس مع بعض المواد مثل مُظَهِّرات الأفلام الملونة، أو تحدث في المناطق المعرضة للضياء.

ب- التهاب الجلد الحطاطي الفتوي juvenile papular dermatitis: التهاب الجلد الحطاطي الفتوي أو الطفوح الحزازانية بالاحتكاك هي حطاطات لها بريق حزازاني تصيب المرفقين ومفاصل اليدين والركبتين، وأكثر ما تصيب الأطفال الذكور بعمر ٢-١٢ سنة، وتصادف في الصيف خاصة وتُعزى

إلى الاحتكاك بالرمل أو التراب أو إلى أشعة الشمس. والإصابة أكثر حدوثاً عند الأطفال المتأتبين. الحكة عادة خفيفة أو غائبة.

ويكون العلاج بالوقاية واستخدام الرهيمات الستيروئيدية غير النفوذة موضعياً.

ج- الحزاز المخطط lichen striatus: إصابة مجهولة السبب، يتظاهر بشكل خطي مؤلف من حطاطات حزازانية لا تحتوي خطوط ويكهام الموجودة في الحزاز المسطح، ويكون بطول عدة سنتمترات (الشكل ٢٩) وأحياناً يأخذ امتداده كامل الطرف، وهو عادة غير متناظر يصيب أحد الساقين أو أحد الساعدين، وهو أكثر إصابة للإناث الصغار، الحكة غائبة أو خفيفة.

د- التهاب جلد النهايات الحطاطي الطفحي الطفلي (متلازمة جيانوتي- كروستي) acrodermatitis papulosa eruptiva infantilis (Gianotti- Crosti): متلازمة طفحية تصيب النهايات عند الأطفال، وعند ما وصفت الحالة الأولى من قبل جيانوتي عام ١٩٥٥ في إيطاليا كانت مترافقة مع التهاب الكبد B اللايرقاني، وأشارت الدراسات الحديثة إلى ترافقه وأخماجاً فيروسية وجرثومية متعددة، ففي الولايات المتحدة وجد أن أكثر الحالات كانت مترافقة مع حمى ابشتاين - بار Epstein- Barr.

الحدوث: أكثر ما يصيب الأطفال الصغار بعمر ٢-٦ سنوات، وفي كثير من الأحيان تشفى الإصابة تلقائياً من دون تشخيص، يصادف في الربيع والصيف، وقد يعود ذلك إلى كثرة الأخماج والاختلاط ما بين الناس.

الإمراض: يعتقد أن الآلية الإمراضية هي استجابة مناعية من النمط المتأخر لخمج فيروسي أو جرثومي، وإن لتوضع المعقدات المناعية الجائلة في الدم في الجلد شأناً مهماً على الرغم من فشل كل المحاولات لإظهار الحمات الراشحة أو الجراثيم.

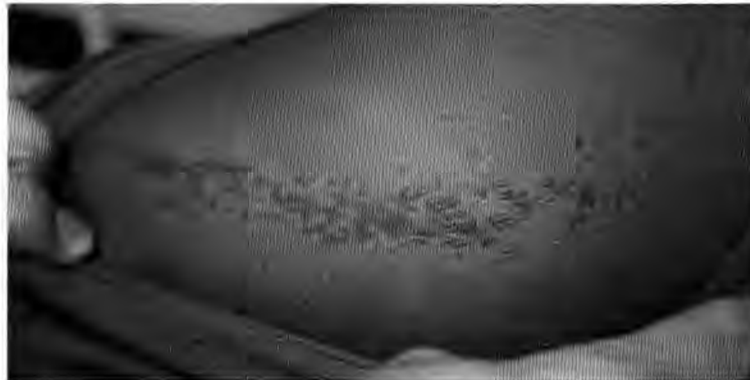
المسببات:

- التهاب الكبد B.
- العداوى بفيروس ابشتاين- بار.
- عداوى الطرق التنفسية.
- فيروس إيكو وكوكساكي.
- فيروس نظيرة الأنفلونزا.
- العقديات الحالة للدم A.
- المفطورة الرئوية.

سريرياً: تشاهد حطاطات حمر منتبجة متناظرة تظهر على هيئة هجمة واحدة، وهذه الاندفاعات حزازانية المظهر جزئياً، وغالباً ما تكون من دون حكة تذكر، وتصيب الوجنتين والأليتين والأطراف (الشكل ٣٠). تستمر هذه الاندفاعات ١٠ أيام على الأقل حتى ستة أسابيع، المعاودة نادرة، الحكة بسيطة وتوجد في ٢٠٪ من الحالات. أما الأعراض الجهازية المرافقة فتعزى إلى الخمج المرافق، وتشمل ارتفاع الحرارة البسيط والتعب وأعراض التهاب البلعوم أو النزلة الوافدة، وهناك دراسة حديثة أجريت في إيطاليا أشارت إلى اصطفاء الإصابة للأطفال المصابين بتحسس تأتبي. إضافة إلى هذه الأعراض هناك موجودات سريرية تظهر في الفحص السريري وهي ضخامة العقد اللمفاوية وتشاهد في نحو ثلث الحالات؛ إضافة إلى ضخامة كبد وطحال ٤٪ من الحالات.

التشخيص التفريقي: يشمل:

- التهاب الجلد التخريشي بالتماس.
- الاندفاعات الدوائية.
- الشرى الحطاطي.
- النخالية الحزازانية.
- الحزاز النقطي.



الشكل (٢٩) الحزاز المخطط - إصابة أحد الأطراف



الشكل (٣٠) التهاب جلد النهايات الحطاطي الطفحي (إصابة ناحية الوجه)

- لدغ الحشرات.
- الاندفاعات الضيائية عديدة الأشكال.

التشريح المرضي: تبدي البشرة وذمة سفاجية مع إشواك وتقران بؤري، أما الأدمة فتبدي التهاب الأوعية وارتشاح الخلايا اللمفاوية والناسجة.

المعالجة: طمأنة الأهل إلى أن الإصابة تتراجع دونما آثار جانبية، وتستخدم المركبات الموضعية التي تحتوي المانتول أو أكسيد الزنك على شكل رهيمات، ويجب تجنب استخدام المراهم الستيروئيدية، ويمكن إعطاء مضادات الهيستامين فموياً حين وجود الحكة، وتعطى أيضاً المضادات الحيوية حين وجود خمج بالعقديات.

رابعاً- الأحمريات:

الأحمرية **erythroderma** هي التهاب الجلد التوسفي المعمم، والأحمريات هي احمرارات جلدية التهابية عامة مع توسف يشمل الجلد كله أو ما يزيد على ٩٠٪ من مساحته.

وتقسم الأحمريات إلى أحمريات مكتسبة وهي المعنيّ بها في هذا البحث، وإلى أحمريات وراثية وولادية تَرِد في أبحاثها الخاصة كالأحمريات السماكية الولادية.

والأحمريات المكتسبة أسبابها إما دوائية؛ وإما أن تكون ظاهرة لمرض جهازي "خبيث"، وإما أن تكون امتداداً وتعمماً لجلادات موجودة مسبقاً، وإما مجهولة السبب idiopathic، وكانت تدعى بالأحمريات الأولية.

الإمراض:

تحدث الأعراض عادة بسبب التهاب الجلد المعمم وزيادة جريان الدم في الجلد وزيادة إطراح الحرارة وفقد البروتين من الجلد (عن طريق الوسوف).

التصنيف:

تسهيلاً للبحث يمكن تصنيف الأحمريات المكتسبة كالتالي:

١- أحمريات تالية لجلادات متعممة أهمها:

- التهاب الجلد التأتبي.
- الصداف.
- التهاب الجلد الزهمي.
- التهاب الجلد بالتماس.
- النخالية الحمراء الشعرية.
- الفقاع الورقي.
- الجرب النرويجي.
- الحزاز المسطح.
- التهاب جلد فطري.

٢- أحمريات تالية لإصابات داخلية أهمها:

- ابيضاض الدم.
- لمفوما هودجكن ولا هودجكن.
- الفطار الفطراني.
- أحمرية سيزاري.
- كارسينوما الرئة والقولون.
- خمج بفيروس نقص المناعة المكتسب.

٣- أحمريات بأسباب دوائية: منها الأدوية التالية:

Bactrim
Codeine
Lansoprazole
Penicillin
Retinoids
Terbinafine
Quinidine
Allopurinol
Calcium channel blockers
Carbamazepine
Cimetidine
Gold
Lithium
Phenytoin



الشكل (٣١) أحمرية دوائية المنشأ

والقائمة تشمل نحو مئة دواء وأكثر (الشكل ٣١).

٤- الأحمريات مجهولة السبب: وهي تؤلف نحو ٥-١٥٪ من الحالات، ولا يوجد فيها سبب من الأسباب المذكورة آنفاً، ومنها مايتطور إلى لمفوما الخلايا التائية T-cell lymphoma. (شكل رقم ٣٢).

الموجودات السريرية:

غالباً ما تصيب الأعمار فوق ٤٠ سنة وتصيب الذكور أكثر من الإناث، وتتطور عادة ببطء، والحمامى هي العرض الأول والمهم ثم تظهر الوسوف، ويكون التوسف دقيقاً أو صفيحياً في بعض الحالات. والأعراض العامة هي القشعريرة والحكة التي قد تكون غير محتملة، والنز، وأحياناً الخمج وتشاهد الجلب السميكة في الفروة إضافة إلى التقران الشديد في الراحتين والأخمصين.

التبدلات الجهازية:

تفاعل العقد اللمفية، ضخامة الكبد والطحال، تسرع القلب، نقص ألبومين الدم وارتفاع IgE واضطراب شوارد الدم. والتبدلات التي ترى في المصاب بالأحمرية هي التبدلات التي تصيب المحروقين نفسها.

التشخيص:

تشخيص الأحمريات سريرياً سهل جداً. ويجب أخذ القصة المرضية وفحص الموجودات السريرية، كما يجب إجراء



الشكل (٣٢) أحمرية لمفوما الخلايا التائية

خزعة جلدية واستقصاءات عامة كصورة الصدر الشعاعية والتصوير الطبقي المحوري والفحوص الدموية المتوالية والرحلان الكهربائي المناعي وأحياناً خزعة نقي العظام.

المعالجة:

المصاب بالأحمرية يجب أن يعالج في المستشفى لأنه بحاجة إلى عناية تمريضية مستمرة ومراقبة السوائل وعمل القلب والفحوص الدموية ومراقبة الشوارد، يوجه العلاج مباشرة إلى المرض المسبب الأساسي.

حين يكون السبب دوائياً أو تحسسياً تعطى الستيروئيدات الجهازية بمقادير عالية ٨٠-١٢٠ملغ/يومياً بريدنيزولون.

وتعطى مضادات الهيستامين داخلياً لتخفيف الحكة.

موضعياً: تستخدم دهونات الزنك على شكل معاجين أو رهيمات مرطبة، وتستخدم الستيروئيدات الموضعية غير النفوذة.

وتجرى الحمّامات بإضافة الزيوت أو المطريات، ويجب الحفاظ على درجة حرارة معتدلة، والسيطرة على الخمج الجرثومي الثانوي.

ويعطي تطبيق المعاجين اللينة أو الدهنية أو الرهيمات شعوراً بالراحة ولاسيما بعد الاستحمام.

الأمراض الجلدية الحويصلية - الفقاعية والبثرية

أنور دندشلي

أولاً- أمراض انحلال البشرة الفقاعي:

انحلال البشرة الفقاعي (أ. ب. ف) epidermolysis bullosa (EB) (الشكل١):

هو مجموعة من الأمراض الوراثية النادرة التي تتصف بظهور فقاعات غير التهابية نتيجة الرضوح الصغيرة أو الاحتكاك بسبب هشاشة الجلد. وقد تؤدي الفقاعات إلى حدوث ندبات أو أنها لا تؤدي إلى ذلك بحسب مستوى تشكل الفقاعة.

تقدر نسبة شيوع هذه الأمراض (EB) بـ ٥٠ حالة من كل مليون من المواليد في الولايات المتحدة. وهي تشخص بدقة بالمجهر الإلكتروني. ولا توجد لها معالجات نوعية؛ لذا فإن الأمر يقتضي الوقاية من ظهور الفقاعات بتجنب الرضوح وفرك الجلد والحفاظ على جفافه ووقايته من الأخماج حين ظهور الفقاعات أو التسحجات.

التصنيف:

تصنف مجموعة أمراض (أ. ب) ضمن ثلاث مجموعات بحسب مستوى الفقاعة:

- **(أ. ب) البسيط** وداخل البشرة intraepidermal.
- **(أ. ب) الموصلي junctional**: وتقع الفقاعة فيه في مستوى الموصل البشروي الأدمي.
- **(أ. ب) الحثلي dystrophic**: وتكون الفقاعة فيه تحت بشروية أو أدمية.

ويقدر أن نحو ٩٢٪ من حالات أ. ب بسيطة و٥٪ من الحالات حثلية و١٪ موصلية. وتصنف تلك المجموعات وفق الجدول (١).

وقد تصاب الأغشية المخاطية في سياق بعض أشكال المرض، أو تصاب بعض الأعضاء الداخلية كالمريء والحنجرة ولاسيما في الأشكال الحثلية، وقد تؤدي الأشكال الموصلية إلى الوفاة، أو تشاهد إصابات عينية شديدة في الأشكال الحثلية. وقد تتداخل الموجودات السريرية والنسيجية؛ مما يجعل وضع تشخيص دقيق لنمط (أ.ب) صعباً يتطلب دراسة جينية أو دراسة بالمجهر الإلكتروني مع التألق المناعي لتحديد مستوى الفقاعة ونمط العطب الحاصل (ألياف الإرساء في الموصل البشروي الأدمي، أو جسيمات الوصل بين الخلايا المقرنة البشروية).

١- انحلال البشرة الفقاعي البسيط (البشروي):

تنتقل معظم أشكال (أ. ب) البسيط بطريقة جسدية سائدة؛ إذ تحدث طفرة في جين الكيراتين ٥ أو الكيراتين ١٤



الشكل (١) انحلال البشرة الفقاعي البسيط المعمم

EB Intraepidermal	أ. ب داخل البشرة
EB simplex, generalized (Koebner)	(أ. ب) البسيط المعمم (كوبنر)
EB simplex, localized (Weber - Cockayne)	أ. ب البسيط، الموضع (ويبر - كوكاين)
EB herpetiformis (Dowling - Meara)	أ. ب حلئي الشكل (دولينغ - مييرا)
EB simplex (Ogna)	أ. ب البسيط (أوغنا)
EB simplex with mottled pigmentation	أ. ب البسيط مع تبقع صباغي
EB with muscular dystrophy	أ. ب البسيط مع حثل عضلي
Junctional (Intralamina Lucida)	**الموصلي (ضمن الصفيحة الصافية)**
(JEB) atrophicans generalisata grains (Herlitz. EB letalis)	انحلال البشرة الموصلي الضموري المعمم الحبيبي (هيرليز - أ.ب المميت)
JEB atrophicans generalisata mitis	انحلال البشرة الموصلي (أ. ب. م) الضموري المعمم السوسي
JEB atrophicans localisata	أ. ب. م الضموري الموضع
JEB atrophicans inverse	أ. ب. م الضموري المقلوب
JEB progressive	أ. ب. م المترقي
JEB with pyloric atresia	أ. ب. م المترافق برتق بوابي
Generalized atrophic benign EB (GABEB)	انحلال البشرة المعمم الضموري السليم
Cicatricial Junctional EB	انحلال البشرة الموصلي الندبي
Dermolytic or dystrophic (sublamina densa)	**انحلال الجلد الحثلي (تحت الصفيحة الكثيفة)**
1- Dominant forms:	**١- الأشكال السائدة**
Dystrophic EB" hyperplastic variant (Cockayne - Touraine)	أ. ب الحثلي مفرط التنسج نوع (تورين - كوكاين)
Dystrophic EB albopapuloid variant (Pascini)	انحلال البشرة الفقاعي الحثلي الحطاطاني الأبيض نوع (باسيني)
Bart syndrome	متلازمة بارت
Transient bullous dermolysis of newborn	انحلال الجلد الفقاعي العابر في حديثي الولادة
Acrokeratotic poikiloderma (Weary - Kindler)	تبكل جلد نهايات الأطراف التقراني (ويري - كندلر)
2. Recessive poikiloderma forms:	**٢- أشكال تبكل الجلد الصاغرة**
Generalized (grains or mitis)	المعمم (حبيبي أو سوسي)
Localized	الموضع
Inverse.	المقلوب

الجدول (١)

الموجودين على نحو رئيسي ضمن الطبقة القاعدية للبشرة. ويؤدي عطب ألياف الكيراتين إلى هشاشة البشرة وحدوث فقاعات ضمن بشروية تندمل، ولا تؤدي إلى ندبات. وعموماً لا تصاب الأغشية المخاطية ولا الأظفار في الشكل البسيط، وتحدث الإصابة حين الولادة أو بعدها.

أ- (أ. ب) البسيط المعمم لكوبنر: يتظاهر بحويصلات وفقاعات ودخينات milia على المفاصل واليدين والمرفقين والركبتين والقدمين، وقد تظهر الاندفاعات في مواقع أخرى معرضة للرض. يحدث المرض حين الولادة أو بعدها بقليل. وهو يسوء صيفاً، ويتحسن شتاءً؛ لأن رطوبة الجلد تزيد في هشاشته. كما تكون علامة نيكولسكي سلبية (علامة نيكولسكي هي انسلاخ البشرة وانزلاقها بالضغط الجانبي على الجلد أو انتشار الفقاعة محيطياً بضغطها)، ولا تصاب الأغشية المخاطية فيه ولا الأظفار عادة.

ب- (أ. ب) البسيط الموضع: هو اندفاعات فقاعية ناكسة على اليدين والقدمين (ويبر- كوكاين)، وهو خفيف ومزمن، يظهر بالمشي المديد في مواقع رض الحذاء، وتشفى الفقاعات من دون ندبات.

ج- (أ. ب) الحلئي الشكل: تظهر الآفات بشكل حلئي، تبدأ في الرضيع، وقد تظهر دخينات، ولا تحدث ندبات. كما تحدث الإصابة في مخاطية الفم وحثل الأظفار. ويصادف فرط تقرن راحي أخمصي. وتتحسن الحالة مع تقدم العمر.

د- (أ. ب) البسيط لأوغنا Ogna: تكون الفقاعات فيه معممة، وقد تكون نزفية، وتحدث بعد الولادة فقاعات صغيرة في مواقع الرضوض.

هـ- (أ. ب) البسيط مع تبقع مرقط: وهو شكل بسيط من أ. ب ترافقه بقع مفرطة التصبغ أو ناقصة التصبغ مرقطة خلقية، تبهت مع الوقت.

و- (أ. ب) البسيط مع حثل عضلي: يرافق الشكل البسيط من أ. ب بدء متأخر لمرض عضلي عصبي يؤدي إلى حثل عضلي وضمور مترقٍّ في مرحلة الطفولة أو مرحلة أكثر تأخراً. تبدأ الاندفاعات الفقاعية منذ الولادة، وتكون منتشرة مع ندبات ودخينات وضمور وحثل أظفار وشذوذات سنية وإصابة حنجرة وإحليل.

٢- انحلال البشرة الفقاعي الموصلي (أ. ب. م):

تنتقل كل أشكاله بطريقة جسدية مقهورة، وتكون الفقاعة في مستوى الوصل البشروي الأدمي (في الصفيحة الصافية)، تبدأ الآفة غالباً منذ الولادة، وتكون شديدة؛ والفقاعات معممة يؤدي انفجارها إلى تقرحات صعبة الشفاء، وتصاب الأسنان بالحثل، كما تصادف آفات في الحنجرة والقصبات قد تؤدي إلى الوفاة، وقد تصاب القصبات أو المريء، ويموت معظم المرضى في الطفولة الباكرة. وتؤدي الطفرات المسببة إلى عطب بعض أنواع الكولاجين (وفق النوع) في الوصل البشروي الأدمي.

أ- (أ. ب) الموصلي لهرلتز: هو شكل شديد معمم قد يوجد منذ الولادة، وقد يؤدي إلى الوفاة. تكون الفقاعات معممة، وتغيب نسبياً على اليدين مع نسيج حبيبومي وصفي حول الفم والأنف. تشفى الآفات عادةً دون ندبات أو دخينات. كما تشفى التقرحات ببطء، ومن الشائع حدوث عسرة تصنع الأسنان. وقد تصاب الحنجرة والقصبات والعين والمهبل، وقد يؤدي إلى الوفاة.

ب- (أ. ب. م) مع الرتق البوابي: نادر، وتظهر فيه منذ الولادة فقاعات معممة شديدة جلدية مخاطية تؤدي إلى ندبات مع انسداد معدي.

ج- انحلال البشرة الفقاعي المعمم الضموري السليم: وهو شكل شديد يبدأ منذ الولادة بظهور فقاعات معممة في الجلد والأغشية المخاطية. تؤدي إلى الضمور كما يصادف حثل الأظفار أو غيابها، وظهرت في بعض حالاتها لاحقاً سرطانات شائكة الخلايا.

٣- الأشكال الانحلالية الفقاعية الأدمية أو الحثلية:

تكون سائدة أو مقهورة، والفقاعة هنا تحت بشروية، وتختلف شدتها اختلافاً كبيراً باختلاف أنماط هذه الأشكال. يحدث المرض بسبب طفرة في جين COL7A1 الذي يشفر الكولاجين VII والذي يشكل ألياف الإرساء التي تلتصق في الموصل البشروي الأدمي من جهة الأدمة.

أ- انحلال البشرة الفقاعي الحثلي السائد: تظهر فيه فقاعات على السطوح الانبساطية للأطراف كما تظهر تلقائياً آفات حطاطية ندبية بلون اللحم على الجذع. وقد تثخن الأظفار، وتكون علامة نيكولسكي إيجابية. تشفى الآفات مع ندبات وضمور كما تظهر دخينات على الأذنين وظهر اليدين، وتصاب الأغشية المخاطية، وقد يصاب المريء والحنجرة. تكون الأسنان طبيعية؛ وكذلك العين. ويشاهد حثل الأظفار مع حاصة يغيب فيها شعر الجسم، وتحدث تقفعات بالأصابع، فتصبح مخلبية الشكل، وتضمر عظامها، وقد تلتحم الأصابع لاحقاً أو قد تدفن في راحة اليد (الشكل ٢). وللآفة نمطان: نمط باسيني Pasini، وهو أشد الأنماط الحثلية، ونمط كوكاين تورين، وهو الأخف.

متلازمة بارت .Bart syn: هي شكل من أ. ب الحثلية



الشكل (٢) انحلال البشرة الفقاعي الحثلي السائد

السائدة مع غياب الجلد الخلقي aplasia cutis وتشوهات عظمية خلقية في الأطراف السفلية (الشكل ٣).

انحلال البشرة الفقاعي العابر في حديثي الولادة: يتظاهر بفقاعات حويصلية منذ الولادة تتحرض بالفرك. يشفى تلقائياً خلال أشهر، ولا يحدث ندبات.

ويتصف تبكل جلد الأطراف التقراني بتبكل جلد خلقي مع فقاعات رضية على اليدين والقدمين وحساسية ضيائية. وذكر وجود حزم تصلبية في الجلد تؤدي إلى اختناقات الأصابع (ورم ليفي كاذب).

ب- انحلال البشرة الفقاعي الحثلي المقهور: هناك ثلاثة أنواع من أ. ب الحثلي المقهور وهي: المعمم والموضع والمقلوب. أما المعمم فإما أن يكون خفيفاً وإما شديداً، وكلاهما ينجم



الشكل (٣) متلازمة بارت

عن طفرات في الجين المشفر للكولاجين VII (شأن باقي الأشكال الحثلية). تراوح شدة الفقاعات بين الحالات الخفيفة الموضعة على اليدين والقدمين والمرفقين والركبتين، والحالات الشديدة التي تبدأ منذ الولادة، وتكون طفوحاتها معممة ترافقها إصابة الأغشية المخاطية، وتلتحم الأصابع، كما تحدث مضاعفات سنية وتأخر النمو وفقر الدم ومضاعفات قلبية وداء نشواني جهازي مميت. تظهر سرطانة شائكة الخلايا في ٥٠٪ من الحالات بعمر ٣٥ سنة، وتؤدي إلى انتقالات تنتهي بالوفاة.

المعالجة:

يقتضي في تدبير جميع أشكال انحلال البشرة الفقاعي تجنب الرضوض والفرك وسحج الجلد؛ ولاسيما في الأطراف والإبقاء على الجلد جافاً وارتداء الألبسة القطنية والأحذية المريحة والواسعة.

ومن المهم تجنب الأخماج في أماكن الفقاعات والتسحجات، ويمكن ثقب الفقاعات المتوترة برأس محقن عقيم وإفراغ محتوياتها وتطبيق الصادات، كما يمكن تطبيق الشاش المطلي بالصادات على التسحجات أو كريمات الصادات مع الضمادات المناسبة.

ومن الضروري الاهتمام بتغذية المريض المصاب؛ إذ يؤدي نزّ الفقاعات إلى نقص البروتينات واضطراب الشوارد والسوائل في الحالات المنتشرة. كما أن إصابة الأغشية المخاطية تعوق التغذية الفموية؛ مما يؤثر في نمو المريض ومقدرته على التصدي للأخماج، ومن المهم تعويض الفيتامينات والمعادن ولاسيما الزنك؛ إضافةً إلى إعاضة الحديد حين إصابة المريض بفقر الدم الناجم عن عوز الحديد.

يمكن إجراء طعوم جلدية للسيطرة على التقرحات المزمنة غير الشافية؛ وذلك بإجراء طعوم ذاتية أو بطريقة زرع الخلايا المقرنة.

انحلال البشرة الفقاعي المكتسب epidermalysis bullosa acquista:

مرض نادر فقاعي تحت بشروي **مناعي ذاتي**، تتشكل فيه أضداد مضادة للكولاجين ٧، وهو المركّب الرئيسي لألياف الإرساء في الموصل البشروي الأدمي، يتظاهر بفقاعات في مواقع الرضوح بما يشبه انحلال البشرة الفقاعي الحثلي أو أنه يشبه الفقاعاني الفقاعي أو الفقاعاني الندبي. والمرض مزمن ومعند على العلاج.

وقد وضعت معايير لتشخيص المرض تضمنت:

١- آفات سريرية لانحلال البشرة الفقاعي الحثلي تشمل زيادة هشاشة الجلد، وفقاعات محرضة بالرض مع تقرحات وندبات ضمورية ودخينات فوق السطوح الانبساطية وضمور أظفار.

٢- البدء في سن الكهولة.

٣- غياب قصة سريرية لانحلال بشرة فقاعي.

٤- نفي أمراض فقاعية مشابهة مثل البورفيريا الجلدية الآجلة والفقاعاني الفقاعي والتهاب الجلد الحلئي الشكل والطفوح الدوائية الفقاعية.

ثم أضيفت معايير أخرى للتشخيص:

٥- وجود أضداد IgG في الغشاء القاعدي بالتألق المناعي المباشر.

٦- فقاعة تحت الطبقة القاعدية.

قد يترافق المرض والعديد من الأمراض الجهازية مثل النقيوم والتهاب القولون الحبيبومي والداء السكري واللمفومات وابيضاضات الدم والسرطانات.

نسيجياً: يشاهد فقاعة تحت بشروية مع رجحان المعتدلات أكثر من الحمضات، ويشاهد بالتألق المناعي المباشر DIF (Direct Immune Fluorescence) توضع IgG على الناحية الأدمية من الفقاعة (في حين يكون توضع IgG الفقاعاني الفقاعي في الجهة البشروية أو في الناحيتين معاً). وتوجد أضداد جائلة مضادة للغشاء القاعدي بالتألق المناعي غير المباشر IIF في نصف الحالات. وعموماً فإن تفريق انحلال البشرة الفقاعي المكتسب عن الفقاعاني الفقاعي يكون بالطرق التألقية المناعية وبالمجهر الإلكتروني المناعي، ومع أن الذأب الحمامي الجهازي الفقاعي له المظاهر التألقية نفسها؛ فإنه يمكن ترجيح انحلال البشرة الفقاعي المكتسب سريرياً بوجود هشاشة الجلد والتوضع في أماكن الرضوح والشفاء المخلف لندبات ودخينات في حين يستجيب الذأب الحمامي الجهازي الفقاعي على نحو ممتاز للدابسون.

المرض معند على العلاج عادةً، وقد يساعد على السيطرة عليه استعمال الستيروئيدات الجهازية المتشاركة مع مثبطات المناعة مثل الأزاثيوبرين azathioprine أو السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide. وقد يفيد الكولشيسين في بعض الحالات؛ إذ إنه يعدّ الخيار الأول، كما ذكرت فائدة الدابسون وأملاح الذهب والسيكلوسبورين. ويمكن تدبير بعض الحالات بمشاركة الستيروئيدات الجهازية والدابسون.

ثانياً- الجلادات الفقاعية المزمنة chronic blistering dermatosis:

هي مجموعة من الجلادات غير الوراثية تحدث بسبب مناعي ذاتي، ويختلف مستوى توضع الفقاعة الجلدي

بحسب نوع الجلاد، ويؤكد تشخيص هذه الجلادات بالتألق المناعي المباشر.

١- الفقاع pemphigus:

تعني كلمة pemphix (مصدر كلمة pemphigus) باليونانية القديمة فقاعة buble أو نفطة blister. وأدواء الفقاع مجموعة من الأمراض المناعية الذاتية التي تصيب الجلد والأغشية المخاطية، وتتميز بظهور فقاعات ضمن البشرة تعزى لانحلال الارتباط بين الخلايا المقرنة، كما تتميز أيضاً بتشكل أضداد IgG ضد أجزاء من سطح الخلايا المقرنة التي ترتبط بها إضافةً إلى وجود أضداد جائلة بالدم.

يقسم الفقاع لـ: فقاع شائع، وفقاع ورقي، وفقاع مواكب للخباثات.

أ- الفقاع الشائع pemphigus vulgaris (PV):

يصيب الفقاع الشائع الجنسين بالتساوي، ويغلب حدوثه في العقد الخامس أو السادس كما يلاحظ كثرة إصابته اليهود، وهو أكثر شيوعاً في منطقة حوض البحر المتوسط. وعموماً فإن الفقاع الشائع يصادف بنسبة ٠,٥-٠,١ حالة من كل ١٠٠٠٠٠ شخص سنوياً. ويمكن أن يترافق وبعض الزمر النسيجية DQ8 أو HLA-DR4.

الإمراضية: يحدث المرض نتيجة حدوث أضداد مضادة لبروتينات طبيعية تدخل في تركيب الجسيمات الرابطة desmosomes للخلايا المقرنة وتدعى هذه البروتينات ديسموغلين desmogleine؛ مما يؤدي إلى ضعف الترابط بين الخلايا المقرنة البشروية.

والديسموغلين هي جزيئات لصق بين الخلايا توجد في جسيمات الوصل، وتوفر قوة جسور الربط بين الخلايا. وهناك **ثلاثة أنماط لها، هي:** ديسموغلين١ Dsg1 وديسموغلين٢ Dsg2 وديسموغلين٣ Dsg3، ويوجد النمط الثاني في كل جسيمات الربط في جميع الأنسجة، في حين ينحصر وجود الأول والثالث في الظهاريات الوسفية بما فيها البشرة. وتكون الأضداد في PV موجهة لـ Dsg1 وDsg3؛ مما يتفق والإصابة الجلدية المخاطية، أما إذا كانت الأضداد مضادة للـ dsg3 فقط؛ فتكون الآفات المخاطية هي المسيطرة. وتؤدي الأضداد إلى انحلال الأشواك (جسيمات الربط في البشرة) وتكون من نوع IgG1 وIgG4. وللمناعة الخلوية شأن في الالتهاب الحاصل في المنطقة، كما تتوضع C3 في المناطق منحلة الأشواك.

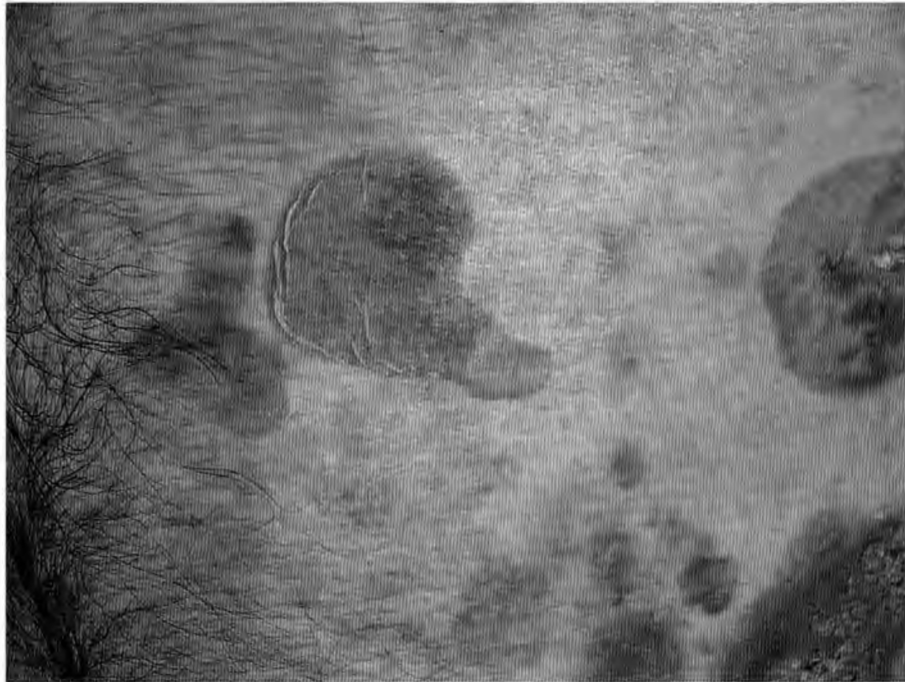
سريرياً: تبدأ ٦٠٪ من حالات الفقاع الشائع في الفم بشكل تقرحات أو تسحجات مبيضة مؤلمة (الشكل ٤) ويصاب الحنك الرخو كما قد تصاب كل مناطق جوف الفم. وبعد أسابيع أو أشهر تبدأ الإصابة الجلدية، وقد تبدأ الإصابة الجلدية والفموية معاً. الفقاعات مترهلة (رخوة) غير حاكة بأقطار مختلفة على قاعدة حمامية أو غير حمامية، وهي سهلة التمزق تؤدي إلى سحجات نازة مزمنة، ميلها نحو الشفاء



الشكل (٤) فقاع شائع في الفم (على حافة اللسان).



الشكل (٥) فقاع شائع يبدي فقاعات رخوة سهلة التمزق.



الشكل (٦) فقاع شائع، وتبدو في منتصف الصورة علامة نيكولسكي إيجابية (انتشار الفقاعة محيطياً لدى ضغطها برفق).

بطيء (الشكل ٥)، وتبدي بعد الشفاء فرط تصبغ إلاّ أنها لا تترك ندبات. كما تتوضع الفقاعات، أو التسحجات (وهو المظهر المسيطر عادة) على الفروة والمغبن والوجه والعنق والإبطين والمنطقة التناسلية والجذع أو أي منطقة أخرى. وتكون علامة نيكولسكي (انتشار الفقاعة محيطياً بضغطها) إيجابية (الشكل ٦). وقد تصاب الحنجرة، وتؤدي إلى بحة، أو يصاب البلعوم أو المريء؛ مما يؤدي إلى صعوبة البلع، وقد يصاب المهبل والملتحمة. كما تتجلب الشفاه، وتتشقق، ويشكو المريض من رائحة فم كريهة بسبب إصابته بهذه الآفات، وتكون الحالة العامة سيئة، وتحرض الحالة بالتعرض للشمس.



الشكل (٧) فقاع شائع ومنتشر ومتسحج كما في الحروق.

وقد يشتد المرض، ويؤدي إلى الوفاة التي تحدث بسبب اضطراب الشوارد والسوائل من جراء السحجات المنتشرة (كما في الحروق، الشكل ٧) أو بسبب الأخماج، كما قد تحدث الوفاة بسبب مضاعفات العلاج بالستيروئيدات ومثبطات المناعة.

التشخيص:

نسيجياً: يظهر الفحص النسيجي بالمجهر العادي تشكل فقاعة ضمن البشرة، وتبدي الخلايا المقرنة فيها انحلال الأشواك. أما الخلايا منحلة الأشواك: فتبدو مدورة، ولا تظهر جسور بين خلوية، ويؤكد التشخيص بالتألق المناعي المباشر (DIF) الذي يظهر توضع IgG بين الخلايا المقرنة فوق الطبقة القاعدية، كما يمكن مشاهدة C3 في منطقة توضع IgG.

المعالجة: تعدّ الستيروئيدات الجهازية العلاج الأساسي للفقاع الشائع، ويعطى البردنيزون **prednisone** بجرعة أولية مقدارها ١ملغ/كغ يومياً. وتتطلب السيطرة على المرض عدة أسابيع، ثم تخفض الجرعة بالتدريج مع الحفاظ على جرعة دنيا كافية لضبط المرض. وقد يتطلب العلاج جرعة أكبر من ٢ ملغ/كغ يومياً؛ مما يسرع الاستجابة للعلاج في بعض الحالات مع ما يتطلبه ذلك من الحذر.

ومن الشائع مشاركة الستيروئيدات بمثبطات المناعة للحصول على استجابة أسرع ولخفض الجرع المطلوبة من الستيروئيدات والخروج منها على نحو أسرع، ولعل **azathioprine** هو الدواء الأكثر شيوعاً من مثبطات المناعة، وهو يعطى بجرعة ٢-٤ملغ/كغ باليوم (١٠٠-٣٠٠ملغ باليوم). ويمكن المشاركة مع السيكلوفوسفاميد **cyclophosphamide** الذي يعطى بجرعة ١-٣ملغ/كغ باليوم (٥٠-٢٠٠ملغ باليوم). كما ذكرت فوائد المعالجة بـ**mycophenolate mofetil** و**cyclosporine**. وذكرت فائدة المعالجة النبضانية بالستيروئيدات مع مثبطات المناعة (أي إعطاؤها بمقادير عالية بفواصل زمنية قصيرة) مع ما تحتاج إليه هذه الطريقة من خبرات خاصة.

ومن المهم إعطاء الصادات المناسبة للسيطرة على الأخماج الثانوية المرافقة، وكذلك من المهم تحسين حالة المريض العامة وتدبير المضاعفات حين حدوثها ومراقبة التأثيرات الجانبية للأدوية.

وتفيد في الحالات الموضعة الستيروئيدات الموضعية، كما تعطى المطهرات أو الصادات الموضعية لتدبير الأخماج.

الفقاع التنبتي pemphigus vegetans: هو حالة خاصة من الفقاع الشائع، يتظاهر بشكل لويحة لحمية تنبتية في الثنيات (الشكل ٨). يبدأ الفقاع التنبتي بشكل فقاعات مترهلة، ثم تصبح متآكلة، وتظهر تنبتات لحمية أو تكاثر حليمومي تتوضع في الإبطين والمغبنين أو على الفروة، ويمكن أن يُظهِر اللسان تلافيف بشكل المخ.

يظهر الفحص النسيجي فرط تصنع بشروي كاذب كما



الشكل (٨) الفقاع التنبتي

قد تشاهد خراجات مجهرية بالحمضات ضمن البشرة. وعموماً فإن إمراضية الفقاع التنبتي وموجوداته المخبرية هي كما في الفقاع الشائع.

يجب تفريق المرض عن الحبيبوم الإربي granuloma inguinale واللقمومات اللاطئة والمؤنفة.

ب- الفقاع الورقي pemphigus foliaceus (PF):

غالباً ما يحدث الفقاع الورقي بعمر ٤٠-٥٠ سنة، يبدو فيه انحلال الأشواك في أعلى البشرة؛ ولاسيما في الطبقة الحبيبية بسبب تشكل أضداد من نوع IgG ضد الديسموغلين١ Dsg1، وهو يتظاهر بشكل فقاعات صغيرة سطحية مترهلة تنفجر بسهولة لتؤدي إلى تقرحات سطحية على قاعدة حمامية متجلبة ومتقشرة (الشكل ٩). كما قد تظهر فقاعات رقيقة سليمة جانب التسحجات المتقشرة والمتجلبة. وتكون علامة نيكولسكي إيجابية. قد يعاني المريض من حس الحرق أو الحكة. كما قد يكون المظهر مشابهاً لالتهاب الجلد الحلئي الشكل. وتتوضع الآفات في المواقع المثية، إذ تصاب الفروة والوجه وأعلى الجذع. ويسير المرض سيراً مزمناً، وغالباً ما يكون موضعاً مع حالة عامة جيدة، ونادراً ما تصاب الأغشية المخاطية. وقد يترقى المرض لأحمرية جلدية.

نسيجياً: يشاهد انحلال الأشواك في أعلى البشرة (عادة في الطبقة الحبيبية)، ويمكن أن تنفصل الطبقة المتقرنة عما تحتها. ويظهر التألق المناعي المباشر (DIF) توضع IgG بين الخلايا المقرنة أعلى البشرة كما يمكن كشف أضداد جائلة بالتألق المناعي غير المباشر IIF.

يعالج الفقاع الورقي كمعالجة الفقاع الشائع إلاّ أنه يحتاج



الشكل (٩) الفقاع الورقي

إلى جرع أقل من الستيروئيدات الجهازية التي يمكن مشاركتها مع مثبطات المناعة مثل azathioprine.

ج- الفقاع المحرض بالأدوية drug induced pemphigus:

تحرض بعض الأدوية الفقاع في المستعدين. ويمكن لبعض الأدوية أن تحدث فقاعاً حتى من دون استعداد. ويعدّ البنسيلامين penicillamine الدواء الأول المسجل في إحداث الفقاع، وقد سجل الفقاع الورقي في ٥٪ من المرضى المتناولين للبنسيلامين بجرعة ٥٠٠-٢٠٠٠ ملغ. كما سجل حدوث الفقاع مع تناول الكابتوبريل captopril.

وقد تؤدي بعض الأدوية الأخرى لفقاع شائع أو فقاع ورقي **ومن الأدوية المسببة:** enalapril، وpenicilling، وthipronine، وnifedipine، وpiroxicam، وrifamipicing، وIL-2. علماً أن نسبة ١٠-١٥٪ فقط من مرضى الفقاع المحدث بالأدوية يظهرون آفات فموية، وتشفى معظم الحالات بوقف الدواء المسبب، وقد يستمر الفقاع حتى بعد وقف الدواء لفترات طويلة.

د- الفقاع المستوطن endemic pemphigus (fogo selvagem):

هو شكل من الفقاع يستوطن المناطق المدارية مثل البرازيل وكولومبيا والبيرو؛ ولاسيما في المناطق الريفية والأدغال، ويتميز بأن نسبة ١٥٪ من الحالات تكون عائلية، وقد افترضت عوامل خمجية منتقلة ناجمة عن لسع الحشرات في إحداثه كما افترض أن تلك العوامل تحرض المرض بطريقة التقليد المستضدي.

المظاهر المناعية والنسيجية لهذا الداء مماثلة للفقاع الورقي (تتشكل أضداد لـ Dsg1).

سريرياً: تظهر فقاعات مترهلة تصبح أكزيمائية الشكل أو صدافية الشكل أو مثية المظهر؛ مما يقلد الفقاع الورقي أو الفقاع الحمامي. وقد تصاب منطقة وسط الوجه، وقد ترافقها آفات ثؤلولية. يصيب المرض الشباب والأطفال عادة، ولا تصاب الأغشية المخاطية في سياقه، وتكون علامة نيكولسكي إيجابية.

هـ- الفقاع الحمامي pemphigus erythematosus (متلازمة سنير آشير Senear-Usher syndrome):

هو شكل موضع من الفقاع الورقي، وقد اصطلح على تسميته الفقاع الحمامي للدلالة على المظاهر المناعية للذأب الحمامي والفقاع. فاختبار شريط الذأب إيجابي في ٨٠٪ من المرضى والأضداد المضادة للنوى ANA موجودة بمعايير منخفضة في ٣٠٪ من المرضى، كما تبدو في المصابين أضداد مضادة لـ Asg1 وأضداد مضادة لـ BP230 ولـ periplakin.

يتظاهر المرض بلطخ حمامية متقشرة ومتجلبة على منطقة الوجنتين وحول الأنف والمناطق المثية؛ إذ تصادف الطفوح في الفروة وأعلى الظهر والصدر، وقد تصادف فقاعات على قاعدة حمامية.

نسيجياً يشبه موجودات الفقاع الورقي، ويظهر التألق المناعي المباشر DIF توضع IgG والمتممة بين الخلايا المقرنة، كما تتوضع في الموصل البشروي الأدمي بشكل حبيبي ومتواصل كما في الذأب الحمامي.

يستجيب المرضى لجرع منخفضة من الستيروئيدات الجهازية كما تفيد الستيروئيدات الموضعية والواقيات الشمسية، وتفيد أيضاً مثبطات المناعة في الحالات الشديدة.

و- الفقاع المزمن الأسري السليم benign familial chronic pemphigus:

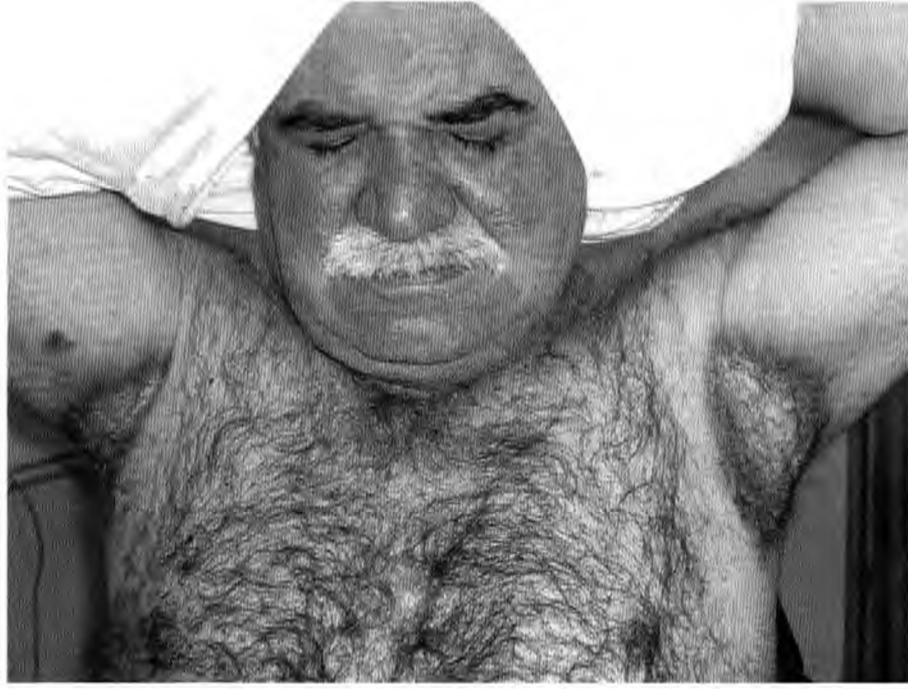
ويسمى داء هيلي هيلي Hailey Hailey disease، وهو مرض فقاعي وراثي نادر ينتقل بصفة جسدية سائدة، ويتميز بفقاعات داخل بشروية وحطاطات ثؤلولية وتقرحات ناكسة غالباً ما تتوضع في الثنيات. يحدث المرض بسبب اضطراب في آلية مضخة الكلسيوم بسبب وراثي موضع على الصبغي (3q21).

يبدأ المرض غالباً في مرحلة الشباب، ويسوء صيفاً، ويتوضع على المناطق التي يحدث فيها المذح intertrigo وعلى خلف العنق والمناطق المعرضة للفرك والرطوبة والتعطن (الإبط والمغبن)، ويحدد الألم حركة المنطقة المصابة. وقد تشارك الأخماج بالعنقوديات والمبيضات البيض، ويكون لها شأن في إمراضه.

يتظاهر المرض بشكل لويحة معطنة عليها تشققات شبكية تتجلب وتتسمك وتحاط بحواف التهابية ممضة، ونادراً ما تشاهد فقاعات، قد تبدأ الهجمة بظهور حويصلات حاكة على منطقة حمامية أو غير التهابية، تجتمع بشكل حلقي أو ساعي، ثم لا تلبث أن تنفجر الحويصلات سريعاً؛ لتشكل سطوحاً حمامية متجلبة متشققة. تمتد الآفة نحو المحيط، وقد تظهر حويصلات محيطية (الشكل ١٠). وقد تصبح الآفات تنبتية أو ثؤلولية. ويحمل المرضى مخاطر انتشار الحلأ البسيط ومخاطر التهاب الجلد التماسي الأليرجيائي.

نسيجياً: يشاهد انحلال أشواك كامل الثخانة يشبه ما يشاهد في داء دارييه أو داء كروفر.

المعالجة: من المهم تجنب الشمس وتجنب الرطوبة والاحتكاك في المناطق المعرضة للإصابة. تعالج الآفات خارج



الشكل (١٠- أ) الفقاع المزمن الأسري السليم (داء هيلي هيلي)

وتعالج الآفات المذحية بإعطاء التتراسيكلينات وتطبيق الصادات ومضادات الخمائر، ويمكن تطبيق كمادات مطهرة مثل نترات الفضة، كما يمكن تطبيق الستيروئيدات الموضعية لاحقاً، وذكرت فائدة التاكروليموس. أما في الحالات الشديدة فتعطى الستيروئيدات الجهازية، وذكرت فائدة الدابسون والسيكلوسبورين والميتوتركسات. وفي الحالات المعندة يمكن استئصال المنطقة المصابة مع نقل الطعوم أو سنفرة المنطقة أو تبخيرها بليزر CO_2.

ز- جلاد انحلال الأشواك العابر transient acantholytic dermatosis:

يسمى داء غروفر Grover's Disease، مرض يشاهد في الرجال غالباً في العقد الخامس أو السادس. يتظاهر بحطاطات متجلبة حمامية غير جريبية وحطاطات حويصلية، ويتفاقم بالحرارة والتعرق والشمس.

وصف كروفر المرض عام ١٩٧٠، وبقيت إمراضية الداء مجهولة، لكن يتهم الإشعاع الشمسي في إحداثه وكذلك العلاج الشعاعي والتعرق والحرارة والجفاف، وكثيراً ما يصاب المرضى التأتبيّون به. يتظاهر المرض بحطاطات مدورة منفصلة وحطاطات حويصلية متجلبة حاكة بشدة. وغالباً ما تتوضع الآفات أعلى الجذع ووسطه كما قد تصاب الأجزاء الدانية للأطراف. وقد يشفى تلقائياً بعد أسابيع أو أشهر، لكنه قد يسير سيراً مزمناً ناكساً يستمر عدة سنوات.

نسيجياً: يشاهد انحلال أشواك بؤري وعسرة تقرن مع



الشكل (١٠- ب) الفقاع المزمن الأسري السليم (ناحية الإبط للمريض نفسه).

الثنيات بالصادات الفموية (الاريثرومايسين أو دي كلوكساسيلّين أو التتراسيكلينات أو السيفالوسبورين) كما تطبق الستيروئيدات الموضعية المتوسطة.

شق وتشكل حويصلي ضمن البشرة. أما في المراحل المتقدمة فتميز **٤ أنماط نسيجية**: ما يشبه داء دارييه، ما يشبه داء هيلي هيلي، ما يشبه الفقاع الشائع أو الورقي، التشكل السفاجي spongiotic مع انحلال الأشواك. يكون التألق المناعي المباشر DIF سلبياً، أو تكون نتيجته غير وصفية. ويفرق سريرياً من الدخنيات العرقية ولدغ الحشرات والجرب والفقاع الورقي وداء دارييه والتهاب الجلد حلئي الشكل.

المعالجة: من المهم تجنب الشمس والتعرق وفرك الجلد، وتفيد الستيروئيدات الموضعية التي تطبق بوصفها مرحلة أولى للعلاج.

ويمكن تطبيق (calcipotriol أو مثبطات الكالسينيورين tacrolimus, pimecrolimus)، وقد تخفض مضادات الهيستامين الحكة. تعطى في الحالات الالتهابية الحادة الستيروئيدات الجهازية، لكن الآفة تنكس بعد توقف العلاج. وذكر كذلك فعل الرتينوئيدات الجهازية الجيد في معالجته.

ح- الفقاعات في السكريين bullae in diabetic persons:

قد تظهر مجموعة من الفقاعات في المرضى السكريين فجأةً. تتوضع على القدمين والأطراف السفلية، كما أنها غالباً ما تظهر ليلاً ومن دون سوابق رضية. يكون الألم خفيفاً. وقد سجل وجود الفقاعة في مستويات مختلفة (بشروية أو تحت بشروية)، تظهر الفقاعات على قاعدة غير التهابية، وغالباً ما تكون عديدة ومتوترة وبأقطار مختلفة (عدة سنتيمترات). تنفجر الفقاعات خلال أسبوع تاركة تقرحات غير مؤلمة تغطيها جلب عالقة. يتطلب الشفاء عدة أسابيع، وقد تنكس، ولا توجد مظاهر مناعية، ويبقى الإمراض مجهولاً، وقد يكون لنقص التروية شأن في ذلك.

تعالج بالكمادات المطهرة أو برهيمات الصادات.

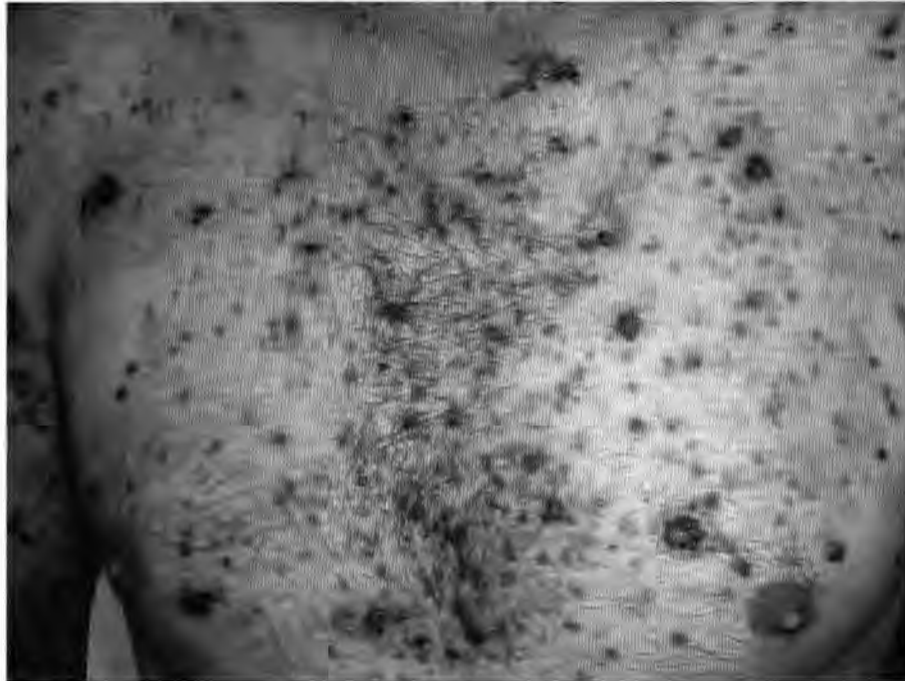
ط- الفقاع المرافق للخباثات paraneoplastic pemphigus (PP):

وصف الفقاع المرافق للخباثات عام ١٩٩٠ في خمسة مرضى مصابين بسرطانات، وأظهروا تقرحات فموية وطفوحاً جلدية عديدة الأشكال وفقاعات على الجذع والأطراف.

يتظاهر المرض سريرياً بما يشبه متلازمة ستيفن جونسون والفقاع الشائع، إذ تظهر تقرحات فموية وتجلب الشفاه، وتظهر على الجلد طفوح بقعية حمامية وطفوح حزازانية وحمامى عديدة الأشكال وفقاعات مترهلة (الشكل ١١)، إضافةً إلى إصابة الراحتين والأخمصين بطفوح عديدة الأشكال مما يميز الحالة عن الفقاع الشائع.

نسيجياً يظهر انحلال الأشواك وفقاعة فوق الطبقة القاعدية وخلايا مقرنة عسيرة التقرن وتغيرات حزازانية وتنخر خلوي. ويظهر التألق المناعي المباشر توضع IgG أو C3 أو كلاهما في الغشاء القاعدي بشكل خطي أو حبيبي.

تشاهد أنواع مختلفة من الأورام الخبثية في هؤلاء المرضى



الشكل (١١) الفقاع المرافق للخباثات، طفوح حمامية وفقاعات مترهلة

مثل داء هودجكن أو اللمفوما أو الابيضاض اللمفي المزمن وورم كاستلمان والأغران. يعالج المرضى بالستيروئيدات ومثبطات المناعة، وذكرت فائدة تنقية البلازما وrituximab كما أن علاج الورم يؤدي إلى تحسين الوضع الجلدي.

٢- الأمراض الفقاعانية pemphigoid diseases:

هي أمراض مناعية فقاعية تحت بشروية، **وتشمل:**

أ- الفقاعاني الفقاعي bullous pemphigoid (BP):

هو أكثر مرض فقاعي تحت البشروي شيوعاً، وهو مناعي ذاتي نادر وسليم نسبياً، وغالباً ما يصيب الكهول بعد ٦٠ سنة من العمر مع ذكر حالات وجدت في الأطفال، ولا يشيع المرض في بعض الأعراق. وذكرت كذلك بعض الأدوية المحرضة للمرض، منها البنسيلامين. كما ذكر ترافق المرض والداء السكري والتهاب المفاصل الرثواني والتهاب الجلد والعضلات والتهاب القولون التقرحي والوهن العضلي الوخيم.

والمرض مزمن يراوح بين نكس وهجوع، لكنه محدد لذاته خلال ٥-٦ سنوات، ويستمر في الأطفال مدة سنة.

الإمراض: تحدث أضداد ذاتية مضادة لمستضدات الفقاعاني الفقاعي في الغشاء القاعدي بوزن جزيئي مقداره ١٨٠ كيلودالتون (BP180KD) أو كولاجين نمط XVII، وهي



الشكل (١٢ - أ) الداء الفقاعاني الفقاعي: فقاعات وحويصلات منتشرة



الشكل (١٢ - ب) الداء الفقاعاني الفقاعي: فقاعات وحويصلات على لويحات حمامية

غليكوبروتينات غشائية لأنصاف جسيمات وصل الخلايا القاعدية.

وكذلك تتشكل أضداد مضادة لمستضدات الفقاعاني الفقاعي بوزن جزيئي ٢٣٠ كيلودالتون (BP230KD)، وهي مركّبات خلوية. والأضداد من نمط IgG، وتشاهد في الأنسجة، وتوجد بشكل جائل.

سريرياً: يبدأ المرض بمنطقة محددة حمامية أو بلويحات شروية حاكة (يمكن أن يشخص المرض في البداية على أنه شرى)، والحكة متوسطة إلى شديدة، ثم تظهر فقاعات وحويصلات على اللويحات الحمامية، ويصبح الطفح معمماً (**الشكل ١٢**)، وغالباً ما يتوضع أسفل البطن والمغبن والسطوح الانقباضية للذراعين والساقين كما تصاب الراحتان والأخمصان. وفقاعات هذا المرض متوترة ومتفرقة أو متجمعة في أماكن بقطر ١-٧سم. ولا يؤدي ضغط الفقاعة إلى انتشارها محيطياً (سلبية علامة نيكولسكي). تنفجر الفقاعة خلال أسبوع مؤدية إلى تسحجات تميل إلى الشفاء التلقائي. وقد يحدث المرض على مواقع معالجة شعاعياً أو على حروق أو لويحات صدافية. كما قد يحدث في مواقع الرضوح.

إصابة الأغشية المخاطية خفيفة وعابرة، وتصادف في ٢٤٪ من الحالات. سجلت حالات حويصلية من المرض. كما سجلت حالات تظاهر فيها المرض بشكل حطاطات وعقيدات على الفروة والأطراف تذكر بالحكاك العقيدي (الفقاعاني العقيدي). وسجلت حالات تنبتية؛ علماً أن المرض قد يتظاهر بشكل أحمرية ومن دون فقاعات. كما شوهدت عند مرضى الحزاز المسطح طفوح فقاعية تشبه الفقاعاني الفقاعي، وتسمى هذه الحالة الحزاز المسطح الفقاعاني.

نسيجياً: تظهر فقاعة تحت بشروية وارتشاح أدمي سطحي يحوي الحَمِضات مع سيطرة المعتدلات. أما التألق المناعي المباشر DIF فيظهر توضع IgG و/أو C3 (ونادراً IgA و IgM) بشكل حزم في منطقة الغشاء القاعدي. وهو مظهر مشابه لما هو مشاهد في انحلال البشرة الفقاعي المكتسب والفقاعاني الندبي والحلأ الحملي، ولهذا فإن إجراء التألق المناعي غير المباشر IIF مهم لإكمال التقييم. ويظهر IIF أضداد IgG جائلة في معظم الحالات، ويمكن كشف الأضداد الجائلة باختبار ELISA أيضاً.

يعالج الداء بجرع متوسطة من الستيروئيدات الجهازية، ويعطى البردنيزون بجرعة ٤٠-٦٠ ملغ يومياً، وبعد غياب الآفات تخفض الجرعة لأقل مقدار يضبط الحالة، ويمكن في الحالات المعممة إضافة مثبطات المناعة مثل: azathioprine ١٠٠-٢٠٠ملغ يومياً أو حتى المشاركة بـ cyclophosphamide بجرعة ١٠٠-١٥٠ملغ يومياً. كما ذكرت فائدة الدابسون والسلفابيريدين.

ب- الفقاعاني الندبي cicatricial pemphigoid:

يسمى أيضاً فقاعاني الأغشية المخاطية mucous membrane pemphigoid، وهو مرض فقاعي تحت بشروي

مزمن يميل إلى إصابة الأغشية المخاطية مخلفاً بعده ندبات، وهو يصيب النساء أكثر من الرجال بعمر فوق ٤٠ سنة، وقد يؤدي إلى العمى في حال الإصابة العينية. تتشكل أضداد لمستضدات الغشاء القاعدي، منها مستضدات الفقاعاني الفقاعي ١٨٠ (BP180KD) والكولاجين ١٧ (XVII).

سريرياً: غالباً ما يصيب المرض جوف الفم (في نحو ٩٠٪ من الحالات) والملتحمة (في ٦٦٪ من الحالات). تبقى آفات الفم بمفردها لسنوات، وتتصف بتعاقب النفاطات في الفم، وتؤدي بسرعة إلى تآكلات وتسحجات المخاطية وحمامى منتشرة وتسلخ بالضغط (من حامل قطني مثلاً)، ويصاب الحنك واللثة واللسان واللوزتان، ولاحقاً تصاب العين، وتصبح حمراء مع ظهور حويصلات على الملتحمة تجف فيما بعد، وتظهر التصاقات ليفية وشتور وكثافات قرنية، وتؤدي الالتصاقات إلى تضيق فتحة العين ثم التصاق الأجفان، ويحدث التندب في البلعوم والمريء والحنجرة والمخاطية الشرجية التناسلية، ويتضيق المريء.

تشاهد الآفات الجلدية في نحو ٢٥٪ من الحالات، وتتصف بفقاعات متوترة بما يشبه الفقاعاني الفقاعي، تتوضع على الوجه والفروة والمنطقة المغبنية والأطراف. وقد تحدث آفات معممة. ولا تتأثر الحالة العامة عادةً.



الشكل (١٣ - أ) الحلأ الحملي



الشكل (١٣- ب) الحلأ الحملي للمريضة نفسها وتبدي طفحات شروية وحويصلات منتشرة

نسيجياً: تشبه الحالة الفقاعاني الفقاعي إضافة إلى وجود التليف والتندب أعلى الأدمة، ويحدث الانفصال تحت الصفيحة الكثيفة في الموصل البشروي الأدمي. يظهر التألق المناعي المباشر توضع IgG وC3 في الصفيحة الرائقة في ٨٠٪-٩٥٪ من المرضى، وقد تشاهد IgA أحياناً، وكذلك تتوضع الأضداد في الغشاء القاعدي للغدد المخاطية. أما الأضداد الجائلة المكتشفة بالتألق المناعي غير المباشر؛ فتكون إيجابية في ٢٠٪ من الحالات.

يعتمد **العلاج** على شدة المرض وانتشاره، تعالج الحالات الخفيفة بالستيروئيدات الموضعية القوية مع إجراء مضمضات بشراب التتراسيكلين، ومن المهم الانتباه للرعاية الفموية والنظافة. أما في الحالات غير المستجيبة؛ فيعطى الدابسون ٥٠-١٥٠ملغ باليوم. وتستجيب الإصابة العينية المترقية للسيكلوفوسفاميد cyclophosphamid ١-٢ملغ/كغ باليوم بمفرده أو بالمشاركة مع الستيروئيدات الجهازية، ويمكن إعطاؤهما بشكل نابض، كما سجلت فائدة الـ azathioprine. علماً بأن الستيروئيدات الجهازية بمفردها ليست كافية عادةً، فهي أقل فعالية في الآفات المخاطية؛ لهذا تشارك مع مثبطات المناعة. ويمكن اللجوء إلى الجراحة في الندبات المعيقة.

ج- الحلأ الحملي herpes gestation:

ويسمى الفقاعاني الحملي pemphigoid gestation، وهو مرض مناعي ذاتي فقاعي حاكّ يصيب الحوامل، ويحدث بنسبة ١ من ٥٠ ألف حالة حمل، وهناك أهبة وراثية للمرض؛ إذ إن ٩٠٪ من المرضى فيهم الزمرة النسيجية HLA-DR3، DR4.

تتشكل أضداد من نوع IgG مضادة لمستضدات BP180 في الصفيحة الرائقة lamina lucida للغشاء القاعدي، وللعوامل الهرمونية شأن في إمراض الحلأ الحملي.

سريرياً: يبدأ المرض في الثلث الثاني للحمل، لكنه حين يحدث في حمل ما يتكرر في الحمول اللاحقة، وتصبح أعراضه أشد، يتظاهر بطفوح شروية وحطاطات حول السرة والبطن والجذع والأطراف، ولا يصاب الوجه والفروة والغشاء المخاطي. وتظهر حويصلات وفقاعات على لويحات حمامية، وقد تصادف آفات حلقية أو عديدة الحلقات، وتكون الفقاعات متوترة، وتنفجر لتخلف تقرحات صعبة الشفاء، لكنها تشفى من دون ندبات وتخلف فرط تصبغ (**الشكل١٣**). يحدث الشفاء التلقائي بعد شهر إلى ٣ أشهر من الولادة، وغالباً ما تشاهد سورات خلال الوضع أو بعد الولادة (في ٧٥٪ من الحالات)، وقد تنكس الآفة بدرجة خفيفة في أثناء الطمث التالي بعد الولادة أو حين استخدام مانعات الحمل الفموية كما سجلت حالات مستمرة. وغالباً ما يكون المولودون ناقصي الوزن، وتظهر في ٥-١٠٪ منهم طفوح شروية وفقاعات تشفى لاحقاً تلقائياً.

نسيجياً: يظهر الفحص النسيجي مظاهر الفقاعاني

الفقاعي، وتشاهد فقاعة تحت بشروية مع ارتشاح أدمي بالحمضات والمعتدلات. كما يشاهد في الآفات الشروية ارتشاح حمضات مبطنة إلى الوصل البشروي الأدمي إضافةً إلى وجود جسيمات سيفات civatte.

ويظهر التألق المناعي المباشر DIF توضع C_3 بشكل خطي في الموصل البشروي الأدمي في كل المريضات وتوضع IgG في ٢٥٪-٤٠٪ منهن. أما التألق المناعي غير المباشر IIF؛ فيظهر أضداد IgG المضادة للغشاء القاعدي في ٢٥٪ من المريضات.

يفرق المرض من الحطاطات واللويحات الشروية الحاكة الحملية، ويفرق من الحمامى عديدة الأشكال ومن الطفوح الدوائية والجرب الفقاعي.

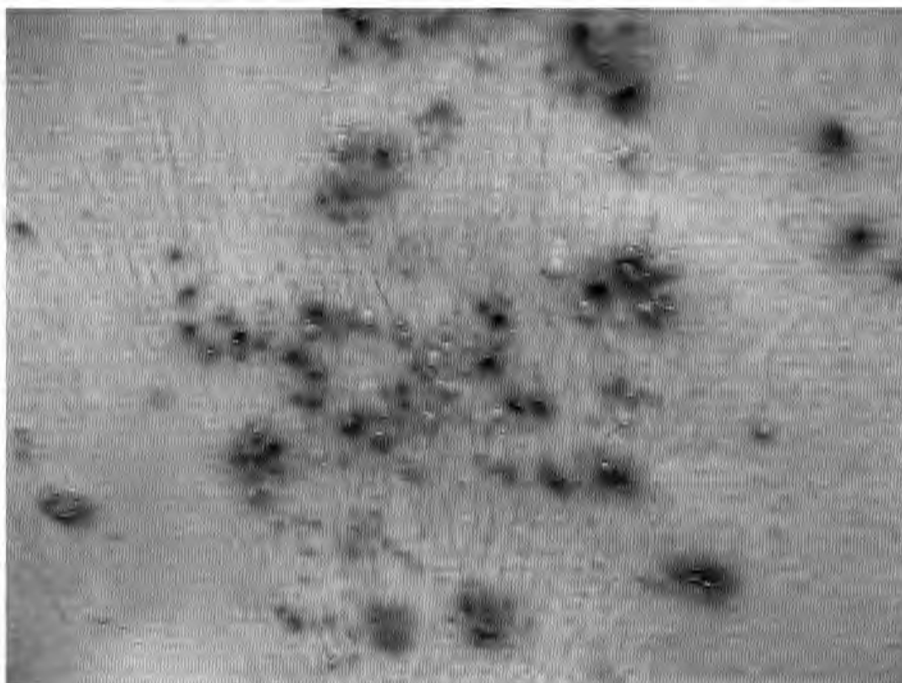
تستجيب الحالات الخفيفة لمضادات الهيستامين الجهازية من الجيل الأول مع تطبيق الستيروئيدات الموضعية. أما في الحالات الأشد فتعطى الستيروئيدات الجهازية (بردنيزون ٠,٥-١ملغ/كغ باليوم)، كما ذكرت فائدة الاريثرومايسين بجرعة ٢غ يومياً لمدة أسبوعين أو أكثر. وذكرت كذلك فائدة فيتامين ب٦ بجرع عالية.

د- التهاب الجلد الحلئي dermatitis herpetiformis (DH):

ويسمى داء دورينغ **Duhring disease** وهو مرض مزمن حويصلي حاكّ نادر يصيب النساء والرجال بنسبة واحدة، ويحدث بنسبة ١,٢ من كل ١٠٠ ألف شخص سنوياً. يبدأ المرض بعمر ٢٠-٤٠ سنة، ونادراً ما يصيب الأطفال، وهناك ترافق مع الزمرة النسيجية HLA-B8 (في ٦٠٪ من الحالات)، وغالباً ما يرتبط باعتلال الأمعاء بالتحسس للغلوتين تحت السريري.

الإمراض: تحدث عادةً أضداد من نوع IgA للترانس غلوتاميناز النسيجي tissue transglutaminase (TTG)، وكذلك تتوجه الأضداد ضد endomysium للخلايا العضلية الملس (توجد بشكل جائل في ٧٠٪ من المرضى). ويتوضع IgA في الأدمة الحليمية بشكل بؤري؛ وذلك لاحتواء الأدمة على الترانس غلوتاميناز، ويتحرض المرض بتناول الحبوب المحتوية على الغلوتين، وكذلك يحرض اليود الفموي حدوثه وتناول السمك لاحتوائه على اليود، ونادراً ما تحرضه الأدوية. ويؤدي اختبار الرقعة باستخدام اليود إلى ظهور فقاعة في المرضى.

سريرياً: يبدأ المرض بين العقد الثاني والخامس، ونادراً ما يظهر في الأطفال وفي الأفارقة والآسيويين، ويتظاهر بحطاطات حاكة تليها حويصلات قد توحي في البداية أنها لسع حشرات أو جرب. لكن المرض يبدو بعد ذلك بشكله النموذجي بظهور حطاطات شروية حارقة وحويصلات متفرقة أو بشكل مجموعات تشبه الحلأ (ومنه جاءت التسمية)، ونادراً ما تشاهد الفقاعات. ولما كان المرض حاكاً بشدة فكثيراً ما تشاهد حطاطات متسحجة منتشرة. تتوضع على نحوٍ متناظر على المرفقين والركبتين والفروة والرقبة والكتفين والألية (الشكل ١٤).



الشكل (١٤) التهاب الجلد الحلئي: أ- حطاطات متسحجة وحويصلات متجمعة



الشكل (١٤) التهاب الجلد الحلئي:ب - حطاطات متسحجة وبقع مصطبغة وحويصلات

وقد تكون الطفوح معممة. وقد تشاهد آفات فرفرية خطية على السطح الباطن للأصابع والأخمصين؛ إضافةً إلى بقع مصطبغة أسفل العجز (فرط تصبغ تالٍ للآفات) ونادراً ما تصاب الأغشية المخاطية.

غالباً ما يبقى المرض سنوات، والعلاج لا يغير مسيره، ويهجع في نحو ثلث المرضى هجوعاً دائماً، في حين تحدث في الغالبية هجوعات قصيرة، وقد تتحرض الهجمات في فترات الطمث في النساء أو بتناول الغلوتين (وهو بروتين يوجد في كل الحبوب تقريباً ماعدا الرز والذرة). وتزداد أمراض الدرق في المصابين بهذه الآفة كما يزداد احتمال حدوث خباثات داخلية؛ ولاسيما لمفوم الأمعاء الدقيقة. وتظهر في ٧٠-٨٠٪ من المرضى اضطرابات في مخاطية الصائم، معظمها لاعرضي، وحين يتناول المرضى الغلوتين بكمية كبيرة تظهر فيهم أعراض يصعب تفريقها من الداء الزلاقي. ويصيب التهاب الجلد الحلئي هذا نحو ٢٥٪ من المصابين بالداء الزلاقي. وتفيد الحمية الخالية من الغلوتين في ضبط المرض وفي تخفيض الجرع الدوائية اللازمة.

نسيجياً: تظهر الحطاطات شقاً تحت البشروي وخراجات مجهرية بالمعتدلات وبعض الحمضات في الحليمات الأدمية مما يشبه الجلاد الخطي IgA. ويظهر التألق المناعي توضع IgA بمفرده أو مع C_3 بشكل حبيبي في الموصل البشروي الأدمي، كما يكون التوضع واضحاً في الحليمات الأدمية، ونادراً ما تتوضع IgM وIgG بالترافق مع IgA. أما التألق المناعي غير المباشر فنادراً ما يكون إيجابياً.

المعالجة: يعدّ **الدابسون** دواءً نوعياً لعلاج التهاب الجلد الحلئي، والاستجابة له سريعة ومفاجئة، وهو يعطى بجرعة ٥٠-٢٠٠ملغ يومياً، ويمكن البدء بجرعة خفيفة ترفع تدريجياً وفق الاستجابة، وتخفض الجرعة لاحقاً لأقل مقدار يضبط الحالة، ومن المهم معايرة G6PD قبل البدء بالعلاج بالدابسون؛ لأن عوزه يؤدي إلى فقر دم انحلالي. وقد يؤدي الدابسون إلى نقص البيض وارتفاع الميثيوغلوبين بالدم methemoglobinemia، أو قد يحدث نقص المحببات أو اعتلال الأعصاب المحيطي.

يجرى تحليل دم عام (CBC) أسبوعياً في الشهر الأول ثم مرتين في الشهر لمدة ٣ أشهر ثم مرّة كل ٦ أشهر. كما تجرى معايرة الخمائر الكبدية مرتين في الشهر في الأشهر الأربعة الأولى ثم كل ٤ أشهر. ويمكن معالجة هذا المرض بكلٍ من السلفابيريدين sulfapyridin ٥, ٠غ ٤ مرات باليوم أو السلفاسالازين sulfasalazine ٥٠٠ملغ ٣ مرات باليوم، ويمكن زيادة المقادير الدوائية السابقة وفق التحمل. وقد تفيد التتراسيكلينات أو الكولشسين. وتساعد الحمية الخالية من الغلوتين على السيطرة على المرض كما أنها قد تقلل احتمال حدوث خباثة أمعاء.

هـ- الجلاد الفقاعي الخطي IgA linear IgA bullous dermatosis:

يسمى في الأطفال المرض الفقاعي المزمن في الأطفال

chronic bullous disease of childhood، وهو مرض مناعي ذاتي فقاعي حويصلي مكتسب يشبه التهاب الجلد الحلئي أو الفقاعاني الفقاعي. ويُظهرُ المرض أضداد IgA ضد مستضدات 97KD في الصفيحة الرائقة للموصل البشروي الأدمي و IgA و IgG ضد مستضدات BP 180 KD.

المظهر السريري مختلف، فقد يتظاهر بفقاعات متوترة تشبه الفقاعاني الفقاعي أو باندفاعات حويصلية فقاعية تتوضع بشكل حلئي على قاعدة حمامية أو على قاعدة سليمة. وقد تظهر في المرضى لويحات حلقية، ويتظاهر في غيرهم بآفات مبعثرة منتشرة. المرض حاكٌ عموماً (الشكل ١٥).

يصاب الغشاء المخاطي في ٥٠٪ من الحالات، وقد تبدو في بعض الحالات مظاهر الفقاعاني الندبي مشتركة وآفات فموية وأنفية وبلعومية ومريئية، ويصعب تمييز المرض من الفقاعاني الندبي في إصابة العين.

لا يترافق هذا المرض واعتلال الأمعاء عادة، وهو يميل إلى الهجوع في نحو ٦٠٪ من الحالات. وقد ذكرت بعض الأدوية المحرضة للمرض مثل: captopril، aminodarone، carbamazipin، وتترافق بعض حالاته وخباثات.

أما في الأطفال فيبدأ بعمر ٥ سنوات تقريباً، ويهجع بعمر ١٣ سنة، ويتظاهر بفقاعات متوترة على قاعدة حمامية أو



الشكل (١٥) الجُلاد الفقاعي الخطي، اندفاعات حويصلية متوترة وفقاعية منتشرة



الشكل (١٦) الجُلاد الفقاعي الخطي، لويحات فقاعية حلقية (عقد اللؤلؤ)

طبيعية، ويصيب أسفل الجذع والأليتين والمنطقة التناسلية والفخذ، ومن الشائع مصادفة الآفات حول الفم والفروة، ويصاب الفم في ٧٥٪ من الحالات، وقد تنتظم الفقاعات بشكل حلقي (عقد اللؤلؤ) وتكون الحكة شديدة (الشكل ١٦).

نسيجياً: تشاهد فقاعة تحت بشروية وخراجات مجهرية أدمية حليمية بالعدلات، وقد تشاهد الحمضات، وتحوي الفقاعات عدلات أيضاً. يُظهر التألق المناعي المباشر توضع IgA على الغشاء القاعدي توضعاً خطياً، وقد تشاهد IgG أيضاً ولكن لا يشاهد توضع الـ C_3. أما التألق المناعي غير المباشر فيظهر IgA جائلة في المصل في عدد قليل من المرضى.

المعالجة: يعطى الدابسون كما في التهاب الجلد الحلئي، ويمكن إشراكه والستيروئيدات الموضعية أو الستيروئيدات الجهازية. ويمكن إعطاء الستيروئيدات الجهازية بمفردها. كما قد تفيد التتراسيكلينات والميكوفينولات موفتيل. والحمية عن الغلوتين غير مفيدة.

ثالثاً- الجلادات البثرية:

١- الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرنة (SPD) subcorneal pustular dermatosis:

مرض مزمن نادر وناكس، وصفه سندون Sneddon وويلكنسون Wilkinson عام ١٩٥٦، وسمي باسمهما، يصيب النساء أكثر من الرجال، وغالباً ما يحدث بعد عمر ٤٠ سنة. سبب المرض مجهول، ولم يعثر على مسبب جرثومي، وقد وجد توضع IgA ضمن البشرة كما وجدت أضداد جائلة لمستضد desmogleine I. ووجد ترافقه وتقيح الجلد المواتي والتهاب القولون القرحي وداء كراون.

سريرياً: يتظاهر المرض ببثرات منفصلة أو حويصلات سرعان ما تتحول إلى بثرات تظهر ضمن مجموعات خلال ساعات على جلد طبيعي أو حمامي قليلاً. وقد تبدو فيه أحياناً سوية قيحية؛ إذ يمتلئ نصف العنصر الأسفل قيحاً، وقد تجتمع البثرات أو تبدو بأشكال حلقية أو أشكال غريبة زاحفة، وتجف البثرات بعد أيام أو تنفجر مخلفة جلباً تذكر بالقوباء (الشكل١٧)، ثم تظهر في المحيط طفوح جديدة تختفي فيما بعد لتظهر طفوح جديدة أخرى، ولا يتلو الشفاء ضمور أو تندب، وقد يتلوه فرط تصبغ. تتصف الطفوح بأنها متناظرة تتوضع على الإبطين والمغبن والبطن وتحت الثديين، ونادراً ما تشاهد على الوجه أو الراحتين والأخمصين، ولا تصاب الفروة ولا الأغشية المخاطية، ونادراً ما تكون الطفوح حاكة أو حارقة. ولا توجد أعراض عامة أو تغيرات مخبرية.

نسيجياً: تشاهد بثرات تحت الطبقة المتقرنة مملوءة بعديدات النوى، ونادراً بحمضات، ولا يشاهد انحلال الأشواك، وقد تشاهد خلايا منحلة الأشواك في الآفات القديمة. ويشاهد ارتشاح حول الأوعية بالمعتدلات في الأدمة. يظهر التألق المناعي المباشر DIF توضع IgA ضمن البشرة



الشكل (١٧) الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرنة

في بعض الحالات.

يتضمن التشخيص التفريقي القوباء والتهاب الجلد الحلئي الشكل والفقاع الورقي والبثار المعمم الحاد والصدف البثري.

المعالجة: يعد الدابسون دواءً نوعياً لـ SPD، ويعطى بجرعة ٥٠-١٥٠ملغ يومياً؛ مما يؤدي إلى هجوع كامل، وفي حين تتطلب المعالجة أشهراً في بعض المرضى تتطلب سنوات في آخرين. كما يفيد sulfapyridine (١-٣غ يومياً)، أما الستيروئيدات الجهازية فهي أقل فائدة كما سجلت فوائد المعالجة بالكولشيسين أو السيكلوسبورين في بعض المرضى.

٢- البثار الطفحي المعمم الحاد acute (AGEP) generalized exanthematous pustulosis:

هو تفاعل دوائي حموي حاد يتظاهر بطفوح بثرية غير جريبية منتشرة على قاعدة حمامية، ينجم نحو ٩٠٪ من حالاته عن الأدوية، ونادراً ما ينجم بسبب فيروسي، وقد وجد ترافقه وAGFP وDR11 وHLA-B5. وغالباً ما يكون المريض قد تناول سابقاً الدواء المسبب.

سريرياً: يتظاهر المرض بحمى عالية غالباً، ما تبدأ مع ظهور الطفح، وقد تسبق الحمى الطفح أو تتلوه. تبدأ الطفوح على الوجه أو الثنيات، ثم تنتشر خلال ساعات،

وتظهر بشكل بثرات غير جريبية عقيمة على قاعدة حمامية وذمية، وقد ترافقها حويصلات أو فقاعات، وقد تصاب الأغشية المخاطية. وتفضل الطفوح الثنيات والجذع والأطراف العلوية. تكون الفترة بين تناول الدواء المسبب وظهور الطفح قصيرة عادة (أقل من يومين غالباً)، وتدوم الطفوح أسبوعاً إلى أسبوعين، ثم تزول تاركة توسفاً.

ترتفع المعتدلات والحمضات في سياق المرض، وتشاهد نسيجياً بثرة سفاجية أعلى البشرة تحت الطبقة المتقرنة ووذمة أعلى الأدمة وارتشاح بالمعتدلات حول الأوعية.

يفرق المرض من الصداف البثري الحاد ومن SPD.

من الأدوية المسببة للمرض مركّبات الزئبق والبيتالاكتام (البنسيلينات) والماكروليدات والسيفالوسبورينات.

العلاج: باستبعاد الدواء المسبب وإعطاء خافضات الحرارة وقد تفيد الستيروئيدات الموضعية.

٣- التهاب الأجربة البثري بالحمضات eosinophilic pustular folliculitis:

وصفه Ofugi عام ١٩٧٠، وهو يصيب الذكور أكثر من الإناث بـ ٥ مرات، وغالباً ما يحدث في العقد الثالث. يتظاهر المرض بهجمات من طفوح حطاطية بثرية جريبية حاكة تتوضع غالباً على الوجه والجذع والأطراف، وقد تجتمع الطفوح بشكل مجموعات تتسع بالمحيط، وغالباً ما يسير هذا الالتهاب سيراً مزمناً.

نسيجياً: يتميز المرض بارتشاح الحمضات في البشرة والأدمة، وقد تمتزج بوحيدات النوى. أظهرت بعض الدراسات أضداداً ضد مكونات بين خلوية وأضداد IgG وIgM جائلة ضد سيتوبلاسما الخلايا القاعدية البشروية لغمد الشعرة الخارجي. أما إمراضية المرض فلا تزال غامضة. يفرق المرض من التهاب الأجربة الشعرية بالحمضات المرافق للإيدز.

قد تفيد في المعالجة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والدابسون والستيروئيدات الموضعية.

٤- البثار الراحي الأخمصي pustulosis of the palms and soles:

جلاد بثري مزمن ناكس يصيب الراحتين والأخمصين فقط، ويعدّ شكلاً موضعاً من الصداف البثري. أما مصطلح الطفحة الجرثومية البثرية pustular bactrid: فقد أطلقه اندروز، وعُدّ مرضاً مستقلاً إلاّ أنه في الحقيقة بثار راحي أخمصي أو صداف بثري موضعي. وتصاب النساء بهذا المرض أكثر مما يصاب الرجال، وغالباً ما يحدث بعمر ٢٠-٦٠ سنة.

سبب المرض مجهول، وقد يرافقه صداف في أي منطقة من الجسم. يتظاهر ببثرات تظهر بشكل هجمات خلال ساعات على جلد سليم، وقد تحاط البثرة بهالة حمامية تتوضع على الراحتين والأخمصين (الشكل ١٨) وقد تمتد لظهر الأصابع والقدم وباطن الرسغ، وحين تصبح البثرة قديمة تصفر وتغمق وتسقط كقشرة خلال أيام. وقد تظهر



الشكل (١٨ - أ) البثار الراحي الأخمصي : بثور في راحة اليد وباطن الأصابع



الشكل (١٨ - ب) البثار الراحي الأخمصي : بثور متفرقة في حواف القدمين وفي الأخمصين

حكة خفيفة أو حرق حين ظهور الطفح إلاّ أنه لا توجد أعراض عامة كما في الصداف البثري المعمم. قد يحرض المرض بالبؤر الخمجية أو بالضغوط النفسية. وقد يتظاهر ضمن متلازمة سافو Sapho syndrome. (التهاب أوتار synovitis وعدّ acne وبثار pustulosis وفرط تعظم hyperostosis والتهاب عظم osteitis).

يعالج البثار الراحي الأخمصي بالستيروئيدات الموضعية القوية أو بالمعالجة الكيميائية الضوئية الموضعية (PUVA)، وقد تفيد بعض مضادات الصداف كالانترالين. ويلجأ في الحالات المعندة إلى المعالجات الجهازية المضادة للصداف كالميتوتركسات methotrexat أو الأسيترتين acetritine أو cyclosporine.

٥- التهاب جلد النهايات المستمر والمقيح لهالوبو:

يسمى أيضاً التهاب جلد النهايات البثري، والتهاب جلد النهايات المستمر acrodermatitis continua طفح بثري عقيم نادر يصيب الأصابع والأباخس القاصية، وقد يؤدي إلى تخريب الظفر وضمور السلاميات القاصية. ويعدّ شكلاً من الصداف البثري الموضع.

يبدأ المرض على طرف الأصبع، وتصاب الطية الظفرية باكراً، وتظهر بثرات صغيرة تنفجر لتخلف حمامى لماعة في حين تظهر بثرات أخرى مجاورة قد تجتمع لتشكل بحيرات قيحية، وقد يمتد المرض للقسم الداني للسلاميات؛ مما يؤدي مع مرور الوقت إلى استدقاق الأصبع ثم إلى ضمورها (الشكل ١٩). وقد يبقى المرض موضعاً، أو ينتشر ليغطي اليدين والقدمين كما في البثار الراحي الأخمصي، أو قد يتعمم لكامل الجسم ويصبح "الصداف البثري المعمم لفون زامبوش".

تعالج الحالة كمعالجة البثار الراحي الأخمصي.

٦- بثار النهايات في الرضع infantile acropustulosis:

مرض غير شائع يصيب غالباً الرضع الذكور ذوي البشرة الغامقة غير أنه قد يحدث في كلا الجنسين، ويصيب كل الأعراق. يبدأ عادة بعمر ٣-٦ أشهر بشكل طفح بثري حويصلي بقطر ١-٢ملم، وهو حاكّ بشدة، يتوضع على النهايات شاملاً كلا الراحتين والأخمصين وظهر اليدين والقدمين وحواف الأصابع والأباخس، وقد تشاهد بعض الطفوح على الفروة والجذع. يدوم الطفح ٧-١٤ يوماً، ثم يشفى لأسابيع (٣-٤ أسابيع) لتظهر طفوح جديدة، ويستمر هكذا لأشهر أو سنوات. سبب المرض غير معروف ويرى بعضهم أنه استجابة غير نوعية للدغ الحشرات. ومن المهم تفريق المرض من الجرب والحلأ البسيط وأكزيمة عسرة التعرق والسعفات.

نسيجياً: يلاحظ بثرات تحت الطبقة المتقرنة تتضمن المعتدلات، وقد تلاحظ الحمضات بنسبة قليلة.

يعالج المرضى بمضادات الهيستامين وتطبيق الستيروئيدات الموضعية، وقد يفيد في الحالات المعندة



الشكل (١٩) التهاب جلد النهايات المستمرّ لهالوبّو

الدابسون الذي يعطى بجرعة ١-٢ ملغ/كغ باليوم.

٧- الملان البثري العابر في حديثي الولادة transient neonatal pustular melanosis:

طفح بثري مجهول السبب يشيع في حديثي الولادة ذوي البشرة الغامقة، ويحدث بنسبة ٤,٤٪ من الولدان السود وبنسبة ٠,٦٪ من الولدان البيض. يبدأ بعد الولادة أو معها، ويتظاهر ببثرات أو حويصلات سطحية هشة تتوضع على الوجه والظهر والألية أو أي منطقة، وتزول الآفات مخلفةً فرط تصبغ خاصة عند السمر يدوم أشهراً.

نسيجياً: يلاحظ تجمع المعتدلات ضمن الطبقة المتقرنة أو تحتها، وقد توجد حمضات. يفرق المرض من الحمامى السمية في حديثي الولادة ومن عدّ حديثي الولادة وبثار النهايات في الرضع. وهو لا يحتاج إلى المعالجة.

٨- الحمامى السمية عند حديثي الولادة:

مرض شائع مجهول السبب يحدث في ٧٥٪ من حديثي الولادة الأصحاء مكتملي الحمل. يبدأ في اليوم الثاني أو الثالث من العمر، ويتظاهر ببقع حمامية بقطر ١-٣ملم أو حطاطات جريبية أو بقع حويصلية أو بثرية، والبقع أكثر شيوعاً، تتوضع الاندفاعات على الوجه والجذع والأجزاء الدانية للأطراف. ونادراً ما تصيب الراحتين والأخمصين، لا تتأثر الحالة العامة. يزول الطفح خلال أيام، ويتم الشفاء خلال أسبوع، ونادراً ما يستمر أكثر من ذلك.

تظهر اللطاخة المأخوذة من البثرات وجود الحمضات، وقد يلاحظ ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي (في ٢٠٪ من الحالات).

يفرق المرض من الجرب والتهاب الأجربة الشعرية الجرثومي والدخنيات العرقية والملان البثري العابر في حديثي الولادة.

يشفى تلقائياً، ولا يحتاج إلى علاج.

الأمراض الجلدية الناجمة عن اضطراب التقرن

عبد الحكيم عبد المعطي

أصبحت آليات التقرن أكثر وضوحاً في السنوات الأخيرة، وتم تَعرُّف كثير من الجينات المسؤولة عن اضطرابات التقرن الوراثية. ويمكن في الوقت الحاضر التنبؤ بإصابة الأجنة قبل الولادة ببعض هذه الاضطرابات بإجراء اختبارات وراثية وكيميائية حيوية على السائل السَّلوي. ومع كل ذلك ما زالت هناك أمراض مجهولة السبب من المتوقع توضّحها في المستقبل القريب.

تصنف اضطرابات التقرن disorders of keratinization ضمن **أربع زمر** رئيسة، **هي:**

- اضطرابات التقرن المنتشرة (مثالها: السُّماكات).
- التقرنات الجلدية الراحية الأخمصية.
- اضطرابات التقرن الجريبية (مثالها: داء داريه والنخالية الحمراء الشعرية والحزاز الشعري).
- اضطرابات التقرن المحددة اللا جريبية (مثالها: تَقَرُّن الجلد الاحمراري).

أولاً- السُّماكات:

السُّماك ichthyosis حالة سريرية يكون فيها كامل الجسم تقريباً مغطى بوسوف خشنة ناجمة عن خلل توسف الطبقة القَرنية للبشرة. تصنف السُّماكات مع الجلادات الوراثية باستثناء الحالات المكتسبة المتأخرة الظهور ويرافقها في الغالب أمراض مجموعية أو أورام خبيثة (الجدول ١).

تصنيف السُّماكات
السُّماكات الخِلْقية
السُّماك الشائع
السُّماك المرتبط بالجنس
احمرار الجلد السُّماكي الخِلقي الفُقّاعي
السُّماك الفُقّاعي لسيمنز
السُّماك القُنفذي لكرث وماكلن
احمرار الجلد السُّماكي الخِلقي اللا فُقّاعي
السُّماك الصُّفاحي
متلازمات السُّماك
متلازمة جوغرن لارسن
متلازمة نيثيرتون
متلازمة كيد
متلازمة دورفمان شانارين
متلازمة ريفسوم
متلازمة رود
السُّماكات المكتسبة

١- السُّماك الشائع ichthyosis vulgaris:

المظاهر السريرية: هو أكثر أنواع السُّماكات شيوعاً. لا يظهر حين الولادة، إنما يبدأ في فترة الطفولة الباكرة أو أحياناً في سن الرِّضاع (بعمر ٣-١٢ شهراً). يترقى تدريجياً حتى سن العاشرة تقريباً، وتخف الأعراض أو تختفي في سن المراهقة. يكون الجلد جافاً ومغطى بوسوف نخالية صُفاحية ناعمة رمادية أو بنية اللون. وأكثر الأماكن إصابة بهذا السماك هي: السطوح الباسطة للساقين ومنطقة الظهر، في حين لا تصاب ثنيات مفاصل الأطراف والحفرة الإبطية والأعضاء التناسلية وأحياناً الناحية الصدرية البطنية (الشكل ١). ونادراً ما يترافق هذا السُّماك وأعراض مهمة أو حكة مزعجة. تتفاقم المظاهر السريرية كثيراً في المناخات الباردة والجافة (فصل الشتاء)، وتتحسن كثيراً أو تختفي في البيئات الحارة والرطبة.

المظاهر المرافقة: من الشائع أن يترافق هذا السُّماك - حتى في الحالات الخفيفة منه - وزيادة ملحوظة في خطوط الراحتين وتَقَرُّن الجُريبات الشعرية ومظاهر تأتّبية مثل حُمَّى الكلأ والإكزيما التأتبية والتهاب الأنف الأرَجي والربو.

الإمراض: ينجم السُّماك الشائع عن طفرة في الجين FLG المسؤول عن بروتين الفيلاغرين filaggrin. الذي له شأن مهم في ترطيب الجلد ووقايته من الجفاف، يتناقص إنتاج هذا البروتين في السُّماك الشائع أو ينعدم؛ مما يؤدي إلى اضطراب توسف الطبقة القرنية للبشرة وحدوث الجفاف والتقشر في الجلد. والوراثة في السُّماك الشائع صبغية جسدية سائدة جزئياً، والأعراض في الأشخاص متماثلي



الشكل (١) السُّماك الشائع
يُلاحظ إصابة الطرفين العلويين عدا الحفرتين المرفقيتين.
تُصاب الحفرتان المرفقيتان في السُّماك المرتبط بالجنس.

الزيجوت أكثر شدة منها في الأشخاص متغايري الزيجوت.

إن حدوث طفرة في الجين FLG يعدّ كذلك عاملاً مؤهباً لحدوث التهاب الجلد التأتّبي؛ مما قد يفسر تواتر حدوث المظاهر التأتّبية في مرضى السُماك الشائع.

التشريح المرضي: يشاهد ثخن طبقة الخلايا القرنية مع تناقص الطبقة الحُبَيْبية والحبيبات الكيراتوهيالينية أو فقدها بسبب تناقص بروتين الفيلاغرين أو فقده.

التشخيص: يشخص السُماك الشائع بالمظهر السريري والتشريح المرضي والقصة العائلية وبحدوث طفرة في جين الفيلاغرين. ويصعب أحياناً من الناحية السريرية التفريق بين الحالات الخفيفة للسُماك الشائع وجفاف الجلد البسيط xerosis.

التشخيص التفريقي: يفرق السماك الشائع عن السُماكات الوراثية الأخرى ببدء السماكات الأخيرة حين الولادة أو باكراً نسبياً كما تصاب فيها ثنيات مفاصل الأطراف غالباً. ويتميز السُماك المكتسب من السُماك الشائع بظهوره المتأخر وبسيره السريري المختلف، وهو يرافق غالباً مرضاً مجموعياً أو ورماً خبيثاً.

المعالجة والإنذار: المعالجة ملطفة فقط، وتعتمد على علاج الأعراض المرافقة. تستعمل المطريات ومراهم اليوريا والفازلين الممزوج بتراكيز محددة من حمض الساليسيليك ومراهم الفيتامين D3 كما تفيد الحمامات التي تحتوي كلور الصوديوم. وتميل الأعراض إلى التراجع غالباً بعد سن المراهقة.

٢- السُماك المرتبط بالجنس X-linked ichthyosis:

المظاهر السريرية: يظهر باكراً في السنة الأولى من الحياة (بعمر ٣-٦ أشهر)، وقد يشاهد بعد الولادة مباشرة. غالباً ما تعاني أمهات هؤلاء الأطفال قبل ولادتهم فشل بدء المخاض. يصيب الذكور فقط، ولا يتحسن مع تقدم العمر. وبخلاف السُماك الشائع تكون المظاهر الجلدية فيه شديدة جداً بظهور قشور كبيرة بنية داكنة ملتصقة تشمل تقريباً كامل الجسم بما فيها الثنيات يبدو الجلد معها بمظهر متسخ. الإصابة أكثر وضوحاً في منطقة البطن وخلف العنق والسطوح الباسطة للذراعين والحفرتين المأبضيتين والمرفقيتين، ويتفاقم السُماك المرتبط بالجنس شتاءً، ويخف صيفاً.

المضاعفات: يعاني نصف البالغين المصابين تقريباً من عتامات قرنية في المحفظة الخلفية بشكل الفاصلة. ومن المضاعفات الأخرى اختفاء الخصية وقصور الغدد التناسلية.

الإمراض: ينجم هذا السُماك عن نقص فعالية الإنزيم ستيرويد سلفاتاز steroid sulfatase أو غيابها نتيجة طفرة في الجين STS المسؤول عن هذا الإنزيم والموجود على الصبغي X في الموقع Xp22.23. يقوم إنزيم ستيرويد سلفاتاز بتفكيك مادة كبريتات الكولستيرول cholesterol sulfate المعززة لحدوث الالتصاق بين خلايا الطبقة القرنية للبشرة. لذا فإن نقص هذا الإنزيم يؤدي إلى تراكم مادة كبريتات الكولستيرول وإعاقة توسف الخلايا القرنية وحدوث فرط التقران. أما الوراثة فصبغية مرتبطة بالجنس متنحية، ويصاب الذكور فقط بهذا الشكل من السُماك. يمكن تشخيص هذا السُماك قبل الولادة؛ وذلك ببزل السلَى وفحص الزُغابات المشيمائية.

التشخيص التفريقي والمعالجة: يفرق السُماك المرتبط بالجنس عن السُماك الشائع بظهوره الباكر وبمظهره الشديد وبإصابته الثنيات (الشكل ١). ويمكن دعم التشخيص السريري بالاختبارات الكيميائية الحيوية التي تدل على غياب فعالية إنزيم ستيرويد سلفاتاز؛ وكذلك بمعايرة كبريتات الكولستيرول في المصل التي تكون مرتفعة جداً.

المعالجة كما في السُماك الشائع ملطفة فقط.

٣- احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلقي (الولادي) الفُقاعي bullous congenital ichthyosiform erythroderma:

يسمى كذلك: فرط التَقَرن الحالّ للبشرة **epidermolytic hyperkeratosis**.

المظاهر السريرية: يصاب الجلد بهذا الشكل من السماك منذ الولادة أو بعدها بقليل، يبدو ببيغ واسع (احمرار) ونُفاطات منتشرة يتكرر ظهورها لعدة أسابيع. ومع مرور الزمن يظهر فرط تقران معمم يرافقه أحياناً احمرار الجلد (كامل الجسم بما فيه ثنيات المفاصل والأطراف، فيصبح لونه وردياً داكناً). وقد توجد آفات تقرانية ثؤلولية تتوضع على نحو خاص في الثنيات والمرفقين والركبتين. يتصف هذا الداء برائحته المميزة اللاذعة بسبب العدوى الثانوية. تم التعرف حالياً إلى ستة أنماط من هذا الداء: ثلاثة منها يرافقها فرط تقران راحي أخمصي، أما تقرن الجلد الراحي الأخمصي لفورنر Vorner فيعدّ شكلاً معزولاً موضعاً من هذا الداء؛ إذ تنحصر الإصابة فيه في الراحتين والأخمصين.

الإمراض: يتركب الهيكل الخلوي (الخيط المتوسط intermediate filament) للخلايا الموجودة فوق الطبقة القاعدية للبشرة من الكيراتين١ والكيراتين١٠. ويسبب حدوث

طفرة في الجين KRT1 المسؤول عن الكيراتين١ أو في الجين KRT10 المسؤول عن الكيراتين١٠ (في نمط فورنر تحدث الطفرة في الجين KRT9) يحدث انحراف في إنتاج ألياف الكيراتين، فينجم عنه تشوه هيكل الخلايا وتشكل النفاطات البشروية؛ مما يؤدي إلى ثخانة ثانوية في طبقة الخلايا القرنية. أما الوراثة في هذا السُّماك فصبغية جسدية سائدة.

التشريح المرضي: تظهر ثخانة ملحوظة في طبقات الخلايا القرنية وفوق القاعدية. كما يلاحظ في الطبقات فوق القاعدية والحبيبية وجود خلايا فجوية فيها حبيبات كيراتوهيالينية كبيرة (تنكس حبيبي)، ويشاهد بالمجهر الإلكتروني ضمن خلايا الطبقة الأولى فوق القاعدية تكدس ألياف الكيراتين.

التشخيص التفريقي والمعالجة: المظهر المميز لهذا السُّماك هو تشكل النفاطات ولاسيما في الولدان. من الضروري التفريق بين احمرار الجلد السُّماكي الخِلْقي الفُقَّاعي وكل من انحلال البشرة الفُقَّاعي وسلس الصباغ والقوباء السارية وذلك بالاعتماد على التشريح المرضي. أما المعالجة فتتركز على الريتينوئيدات الفموية وعلى تطبيق المراهم المضادة للجراثيم.

٤- السُّماك الفُقَّاعي لسيمنس ichthyosis bullosa of Siemens:

المظاهر السريرية: تشبه مظاهر النمط الخفيف من احمرار الجلد السُّماكي الخِلْقي الفُقَّاعي باستثناء احمرار الجلد.

الإمراض والتشريح المرضي: الوراثة صبغية جسدية سائدة، وينجم هذا النوع من السُّماك عن طفرة في الجين KRT2e المسؤول عن الكيراتين 2e. يشاهد بالتشريح المرضي تنكس حبيبي موضعي في قسم من أعلى الطبقة الشائكة وفي الطبقة الحبيبية (يتركز الكيراتين 2e على نحو خاص في الطبقة الحبيبية للبشرة).

٥- السُّماك القُنْفُذي لكورث وماكلن ichthyosis hystrix of Curth and Macklin:

المظاهر السريرية: تشبه احمرار الجلد السُّماكي الخِلْقي الفُقَّاعي ولكن من دون نُفَاطات. يتميز بتقرانات ثؤلولية شبيهة بجلد الشَّيهَم أو النيص porcupine (حيوان شائك من القوارض).

الإمراض: ينجم عن طفرة في الجين KRT1 المسؤول عن الكيراتين١، والوراثة صبغية جسدية سائدة.

٦- احمرار الجلد السُّماكي الشكل الخِلْقي اللافُقَّاعي nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma:

المظاهر السريرية: يولد الطفل وهو مغلف بغشاء كولوديوني (الشكل ٢). وبعد الولادة بيومين أو ثلاثة أيام يتقشر الغلاف مخلفاً احمراراً وقشوراً على كامل سطح الجسم بما فيه ثنيات المفاصل والراحتين والأخمصين. وقد يرافق هذا السُّماك الشَتَر الخارجي وانقلاب الشفة وحَثَل الأظفار وحَثَل القَرْنية. ويتبدل المظهر السريري تبدلاً طفيفاً بتبدل الفصول خلافاً لما يحدث في أنواع أخرى من السُّماكات. يترقى هذا السُّماك حتى سن العاشرة، ويبدأ بعدها بالتراجع.



الشكل (٢) الغشاء الكولوديوني
ويكون هذا الغشاء مقدمة لظهور احمرار الجلد السُّماكي الخِلْقي اللافقاعي أو لظهور السُّماك الصُفاحي أو لحالات أخرى.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. ويعتقد وجود ستة جينات مسببة لهذا السماك أو أكثر، والمؤكد منها الجين ABCA12 الذي يسبب أيضاً الجنين المُصَفَّح، والجين TGM1 الذي يسبب أيضاً السُّماك الصُفاحي، إضافة إلى الجينات التالية: ALOXE3 - ALOX12B - CGI58/ABHD5. تتركز الآلية في حدوث هذا السُّماك على النقص الواضح في قوة الكيراتين البنيوية والوظيفية.

المعالجة: الريتينوئيدات الفموية فعالة في علاج هذا السُّماك. ويجب إبقاء الجلد نظيفاً لمنع العدوى الثانوية.

٧- السُّماك الصُفاحي lamellar ichthyosis:

المظاهر السريرية: يشبه هذا السماك احمرار الجلد السُّماكي الخِلْقي اللافُقَّاعي إلا أن الوسوف هنا تكون خشنة كبيرة كالصفائح، لونها أسمر، ويبدو الجلد معها بمظهر فُسَيْفسائي، وتتوضع على نحو خاص على الطرفين السفليين. يترافق هذا السماك أحياناً والشَّتَر الخارجي للأجفان وانقلاب الشفة والحاصة وحَثَل الأظفار. ولا

يتحمل معظم المرضى الحرارة ولاسيما في الطقس الحار بسبب انسداد الغدد العرقية الناتحة.

الإمراض: متعدد والسبب الرئيسي في نصف الحالات تقريباً غياب ناقلة الغلوتامين1 (transglutaminase -1) بسبب طفرة في الجين TGM1 المسؤول عن هذه الناقلة. تكون فعالية هذه الناقلة طبيعية تماماً في حالات أخرى. تعدّ ناقلة الغلوتامين١ من الإنزيمات المعتمدة على الكلسيوم، ولها شأن رئيس في تشكيل أغلفة الخلايا المتقرنة للخلايا الكيراتينية. وثبت أن غياب فعالية ناقلة الغلوتامين١ غياباً كلياً يسبب السُماك الصفاحي، أما النقص الشديد في هذه الفعالية فيسبب احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلقي اللافُقّاعي. وقد تنجم بعض الحالات عن طفرة في الجين FLJ39501/ CYP4F2. الوراثة صبغية جسدية متنحية.

المعالجة: يمكن إعطاء الريتينوئيدات فموياً.

٨- الجنين المُصَفَّح harlequin fetus:

ويسمى كذلك: السُماك الولادي الوخيم والجنين الهارج.

المظاهر السريرية: غالباً ما يولد الطفل خديجاً، ويكون مغلفاً بصفائح متقرنة لامعة ثخينة جداً ومعزولة بعضها عن بعض بشقوق حمر عميقة. يرافق هذا السماك غياب الأذنين أو ضمورهما والشَتَر الخارجي وبانقلاب الشفتين. ويموت معظم الولدان المصابين في الأسبوعين الأولين إما بسبب صعوبة التنفس والإطعام وإما نتيجة حدوث عدوى ثانوية.

الإمراض: ينجم الجنين المُصَفَّح عن طفرة في الجين ABCA12 المسؤول عن عملية نقل الشحوم في الحبيبات الصُفاحية lamellar granules. ويؤدي نقصه إلى تناقص واضح في المحتوى الشحمي للطبقة المتقرنة وحدوث شذوذ في الحبيبات الصُفاحية. الوراثة صبغية جسدية متنحية، ويمكن تشخيص هذا السُماك قبل الولادة بالاعتماد على فحص الدّنا.

المعالجة: تم إنقاذ عدد من هذه الحالات بالاعتماد على الرعاية المركزة وعلى إعطاء الريتينوئيدات جهازياً وباكراً.

٩- متلازمات السُماك:

مصطلح عام يطلق على حالات السُماك الخِلقية المترافقة وإصابات عضوية معيّنة. المظاهر الجلدية تشبه إلى حد كبير المظاهر الموجودة في احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلقي اللافُقّاعي.

أ- متلازمة جوغرن لارسن Sjogren-Larsson:

المظاهر السريرية: يولد الطفل مصاباً باحمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلقي اللافُقّاعي، وخلال سنتين إلى ثلاث سنوات يظهر شلل الأطراف التشنجي مع تخلف عقلي خفيف إلى متوسط. وبفحص الشبكية عند بعض المرضى تُشاهد نقاط بيض لامعة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. تحدث هذه المتلازمة نتيجة غياب نازعة هيدروجين الألْدَهيد الشحمية aldehyde dehydrogenase fatty بسبب طفرة في الجين ALDH3A2.

ب- متلازمة نيثيرتون Netherton:

المظاهر السريرية: تتألف هذه المتلازمة من سُماك وشذوذ في سَقَيبة الشعرة وتأتب. وتدعى - لمظهرها الجلدي المميز- السُماك الخَطِّي المُنْعَطف ichthyosis linearis circumflexa؛ إذ يوجد فرط تقران معمم مترافق ولويحات حمامية ساعية أو حلقية الشكل محاطة بحواف مزدوجة من الوسوف. كما قد توجد آفات جلدية تشبه التهاب الجلد التأتبي أو احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلقي اللافُقّاعي. وأكثر حالات شذوذ الشعر المشاهدة في هذه المتلازمة هي تَقَصُّف الشعر الانغلافي trichorrhexis invaginata (الشعر الخَيزُراني)، وقد تشاهد أحياناً مظاهر تَقَصُّف الشعر العُقَد trichorrhexis nodosa ومظاهر الأشعار المنفتلة pili torti. ويتجلى التأتب إضافة إلى التهاب الجلد بالربو والأرجية الغذائية وارتفاع الغلوبولين المناعي IgE ارتفاعاً واضحاً، وقد تحدث بيلة حَمْضَمينيَّة aminoaciduria.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. بحدوث طفرة في الجين SPINK5 المسؤول عن مثبط السيرين بروتياز serine protease inhibitor.

ج- متلازمة كيد KID (keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome):

المظاهر السريرية: يترافق السُماك هنا والتهاب القَرْنيَّة والصَمَم الحسي العصبي. كما تشاهد آفات تَقَرانيّة شائكة أو حليمية تتوزع على نحو خاص على الوجه والأطراف.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة أو متنحية. تنجم عن طفرة في الجين GJB2 المسؤول عن البروتين connexin26 أو في الجين GJB6 المسؤول عن البروتين connexin 30.

د- متلازمة دورفمان شانارين Dorfman- Chanarin:

المظاهر السريرية: يعاني المصاب بهذه المتلازمة من سُماك من نمط احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلقي اللافُقّاعي وتنكس كبدي دهني وصمم وتخلف عقلي وسادَ ورَأْرَأة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. يحدث

اضطراب استقلاب الشحوم المتعادلة بسبب طفرة في الجين CGI-58 المسؤول عن الإنزيم المنظم لاستقلاب الشحميات الفسفورية phospholipids؛ مما يؤدي إلى تكدس ثلاثي أسيل الغليسرول triacylglycerol في هيولى خلايا الكبد والكريات البيض والأرومات الليفية على شكل قطيرات شحمية.

هـ- متلازمة ريفسوم Refsum وتسمى أيضاً: **الاعتلال الوراثي الرّنَحي العصبي المتعدد.**

المظاهر السريرية: مظاهر هذه المتلازمة جلدية وعينية وعصبية. يبدأ ظهور السُماك في سن البلوغ بعد ظهور الإصابات العصبية والعينية، فتشاهد وسوف بيض ناعمة على الجذع والأطراف تشبه الوسوف الموجودة في السُماك الشائع. ويعاني المرضى من العَشاوَة (العمى الليلي) بسبب التهاب الشبكية الصِّباغي إضافة إلى حدوث تَقَبُّض الحَدَقَة. أما المظاهر العصبية فهي الرَّنَح المخيخي المنشأ والتهاب الأعصاب المتعدد والصمم الحِسِّي العصبي وفقدُ الشم.

الإمراض: تنجم المتلازمة عن عوز الإنزيم phytanoyl-CoA hydroxylase المسؤول عن استقلاب حمض الفيتانيك phytanic acid بسبب طفرة في الجين PAHX. وجميع الأعراض التي تظهر في هذه المتلازمة سببها تراكم حمض الفيتانيك في الأنسجة المختلفة. وسجلت حالات نجمت عن طفرة في الجين PEX7 المسؤول عن البروتين peroxin-7. الوراثة صبغية جسدية متنحية.

التشخيص والمعالجة: تشخص متلازمة ريفسوم بالاعتماد على المظاهر السريرية السابقة وعلى معايرة حمض الفيتانيك في البلازما الذي يكون مرتفعاً بوضوح. ويجب مع المعالجة اتباع حمية طعامية خالية من حمض الفيتانيك (كالحمية الخالية من الكلوروفيل).

و- متلازمة رود Rud:

المظاهر السريرية: إضافة إلى مظهر الجلد الذي يشبه احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلْقي يشاهد الصرع والتخلف العقلي وقصور وظيفة الغدد التناسلية والقامة القصيرة والتهاب الشبكية الصباغي.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية (ذكرت حالات كانت الوراثة صبغية مرتبطة بالجِنْس متنحية). الذكور أكثر إصابة من الإناث، ومعظم الحالات فُرَادية.

ز- متلازمة كونرادي هُنرمان هابل Conradi-Hünermann-Happle syndrome: تشمل كذلك: خلل التنسج الغُضروفي المُنَقَّط ذا الوراثة السائدة المرتبطة بالجنس.

المظاهر السريرية: توجد في هذه المتلازمة علامات احمرار الجلد السُماكي الشكل الخِلْقي اللافُقَاعي مع شذوذ تشكل العظام وسادَ وشلل جميع الأطراف.

الإمراض: الوراثة صبغية مرتبطة بالجنس سائدة، والذكور يموتون قبل الولادة. تحدث طفرة في الجين EBP المسؤول عن البروتين الرابط للإيموباميل emopamil-binding protein.

١٠- السُماك المُكتسب:

المظاهر السريرية: المظاهر الجلدية تشبه المظاهر المشاهدة في السُماك الشائع الخفيف. وقد يشاهد أكثر من شكل من أشكال السُماك. تشمل الإصابة كلاً من السطوح الباسطة والانعطافية للأطراف.

الإمراض: يظهر السُماك المكتسب متأخراً بعد الإصابة بمرض أولي أساسي. **وأهم الأمراض التي يرافقها السُماك المكتسب هي:**

أ- الأورام الخبيثة: اللِّمْفومات الخبيثة (وعلى نحو خاص داء هُودجكين والفُطار الفُطْراني) وابيضاض الدم والسرطانات وساركومةُ كابُوزي Kaposi.

ب- الأمراض المَجْموعية: الساركوئيد وقصور الدرقية والذِّئْبة الحُمامية المجموعية والتهاب الجلد والعضل وداء النسيج الضام المختلط و التهاب اللِّفافة اليوزيني.

ج- الأمراض المُعدية: متلازمة العَوَز المناعي المُكْتسب (الإيدز) وداء هانسن (الجذام) والسل والحمى التيفية والتيفوس.

د- الأدوية: حمض النيكوتيني nicotinic acid والتريبارانول triparanol والبوتيروفينون butyrophenone والديكسيرازين dixyrazine والنافوكسيدين nafoxidine والكافا kava (مُخَدِّر).

هـ- حالات العوز: عوز الفيتامين A والبلَّغرة pellagra.

و- حالات أخرى: النخالية الشيخية (نقص الزهم في المسنين ولاسيما على الساقين والساعدين) والإفراط في استخدام الصوابين والمنظفات.

التشريح المرضي: مماثل للسُماك الشائع.

التشخيص: هناك صعوبة كبيرة في تمييز السُماك المكتسب من السُماك الشائع من الناحية السريرية والتشريح المرضي، لذلك يعتمد في تشخيص السُماك المكتسب على سيره السريري وظهوره المتأخر وعلى اكتشاف المرض الأولي المسبب.

ثانياً- تقرن الجلد الراحي الأخمصي palmoplantar keratoderma:

يطلق هذا المصطلح على مجموعة من الأمراض الوراثية

التي تسبب فرط تقران hyperkeratosis في الراحتين والأخمصين. تصنف هذه الأمراض وفقاً للمظاهر السريرية ونمط الوراثة. ومع تحديد طفرات جينية في بعض الأنماط فإنه لابد من إيضاحات إضافية للتوصل إلى تصنيف حقيقي لهذا المرض.

يشاهد تقرن الجلد الراحي الأخمصي ضمن ثلاث فئات (الجدول٢):

- **الفئة الأولى:** تنحصر الإصابة في الراحتين والأخمصين فقط.
- **الفئة الثانية:** تترافق الإصابة وآفات جلدية في مناطق أخرى.
- **الفئة الثالثة:** تترافق الإصابة وأعراض مجموعية (متلازمة).

كما يصنف تقرن الجلد الراحي الأخمصي سريرياً في ثلاثة نماذج:

١- النموذج المنتشر: غالباً ما يظهر حين الولادة أو في الأشهر الأولى من الحياة، ويتميز بفرط تقران ثخين يشمل كامل الراحتين والأخمصين.

٢- النموذج البؤري: كتل مُكْتَنِزَة من الكيراتين تظهر في

تصنيف التقرنات الراحية الأخمصية
الإصابة في الراحتين والأخمصين فقط
تقرن الجلد الراحي الأخمصي لــ Thost -Unna
تقرن الجلد الراحي الأخمصي لــ Vorner
تقرن الجلد الراحي الأخمصي الخطي (المخطط)
تقرن الجلد الراحي الأخمصي المنقط
بفرط التقران الطرفي البؤري
الإصابة مترافقة وآفات جلدية في مناطق أخرى
تقرن الجلد الراحي الأخمصي النمّي
تقرن الجلد الراحي الأخمصي لــ Sybert
تقرن الجلد الشائك
تقرن الجلد الاحمراري المتغير
داء Meleda
متلازمة Naegli -Franceschetti-Jadassohn
متلازمة Jadassohn -Lewandowsky
متلازمة Jackson-Sertoli
متلازمة Fischer-Jacobsen-Clouston
الإصابة يرافقها وأعراض مجموعية (متلازمة)
تقرن الجلد الراحي الأخمصي مع سرطانة مريئيّة
تقرن الجلد الراحي الأخمصي مع شلل سفلي تشنجي
داء Naxos
متلازمة Huriez
متلازمة Olmsted
متلازمة Papillon -Lefever
متلازمة Richner -Hanhart
متلازمة Vohwinkle
متلازمة Carvajal
متلازمة Desmons
متلازمة Schopf -Schulz-Passarge

أماكن الاحتكاك المتكررة وعلى نحو خاص في الأخمصين.

٣- النموذج النقطي: تقرانات نقطية تتوزع بشكل منتشر أو محدود.

لا يوجد علاج فعال لأي من أنماط تقرن الجلد الراحي الأخمصي. تستعمل الريتينوئيدات فموياً (مشتقات الفيتامين A) كما تطبق المطريات والفازلين الممزوج بحمض الساليسيليك.

وفيما يلي أهم الأشكال السريرية لتقرن الجلد الراحي الأخمصي:

١- تقرن الجلد الراحي الأخمصي لتوست أونّا Thost- Unna:
ويسمى: تقرن الجلد الراحي الأخمصي المنتشر وتقرن الجلد الراحي الأخمصي المنتشر غير الحال للبشرة وداء توست أونّا.

المظهر السريري والتشريح المرضي: يظهر في الرضيع فرط تقرن شمعي المظهر أصفر اللون واضح الحدود على كامل الراحتين والأخمصين محاط بهالة حمراء واضحة. يرافقه غالباً تشققات عميقة مؤلمة وفرط تعرق. يبدي التشريح المرضي ثخانة في كامل البشرة وعلى نحو خاص في الطبقة المتقرنة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ينجم عن طفرة في الجين KRT1 المسؤول عن الكيراتين ١ أو عن طفرة في الجين KRT16 المسؤول عن الكيراتين ١٦.

٢- تقرن الجلد الراحي الأخمصي لفورنر Vorner:
ويسمى: تقرن الجلد الراحي الأخمصي المنتشر الحال للبشرة.

المظهر السريري: يشبه كثيراً تقرن الجلد الراحي الأخمصي لتوست أونا (الشكل ٣)، ولذلك يعتمد في التفريق بين الحالتين على التشريح المرضي حيث يلاحظ في تقرن الجلد الراحي الأخمصي لفورنر وجود تنكس حبيبي.



الشكل (٣) قرن الجلد الراحي الأخمصي لفورنر
يلاحظ على راح اليد وجود تقرن منتشر واضح الحدود مع تشققات عميقة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة في نصف الحالات تقريباً. وهناك طفرة في الجين KRT9 المسؤول عن الكيراتين.

٣- داء مليدا mal de Meleda: ويسمى كذلك: تقرن الجلد الراحي الأخمصي المتدرج (النافذ).

المظهر السريري: يظهر مباشرة بعد الولادة فرط تقران ينتشر على كامل الراحتين والأخمصين مصحوب ببيغ (احمرار). يترقى التقران تدريجياً مع تقدم العمر، وقد يشمل ظهر اليدين والقدمين إضافة إلى الذراعين والساقين. وتوجد أحياناً آفات تقرانية على البراجم والركبتين والمرفقين. ومن المظاهر الأخرى التي يمكن رؤيتها التخلف العقلي وقصر الأصابع والأينوم الكاذب pseudoainhum (بتر تلقائي لأنملة القدم الصغيرة) وتقعر الأظفار والطلوان والتهاب الشفة الزاوي وفرط التعرق.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. ينجم عن طفرة في الجين المسؤول عن البروتين Slurp1.

٤- تقرن الجلد الراحي الأخمصي لمليدا السائد:

يشبه داء مليدا عدا أن التقران والاحمرار أقل شدة. الوراثة صبغية جسدية سائدة.

٥- تقرن الجلد الراحي الأخمصي الخطي (المخطط) linearis / striata:

المظهر السريري: تظهر على الراحتين والأخمصين تقرانات ثفنية خطية شريطية أو دائرية الشكل تمتد باتجاه رؤوس الأصابع. وقد يرافقه إصابة ظفرية والشعر الصوفي. تؤدي الرضوض المستمرة إلى تفاقم الإصابة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ينجم عن طفرة في الجين DSG1 المسؤول عن البروتين desmoglein1 أو عن طفرة في الجين DSP المسؤول عن البروتين desmoplakin.

٦- تقرن الجلد الراحي الأخمصي المنقط punctuate:

المظهر السريري: يظهر بعمر ١٢-٣٠ سنة. يبدأ بتقرانات نقطية صغيرة على الحواف الوحشية للأصابع، ثم تنتشر لاحقاً على كامل الراحتين والأخمصين. وقد تندمج الآفات في مناطق الضغط.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ينجم عن طفرة جينية في الموقع 15q22.2-15q22.31.

٧- تقرن الجلد الراحي الأخمصي الجادع mutilans:

يسمى كذلك: متلازمة Vohwinkel.

المظهر السريري: تشاهد على الراحتين والأخمصين تقرانات مُنَخْرَبة honeycombed. تظهر على الأصابع - ولاسيما الخامس منها- شرط حلقية ضاغطة تؤدي إلى تضيقها واختناقها وإلى حدوث البتر التلقائي (الأينوم الكاذب). كما تظهر لويحات متقرنة خطية أو نجمية الشكل على ظهري اليدين والقدمين والركبتين والمرفقين والبراجم. وقد يترافق هذا التقرن والصمم العصبي الحسي وحثل الأظفار والحاصة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ينجم عن طفرة في الجين LOR المسؤول عن البروتين loricrin أو في الجين GJB2 المسؤول عن البروتين connexin 26.

٨- متلازمة بابيلون - ليفيفر Papillon-Lefèvre:

المظاهر السريرية: تظهر بعمر ٢-٣ سنوات. تحدث تقرانات بؤرية ونقطية على معظم الراحتين والأخمصين مع احمرار وفرط تعرق. وقد يمتد التقران إلى ظهري اليدين والقدمين والعرقوب والركبتين والمرفقين. ومن المظاهر المهمة الأخرى لهذه المتلازمة حدوث التهاب دَوَاعِمِ السِّن، وذلك عند بزوغ الأسنان اللبنية، ويتكرر الالتهاب ثانية حين ظهور الأسنان الدائمة.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. تنجم عن طفرة في الجين CTSC المسؤول عن البروتين cathepsin C.

٩- متلازمة ريشنر - هانهارت Richner-Hanhart:

وتسمى: فرط تيروزين الدم العيني الجلدي.

المظاهر السريرية: تظهر هذه المتلازمة بعمر ٢-٤ سنوات. ولها ثلاث علامات كبيرة، هي فرط التقران الراحي الأخمصي المؤلم من النوع النقطي أو الثفني ورهاب الضوء الناجم عن حثل القرنية والتخلف العقلي.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. سببها نقص فعالية ناقلة أمين التِّيروزين tyrosine aminotransferase بسبب طفرة في الجين TAT.

المعالجة: تختفي الأعراض بإتباع نظام غذائي فقير بالتيروزين والفينيل ألانين.

١٠- داء ناكسوس Naxos:

المظاهر السريرية: من المظاهر الجلدية لهذا الداء فرط تقرن راحي أخمصي منتشر وشُواك أسود وفرط تعرق وشعر صوفي. وتتضمن المظاهر القلبية اعتلال عضلة البطين الأيمن وضخامة القلب.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية متنحية. تحدث طفرة في الجين JUP المسؤول عن البروتين plakoglobin.

١١- داء دارييه Darier:

ويسمى: التَّقْران الجُرَيبي **keratosis follicularis**.

المظاهر السريرية: يبدأ هذا الداء في العقد الأول أو الثاني من العمر، ويصيب الذكور والإناث بالتساوي. وتبدأ أعراضه بظهور حطاطات تقرانية دهنية بأقطار ٢ إلى ٥ ملم مغطاة بقشور سميكة. يتفاوت لونها بين لون الجلد الطبيعي والبني المصفر والبني الداكن. قد تبقى الحطاطات منعزلة، وقد تتجمع لتشكل لويحات جُلبوية كبيرة كما يشكل أوراماً لُقمية الشكل تنبتية تصدر منها رائحة نتنة بسبب الأخماج الثانوية والمفرزات العرقية، وذلك في المناطق المذحية. وتصيب الآفات المناطق المَثْنِية مثل أعلى الصدر والظهر وجانبي العنق والجبهة والأذنين والفروة إضافة إلى إصابة المناطق المذحية مثل الحفرة الإبطية والناحية تحت الثدي و الأُربيَّة والمنطقة الشرجية التناسلية. ويلاحظ بفحص الراحتين والأخمصين فحصاً دقيقاً وجود وَهْدات صغيرة أو تقرانات نقطية تعدّ من العلامات المميزة. وقد تظهر أحياناً حطاطات مسطحة بلون الجلد تشبه تقران النهايات الثؤلولي على ظهر اليدين والقدمين. والإصابة الظفرية مميزة جداً فإلى جانب إصابة الأظفار بالهشاشة والانشطار يظهر عليها شرط طولانية حمر وبيض كما يرى على النهاية الحرة للظفر ثلم بشكل حرف V. وقد تصاب الأغشية المخاطية، فتظهر حطاطات صغيرة بيض على الحنك الصلب ومخاطية الفم واللثة والمستقيم والمريء والفرج قد تندمج لتشكل لويحات تشبه الطلوان.

مظاهر مرافقة: اضطرابات السلوك والتعلم والتخلف العقلي والصرع واضطرابات الوجدان والفُصام.

الإمراض: ينجم داء دارييه عن طفرة في الجين ATP2A2 المسؤول عن مضخة الكَلْسيوم SERCA2. تضبط هذه المضخة تراكيز الكلسيوم في هيولى الخلايا الكيراتينية. وبما أن الكلسيوم ينظم عملية تمايز الخلايا الكيراتينية وعملية الالتصاق فيما بينها؛ فإن حدوث طفرة وراثية في الجين السابق يؤدي إلى تعزيز عملية التقرن وإلى شذوذ تشكل الجسيمات الرابطة والبنية الليفية للكيراتين؛ وبالتالي حدوث خلل التقرن dyskeratosis وانحلال الأشواك acantholysis. أما الوراثة فصبغية جسدية سائدة بنفوذية متبدلة.

التشريح المرضي: الصفة المميزة لداء دارييه هو خلل التقرن. لذلك تكون في الطبقة الحبيبية للبشرة الأجسام المدورة corps ronds (خلايا مدورة كبيرة ذات نُوى تَغَلُّظية قَعِدَة - أسِسة - basophilic وهيولى ساطعة) والحبات grains (خلايا خطلة التقرن صغيرة تشبه الخلايا مختلّة التقرن، وتبدو عتمة). هناك أيضاً انحلال الأشواك الذي يرافقه تشكل الجُوبات (فجوات) lacunae والزغابات villi حيث تمتد الحليمات الأدمية إلى الأعلى داخل الجوبات.

السير: يتميز المرض بالإزمان والنكس. وتثار الآفات بضوء الشمس والأشعة فوق البنفسجية B والحرارة والتعرق والاحتكاك والأخماج. وإن المصابين بداء دارييه لديهم الاستعداد للإصابة بالحلأ البسيط.

التشخيص التفريقي: يجب تمييز داء دارييه من الشُواك الأسود وداء هيلي هيلي والفُقاع الشائع والفُقاع التَنَبُّتي والتهاب الجلد المَثْني.

المعالجة: تتحسن الأعراض مؤقتاً بالريتينوئيدات الفموية ومراهم اليوريا. يجب الوقاية من أشعة الشمس وتجنب حدوث عدوى ثانوية.

ثالثاً- تقران النهايات الثؤلولي acrokeratosis verruciformis:

المظاهر السريرية: أول من وصفه Hopf. يبدأ حين الولادة أو في سن الرضاع بظهور حطاطات ثؤلولية مسطحة صغيرة متعددة بلون الجلد على ظهري اليدين والقدمين. وقد تشمل الإصابة أحياناً الركبتين والمرفقين والسطوح الباسطة لكل من الساقين والساعدين والمعصمين. يشاهد بفحص الراحتين والأخمصين أحياناً تقرانات نقطية ووَهْدات تتقاطع مع الخطوط الجلدية للأصابع والكفين. كما سجلت إصابات ظفرية.

التشريح المرضي: تظهر - إضافة إلى فرط التقران والشُواك - ارتفاعات في البشرة تشبه أبراج (رَزّات) الكنيسة church spikes. ولا يحدث هنا انحلال الأشواك وخلل التقرن المشاهد في داء دارييه.

التشخيص التفريقي: يجب تمييز هذا المرض من الثآليل المسطحة ومن ثَدَن dysplasia البشرة الثؤلولي.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ينجم عن طفرة في الجين ATP2A2 المسؤول عن مضخة الكَلْسيوم SERCA2.

١- فرط التَّقْران العَدَسي المُسْتَمِر hyperkeratosis lenticularis perstans:

ويسمى: داء فليجل Flegel.

المظهر السريري: يصيب متوسطي الأعمار. يظهر على الأطراف ولاسيما اليدين والقدمين حطاطات بأقطار ١-٥ ملم تعلوها سدادات قرنية لونها أحمر أو بني داكن.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة.

٢- النُّخالية الحمراء الشعرية pityriasis rubra pilaris:

المظاهر السريرية: تظهر حطاطات التهابية جُريبية بأقطار ٢-٣ملم تتوزع على الأصابع والسطوح الباسطة للأطراف وأعلى البطن. تكون الحطاطة محمرة اللون، في مركزها سدادة تقرانية مُؤنَّفة بيضاء (السّدادة التقرانية keratotic plug). وتندمج الآفات التي تصيب المرفقين وظهري الركبتين؛ لتصبح لويحات برتقالية صدفية الشكل واضحة الحدود ذات وسوف ملتصقة. وقد تظهر في بعض الحالات حطاطات تقرانية بيض متعددة خشنة المظهر كالمبْرَد. كما يبدو على الراحتين والأخمصين تقرن منتشر شمعي المظهر أصفر اللون. وقد ينتشر الطفح؛ ليشمل كامل الجلد (احمرار الجلد erythroderma) مع بقاء جزر عشوائية من الجلد الطبيعي واضحة الحدود تعدّ من العلامات المميزة لهذا الداء. يصاب بعض المرضى أحياناً بخلل في عملية التكيُّف للظلام بسبب نقص الفيتامين A.

الإمراض والوبائيات: السببيات مجهولة. وتكون ذروة الإصابة بهذا الداء في سن الرضاع وفي العقد الخامس من العمر. تقسم النخالية الحمراء الشعرية إلى نمطين أساسيين؛ الأول هو النمط اليفعي والثاني هو نمط البالغين. وقد قسم Griffiths نمط اليافعين إلى ثلاث فئات، هي التقليدي والمُتَحَدِّد واللاأنموذجي، وقسم نمط البالغين إلى فئتين؛ هما التقليدي واللاأنموذجي. معظم الحالات اليفعية عائلية والوراثة فيها صبغية جسدية سائدة. وميز في السنوات الأخيرة نُمَيْط للنخالية الحمراء الشعرية، سببه فيروس العَوَز المناعي البشري HIV.

التشريح المرضي: الجريبات الشعرية متسعة ومملوءة بالكيراتين. طبقات البشرة العلوية ثخينة، وفي أجزاء منها علامات خَطَل التقرن parakeratosis؛ وتناوب بين تقرن تام وناقص. لا ترتشح البشرة في النخالية الحمراء الشعرية بالخلايا متعددة النواة، وهي علامة مهمة في التمييز من الصَّدَفيَّة. يلاحظ في الأدمة العلوية توسع وعائي مع رشاحة لمفاوية.

التشخيص التفريقي: يجب تمييز النخالية الحمراء الشعرية من الصَدَفية ولمفوما الخلايا التائية الجلدية والتهاب الجلد المثي والطفح الدوائي والسماك وتقرن الجلد الاحمراري المترقي الوحيد الجانب.

المعالجة والإنذار: الشفاء تلقائي. يشفى النمط اليفعي خلال عام واحد في حين يشفى نمط البالغين خلال عامين أو ثلاثة أعوام. تستعمل مراهم اليوريا ومراهم الفازلين المزوجة بحمض الساليسيليك ومراهم الفيتامين D3، وتعطى كذلك الريتينوئيدات الفموية.

رابعاً- الحَزاز الشعري pilaris lichen:

يسمى أيضاً: التقران الشعري keratosis pilaris.

المظاهر السريرية: تظهر حطاطات تَقَرانية جريبية متعددة بأقطار ١-٣ ملم بلون الجلد الطبيعي أو بلون قرنفلي فاتح على السطوح الوحشية الباسطة للطرفين العلويين والفخذين. سطح الحطاطات خشن، ولا تميل إلى الاندماج فيما بينها أو إلى التضخم. يكون البدء في معظم الحالات في سن الطفولة الباكرة، لكن العلامات السريرية تصبح واضحة في المراهقين ولاسيما في الفتيات. ولا يترافق هذا الحزاز وأعراض شخصية.

التشريح المرضي: الجريبات الشعرية متسعة وممتلئة بالسَدادات الكيراتينية إضافة إلى وجود مظاهر الأشعار المنفتلة pili torti.

الإمراض: يعتقد أن معظم الحالات تنتقل وراثياً وبشكل صبغي جسدي سائد. هناك حالات تترافق مع السماك الشائع (الشكل ٤). كما يعدّ الحَزاز الشعري مظهراً بارزاً في قصور الدرقية ومتلازمة كوشينغ والسكري والبدانة ومتلازمة داون وعوز الفيتامين A.

المعالجة والإنذار: تواتر حدوث هذا المرض عالٍ نسبياً. يشفى تلقائياً بعد المراهقة. يفيد تطبيق المراهم المرطبة والعناصر الحالة للكيراتين كمراهم الفازلين المزوجة بحمض الساليسيليك.

١- الملان الاحمراري الجريبي الوجهي erythromelanosis follicularis faciei: يحدث في اليافعين وصغار البالغين ولاسيما الذكور. تظهر حمامى مفرطة التصبغ مرصعة بحطاطات تقرانية جريبية أمام صيوان الأذن والفك العلوي وأحياناً الصدغ والعنق على نحو متناظر. ونظراً لترافقه والحزاز الشعري في مناطق أخرى من الجلد يعتقد وجود علاقة بين هذين المرضين.

٢- الحَزاز الشائك lichen spinulosus: يظهر في الرضع في منطقة العنق، ويعدّ نمطاً من الحَزاز الشعري. والآفات هي حطاطات جريبية تعلوها بروزات شائكة.

٣- تَقَرُّن الجلد الاحمراري erythrokeratodermia: مصطلح عام يطلق على الآفات التَّقَرانية الموضعة المصحوبة بالبَيغ والتي تظهر في سن الرضاع. وهناك أشكال سريرية مختلفة وجينات مسببة متنوعة. أكثرها شيوعاً الشكلان التاليان:



الشكل (٤) الحزاز الشعري (تقران الجريبات الشعرية)
توزع وصفي على الجزء العلوي الخارجي لذراع مريض بالسماك الشائع

أ- تَقَرُّن الجلد الاحمراري المتناظر المترقي progressive symmetric erythrokeratodermia:

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ثبت في بعض الحالات حدوث طفرة في الجين LOR المسؤول عن البروتين loricrin.

المظاهر السريرية: تظهر آفات تَقْرانية موضعة يرافقها بيغ واضح الحدود. وأكثر الأماكن إصابة الأطراف، وغالباً ما تكون الإصابة متناظرة. يترقى الداء مع مرور الزمن.

المعالجة: العلاج الرئيسي هو إعطاء الريتينوئيدات فموياً.

ب- تَقَرُّن الجلد الاحمراري المتغيِّر erythrokeratodermia variabilis: **ويسمى** كذلك: داء **Mendes da Costa**.

المظاهر السريرية: تظهر عند الرضيع الذي لم يتجاوز السنة آفات تَقْرانية موضعة يرافقها بيغ واضح الحدود. يظهر الطفح بشكل متناظر على الوجه والجذع والأطراف. تتسع الآفات تدريجياً، ويندمج بعضها ببعض. يختفي الطفح خلال عدة أيام أو أسابيع ليظهر بعد ذلك في أماكن أخرى (الشكل ٥). ويبدو التوسف واضحاً لدرجة يبدو الجلد معها وكأنه متسخ. لا توجد أعراض شخصية مرافقة.



الشكل (٥) تقرن الجلد الاحمراري المتغير
آفات تقرانية ولويحات حمر واضحة الحدود.
يتبدل موضع الآفات وكأنها تهاجر من مكان إلى آخر.

الإمراض: الوراثة صبغية جسدية سائدة. ثبت في بعض الحالات حدوث طفرة في الجين GJB3 المسؤول عن البروتين connexin 31 أو حدوث طفرة في الجين GJB4 المسؤول عن البروتين connexin 30.3.

المعالجة: العلاج الرئيس إعطاء الريتينوئيدات فموياً.

٤- الوُرام الحليمي الشبكي والمتلاقي confluent and reticulated papillomatosis:

تظهر على الجذع (أعلى البطن وبين الثديين خاصة) بقع مصطبغة رمادية اللون وحطاطات تَقْرانية. كما تندمج الآفات لتشكل شبكة من اللويحات. يجب تفريقه عن النُّخالية المُبَرْقَشَة.

٥- الشُواك الأسْوَد acanthosis nigricans:

يقسم الشُواك الأسود **إلى خمسة أنماط:**

أ- الشُواك الأسود الحميد الوراثي: لا ترافقه اضطرابات غدية صَمَّاوية.

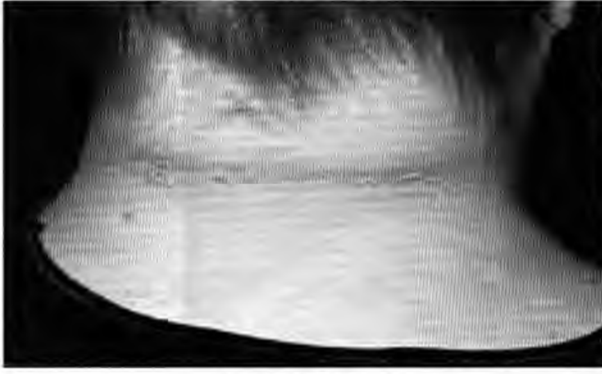
ب- الشُواك الأسود الحميد: ترافقه اضطرابات غدية صَمَّاوية مقاومة للإنسولين (السكري المقاوم للإنسولين وفرط الأندروجين وضخامة النهايات وداء كوشينغ وقصور الغدد التناسلية وداء أديسون وقصور الدرقية).

ج- الشُواك الأسود الكاذب: ترافقه البدانة ولاسيما في السود.

د- الشُواك الأسود الدوائي: ينجم عن حمض النيكوتينيك (بجرعات عالية) والستيلبستيرول stilbestrol (في الشباب الذكور) والستيروئيدات القشرية وثنائي إيثيل الستيلبستيرول diethylstilbestrol والعلاج بهرمون النمو.

هـ- الشُواك الأسود الخبيث: يسبق الإصابة بسرطانة غدية في السبيل التناسلي البولي أو السبيل المعدي المعوي (الأكثر شيوعاً سرطانة المعدة) أو يرافق هذه الإصابة أو يتلوها، ونادراً ما يتلو اللمفومات.

المظهر السريري: في جميع الأنماط تظهر سماكة جلدية مخملية المظهر مفرطة التصبغ في مناطق محددة كالعنق والحفرة الإبطية والأُربية والسرة وتحت الثديين (الشكل ٦). تكون الإصابة في النمط الخبيث شديدة، وترافقها الحكة، وقد تشمل الراحتين والأخمصين ومخاطية الفم والشفاه. وتصاب المناطق المَذَحية في النمط الكاذب كما يظهر فيها العديد من الزوائد الجلدية.



الشكل (٦) الشواك الأسود
يلاحظ إصابة العنق عند مريض سمين.

الإمراض: قد تنجم التبدلات البشروية عن فرط إفراز لبِبْتيد نُخامي أو عن التأثير غير النوعي لفرط الإنسولينية المُعَزِّز للنمو. يترافق النمط الخبيث وازدياد عامل النمو المُحْدِث للاستحَالة من النمط ألفا TGF-α وتأثير واضح لمستقبلات عامل نُمو البشرة في الجلد EGF.

اضطرابات لون الجلد

عبدالله الموقع

يكتسب الجلد لونه الطبيعي من مكونات صباغية بيولوجية متعددة تتألف من: هيموغلوبين مرجع يعطيه اللون الأزرق، وأوكسي هيموغلوبين يعطيه اللون الأحمر، والكاروتينوئيدات تعطيه اللون الأصفر، ويعطيه الميلانين melanin اللون الأسمر، والميلانين هو الصباغ الغالب لذلك فإنه يضفي على الجلد لونه النهائي. هناك ثلاثة ألوان أساسية للجلد: الأسود والأسمر والأبيض، ويتم تحديد هذه الألوان وراثياً. وقد قسم العالم فيتزباتريك Fitzpatrick ألوان الجلد الشائعة إلى ٦ أنماط تراوح ما بين الأبيض الناصع إلى الأسود الداكن كما في الجدول (١).

يطلق على زيادة كمية الصباغ (الميلانين) اسم فرط التصبغ **hyperpigmentation** مثل ما يشاهد في الكلف. أما وجود عدد الخلايا الوحمية الميلانية في بؤرة محددة مع زيادة إفرازها فيطلق عليه اسم الوحمة **nevus**. وقد يكون فرط التصبغ **بشروياً** ينجم عن وجود كميات كبيرة من الميلانين في جسيمات الميلانين والخلايا المقرنة، أو **أدمياً** نتيجة وجود الميلانين في الأدمة وفي البالعات الكبار وكذلك وجود الخلايا الميلانية.

أولاً- أمراض نقص الصباغ الجلدي:

١- نقص الصباغ:

ينجم نقص صباغ الجلد عن ندرة الخلايا الميلانية أو غيابها، أو عن نقص الميلانين أو غيابه نتيجة خلل في صنعه وإفرازه. وقد يكون نقص الملان hypomelanosis ولادياً أو مكتسباً، موضعاً أو معمماً، جزئياً أو كاملاً. وتتظاهر أمراض عديدة ومتلازمات كثيرة بنقص صباغ الجلد منها: البهق والمهق.

● **غياب التصبغ المعمم:** غالباً ما يكون غياب التصبغ المعمم وراثياً أو ولادياً كما في بيلة الهوموسيستئين homocystinuria والمهق albinism وفرط هستيدين الدم histidinemia وبيلة الفنيل كيتون phenylketonuria ومتلازمة Menkes ومتلازمة Griscelli.

● **نقص التصبغ الموضع:** قد يكون وراثياً أو ولادياً ينجم عن تناقص عدد الخلايا الميلانية كما في: البهق ومتلازمة Vogt- Koyanagi والرقطة (نصوع جزئي) piebaldism ومتلازمة Waardenburg والتصلب الحدبي tuberous sclerosis.

أ- غياب التصبغ المعمم:

(١)- المهق albinism:

مرض وراثي يتميز بغياب اللون غياباً كاملاً أو جزئياً في كل من: الجلد والشعر والعينين ويطلق عليه اسم: **المهق العيني الجلدي** oculocutaneous albinism (OCA). وقد يغيب لون العينين فقط ويطلق عليه اسم: **المهق العيني** ocular albinism.

للمهق أشكال سريرية كثيرة نتيجة وجود خلل في مورثات متعددة، بيد أن هناك علامات سريرية **مشتركة** لكل هذه الأشكال **منها:** الرأرأة ونقص الصباغ في شبكية العين ونقص

تصنيف لون الجلد (S.P.T)	اللون الأساسي للجلد	استجابة تعرضه للشمس
نمط I	أبيض ناصع	لا يسمر ويحترق بسهولة
نمط II	أبيض شاحب	يسمر بصعوبة ويحترق بسهولة
نمط III	أبيض (حنطي)	يسمر بعد تعرض خفيف للشمس ويحترق بصعوبة
نمط IV	أسمر كاشف	يسمر بسهولة ولا يحترق عادة
نمط V	أسمر	يسمر بسهولة ولا يحترق
نمط VI	أسود	لا يحترق

الجدول (١) تصنيف أنماط لون الجلد (S.P.T) لفيتز باتريك

صباغ القزحية ونقص حدة البصر.

(أ)- المهق العيني الجلدي: يحدث نتيجة طفرة تصيب المورثة المسؤولة عن خميرة الـ tyrosinase، وقد أطلق على هذا النمط اسم سلبي التيروزيناز tyrosinase negative.

ينتقل المهق بشكل صبغي جسمي متنحٍ، وهناك ٤ أشكال سريرية لهذا النمط من المهق وهي:

- **المهق العيني الجلدي نمط١ (OCA1)**: وهو الأكثر شيوعاً ويقدر بـ(٤٠٪) من الأشكال السريرية، يكون المصاب به متماثل المشائج. ويقسم قسمين:

◆ **OCA1A**: تغيب فيه فعالية **التيروزيناز** غياباً كاملاً وبذلك يكون المرض شديداً. (غياب لون الجلد والعينين غياباً كاملاً) مع انخفاض حدة البصر انخفاضاً شديداً (الشكل ١).

ويزول فيه صباغ كامل الجلد والشعر والقزحية التي تصبح شفافة للضوء.

◆ المهق العيني الجلدي نمط١ (OCA1): تكون فيه فعالية التيروزيناز منخفضة فيكون لون جلد المريض ناصع البياض، ولون الشعر معدنياً بلون البلاتين، ومع تقدم السن قد يسمر هؤلاء المرضى ويصبح لون جلدهم أقل بياضاً، وقد أطلق على هذا النمط اسم: **المهق ذي الطفرة الصفراء** yellow mutant albinism (الشكل ٢).

- **المهق العيني الجلدي نمط ٢ (OCA2)**: نسبة حدوثه ١/١٥٠٠٠، وهو شائع في إفريقيا. يطلق على المريض المصاب



الشكل (١)



الشكل (٢) شعر بلون البلاتين وجلد ناصع البياض

اسم albinos، ويكون إيجابي التيروزيناز (tyrosinase +) ينتقل بشكل صبغي جسمي مقهور، وينجم عن طفرة في المورثة P، ويكون المريض ذا شعر أصفر وجلد أبيض ونمشات (الشكل ٣).

- **المهق العيني الجلدي نمط٣ (OCA3)**: يكون فيه لون الجلد والشعر بنياً كاشفاً، وتكون العينان زرقاوين بنيتين مع رأرأة وانخفاض حدة البصر. وقد أطلق على هذا النمط اسم المهق الضارب للحمرة **rufous albinism**.

- **المهق العيني الجلدي نمط٤ (OCA4)**: يشاهد هذا الشكل في اليابان خاصة، ويكون نقص تصبغ الجلد بدرجات



الشكل (٣)

مختلفة، ويرافقه رأرأة ونقص في حدة البصر، وقد شوهدت حالات في تركيا وفي ألمانيا لهذا النمط من المهق ويكون فيه (tyrosinase +).

(ب)- المهق العيني: تكون الإصابة عينية فقط، وترافقه الرأرأة وعدة اضطرابات.

(٢)- متلازمات أخرى: يتشارك فيها المهق وأعراض سريرية مختلفة تنجم عن خلل في مورثات متعددة تصيب الخلية الميلانية والخلية العصبية والخلايا المناعية والخلايا الظهارية نمط II للأمعاء. **من هذه المتلازمات:**

- **متلازمة شدياق - هيجاشي Chediak-Higashi:** مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي متنحٍ، يتظاهر بمهق عيني مع عوز مناعي.

- **متلازمة هرمانسكي بودلاك Hermansky-Pudlak:** مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي متنحٍ، يتظاهر بمهق عيني جلدي وبنزوف جلدية مخاطية وحشوية.

- **متلازمة Griscelli أو ما يسمى بالمهق الجزئي مع عوز مناعي:** مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي متنحٍ، يتظاهر بلون الجلد الأبيض مع تصبغ خفيف وشعر فضي معدني لماع، وأورام حبيبومية مقيحة. الصيغة الدموية تظهر نقصاً في المعتدلات والصفيحات ونقص الغلوبيلينات المناعية. ترافق المرض اضطرابات عصبية شديدة (فرط توتر داخل القحف) (الشكل ٤).

- **متلازمة Elejalde:** نادرة جداً، تنتقل بشكل صبغي جسمي مقهور، وتتظاهر بلون جلد خفيف البياض وشعر فضي معدني لماع وإصابات عصبية أولية عميقة مع تخلف عقلي شديد منذ الطفولة، وبموت معظم المرضى في سن مبكرة (قبل سن الـ ٢٠ سنه).



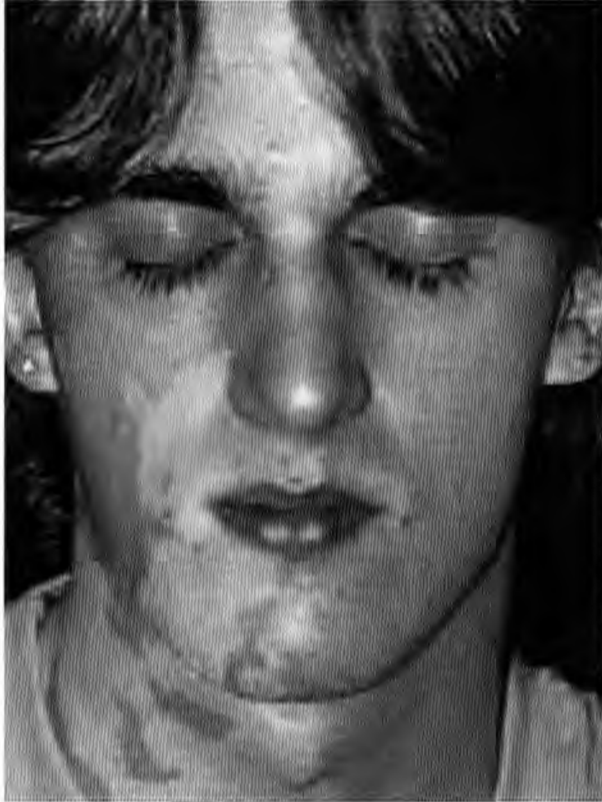
الشكل (٤) مهق جزئي

- **متلازمة Cross- McKusick- breen:** يطلق عليها اسم **متلازمة Cross**، تتميز بجلد أبيض وشعر أشقر معدني لماع واعتلال القرنية والرأرأة والتأخر العقلي وتليف اللثة. وبيلة الفنيل كيتون مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي مقهور، يكون فيه لون الجلد فاتحاً جداً، ويكون الشعر أشقر والعينان زرقاوين. يحدث نتيجة طفرة في المورثة التي تنظم إفراز خميرة الـ phenylalanine hydroxylase والتي تحول الـ phenylalanine إلى tyrosine. ويؤدي عوز هذه الخميرة إلى تراكم الفينل ألانين في الدم ومن ثم طرحه عن طريق البول حيث يمكن كشفه.

ب- نقص التصبغ المحدد:

(١)- البهق vitiligo: مرض شائع، يعدّ مشكلة اجتماعية كبيرة للأشخاص ولاسيما لذوي البشرة الداكنة والسوداء. يتظاهر ببقع بيض وبزوال كامل الخلايا الميلانية في المنطقة المصابة.

الوبائيات: نسبة حدوثه بين السكان ١-٢٪، يظهر في أي عمر، لكن ٥٠٪ من الحالات تبدأ ما بين سن ١٠و٣٠ سنة، وذكرت حالات ظهرت منذ الولادة. يصيب الجنسين بالتساوي وكل العروق. للوراثة شأن مهم وذكرت حالات في التوائم.



الشكل (٥) بهق ناحي

الآلية الإمراضية: السبب الرئيسي هو تخرّب الخلية الميلانية، وهناك ثلاث نظريات لتفسير هذا التخرب إضافة إلى الوراثة التي لها شأن في حدوث هذا المرض بنسبة ٣٠٪.

- نظرية المناعة الذاتية.
- نظرية عصبية.
- نظرية تدمير الخلية الميلانية بجذورحرة مؤكسدة.

وقد تتضافر الأسباب الثلاثة السابقة إضافة إلى الوراثة لتحديد المرض.

الأعراض السريرية: يتظاهر البهق ببقع بيض بمساحة ٥مم إلى ٥سم أو أكبر. تتسع تدريجياً وتتحد مؤدية إلى انتشارها في مساحات كبيرة. يتوزع البهق بشكل بؤري ويكون أحياناً متناظراً، أو بشكل ناحي قِطعي segmental، أو قد يكون معمماً لكنه يترك بعض بقع صغيرة من المناطق المصطبغة. وأكثر المناطق إصابة بالبهق الأعضاء التناسلية وحلمة الثدي وهالته. وتصاب الأجفان وحول الأظفار، وتصاب الشفتان وفروة الرأس حيث يصبح الشعر في البقعة المصابة أبيض. تشاهد في البهق حادثة كوبنر Kobner (التي تظهر على



الشكل (٦) بهق منتشر



الشكل (٧) بهق على الوجه

الحروق والجروح) (الأشكال ٥ و ٦ و٧).

البهق مرض سليم كان يطلق عليه قديماً اسم **البرص**، والمشكلة الجمالية والاجتماعية هي سبب مراجعة المريض للطبيب. قد يرافق البهق أمراض غدية مناعية ولاسيما في الدرق. وقد وجد البهق أكثر شيوعاً مع فقر الدم الوبيل والداء السكري والحاصة البقعية والصداف.

التشخيص التفريقي: يجب تمييزه من:

- **النخالية البيضاء:** وهي شائعة في الأطفال تتوضع على الوجه، تظهر في فصل الصيف وتكون مغطاة بوسوف دقيقة.
- **الوحمة البيضاء:** غالباً ما تكون ولادية.
- **النخالية المبرقشة الناصلة:** بقع بيض عليها وسوف خفيفة تصيب الجذع والرقبة وأحياناً الذراعين.
- بعض **الحروق** الشافية.
- **نقص التصبغ** التالي لاستعمال الستيروئيدات القوية موضعياً أو بعد الحقن.
- **الجذام وخاصة الدرني:** ومن هنا جاء تخوف الناس من البهق بخلطهم بين المرضين إذ كان الأقدمون يطلقون اسم البرص على الجذام.

المعالجة: تستعمل مشتقات البسورالين موضعياً وتستعمل أحياناً بالطريق العام في معالجة البهق بالمشاركة مع الأشعة الضوئية (أشعة الشمس أو الأشعة فوق البنفسجية UV) ويطلق اسم الـ PUVA على المعالجة الكيميائية الضيائية بالبسورالين مع أشعة الـUV. وهناك طرائق حديثة للمعالجة مثل اللايزر (نمط اكزايمر)، وزرع الخلايا الميلانية والطعوم الجلدية والموهات. وتشير الدراسات الأمريكية إلى فائدة المعالجة بالستيروئيدات الموضعية الخفيفة كالهيدروكورتيزون باكراً، أما في الحالات المعممة فقد يلجأ إلى معالجة البقع السليمة المتصبغة من الجلد بإزالة لونها وذلك باستعمال monobenzyl ether of hydroquinone.

(٢)- متلازمة فوكت - كوياناجي هارادا Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: تتميز هذه المتلازمة بعلامات بهق مع شعر أبيض وحاصة واضطرابات سمعية، إضافة إلى إصابات عينية: مثل انفصال الشبكية والتهاب عنبة العين uveitis.

(٣)- متلازمة فاردنبرغ Waardenburg's Syndrome: مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر، يتميز ببروز جذر الأنف والمنطقة ما بين الحاجبين مع خصلة شعر بيضاء في مقدمة الرأس وبقع ناقصة الصباغ وصمم ولادي وأعراض عينية (اختلاف لون العينين) (الشكلان ٨ و٩).

(٤)- النصوع الجزئي (رقطة) piebaldism: مرض نادر ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر، يتظاهر منذ الولادة بغرة بيضاء (خصلة بيضاء في مقدمة الرأس) وبقع ناصلة على الوجه الأمامي والخلفي للجذع وكذلك المعصم والذراعين والمنطقة ما بين الحاجبين، كما قد تصاب الرموش (الشكل ١٠-أ وب).

(٥)- التصلب العجري (الحدبي) tuberous sclerosis: يتظاهر ببقع بيض ذات أعداد وأقطار وأشكال مختلفة منذ الولادة - ويمكن الاستعانة بأشعة Wood لكشف البقع الخفيفة (الشكل ١١) - والأورام الوعائية الليفية (غدومات زهمية) الصغيرة بشكل حطاطات حمر بنية (الشكل ١٢) تظهر في مركز الوجه في سن مبكرة، والبقع الخشنة المسطحة المرتفعة قليلاً عن سطح الجلد البنية الفاتحة التي يطلق عليها اسم جلد سمك القرش (الشكل ١٣) أو الجلد



الشكل (٨) عينان ذات لون مختلف



الشكل (٩)

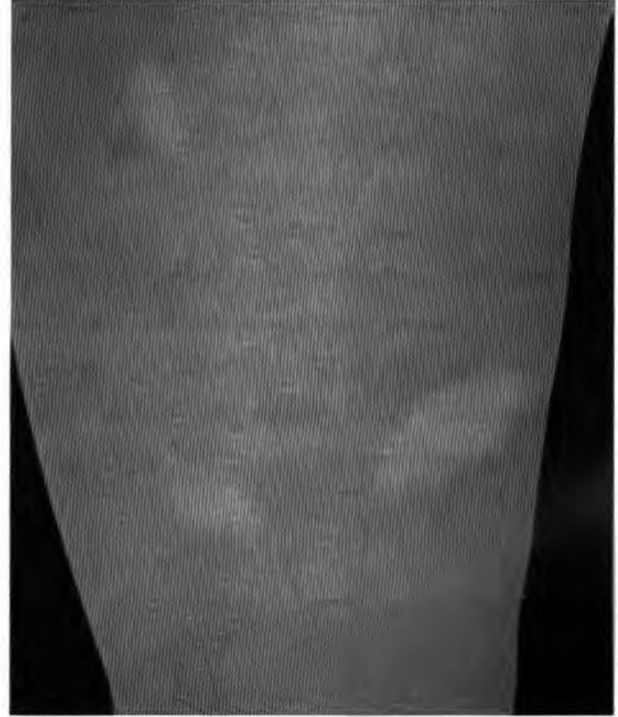


الشكل (١٠-أ)



الشكل (١٠ - ب) نصوع جزئي

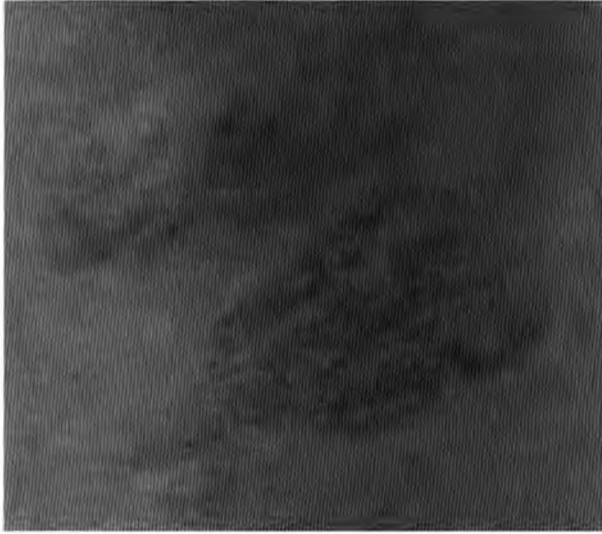
المحبّب shagreen patch وتتوضع على الجذع، والأورام القاسية الليفية التي تتوضع فوق الظفر ويطلق عليها اسم أورام كونن Koenen (الشكل ١٤) وتظهر بعد سن الـ ١٢سنة، وذلك إضافة إلى التأخر العقلي والصرع ويظهر التصوير الطبقي المحوري تكلسات عقيدية داخل القحف.



الشكل (١١) بقع ناصلة



الشكل (١٢) غدومات زهمية



الشكل (١٣) جلد سمك القرش



الشكل (١٤) أورام كونن

(٦)- نقص الملان إيتو Ito (السلس الصباغي الناصل): بقع ناقصة الصباغ غريبة الأشكال (رخام مهشم - دوامات وأشكال نافورية من بقع شريطية ناقصة الصباغ - شجرة عيد الميلاد المقلوبة) تتوضع غالباً على خطوط بلاشكو Blaschko (الشكل ١٥).

(٧)- الوحمة زائلة التصبغ (الناصلة) nevus depigmentosus: تصيب الإناث والذكور، تكون على شكل بقعة بيضاء مدورة أو مستطيلة تدوم مدى الحياة (الشكل ١٦).

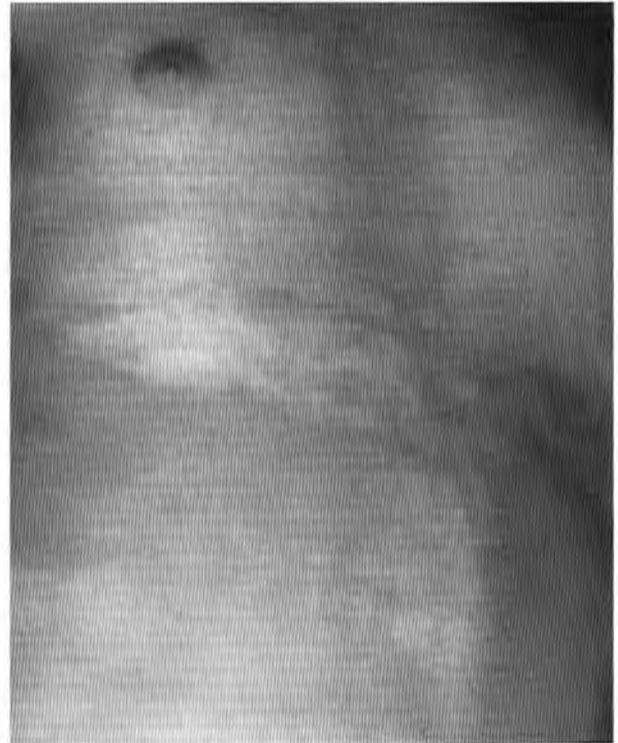
(٨)- نقص التصبغ المشارك للعوز الغذائي hypomelanosis associated with nutritional deficiency: كما في داء كواشيوركور Kwashiorkor وعوز السيلينيوم.

(٩)- نقص التصبغ في سياق الأمراض الجلدية التالية: التهاب الجلد التأتبي والصداف ولاسيما النقطي والآفات الإكزيمائية ونظير الصداف اللويحي والنخالية المبرقشة والنخالية الحزازانية المزمنة والحاصة الموسينية والفطار الفطاراني والحزاز المنبسط والنخالية البيضاء والذأب





الشكل (١٥)



الشكل (١٦) الوحمة زائلة التصبغ

القرصاوي المزمن وجفاف الجلد المصطبغ والجذام والميلانوما الخبيثة الناصلة. كل هذه الأمراض قد تترك بقعاً ناصلة بعد شفائها.

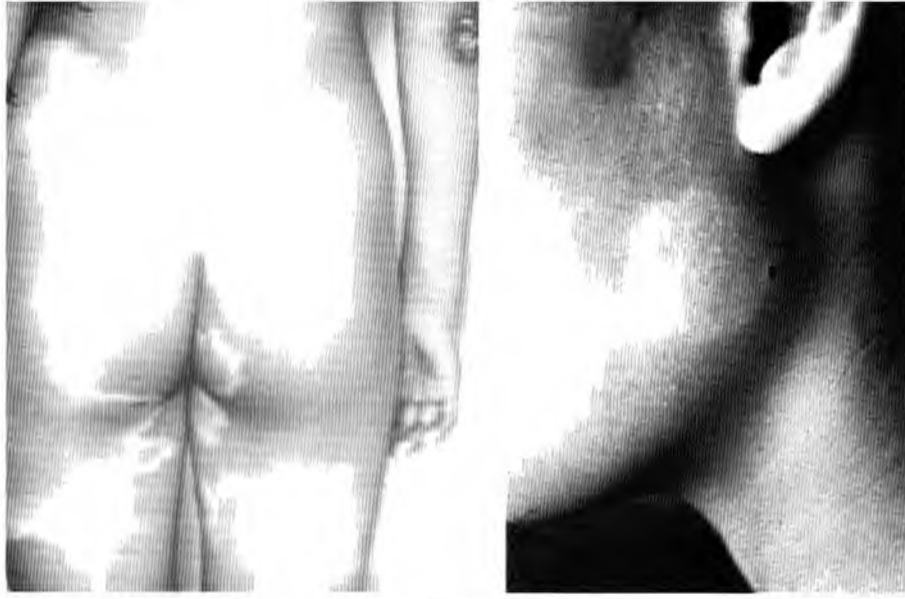
(١٠)- نقص التصبغ الناجم عن التعرض لمواد كيميائية أو رضوض فيزيائية: كالحروق والأشعة السينية والأشعة فوق البنفسجية...إلخ. أما المواد الكيميائية التي تسبب نقص التصبغ فكثيرة، منها الفينولات ومشتقاتها والمطهرات والمبيدات الحشرية والريتينوئيدات والستيروئيدات والبنزويل بيروكسايد وبعض مواد معاجين الأسنان والزرنيخ والكلوروكين.

(١١)- نقص التصبغ المشارك للأخماج: كما في النخالية المبرقشة والجذام والإصابة باللولبيات الشكلان ١٧ و ١٨).

(١٢)- وحمة الخلايا الملانية الهالية halo nevomelanocytic nevus: الوحمة الهالية تسمى أيضاً **وحمة ساتون** Sutton، هي وحمة خلوية ميلانية محاطة بهالة بيضاء تنجم عن نقص عدد الخلايا الميلانية أو عن غيابها. تشاهد قبل سن الـ ٣٠ وغالباً ما تكون العلامة الأولى للبهاق.



الشكل (١٧) بقع شبيهة بالبهاق في سياق الإصابة باللولبيات في داء بنتا pinta.



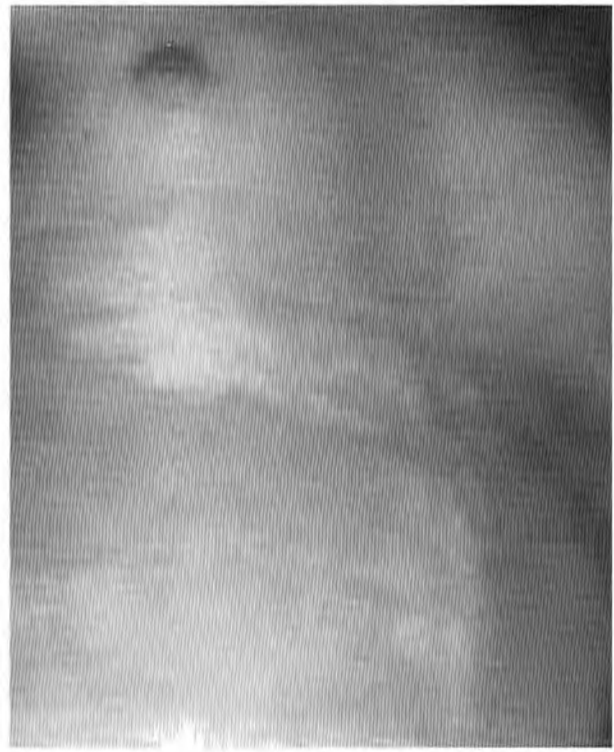
الشكل (١٨) بقع ناصلة في سياق الجذام

سريرياً: وحمة خلوية مصطبغة في وسط دائرة بيضاء قطرها نحو ٥مم ذات حدود واضحة، وتشاهد هذه الآفة على لجذع خاصة.

التشخيص التفريقي: يجب التفريق بين الآفة والوحمة لفتوية لـ Spitz والليفوم الجلدي (الشكل ١٩).

(١٣)- نقص تصبغ غير مرتبط بالميلانين:

● **الوحمة الفقرمية** nevus anemicus: تشير الدراسات إلى أن الأوعية الدموية السطحية موجودة في هذه الوحمة إلا أنها تبدي حساسية زائدة تجاه الكاتيكول أمينات، وهي بقع شاحبة مدورة ولادية تشاهد في الإناث خاصة تتوضع



الشكل (١٩) وحمة الخلايا الملانية الهالية



الشكل (٢٠) الوحمة الفقرمية

على الصدر، العلامة السريرية المميزة هي عدم احمرارها بالفرك (الشكل ٢٠).

● **بقع بير Bier spots**: بقع صغيرة وردية كاشفة تتوضع على الذراعين والساقين، تشاهد في اليفع وتصبح بيضاء حين ضغطها. وتعدّ حادثة فيزيولوجية وعائية.

● **حلقة ورونوف Woronoff's ring**: نقص تصبغ حلقي يحيط بالبقع الصدافية بعد المعالجة نتيجة تقبض وعائي.

(١٤)- متفرقات:

◆ **نقص ملان نقطي غامض idiopathic guttate hypomelanosis**: يشاهد في ذوي البشرة القاتمة، والنساء أكثر إصابة بها من الرجال وذلك بعد سن الـ ٤٠، يتظاهر ببقع بيض صغيرة مدورة من٥ مم إلى ٢سم ضامرة المركز بلون البورسيلين يزداد عددها مع تقدم السن. تتوضع الآفات خاصة على الأماكن المعرضة للشمس (الساعدين والوجه الأمامي للأطراف السفلية) كما تكون الآفات متناظرة وتعف عن الوجه (الشكل ٢١).

◆ **وضح الجلد النقطي المكتسب leukoderma acquisitum guttate**: نقص تصبغ نقطي يصيب الجذع خاصة، يشاهد في أشخاص عولجوا من قبل بأشعة الـ UVA-UVB.

◆ **نقص ملان الجذع البقعي المترقي progressive macular hypomelanosis of the trunk**: يتوضع على الجذع،



الشكل (٢١) نقص ملان نقطي غامق

يصيب الفتيات ما بين الـ ١٨-٢٥ من العمر، ويتظاهر بأعداد كبيرة من بقع كاشفة تتداخل مع بقع من جلد طبيعي وكثيراً ما تلتبس خطأ بالنخالية المبرقشة الناصلة. ينجم هذا المرض عن خلل في حجم الأجسام الميلانية وتوزيعها، يتراجع خلال ٣-٤ سنوات.

◆ **وضَح المتشردين vagabond's leukoderma**: هي بقع ناقصة الصباغ منتشرة مع بقع مفرطة التصبغ نتيجة العوز الغذائي والإصابة بالجرب والقمل وتعاطي الكحول.

٢- نقص تصبغ الأشعار:

● **نقص الملان الخاص بالأشعار hypomelanosis of hair alone:**

يتغير فيه لون الأشعار تغيراً مرضياً؛ إذ يصبح لون الشعر رمادياً نتيجة عوز غذائي (نقص الحديد والتوتياء) وفاقة دموية، أو نتيجة تعاطي بعض الأدوية مثل: -chloroquine hydroxychloroquine.

● **حادثة الشيب canities الفيزيولوجية:**

يعد ظهور الشيب بعد سن معينة حادثة فيزيولوجية شيخوخية يبدأ بالصدغين ثم ينتشر إلى باقي فروة الرأس ثم إلى أشعار البدن كل ذلك نتيجة فقد الخلايا الميلانية فقداً تدريجياً.

● ابيضاض الشعر المفاجئ sudden whitening of hair:

ذكرت حوادث لشيب مفاجئ تشبه حوادث الثعلبة الشاملة المفاجئة.

ثانياً- فرط الملان hypermelanosis:

يتم تمييز **نمطين** من فرط الملان.

فرط ملان بشروي: يحدث نتيجة زيادة عدد الخلايا الميلانية ونتيجة زيادة كمية إنتاجها من الميلانين في البشرة.

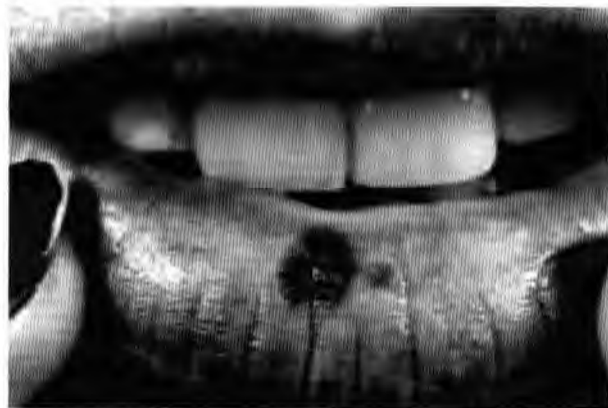
فرط ملان أدمي: يحدث نتيجة وجود الخلايا الميلانية والميلانين في الأدمة وفي البالعات الكبار.

١- فرط التصبغ البشروي:

أ- الشامة البسيطة lentigo simplex: هي شامة معزولة وحيدة تصيب أي منطقة من الجسم بما فيها الأغشية المخاطية الفموية والتناسلية وكذلك الظفر (الشكل ٢٢).

ب- الشامة الشيخية lentigo senilis: تكون غالباً متعددة، تحرض بالـUV ويزداد عددها مع تقدم العمر، تشاهد في الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة. تتوضع خاصة على ظهر اليدين والوجه، لونها بني فاتح أو غامق ويراوح قطرها ما بين سنتمتر واحد إلى عدة سنتيمترات.

ج- النمش ephelides, freckles: بقع بنية صغيرة جداً لا



الشكل (٢٢) شامة بسيطة

يتعدى حجمها الـ ٢مم، تنتشر على المناطق المعرضة لأشعة الشمس (الوجه والرقبة والكتفين والظهر واليدين).

يتزايد عدد النمشات وحدتها في فصل الصيف، وتخف كثيراً في فصل الشتاء (وقد تتلاشى). وأكثر ما يصاب بها أصحاب البشرة الفاتحة (نمط I-II) وأصحاب الشعر الأحمر أو الأشقر.

المرض محدد وراثياً ويتظاهر في أجيال متلاحقة ويظهر في المناطق نفسها. وهو يبدأ بالظهور من سن باكرة، ويتراجع مع تقدم العمر (الشكل ٢٣).

التشخيص التفريقي: يجب التفريق بين النمشات والشامات الصغيرة التي يكون عددها محدوداً، والنمشات الضيائية التي تشاهد في المسنين على ظهر اليدين والجبهة.

نسيجياً: هناك زيادة في إنتاج حبيبات الميلانين فقط، أما عدد الخلايا الميلانية فيكون طبيعياً.

المعالجة: الواقيات الضيائية والمعالجة بالبرودة وبالريتينوئيدات الموضعية وبالليزر.

د- داء الشامات الطفحي eruptive lentiginosis: تظهر



الشكل (٢٣) النمش

عدة مئات من الشامات في سن البلوغ أو المراهقة خلال مدة قصيرة نسبياً أما المآل فحميد. يجب تمييزها عن الشامات.

هـ- داء الشامات الوحيدة الجانب الجزئية partial unilateral lentiginosis: تتجمع فيه عدة شامات على شكل مجموعات تصيب نصف الجسم، تشاهد في اليفع وقد تظهر منذ الولادة. يعدها بعضهم شكلاً قِطْعياً من المرض الليفي العصبي neurofibromatosis segmental.

و- الشكل الموروث لداء الشامات في العرق الأسود inherited pattern lentiginosis in black: شامات غامقة تتوضع على الوجه والشفتين والنهايات تشاهد في السود.

ز- متلازمة ليوبارد أو (متلازمة ماينهان)(Maynahan syndrome) Leopard syndrome: متلازمة أرثية تنتقل بشكل صبغي جسمي ذي نفوذية مختلفة، يتألف من شامات كثيرة منتشرة، يبدي تخطيط القلب الكهربائي فيه اضطرابات النقل مع حصار الحزم الغصينية.

وترافقه اضطرابات عينية وتباعد العينين وتضيق رئوي ونمو متأخر وشذوذات تشكل في الأعضاء التناسلية وصمم (الشكل ٢٤).



الشكل (٢٤) متلازمة ليوبارد

ح- متلازمة بوتز جيكرز Peutz- Jeghers syndrome: تنتقل بشكل صبغي جسمي سائد، تنجم عن طفرة تلقائية في ٢٠٪ من الحالات. تتظاهر **سريرياً** بشكل نمشات صغيرة، يراوح لونها مابين الأزرق إلى الأسود، تتوضع على الشفتين والأغشية المخاطية الفموية. وقد تتوضع على جسر الأنف والراحتين والأخمصين. تظهر منذ الولادة أو في سن الطفولة. أو بعد سن ٣٠ من العمر، تترافق النمشات سليلات polyps متعددة في الأمعاء الدقيقة تؤدي إلى نزوف هضمية متكررة تسبب فاقة دموية وآلاماً بطنية. ليس لها معالجة (الشكل ٢٥).

ط- الكلف chloasma (melasma): فرط تصبغ ضيائي مكتسب يصيب المناطق المعرضة للضياء ولاسيما الوجه حيث تأخذ البقع اللون البني الداكن.

سببه غامض idiopathic، وقد يتظاهر في سياق الحمل ويطلق عليه اسم قناع الحمل، ويتكون بسبب عوامل هرمونية (إستروجينات)، كما يلاحظ عند اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل، أو قد يكون من منشأ دوائي (الكلوربرومازين أو دي فينل هيدانتوئين diphenylhydantoin). أما المزوقات ومواد التجميل فتسبب كلف المزوقات الذي يتظاهر بالتصبغات.

الوبائيات: يشاهد الكلف في النساء في سن الشباب، ويصادف عند الأشخاص ذوي البشرة الداكنة (سكان البحر



الشكل (٢٥) متلازمة بوتز جيكرز



الشكل (٢٦) الكلف

الأبيض المتوسط وإسبانيا والهند وشعوب جنوب أمريكا).

الآلية الامراضية: مجهولة.

العلامات السريرية: يتظاهر الكلف ببقع مفرطة التصبغ يراوح لونها بين البني الفاتح إلى الأسود، وغالباً ما تكون متناظرة وذات حواف مشرشرة تتوضع في منتصف الوجه على الوجنتين والجبهة والأنف والجفن العلوي والذقن والشفة العليا حيث تبدو بمظهر الشارب، ونادراً ما تتوضع البقع على الفك وأحياناً على ظهر الساعد. يظهر الفحص بأشعة Wood البقع الصباغية على نحو واضح وجلي (الشكل ٢٦).

التشريح المرضي: يظهر زيادة إنتاج جسيمات الميلانين وتوزعها.

الإنذار: الكلف سليم ولكنه يسبب للمصاب مشكلة جمالية ونفسية.

التدبير:

- **إزالة السبب** إن وجد (ولاسيما الدواء).
- **الوقاية من الشمس** باستعمال الواقيات الضيائية ذات الفعالية العالية.
- موضعياً يمكن **استعمال الهيدروكينون ٢-٤٪ وكذلك** حمض الغليكوليك - وحمض الكوجيك acid kojic. النتائج ضعيفة.

ي- بقع القهوة بالحليب café au lait macules: هي بقعة وحيدة في ١٠٪ من الحالات، بنية اللون كاشفة ذات حدود واضحة غير منتظمة، يراوح قطرها مابين ٥-١٥مم، قد تظهر بعد الولادة وقد تختفي مع تقدم السن. ويلاحظ أيضاً حدوثها في متلازمة ليوبارد. وان ظهور بقع متعددة وحدها



الشكل (٢٧) بقعة القهوة بحليب

يدل على الإصابة بالمرض الليفي العصبي (الشكل ٢٧).

ك- وحمة بيكر Becker's nevus: تشاهد في الذكور بنسبة ١/٢٠٠، ويغلب أن تظهر في سن البلوغ وحيدة الجانب حجمها مختلف أحياناً، وقد يصبح قطرها أكبر من ٢٠سم، غير منتظمة مصطبغة تأخذ اللون البني الكاشف، وتكون مشعرة بأشعار سود خشنة وغليظة. تصيب الكتف والجذع العلوي فوق الثدي والظهر (الشكلان ٢٨ و٢٩).



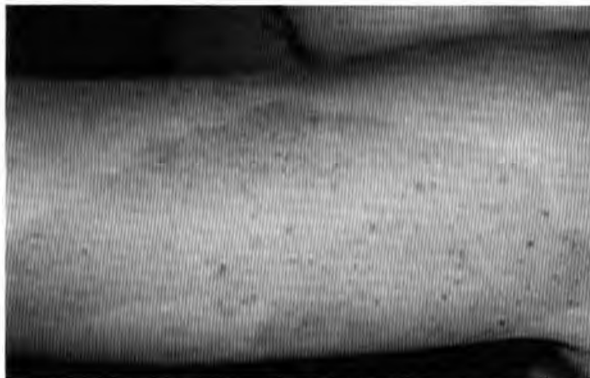
الشكل (٢٨) وحمة بيكر



الشكل (٢٩) وحمة بيكر

ل- الوحمة البقعية nevus spilus: بقعه مصطبغة مرقطة بنقط سود مبعثرة محددة بشكل جيد بحجم٣-٦سم، تصيب أي منطقة من الجسم. وقد تتسع حتى تصل إلى ٦٠سم (الشكل ٣٠).

م- فرط الملان التالي لأمراض التهابية: تترك بعض الأمراض الجلدية بعد شفائها فرط تصبغ في المناطق المصابة، **منها**: التهاب الجلد التماسي والحزاز المسطح والنخالية الوردية والبلاغرة pellagra، وتنجم عن عوز في الـ niacin. تظهر الأعراض على المناطق المكشوفة حيث تشاهد آفات تترك فيما بعد تصبغات اسودادية محددة (الشكل ٣١).



الشكل (٣٠) الوحمة البقعية



الشكل (٣١) فرط الملان

التهاب الجلد الضيائي التماسي photocontact dermatitis: يحدث فرط التصبغ نتيجة تطبيق بعض المواد التي تحوي مادة البسورالين الموجودة في بعض العطور أو النباتات، يبدأ المرض باندفاع فقاعي بعد ٢٤-٤٨ ساعة من التماس والتعرض للشمس، ثم تحدث في مرحلة لاحقة بقع مفرطة التصبغ بعد التعرض لأشعة الشمس بـ ٧-١٠ أيام تدعى هذه الحادثة التهاب الجلد القلادي berloque dermatitis.

فرط ملان وراثي:

ن- داء خلل الصباغ المعمم الوراثي dyschromatosis universalis hereditaria: مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر. تظهر العلامات السريرية في سن مبكرة، يكون التصبغ شبكي المظهر معمماً وتصاب الراحتان والأخمصان والأغشية المخاطية أو تصاب أحياناً ملحقات الجلد (الأظفار والأشعار) (الشكل ٣٢).

س- فرط التصبغ حول الحجاج العائلي familial periorbital hyperpigmentation: يطلق عليه أيضاً اسم الهالات السود حول العينين يكون الجلد في هذه المنطقة قاتم اللون (بنياً أو حتى أسود) وخاصة في النساء السمراوات، وغالباً ما يكون ذا منشأ وراثي يصيب أصحاب البشرة الداكنة ولاسيما سكان البحر البيض المتوسط وإيران والباكستان والهند. المعالجة غير مجدية.

ع- فرط الملان المترقي العائلي familial progressive hypermelanosis: مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر مع نفوذية متغايرة. يظهر منذ الولادة على شكل فرط تصبغ بقعي يزداد تدريجياً بالمواقع والعدد، ومع تقدم السن يظهر فرط التصبغ على الملتحمة ومخاطية الفم. يفرق



الشكل (٣٢) خلل الصباغ المعمم

بين فرط الميلان المترقي العائلي والآفات مفرطة التصبغ الأخرى بوجود بقع غريبة الشكل ذات حدود واضحة من فرط التصبغ.

ف- فرط التصبغ الشبكي reticulate hypermelanosis:

(١)- مرض ديغوس- دوفلينغ Dowling-Degos: مرض وراثي نادر ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر يتميز ببقع مصطبغة بلون بني أسود شبكية الشكل في منطقة الإبطين والمغبنين والرقبة وما بين الأليتين والذراعين، يشاهد في البالغين والكبار. يرافق فرط التصبغ هذا اندفاعات عدية (زؤانات وأكياس) في منطقة عظم القص والإبطين. يجب التفريق بينه وبين الشواك الأسود الذي يشاهد فيه فرط تحلم في المنطقة المصابة.

(٢)- خلل التقرن الولادي dyskeratosis congenita: مرض وراثي نادر له شكل مرتبط بالجنس وشكل آخر ينتقل بالصبغي الجسمي بشكل قاهر، يتميز بفرط تصبغ شبكي وفرط تقرن وضمورات في الراحتين والأخمصين وضمور الأظفار وطلاوات في الأغشية الفموية تتحول فيما بعد إلى سرطانات شائكة الخلايا.

ص- ملان الأطراف acromelanosis:

(١)- ملان الأطراف المنتشر diffuse: فرط تصبغ منتشر على الأصابع ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر، يبدأ منذ الطفولة المبكرة، يشاهد في ذوي البشرة الغامقة.

(٢)- تصبغ النهايات الشبكي لدوهي reticulate acropigmentation of Dohi.

(٣)- تصبغ الأطراف الشبكي لكيتامورا reticulate acropigmentation of Kitamura: مرض وراثي ينتقل بشكل صبغي جسمي قاهر، يتميز ببقع شبكية شبيهة بالنمشات تصيب ظهر اليدين والقدمين والراحتين والأخمصين لا تلبث أن تنتشر في الجسم.

ق- فرط الملان المنتشر hypermelanosis diffuse:

(١)- فرط الملان الأساسي المنتشر: يصيب المناطق المصطبغة على نحو طبيعي من الجسم بزيادة حدة تصبغها، كما يظهر فرط تصبغ في نقاط الضغط والارتكاز (الفقرات والبراجم والركبتين والمرفقين) والخطوط الراحية الأخمصية والندبات.

(٢)- مرض أديسون Addison's disease: يحدث نتيجة قصور كظري، يتظاهر بفرط تصبغ منتشر يزداد وضوحاً في المناطق المعرضة للضياء والمناطق المصطبغة بشكل طبيعي، وكذلك أماكن الضغط والرضوض والندبات والثنايا

والخطوط الراحية. كما تصاب الأغشية المخاطية بفرط تصبغ (الشفتين والفم تكون واضحة). ويرافق كل ذلك علامات سريرية عامة كفقد الوزن والوهن العام والإسهالات والإقياءات وهبوط الضغط. ويحدث التصبغ بزيادة إنتاج الهرمون المنبه للخلايا الميلانية (MSH) بسبب قصور قشر الكظر. يشخص المرض بالفحوص المخبرية.

- **فرط التصبغ المنتشر الشبيه بمرض أديسون** addissonian-like hyperpigmentation: هناك أمراض عديدة تبدي فرط تصبغ شبيه بمرض أديسون، منها: مرض الصباغ الدموي والداء السكري وتشمع الكبد.
- **داء الصباغ الدموي** hemochromatosis: يبدو الجلد باللون البرونزي (نحاسي) أو اللون البني الأسود مع زيادة حدة التصبغ في المناطق المعرضة للضياء. ويحدث فرط التصبغ نتيجة تساقط الميلانين وترسب الهيموزيدرين hemosiderin في الجلد. وترى إصابة الأغشية المخاطية في ٢٠٪ من الحالات.
- **متفرقات:** أمراض عديدة أخرى يمكن أن تسبب فرط تصبغ مكتسب مثل: البورفيريا الجلدية المتأخرة أو الأجلة والقصور الكلوي المزمن وعوز الفيتامين ب١٢.

٢- فرط التصبغ الأدمي dermal hyperpigmentation:

أ- البقعة المنغولية أو داء الخلايا الملانية الجلدي الولادي mongolian spot or congenital dermal melanocytosis: البقعة المنغولية هي بقعة أو عدة بقع زرق كاشفة تتوضع على المنطقة القطنية العجزية أو على الأرداف في الوليد، تراوح مساحتها بين سنتيمتر واحد إلى عدة سنتيمترات (تغطي أحياناً كامل الظهر) تتلاشى تدريجياً مع تقدم السن (الشكل ٣٣).

ب- وحمة أوتا Ota (داء الخلايا الميلانية العيني الجلدي) nevus of Ota (oculodermal melanocytosis):

وحمة أوتا هي شكل من أشكال فرط التصبغ الموضع، يصيب الجلد والأغشية المخاطية التي يعصبها الفرع الأول والثاني للعصب مثلث التوائم. يبدو فرط التصبغ بلون بني أو أزرق وتصاب كل من المناطق: حول الحجاج وفوق الحاجب والصدغ والخد، وصلبة العين من الطرف نفسه وقبة الحنك، كما تصاب الملتحمة في الأطفال أحياناً. تشاهد وحمة أوتا عند الشعوب الآسيوية وفي الهند. تظهر الإصابة منذ الولادة أو في سن مبكرة وأحياناً في مرحلة البلوغ لكنها لا تنتقل



الشكل (٣٣) البقعة المنغولية



الشكل (٣٤) وحمة أوتا




الشكل (٣٥) وحمة أوتا

بالوراثة وتدوم مدى الحياة (الشكلان ٣٤ و٣٥).

المعالجة: للمعالجة بالليزر نتائج جيدة. والتحول إلى ميلانوما خبيثة نادر جداً.

ج- وحمة إيتو nevus of Ito: وهي شبيهة بوحمة أوتا، وقد توجدان معاً، وتتوضع في منطقة توزع العصب فوق الترقوة الخلفي والعصب العضدي الجلدي الوحشي لتشمل الكتف من طرف واحد وقد تمتد إلى الذراع.

د- السلس الصباغي incontinentia pigmenti: يطلق عليه أيضاً اسم مرض سلزبورغر Sulzberger، وهو مرض وراثي سائد يبدأ في الطفولة الباكرة مرتبط بالصبغي X، يصيب الفتيات وتموت الأجنة الذكور عادة. **يمر المرض بعدة مراحل هي:**

- **المرحلة الحويصلية:** تظهر فيها عدة اندفاعات فقاعية حويصلية خلال الأسابيع الأولى بعد الولادة وذلك في أماكن الإصابة.
- **المرحلة الثؤلولية:** تبدأ في الظهور في الأسبوع السادس، تحل محل الاندفاعات الثؤلولية.
- **ومرحلة التصبغ:** تظهر في العام الأول من العمر ببقع مصطبغة على شكل دوامات ونوافير تتبع غالباً خطوط بلاشكو Blaschko، تدوم هذه المرحلة عدة سنوات (الشكل ٣٦).



الشكل (٣٦) مرحلة التصبغ في السلس الصباغي

- **المرحلة الرابعة:** تظهر في بعض المرضى وبعد سن البلوغ ببقع ناقصة الصباغ أو ضمورية ولاسيما على النهايات. ينجم السلس الصباغي عن طفرة في المورثة nemo الموجودة على الصبغي Xq28، وإذا ما أصابت الذكور كانت مميتة.

وهناك شكل خاص من السلس الصباغي الناصل يطلق عليه اسم مرض Ito، تكون الأعراض السريرية فيه مماثلة تماماً للسلس الصباغي، أما اضطراب التصبغ فيكون بشكل سلبي أي تكون البقع ناصلة بيضاً، وهذا الشكل من السلس اللاصباغي يصيب الذكور والإناث.

هـ- الداء النشواني البقعي macular amyloidosis: بقع شبكية مصطبغة حاكة بشدة تصيب النساء قبل سن الـ ٣٠، وتتوضع في أعلى الظهر والأرداف والصدر(الأضلاع) والذراعين وفوق عظم الترقوة، يكون الاندفاع متناظراً ويحدث التصبغ نتيجة الحك غالباً.

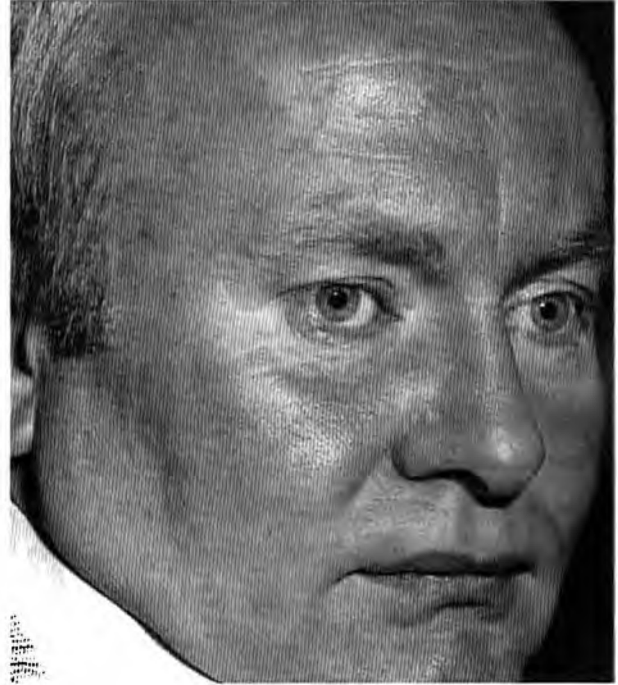
و- الاندفاع الدوائي الثابت fixed drug eruption: يبدو بشكل بقعة أو عدة بقع حمر تظهر خلال ٢٤-٤٨ ساعة بعد تعاطي الدواء المسبب. ويتكرر ظهور هذه البقع حين يتكرر استعمال الدواء من جديد، كما قد تغطي البقع فقاعات أو حويصلات تنسلخ وتنز سائلاً مصلياً ثم تشفى تاركة مكانها فرط تصبغ. والأماكن المختارة للاندفاع الدوائي الثابت هي الأعضاء التناسلية ولاسيما في الذكور والأغشية المخاطية. الأدوية المسببة عديدة أهمها مسكنات الآلام والسلفا والفينيتوئين والفينول فتالئين والسكلينات.

ز- التصبغ الدوائي المنتشر: يؤدي تناول عدد كبير من الأدوية إلى فرط تصبغ أزرق رمادي يصيب المناطق المعرضة للضياء، **من هذه الأدوية:** phenothiazine وminocycline وamiodarone.

وقد يدوم فرط التصبغ هذا من ١٢-٣٣ شهراً بعد إيقاف الدواء (الشكل ٣٧).

ح- الحمامى بخلل التلون الدائمة erythema dyschromicum perstans: تتظاهر ببقع بلون رمادي أزرق وبأحجام مختلفة قد تغطي مساحات كبيرة (الشكل ٣٨).

ط- ملان ريل Riehel's melanosis: يبدأ المرض بحكة وحمامى ثم تصبغ الجبهة ومنطقتي الوجنتين وجانبي العنق وخلف الأذنين وباقي المناطق المعرضة للضياء. تكون



الشكل (٣٧) تصبغ دوائي



الشكل (٣٨) حمامى بخلل التلون

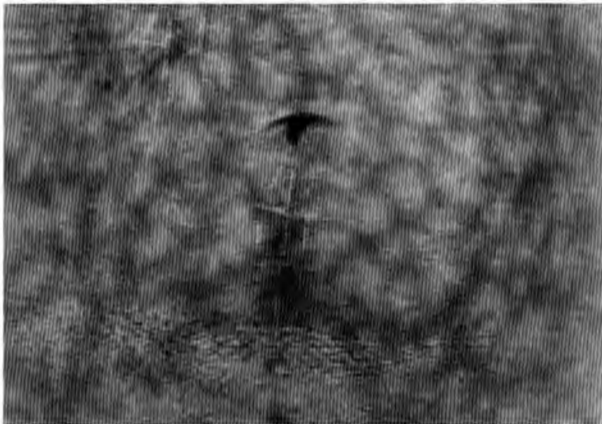
البقع بنية أو قاتمة، تصيب النساء خاصة، وأكثر ما وصف المرض في اليابان وذلك نتيجة استعمال بعض المزوقات والعطورات وسوء التغذية. تتطلب المعالجة إيقاف استعمال المواد المسببة (الشكل ٣٩).

ي- حمامى الاصطلاء erythema Ab igne: فرط تصبغ شبكي رخامي الشكل (مرمري)، يحدث نتيجة التعرض لمصدر حراري متكرر (مدفأة أو سخان كهربائي). يتوضع خاصة تجاه الأطراف السفلية أو أي منطقة من الجسم. ويتراجع هذا التصبغ ببطء (الشكل ٤٠).

ك- بيلة الكابتون alkaptonuria: تصبغ أزرق رمادي يصيب منطقة الإبطين والصلبة ومنطقة الوصل الضلعي



الشكل (٣٩) ملان ريل



الشكل (٤٠) حمامى الاصطلاء



الشكل (٤١) تصبغ الوجه ببيلة الكابتون

الغضروفي والمغبن والوجه على شكل فراشة (الشكل ٤١).

ل- اضطرابات اللون الناجمة عن المعادن metallic discoloration: تنجم عن ترسب الذرات المعدنية في الجلد وتكون من منشأ داخلي تأتي عن طريق الدم (**تسممات دوائية أو صناعية**). أو من منشأ خارجي (**تطبيق موضعي**).

● **التفضيض argyria:** يشاهد اضطراب التصبغ على المناطق المعرضة للضياء، كما تصاب الملتحمة والصلبة ومخاطية الفم والأظفار. أحياناً يكون التصبغ أزرق فضياً بلون (الأردواز). **المواد المسببة:** قطرات العين ومراهم الحروق والمقويات المستعملة عن الطريق العام التي تحوي كلها مركبات الفضة.

● **الزرنيخ arsenic:** قد يؤدي الزرنيخ إلى حدوث تسممات حادة أو مزمنة، ويؤدي التسمم المزمن إلى فرط تصبغ ولاسيما في الثنايا المغبنية وهالات الثدي، كما يؤدي إلى فرط تقرن راحي أخمصي موضع مميز للتسمم بالزرنيخ إضافة إلى إحداثه أحياناً نقص تصبغ مبعثر في المناطق المصطبغة. تتراجع أعراض المرض فيما إذا زال السبب أو قد يدوم مدى الحياة. وقد تظهر سرطانات جلدية من نمط السرطانة حرشفية الخلايا أو ميلانوما خبيثة لا ميلانية في المرضى الذين يعالجون بهذه المادة وذلك من ٢-٢٠ سنة بعد حوادث التسمم. كما ذكرت حالات من سرطانات قاعدية الخلايا ومرض بوفن Bowen في هؤلاء المرضى. يحدث التسمم المزمن بالزرنيخ نتيجة شرب المياه الملوثة به فترات طويلة أو نتيجة تعاطي بعض الأدوية التي يدخل في تركيبها الزرنيخ والتي كانت تستعمل قديماً لمعالجة الربو القصبي والصداف (سائل فاولر Fowler).

● **الرصاص lead:** يؤدي التسمم بالرصاص إلى ما يسمى بسحنة الرصاص حيث يصبح لون الجلد فيها شاحباً بلون الجثة.

● **الذهب gold:** تستعمل أملاح الذهب لمعالجة التهاب المفاصل الرثواني rheumatoid arthritis، والمعالجة المديدة بهذا المركب تضفي على الجلد لوناً أزرق بنفسجياً، ويصاب الوجه وظهر اليدين والأجفان. وتزداد حدة التصبغ بعد التعرض للضياء. ينصح المرضى المعالجون بأملاح الذهب بعدم التعرض لأشعة الليزر من نمط Q-Switch Ruby Laser.

م- اضطراب اللون بمادة الكانتاكزانتين canthaxanthin: توجد هذه المادة في كثير من النباتات والكائنات البحرية ولاسيما الرخويات. والإكثار من تعاطي هذه الأطعمة يعطي لوناً أسمر ذهبياً برتقالياً، كما يصبح كل من البلازما والبراز بلون القرميد، أما الشبكية فتبدي ترسبات ذهبية اللون.

أمراض الجُريبات الزُهميّة، وأمراض الغُدد العَرَقيِة

رشيد الشاعر

تضم هذه الأمراض ثلاث مجموعات رئيسة هي:

- أمراض الجريبات الزهميّة sebaceous follicles.
- أمراض الغدد العرقيّة الناتحة eccrine sweat glands.
- أمراض الغدد العرقيّة المفترزة apocrine sweat glands.

أولاً- أمراض الجريبات الزهميّة:

تشمل أمراض الجريبات الزهميّة **أربعة أقسام هي:** التهاب ما حول الفم perioral dermatitis والعدّ الشائع vulgaris acne والأشكال الخاصّة للعد والعد الوردي (وردية الوجه rosacea).

١- العدُّ الشائع:

يكون مرضى العد الشائع نسبة كبيرة من مراجعي العيادات الجلديّة في أنحاء العالم، وأشدّ ما تكون حدته في فترة المراهقة، وهو مرض محدد لذاته، ولكن يفضّل علاجه لما له من تأثيرات جانبيّة نفسية (اكتئاب وانعزال عن المجتمع)، وجسميّة (ندبات وتصبغات) ذات شأن ولاسيما أنه يحدث في سن يُهتم فيها بالمظهر الخارجي اهتماماً خاصاً.

نشأة الغدد الزهمية وتركيبها: تنشأ الغدد الزهمية في جنين الإنسان خلال الأسبوع الثالث عشر إلى الرابع عشر من الحياة الجنينيّة، حين تتطوّر بشكل برعم من الجريب الشعري الناشئ، وتبقى هذه الغدد بعد تمام تكوينها متصلة بالجريب الشعري عبر قناة تنقل الزهم إلى قناة الجريب التي تنقله إلى سطح الجلد. وتنعدم الغدد الزهمية في الراحتين والأخمصين لخلوها من الأجربة الشعريّة.

وقد توجد غدد زهمية منتبذة ectopic متوضعة على الأغشية المخاطية في الشفتين وباطن الخدين، يكون الغشاء المخاطي عندها ضخماً، وتدعى بقع فوردايس Fordyce حيث تفتح قنوات الغدد الزهميّة على سطح الغشاء المخاطي مباشرة.

لا يتعدى حجم الغدد الزهميّة أجزاء المليمتر، ويوجد أكبرها وأكثرها كثافة في الفروة والوجه (ولاسيما في الأنف حيث الأشعار زغبية). تفرز الغدد الزهميّة الزهم بطريقة الإفراز الكلي حيث يفرغ كامل محتوى الخليّة لذلك تكون الخلايا المحيطيّة في الغدة خالية من الزهم، وبالانتقال باتجاه فوهة الغدة تمتلئ الخلايا بالزهم، أما الخلايا الواقعة في فوهة الغدة فخالية من كل المحتوى وتبدي فقط الغشاء الخلوي.

ولا يصل إلى سطح الجلد سوى الدهون المعتدلة، أما البروتينات والحموض النوويّة وفوسفوليبيدات الغشاء الخلوي فتهضم ويعاد استخدامها في خلايا الغدّة.

تكون الغدد الزهمية نشيطة جداً حين الولادة ويقل نشاطها إلى أن تتوقف تقريباً بعمر السنتين إلى ست سنوات، وتعود بعدها تدريجياً إلى النشاط بعمر السابعة وتكون بكامل فعّاليتها ونشاطها في مرحلة المراهقة، ثم يبدأ إفرازها بالتناقص ابتداء من العقد الثالث (ينقص ثلاثة وعشرون بالمئة في الذكور واثنان وثلاثون بالمئة في الإناث في كل عقد من العمر)، والذكور أكثر إنتاجاً للزهم من الإناث على العموم.

تركيب الزهم: يحتوي الزهم على السكوالين والكولستيرول واسترات الكولستيرول واسترات الشمع والشحوم الثلاثية.

تفكّك أنزيمات الجراثيم بعضاً من الشحوم الثلاثية خلال مرورها في الجريب الشعري، فيَصل الزهم إلى سطح الجلد حاوياً -إضافة إلى ما ذُكر- الحموض الدسمة الحرّة وكميّات قليلة من الشحوم الأحاديّة والثنائيّة.

يفرّق وجود السكوالين واسترات الشمع بين الزهم وبقيّة دهون الجسم، إذ يتحوّل السكوالين الذي تنتجه النسج الداخلية إلى لانوستيرول ومن ثم إلى كولستيرول، لكن هذا التحول لا يحدث في الأجربة الزهميّة على ما يبدو.

العوامل المؤثرة في إنتاج الزهم: لم تعرف الآلية الدقيقة التي تتحكّم في إنتاج الزهم، ولكن هناك عوامل مؤكدة لها شأن في زيادة إنتاج الزهم أو إنقاصه:

أ- الإندروجينات: عُرف منذ زمن طويل ضرورة وجود الأندروجينات لتنتج الغدد الزهميّة كميّات من الزهم، لكن ليس هناك تناسب طردي بين تركيز التستوستيرون والدي هيدرو تستوستيرون من جهة ونسب الزهم المنتج في الجسم من جهة ثانية، ويتبين أن إفراز الزهم يبدأ بالازدياد قبل حدوث البلوغ وقد يكون لمركب كبريتات الدي هدروايبي أندروستيرون شأن في ذلك، ويذكر وجود إنزيمات (أهمها ٥ ألفا ريدكتاز) في الأجربة الزهميّة تستطيع تحويل هذا المركب إلى أندروجينات أقوى فعّالية.

ب- الريتنوئيدات: إن أقوى مركّب دوائي مثبط لإفراز الزهم هو الإيزوتريتنوئين، الذي ينخفض فيه إنتاج الزهم انخفاضاً ملموساً بعد استعماله بأسبوعين فقط، ولا زالت آلية حدوث ذلك مجهولة، إلا أن الإيزوترتنوئين دواء مشوّه للأجنّة وهذا ما حدّ كثيراً من استعماله.

ج- الميلانوكورتين: يشير اصطلاح الميلانوكورتين إلى هرمونين هما الهرمون المحرِّض للخلايا الملانية (MSH) والهرمون المحرِّض لقشر الكظر (ACTH)، ولهما شأن في تنظيم الإفراز الزهمي وما زال فهم آلياتهما مجالاً للدراسات.

وبائيّات العد:

كثيراً ما يعد العد حالة اعتيادية لكثرة شيوعه. وقد ترى أشكال بسيطة من العد حين الولادة وفي الفترة التي تليها لكنه لا يسبب مشكلة صحيّة إلا حين البلوغ. وتبلغ أعلى نسبة إصابة به من سن البلوغ حتى العشرينات، وبعدها تخف النسبة، مع احتمال استمراره حتى سن الأربعينات.

الإمراض والسببيّات في العدّ:

هناك العديد من العوامل التي تؤدي إلى حدوث العد (مع بقاء السبب الأساس لحدوثه مجهولاً أو غير واضح على الأقل)، **وأهمها أربعة هي:** فرط تقرّن الجريب الزهمي والجراثيم البروبيونيّة العُديّة وزيادة إفراز الزهم والالتهاب.

أ- فرط تقرّن الجريب الزهمي: هو التغيّر الأولي الذي يحدث في العد، ويؤدي إلى انسداد فوهة الجريب مشكلاً ما يعرف بالزؤان comedo الذي **يتظاهر بشكلين: نقط سود** قد تحتوي الميلانين الناجم عن حطام الخلايا القرنية وذلك حين تكون فوهة الجريب مفتوحة والمادة القرنيّة معرضة للهواء، **ورؤوس بيض** حين تكون فوهة الجريب ضيقة أو شبه مسدودة.

ب- الجراثيم البروبيونية العدية: هي العنصر الغالب في النبيت الجرثومي للجريب الزهمي علماً بأن أعدادها تكون قليلة جداً في الجلد غير المصاب بالعد وذلك في سن الحادية عشرة إلى الخامسة عشرة، لترتفع بعد ذلك إلى أكثر من مئة ألف جرثومة في السنتيمتر المربع عندما يصاب الجلد بالعد لتعود وتنخفض أعدادها بعد سن العشرين، ذلك أن لهذه الجراثيم شأناً مهماً ليس في الخمج فحسب بل في الالتهاب أيضاً؛ فهي مصدر مهم لإنزيم الليباز الذي يحل الدسم مطلقاً الحموض الدسمة الحرّة التي تؤدي إلى حدوث الالتهاب، كما تطلق هذه الجراثيم إنزيمات أخرى أهمها الهيالورونيداز والبروتياز التي لها شأنها في التهاب النسيج خارج الخلوي.

ج- يمكن استنتاج ارتباط **حدوث العد** بفرط إنتاج الزهم من **ثلاث ملاحظات هي:** ندرة حدوث العد في السن التي يقل فيها الإفراز الزهمي، وأن معدل إفراز الزهم أعلى في المصابين بالعد، وأن العلاجات التي تقلّل الإفراز الزهمي تحسّن العد أيضاً.

تظاهرات العد السريريّة:

أكثر ما يظهر العد على الوجه وعلى نحو أقل على الصدر والظهر والكتفين، وتكون الأعراض متعددة على نحو عام وتتظاهر بزؤانات مفتوحة (سود) (الشكل ١) أو مغلقة (بيض) وحطاطات حمر وبثرات أو عقيدات إضافة إلى ندبات متنوعة الشكل ٢).

التشخيص التفريقي للعدّ:

تشخيص العد الشائع سهل ولكنه قد يلتبس بالتهاب الأجرية الشعرية أو بالعد الوردي أو بالاندفاعات عديّة الشكل أو الذأب الدخني المنتشر.

الموجودات المخبريّة: نادراً ما تُطلب الفحوص المخبرية إلاّ إذا كان هناك شك بوجود فرط نشاط هرموني.

المرضيّات:

الزؤان هو الآفة الأولية في العد الشائع، وهو يتظاهر بشكل كتلة من القرنين والزهم، ولكنها حين تكبر تؤدي إلى



الشكل (١) العد الشائع: تشكل زؤانات سوداء



الشكل (٢) العد الشائع: تشكل حطاطات وبثرات وندبات

توسع جدار الجريب الزهمي، ثم إلى تمزقه تدريجياً وخروج محتوياته إلى الأدمة، وبحسب درجة تطور الآفة ترى أشكال مختلفة للعد منها الزؤاني والبثري أو العقيدي، ويرى في الآفات المزمنة تليف أو سبل قنوية متعددة.

العلاج:

ليس من السهل وضع خطة علاجية محددة لمرضى العد بسبب تعدد المظاهر السريرية والاستجابة الممكنة للدواء الغفل، ولكن العلاج يتوجه إلى السببيات الأربعة الرئيسة.

أ- **العلاج الموضعي:** قد يفيد الغسيل المتكرر من الناحية النفسية حين وجود فرط إفراز زهمي على سطح الجلد ولكن ليس هناك ما يؤكد تأثيره في آليات العد، وقد استعملت عدة علاجات موضعية أهمها:

● **الرتينوئيدات الموضعية** (كالتريتينوين أو التزاروتين) ولها فعل كبير في حل الزؤانات ولكنها مخرشة ولو أن بعض المرضى يتحملها جيداً.

● **البنزيل بيروكسيد:** هو مضاد جرثومي قوي وحال للبشرة المتقرنة، لكنه يسبب جفاف الجلد وتخريشه والتهابه بالتماس أحياناً.

● **الصادات الموضعية:** أكثرها استعمالاً الاريترومیسين والكليندامیسين، وقد لوحظت زيادة مقاومة البروبيونية العدية للصادات الموضعية فأصبحت تستخدم بالمشاركة مع البنزيل بيروكسيد.

● **المستحضرات الحالّة للتقرن:** مثل حمض الصفصاف وحموض الفواكه ومستحضرات أخرى نباتية أو صناعية.

ب- **العلاج المجموعي:** يقسم عدة مجموعات:

● **الصادات ومضادات الجراثيم:** يخفّف التتراسكلين والمينوسيكلين والدوكسيسكلين من الحموض الدسمة الحرة وذلك بتثبيطه الليباز إضافة إلى فعلها المضاد للجراثيم، وجرعة التتراسكلين ٢٥٠-١٠٠٠ملغ/يوم، وجرعة كل من المينوسيكلين والدوكسيسكلين ١٠٠ملغ/يوم، ولا تعطى هذه المركبات للحوامل، ولإعطاء بعض المضادات الحيوية الأخرى مثل الإريترومیسين والكليندامیسين والتريميتوبرين ووتريموكساسول نتائج جيدة.

● **العلاج الهرموني:** يمكن استعمال الإستروجين ومانعات الحمل، كما تستعمل الستيروئيدات أحياناً في حالات العد الالتهابي الشديد، إضافة إلى استعمال مضادات الإندروجين كالسيبروتيرون أسيتات أو السبيرونولاكتون.

● **الايزوتريتنوين Isotretinoin:** أحدث استعماله تغييراً كبيراً في علاج العد الشديد، ويتميز بإحداثه هجوعاً يمتد سنوات، وقد استعمل بكثرة بالرغم من أعراضه الجانبية المزعجة التي منها التهاب الشفتين وجفاف الجلد والأغشية المخاطية والملتحمة وأحياناً الآلام المفصلية والصداع والأعراض الهضمية واضطراب قيَم الشحوم الثلاثية في الدم وتعداد الصفيحات ووظائف الكبد.

يستعمل المستحضر بجرعات تتراوح بين١,٠-٢ملغ/كغ من وزن الجسم يومياً، ويجب إجراء الفحوص المخبرية للمراقبة كل ثلاثة إلى أربعة أسابيع، والحذر حين استعماله للنساء في سن الحمل لتأثيره المشوه في الجنين إضافة إلى منع وصفه للحوامل.

● **الحمية:** ليس هناك أي دليل على فائدة الحمية، وبما أن للحالة النفسية دوراً مهماً في العد لذا ينصح المرضى بالامتناع عن الأغذية التي يشعرون أنها تزيد حالتهم سوءاً.

● **العلاج الفيزيائي:** استعملت الأشعة السينية السطحية في الماضي وتم التخلي عن استعمالها لآثارها الجانبية، وقلّما تستعمل الجراحة القرّية، ولا يوجد أي دليل على فائدة الأشعة فوق البنفسجية، وتجرى تجارب حالياً على بعض أجهزة الليزر التي أدت إلى نتائج متفاوتة.

● **جراحة العد:** كان لها شأن كبير في إزالة الزؤانات والبثرات قبل توافر الأدوية الحديثة، لكنها ما زالت مفيدة في بعض الحالات بالأيدي الخبيرة.

● **حقن الستيروئيدات داخل الآفات:** وتستعمل لتقليل حجم الآفات العقيدية، يستعمل التريامسينولون بتركيز ٢,٥-١٠ملغ/مل.

العقابيل: من أهم العقابيل sequelae التي يخلفها العد الندبات بأنواعها الضمورية والضخامية.

٢- أشكال خاصة للعد:

أ- **في الوليد:** تظهر اندفاعات عديّة الشكل في الولدان تتوضع على الأنف والوجنتين (الشكل ٣) تشفى عفوياً من دون أي علاج.

ب- **التهاب الأجربة بالستيروئيدات:** تصاب الأجربة الشعرية بالالتهاب بعد استخدام الستيروئيدات جهازياً أو موضعياً (الشكل ٤)، وقليلاً ما يحدث في هذا الالتهاب تشكلات زؤانية وكيسات وندبات.

ج- **عد الهالوجينات:** تحدث اندفاعات عدية الشكل بعد استخدام اليود أو البروم.

د- **العد الدوائي:** لوحظت الاندفاعات العدية الشكل بعد تناول أدوية متعددة منها الدي فينيل هدانتوئين والليثيوم والستيروئيدات.



الشكل (٣) عد الوليد



الشكل (٤) عد دوائي ستيروئيدي

هـ- عد العمل (عد الزيوت): يظهر حين التعرض لمواد صناعية كمشتقات القطران والزيوت الكاربوهيدراتية.

و- عد المزوقات: كان استعمال المزوقات (الشكل ٥) يعد السبب الرئيس لحدوث الزؤانات في النساء سابقاً، لكن مع



الشكل (٥) عد المزوقات

تطور الصناعة ووسائل اختبار المستحضرات التجميلية قلّ إحداث تلك المواد للزؤان في الوقت الحالي.

ز- العد الرضي (الميكانيكي): تحدث اندفاعات عدية مكان الرض المتكرر (الثياب أو الأحزمة أو الأجهزة الرياضية).

ح- العُد المُكبّب acne conglobata: شكل خاص من العد الشائع (الشكل ٦)، تكون فيه الآفات شديدة الالتهاب وتكثر النواسير والندبات، يحدث هذا الشكل من العد في الذكور على نحو رئيسي ويكون سيره مديداً، وتنتشر اندفاعاته على الوجه والجذع والفخذين، وهو عصي على المعالجة. وقد تفيد فيه الرتينوئيدات والستيروئيدات الجهازية.

ط- العد الخاطف acne fulminans: يبدو بظهور آفات ملتهبة متعددة مؤلمة على الظهر والصدر ظهوراً مفاجئاً، سرعان ما تتقرّح ثم تشفى مخلفة ندبات. تحدث هذه الحالة في اليفعان، ولا يصاب الوجه فيها، ويرتفع في هذا الشكل من العد تعداد الكريات البيض وترتفع الحرارة وتحدث آلام مفصلية. ويكون العلاج بالستيروئيدات والصادات الجهازية وقد تستعمل الرتينوئيدات كذلك.



الشكل (٦) عد مكبّب على الظهر

٣- العد الوردي:

يسبّب اسم العد الوردي التباساً بالعد الشائع؛ ولذلك يفضل تسميته وردية الوجه.

الوبائيات: وردية الوجه مرض شائع خاصة في العرق الأبيض الأوربي الذي تصل فيهم نسبة الإصابة به إلى ٥٪ من السكان، ويندر حدوثه في ذوي الجلد الغامق.

تكون إصابة النساء ثلاثة أضعاف إصابة الرجال إلا أن المضاعفات في الرجال أكثر (ولاسيما فيمة الأنف).

الإمراض: يعتقد وجود عدة عوامل مؤثرة في حدوث وردية الوجه، لكن السبب الأساسي يبقى غامضاً، فالتوسع الوعائي والتوهج يوحيان بعامل وعائي ويتهم وجود الدويدية الجريبية Demodex folliculorum في الاندفاعات بالإمراض، كما أظهرت بعض الدراسات ازدياد الإصابة بالحلزونية



الشكل (٧) وردية الوجه

البوابية Helicobacter pylori، ولا توجد دراسات تثبت شأن الوراثة.

الموجودات السريرية: تظهر وردية الوجه على الأنف والوجنتين والذقن والجبهة (الشكل ٧) ونادراً ما تمتد إلى منتصف الصدر.

وتتظاهر بحمامى وتوسع شعريات مع نوب من التوهج والبثور والحطاطات.

أشكال العد الوردي: قد تأخذ وردية الوجه أشكالاً أخرى غير الشكل التقليدي، ومن أهم هذه الأشكال:

أ- وذمة الوردية المستمرة: يلاحظ فيها وذمة صلبة غير انطباعية في كلٍ من الأنف والأجفان والمقطب والخدين.

ب- الوردية العينية: قد تبدأ قبل إصابة الجلد بسنوات وتتظاهر بالتهاب الأجفان والملتحمة والتهاب القزحية والجسم الهدبي والتهاب القرنية أيضاً.

ج- الوردية الذأبية: تحدث فيها حبيبومات تتظاهر كحطاطات أو درنات بنية محمرّة وتتصف بسيرها المديد.

د- وردية الستيروئيدات: تحدث حين تعالج وردية الوجه فترة طويلة بالستيروئيدات الموضعية، إذ تستجيب الوردية في البدء للمعالجة لكنها تعاود بعد فترة بجلد رقيق مع زيادة الشعريات الدموية وتوسعها ثم لاتلبث البثور أن تعاود الظهور ترافقها حطاطات ودرنات وزؤانات.

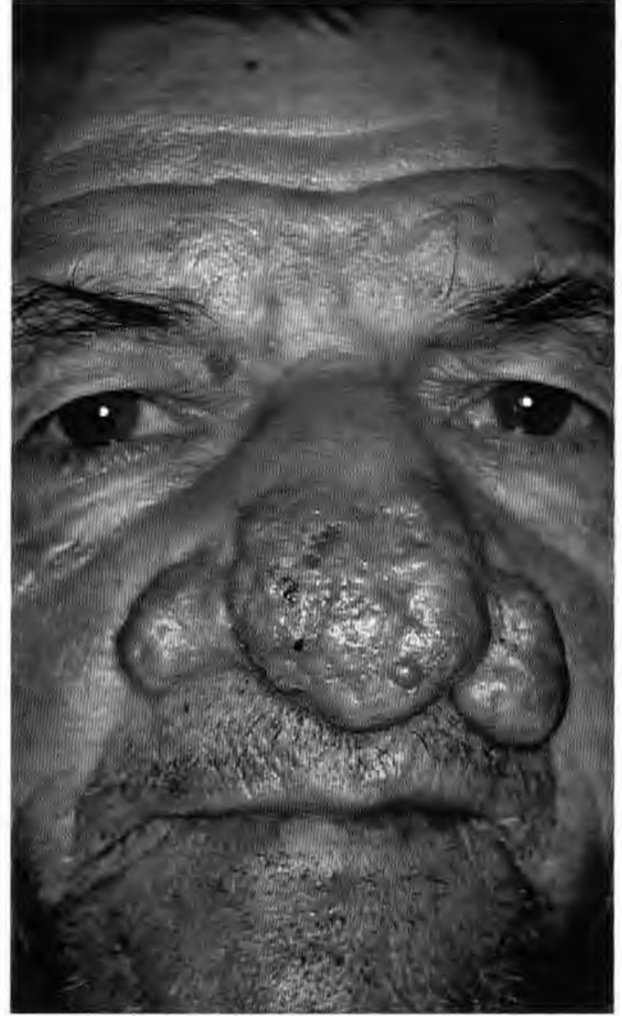
هـ- الوردية المكببة: تكون فيها وردية الوجه مشابهة للعد المكبب مع خراجات وعقيدات نازفة ولويحات.

و- الوردية الخاطفة: وتقع في مرحلة وسطى بين العد المكبب وتقيح الجلد، تحدث فيها عقيدات كبيرة وخراجات ودمامل وبثرات تتشكل على نحو سريع.

ز- فيمة الأنف rhinophyma: (الشكل ٨) ينحصر حدوثها في الذكور تقريباً إذ يكبر حجم الأنف خلال سنوات مرتبطاً بفرط تصنع الجريبات الزهمية وزيادة النسيج الضام إضافة للتليف وتوسع الأوعية والالتهاب العميق. وقد تحدث الضخامة في حالات نادرة في الذقن أو الأجفان أو الجبهة أو الأذنين.

النسجيات: تتفاوت المظاهر النسجية المرضية لوردية الوجه بحسب التظاهرات السريرية من توسع الأوعية الدموية واللمفاوية والارتشاح حول الأوعية والجريبات وزيادة المرنين elastin في الأدمة، وتتوضع الدويدية الجرابية في عنق الجريبات في كل أشكال وردية الوجه.

العلاج: تستعمل الصادات الموضعية ولاسيما الإريتروميسين والكليندامايسن والتتراسكلين، كما يستعمل المترونيدازول موضعياً وقد تفيد بقية الايميدازولات



الشكل (٨) فيمة الأنف

(ولاسيما الكيتوكونازول) موضعياً، ولكن يجب عدم استعمال الستيروئيدات (باستثناء الوردية الخاطفة والوردية المكببة)، وينبغي استعمال واقٍ ضيائي واسع الطيف.

ومن الملاحظ حُسن استجابة وردية الوجه للصادات الجهازية كالتتراسكلين أو الدوكسيسكلين أو المينوسيكلين أو الاريتروميسين أو الأزيثروميسين أو الكلاريثروميسين.

وفي الحالات المعندة يمكن إعطاء الايزوترتينوئين بجرعات أقل مما يعطى في العد الشائع، كما يفيد الميترونيدازول لكنه يحتاج إلى فترة شهر أو شهرين ليسيطر على المرض سيطرة جيدة.

أما في حالات فيمة الأنف فتستطب الجراحة أو التخثير الكهربائي أو التبريد أو السنفرة أو الليزرات المتعددة كالايربيوم والأرغون وثاني أكسيد الكربون.

٤- التهاب ما حول الفم:

هو التهاب جلد مزمن حول الفم يتظاهر بحطاطات



الشكل (٩) التهاب ما حول الفم

وبثرات، وأكثر ما يصاب به النساء الشابات (الشكل ٩).

السببيات: غالباً ما يظهر المرض فجأة بعد استعمال الستيروئيدات الموضعية مدة أسبوع أو أسبوعين، وتتفاقم الحال بعد كل محاولة لإيقاف الدواء.

التظاهرات السريرية: ينتشر هذا المرض حول الشفتين والمنخرين تاركاً حافة سليمة حول الشفتين، ويتظاهر بحطاطات صغيرة وبثرات تتوضع على سطح احمراري من دون توسع شعريات مرافق.

العلاج: يجب إيقاف الستيروئيدات الموضعية، ويستجيب معظم المرضى للصادات الجهازية كالتتراسكلين والمينوسكلين والدوكسيسكلين التي يجب إعطاؤها مدة شهر أو شهرين.

ثانياً- أمراض الغدد العرقية الناتحة:

تنجم اضطرابات الغدد العرقيّة عن أسباب عديدة، منها عصبية (ابتداءً من مراكز التعرّق الدماغية حتى مسير الحبل الشوكي والأعصاب الوديّة)، أو دوائيّة أو لاضطراب في الغدة العرقية أو في قناتها.

أهم أسباب فرط التعرّق hyperhidrosis الذي يصيب مناطق واسعة نسبياً هي:

١- فرط التعرق الذي يحدث في الإصابات العصبية والجهازية: كما في المصابين بتجوف النخاع الرضي، وفرط التعرق المحرَض بهبوط التوتر الانتصابي، وفرط التعرق الذي يرافقه إصابة أعصاب محيطية أو بعد التعرض المديد للبرد، وفرط التعرق الذي يرافقه الإصابات الدماغية وأورام التجويف الصدري وداء هودجكن، وفرط التعرق المرافق

للأمراض الجهازية كالكارسينوئيد والانسمام الدرقي ومتلازمة الإغراق وقصور القلب الاحتقاني وهبوط سكر الدم والسكري ومتلازمة سن الضهي، كما يحدث فرط التعرق في الانسمام الدوائي بالسيكلوبنزابين والفلوكسيتين والزئبق، وبعض الأخماج ولاسيما التدرن وفي التهاب الشغاف.

٢- فرط التعرّق الموضّع: قد يحدث فرط التعرق في مناطق صغيرة نسبياً لا تتعدى مئة سنتيمتر مربع مساحةً وذلك في الوجه أو الأطراف من دون أي سبب معروف، أو قد يحدث أمراض جلدية كالوحمة الزرقاء المطاطية والورم الكبي والوذمة المخاطية المؤلمة أمام الظنبوب.

٣- فرط التعرّق العاطفي: وهو أكثر ما يواجه الأطباء في الممارسة العامة ويقسم إلى:

أ- فرط تعرّق الراحتين والأخمصين: يحدث فرط التعرق بسبب توتر انفعالي وقد يرافقه تسرع القلب. وعندما يبرد الجلد في هذه المناطق التي حدث فيها فرط التعرق يزداد تحريض الودي وبالتالي يزيد التعرق، علماً بأن فرط التعرق هذا ليس له ارتباط مباشر بالحرارة ذلك أن مناطق السيطرة على التعرق تحت المهاد منفصلة عن بقية المراكز المسؤولة عن تنظيم التعرق في مناطق الجسم الأخرى.

يمكن السيطرة على فرط التعرق باستعمال كلوريد الألومنيوم بنسبة ٢٥٪ موضعياً أو استخدام حقن الذيفان البوتوليني، لكن المعالجة بالتشريد الكهربائي باستخدام ماء الصنبور تبقى خياراً جيداً وآمناً.

ب- فرط التعرق الإبطي: يحدث بآلية مماثلة لحدوث فرط تعرق الراحتين والأخمصين غير أن فرط التعرق الإبطي يحرَض بالحرارة إضافة إلى العوامل العاطفية. ومن الملاحظ أن الرائحة الكريهة لا تزداد في فرط التعرق الإبطي ما يعزز الرأي القائل إن الغدد المفترزة هي المسؤولة عن الرائحة، ويمكن التحكم بفرط التعرق الإبطي بوساطة تطبيق كلوريد الألومنيوم بنسبة ٢٥٪ أو حقن الذيفان البوتوليني وهناك تقنيات حديثة لمص الشحوم المؤدي إلى تخريب الغدد العرقية ولها نتائج جيدة.

٤- نقص التعرق hypohidrosis في مناطق واسعة نسبياً: قد يحدث نقص التعرق بسبب انسداد المسام كما في الآفات الحمامية الوسفية والإصابات الفطرية والأحمريات السماكية والتهاب الجلد التأتبي، أو قد يحدث بسبب إصابة الغدة العرقية ذاتها كما في داء جوغرين والذأب الحمامي المجموعي وصلابة الجلد المعممة وفي حالات وراثية أو أولية، وقد يكون نقص التعرق بسبب إصابة عصبية وراثية أو أولية أو اعتلال الأعصاب السكري أو في بعض الأمراض العصبية كما في داء غيلان باريه.

٥- نقص التعرق الموضّع: يحدث نقص التعرق الموضع حين حدوث أذية الغدد العرقية الناجمة عن الرض أو الجراحة أو الندبات أو تنشؤات الجلد أو تشعيعه.

٦- اضطرابات احتباس العرق: وأهمها:

أ- الدخنيات Miliaria: تحدث الدخنيات حين يوقف تدفق العرق عبر قناة الغدة العرقية، وتقسم الدخنيات بحسب المظهر السريري والنسجي إلى أربعة أشكال:

- **الدخنية البلورية M. crystallina:** تتظاهر بحويصلات سطحية رائقة متوضعة تحت الطبقة المتقرنة من البشرة من دون أي ارتكاس التهابي، وتكون سهلة التمزق.
- **الدخنية الحمراء M. rubra:** وتدعى أيضاً (حصف الحر)، تحدث حين يكون انسداد القنوات العرقية ضمن البشرة مما يؤدي إلى تشكل حطاطات التهابية حاكة حول المسام العرقية، أكثر ما تصيب الأطفال الرضع لكنها قد تصيب الكبار حين التعرض المتكرر للجو الحار. وتزول هذه الحطاطات عفوياً إذا نقل المريض إلى جو بارد ولكن نقص التعرق قد يستمر إلى أسبوعين بعد ذلك.
- **الدخنية البثرية M. pustulosa:** تحدث حين تتحول بعض حطاطات الدخنية الحمراء إلى بثور.
- **الدخنية العميقة M. profunda:** تحدث بسبب انسداد القنوات العرقية مما يؤدي إلى ارتشاح العرق للأدمة محدثاً تفاعلاً التهابياً مؤدياً إلى تشكل حطاطات كبيرة حمر فاتحة (كجلد الأوز).

في غالبية الحالات لا يحتاج المريض إلى معالجة خاصة سوى الانتقال إلى جو بارد، ويمكن استعمال بعض الدهونات المجففة أو مضادات الحكة الموضعية أو العامة.

ب- ضربة الحرارة heat stroke: هي حال عامة يضطرب فيها تنظيم حرارة الجسم فترتفع إلى أكثر من أربعين درجة مئوية، يرافقها اضطراب الجملة العصبية المركزية مع توقف التعرق، تحدث هذه الضربة إثر التعرض لبيئة حارة مع تقصير البدن عن إشعاع ما تقتضيه الحال من حرارة، وليس من الواضح ما الذي يحدث قبل الآخر هل هو الاضطراب العصبي أو توقف التعرق.

قد تحدث نزوف نمشية في الدماغ وقشر الكظر والكبد والكليتين بسبب نقص الصفيحات التالي، أما الأعراض البارزة فتتطور خلال دقائق من توقف التعرق وتتجلى بالاضطراب العقلي والإغماء والنوبات التشنجية.

يجب الشك بضربة الحرارة حين وجود ترفع حروري أكثر من أربعين درجة مع عدم وجود تعرق وقصة التعرض للحر الشديد.

ضربة الحر حالة إسعافية نسبة الوفيات فيها نحو ٣٥٪ حتى مع العلاج.

أول ما يجب أن يجري للمعالجة العمل على خفض حرارة الجسم بأي وسيلة (الغمس في الجليد أو الماء والجليد عادة)، وقد يعطى الكلوربرومازين لتخفيف الارتكاس الجلدي للبرودة المفاجئة، وتعطى الستيروئيدات الجهازية للتخفيف من آثار النزوف النمشية الداخلية، ويجب إبقاء المريض ضمن الجليد حتى تصل درجة الحرارة الشرجية إلى ٣٩ درجة مئوية ثم ينقل إلى جو بارد نسبياً.

٧- تلوّن العرق chromhidrosis: يتلون العرق في الغالب بسبب تعرضه للأصباغ أو للمعادن الموجودة على سطح الجلد كتلون العرق بالأزرق المخضر في عمال مناجم النحاس، وقد تفرز الصفراء في العرق في المصابين بالقصور الكبدي مع فرط ارتفاع بيليروبين الدم، فترى بقع صغيرة مدورة بنية اللون أو خضر غامقة على الراحتين والأخمصين.

٨- رائحة العرق الكريهة: تحدث رائحة العرق الكريهة من انحلال الطبقة المتقرنة المتعطنة بالعرق المفرز: لذلك أكثر ماتكون في الأخمصين، وتحدث كذلك من انحلال خلايا الغدد العرقية المفترزة apocrine وتفككها (التي تطرح في الإبط) بفعل الجراثيم الموضعية مفضية إلى رائحة العرق المنفرة. تفيد فيها مجففات العرق والمضادات الجرثومية، كما تحدث رائحة عرق مميزة في العديد من الأمراض الاستقلابية أو بعد تناول بعض الأطعمة والبهارات أو من بعض المواد التي تطبق على سطح الجلد.

٩- إكزيمة خلل التعرق dyshidrotic eczema: إن سبب إدراج هذا المرض في البحث الحالي هو تسميته بإكزيمة خلل التعرق، ولكن الحقيقة هي أن إكزيمة خلل التعرق لا علاقة لها بالغدد العرقية ولا باحتباس العرق، ولها تسميات عديدة: منها الفقعان pompholyx والتهاب جلد الراحتين والأخمصين الحويصلي.

ثالثاً- أمراض الغدد العرقية المفترزة:

تُصنَف الغدد العرقية المفترزة ضمن الغدد المفترزة التي تضم غدة الثدي والغدد الصملاخية وغدد مول في الأجفان، توجد الغدد العرقية المفترزة تحت الإبطين والمنطقة الشرجية التناسلية ولعوة الثدي، كما تتوزع بشكل متناثر في الجذع والوجه والفروة.

وأهم الأمراض التي تصيب هذه الغدد:

١- صنان الغدة المفترزة apocrine bromhidrosis:

يتميز برائحة كريهة قوية غير اعتيادية ناجمة عن الغدد المفترزة.

الوبائيات: تحدث الحالة بعد سن البلوغ حين تنضج الغدد المفترزة، ويشاهد الصنان في السود أكثر من البيض أو الآسيويين، وتزداد الحالة صيفاً وفي الجو الحار مع أن فرط افراز العرق الإبطي يخفف من الحالة بسبب تمديده الإفرازات الغدية بالعرق.

يزيد إهمال العناية الشخصية في شدة الرائحة وكذلك تزيد الشدة النفسية - التي يرتبط إفراز الغدد المفترزة بها أكثر من ارتباطه بالحرارة - في شدة الرائحة أيضاً.

تكون إفرازات الغدد المفترزة من دون رائحة حين خروجها من الغدة ولكن تحرر بعض المواد منها مثل: -حمض ٣ ايبسيلون- ميتيل ٢ هيكيزنويك- يؤدي تفككها بوساطة الجراثيم إلى إطلاق تلك الرائحة.

ووجد أن عدد الغدد المفترزة في المصابين يزيد كثيراً على عددها في الأشخاص العاديين إضافة إلى زيادة نسبة الغدد المفترزة إلى المفرزة فيهم.

السريريات: يتمّ تشخيص هذه الحالة سريرياً في المقام الأول.

العلاج: يمكن التحكم برائحة الإبطين عن طريق تخفيف التعرق الافترازي وتخفيف الجراثيم في المنطقة، بغسل المنطقة المصابة بصابون مضاد جرثومي واستعمال المضادات الجرثومية الموضعية ومزيلات الرائحة والعطور ومضادات التعرق، ومن الإجراءات التي تحد من الرائحة الكريهة إزالة الغدد المفترزة وقد يفيد فيها مص شحوم الإبطين أو امتصاصها (شفطها).

٢- تلوّن تعرق الغدة المفترزة apocrine chromhidrosis:

يشير مصطلح تلون تعرق الغدة المفترزة إلى إنتاج عرق ملون من الغدد العرقية المفترزة ويكون هذا التلون من داخل الغدد.

الوبائيات: يحدث هذا الاضطراب بعد البلوغ وفي السود أكثر من البيض، وليس هناك اختلاف في نسبة الحدوث بالنسبة إلى الجنس أو الموقع الجغرافي أو المناخ.

المرضيات: لا يوجد أي اضطراب جهازي أو غذائي عادة ولا تفيد الحمية في معالجة الاضطراب.

السريريات: تلون العرق المفترز حالة نادرة أكثر ما تشاهد في الإبطين، وتلاحظ من قبل المريض الذي يشتكي من تلون

الثياب بالأصفر وعلى نحو أقل بالأخضر أو الأزرق أو البني المسود، أما في الوجه فيكون اللون أزرق غامقاً أو أسود.

العلاج: لا يوجد علاج مقنع لهذه الحالة وقد يفيد استعمال الكابسيسين موضعياً.

٣- داء فوكس - فورديس:

الوبائيات: تحدث ٩٠٪ من حالات هذا الداء في النساء بين عمر ١٥ و ٣٥ عاماً غالباً، وهو لا يحدث قبل البلوغ ونادراً ما يحدث بعد سن الضهي.

المرضيات: لم يعرف السبب المباشر لحدوث هذا الداء، ولكن يبدو أنه يبدأ بانسداد القطعة القاصية من قناة الغدد المفترزة مما يؤدي إلى احتباس العرق الافترازي الذي قد يؤدي إلى تمزق قناة الغدة ضمن البشرة وينتهي بحدوث تفاعل التهابي وحويصلات بشروية مجهرية.

السريريات: يتظاهر هذا الداء بحطاطات حول الأجربة الزهمية، لحمية اللون تشاهد في منطقة الإبطين خاصة، وقد تشاهد في منطقة العانة والشفرين الكبيرين والعجان واللعوتين وأمام القص والسرة والجزء الإنسي للفخذين.

تتصف الحطاطات بحكتها الشديدة التي تزيد حدة صيفاً وفي حالات الاضطراب العاطفي، وتخف باستعمال مانعات الحمل.

العلاج: من الصعب علاج داء فوكس- فورديس لأنه قد يهدأ بالعلاج ثم يعود ليشتد، استعمل في معالجته الكلنداميسين الموضعي ومرهم الترتينوين وتخريب الحطاطات الكهربائي والستيروئيدات الموضعية و الجهازية ومضادات الحمل.

٤- التهاب الغدد العرقية التقيحي hidradenitis suppurativa:

المرضيات: هو مرض التهابي مزمن مندِب يصيب الجلد في أماكن وجود الغدد المفترزة في الجنسين، تنسد فيه قنوات الغدد المفترزة، وليس من الواضح ما إذا كان للإستروجينات أو الإندروجينات أو السمنة شأن في إثارة هذا المرض، ومع وجود جراثيم في كل الحالات المدروسة لهذا الالتهاب لا يعرف إن كان تأثيرها أولياً أو ثانوياً، ومن الدراسات المثيرة للاهتمام دراسة أظهرت شأن التدخين في إثارة المرض، وقد لوحظ هدوؤه في أثناء الحمل.

السريريات: يحدث المرض في الإبطين (الشكل ١٠) والأليتين والمغبنين وحول الشرج والثديين، والصدر والبطن أحياناً.

يبدو في البدء بخرّاجات صغيرة مؤلمة حمر تكبر تدريجياً وتفتح على السطح ليخرج منها سائل قيحيّ أو مصلي قيحيّ، ويؤدي تكرار الهجمات إلى حدوث تليّفات ونواسير.

وقد يرتفع تعداد الكريات البيض، كما يكون الزرع الجرثومي إيجابياً للمكورات العنقودية المذهبة والعنقوديات سلبية المُخثِّرة (الكواغولاز coagulase) في معظم الحالات، وقد توجد جراثيم أخرى مثل العقديات والزنجارية الزائفة والايشرشية القولونية أو بعض الجراثيم اللاهوائية في بعض الحالات.

النسجيات: تتفاوت النسجيات كثيراً بحسب مرحلة الإصابة، تشاهد انسدادات الأجربة الزهمية مع كيسات وتليف وارتكاس التهابي متفاوت الشدة.

التشخيص التفريقي: يوحي بالتشخيص وجود تورم يشبه الخراج في منطقة توجد فيها الغدد المفترزة، ويجب التفريق بينها وبين الدمامل والتهاب العقد اللمفاوية والكيسات البشروية الملتهبة.

تلتبس الحالة في منطقة الفرج بالتهاب غدة بارتولان، كما تلتبس في الحالات المتقدمة التي ترافقها نواسير وندبات بالتدرن والتولاريميا وداء خمشة القطة، أما في المنطقة المغبنية فقد تلتبس بالحبيبوم اللمفاوي الزهري والحبيبوم المغبني وداء كرون والتهاب القولون القرحي.

العلاج: علاج التهاب الغدد العرقية التقيحي صعب جداً، وتستطب المعالجة الدوائيّة في المراحل الباكرة، ولكن الحل الجراحي يستطب في المراحل المتأخرة.

يفيد حقن التريامسينولون ٥-١٠ملغ/مل ضمن الآفة في المراحل الباكرة، ويمكن إشراكه بالشق والتفجير الجراحي،



الشكل (٩) التهاب الغدد العرقية التقيحي - ناحية الإبط.

ويجب إجراء زرع جرثومي للمادة القيحية. أما الصادات فتختار تبعاً لنتيجة الزرع والتحسس الجرثومي، علماً بأن أكثر الصادات المستعملة هي البنسلينات والكليندامايسن والسيكلوسبورين والسبروفلوكساسين والمينوسيكلين.

قد يفيد الايزوتريتونئين في بعض المرضى بجرعات وسطية ١ملغ/كغ، لكن نسبة الاستجابة أقل من ٥٠٪ ولاسيما في الحالات التي حصل فيها التليف.

يفيد شوط قصير من الستيروئيدات الجهازية في حالات الالتهابات الشديدة، وقد يفيد استخدام الصادات الموضعية أو مضادات الجراثيم أو مجففات العرق.

كما قد تحتاج الحال إلى تخريب النسج المتليفة بالتخثير الكهربائي أو الليزر، ويلجأ في الحالات الشديدة والمزمنة والناكسة إلى استئصال القسم المصاب من الجلد.

أمراض الشعر والأظفار

ندى كحالة

أولاً- آفات الشعر:

١- معلومات أساسية عن خصائص الشعر:

أ- أطوار نمو الشَعر:

يتم نمو الأشعار في الإنسان على نحو دوري، ويعمل كل جريب شعري بوصفه وحدة مستقلة بذاتها، لذا فإن الأشعار في الإنسان لا تتبدل جميعها في زمن واحد كما يحدث في معظم الحيوانات، بل يسير كل جريب شعري في مراحله المتناوبة من نشاط وسكون وانطراح على انفراد (الشكل ١).

(١)- طور النمو أو البناء anagen: تكون فيه خلايا أم الجريب الشعري في حالة نشاط تفتلي (انقسامي)، وتصبح متقرنة مشكلة الأشعار النامية التي لها جذور طويلة مسننة مغطاة بأغمدة جذرية داخلية وخارجية، وتكون هذه الأشعار كاملة الاصطباغ.

(٢)- طور التراجع (الهبوط أو التوقف) catagen: وهي مرحلة انتقالية يتناقص فيها الانقسام التفتلي، ويتباعد الجريب الشعري عن الحليمة الأدمية، ويتحرك للأعلى ليقترب من الغدة الزهمية عند ارتكاز العضلة المقفة للشعر، وتتشكل الأشعار المتعجرة (الذاوية) club hair.

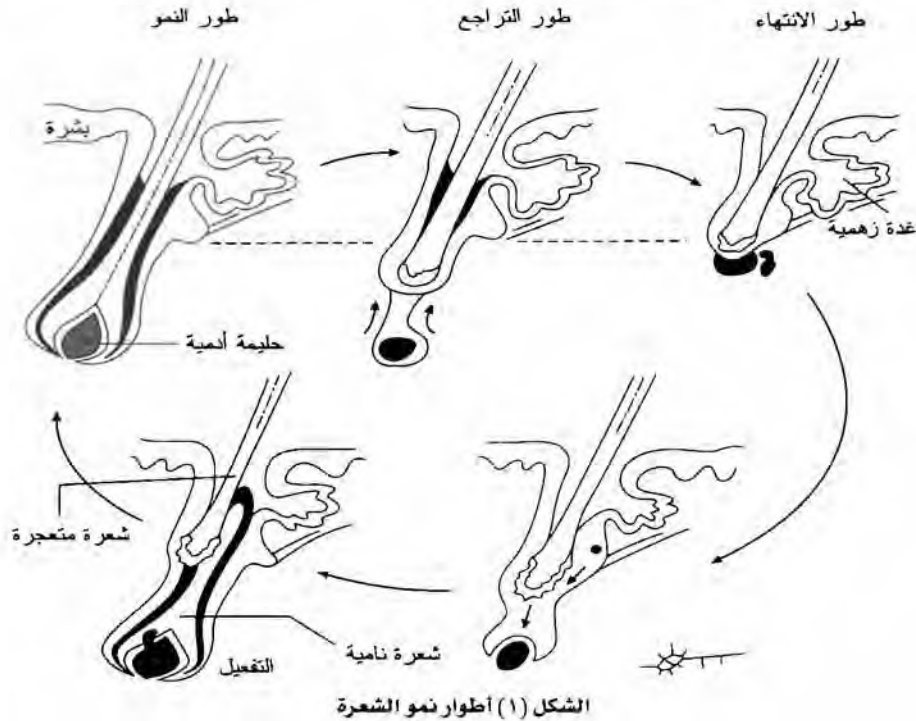
(٣)- طور الانتهاء (الاستراحة) telogen: يتوقف فيه الانقسام التفتلي، وتشاهد الأشعار المتعجرة ذات الجذور القصيرة، وتكون هذه الجذور من دون أغمدة. وتبدو الأشعار قليلة الاصطباغ.

تتوضع الشعرة المتعجرة في مقدمة جريبها المنكمش، وتقتلع عند الاستحمام أو تسريح الشعر، أو تبقى إلى أن يدخل جريب شعري جديد طور النمو (بشكل تلقائي)، فتنمو فيه شعرة جديدة تطيح بسابقتها الذاوية.

تختلف المسيرة الزمنية لدورات الأشعار باختلاف مناطق الأشعار في الجسم، يدوم طور نمو أشعار الفروة فترة تمتد بين ٣-٤ سنوات (وسطياً ١٠٠٠ يوم)، ويدوم طور التراجع أسبوعاً إلى أسبوعين، ويمتد طور الانتهاء ٣-٤ أشهر (وسطياً ١٠٠ يوم).

يبلغ عدد أشعار الفروة وسطياً مئة ألف شعرة، تكون ٨٥-٩٠٪ منها في طور النمو وتتناقص هذه النسبة مع تقدم السن. وباقي الأشعار ١٠-١٥٪ في طور التراجع أو طور الانتهاء.

وقد تُبدل العوامل الفيزيولوجية المختلفة - خارجية كانت أو داخلية - مسيرة دورة الأشعار، كما في الحمل، وفي المرضى الذين يعالجون معالجة كيميائية.



الشكل (١) أطوار نمو الشعرة

ب- أنواع الشعر:

للشعر عدة أنماط تتولد من أنواع مختلفة من الجريبات. وقد يتبدل نمط الشعر المتولد من الجريب مع العمر، أو بتأثير الهرمونات.

يغطي **الزغب** lanugo جسم الجنين في الرحم، وهو أشعار عديمة اللب، رفيعة، ناعمة، مصطبغة. يتساقط في الشهر الثامن إلى التاسع من الحمل، وتحل محله الأوبار أو الأشعار الانتهائية. وقد يستمر الزغب مدى الحياة في حالات وراثية نادرة (متلازمة فرط الأشعار الزغبية).

تصنف أشعار ما بعد الولادة في نمطين: الأوبار vellus وهي رقيقة، ناعمة، عديمة اللب، مصطبغة أحياناً، ونادراً ما يتجاوز طولها ٢سم. والأشعار الانتهائية terminal وهي أطول وأخشن من الأوبار، ذات لب، ومصطبغة غالباً. وهناك أنواع متدرجة بين النوعين السابقين.

تتوزع الأشعار على جميع السطوح الجلدية ما عدا الراحتين والأخمصين والحشفة والقلفة. وينحصر وجود الأشعار الانتهائية قبل البلوغ على الفروة والحواجب والأهداب، أما الأوبار فتتحول بعد البلوغ بتأثير الأندروجين إلى أشعار انتهائية جنسية ثانوية.

٢- اضطراب نمو الشعر وأمراضه:

أ- الشَعرانيَة (الزَبَب) hirsutism:

هي فرط نمو الأشعار الثخينة والقاتمة في أماكن تكون فيها الأشعار قليلة جداً أو معدومة في النساء، مثل الوجه والصدر واللعوة، وتتحرض هذه الأشعار بالأندروجين (الشكل ٢).

وتدل كلمة **فرط الأشعار** hypertrichosis على زيادة الأشعار الانتهائية أو الزغب في مناطق لا تعتمد على الأندروجين.

يصعب تقييم الشعرانية؛ لأن نمو الشعر يختلف من امرأة إلى أخرى ومن عرق إلى آخر، فما يعد شعرانية في مجتمع ما قد يعد طبيعياً في مجتمع آخر. وعلى نحو عام فإن أشعار النساء في بلاد حول البحر المتوسط وشبه القارة الهندية أكثر من أشعار النساء في شرقي آسيا وشمالي أوربا، وأشعار الأشخاص ذوي الشعر الداكن والبشرة الداكنة من كلا الجنسين أكثر من أشعار الشقر أو ذوي البشرة الفاتحة.

الشعرانية سليمة في أغلب الحالات ولا شأن لها إلاّ من الناحية الجمالية. أما إذا رافقتها علامات الذكورة ولاسيما إذا ظهرت علاماتها بعد البلوغ فقد تكون تظاهرة لاضطراب مهم مثل تنشؤ مبيضي أو كظري، وهي حالات قليلة.

الفيزيولوجيا المرضية: تحدث الشعرانية بسبب ارتفاع مستوى الأندروجين، أو زيادة حساسية الجريبات الشعرية لمستوى طبيعي من الأندروجين. ولكي يؤثر التستسترون الجوال في الدم في الجريب الشعري يجب أن يتحول أولاً إلى مستقلبه الأشد تأثيراً في الجريب وهو الدي هيدرو تستسترون، ويساعد إنزيم ٥ ألفا ريدوكتاز الموجود في الجريب الشعري على هذا التحول. يعمل الأندروجين على زيادة حجم الجريب الشعري وقطر الشعرة، وزيادة مدة طور النمو إضافة إلى تبدل نوع الشعر وحجمه إذ يصبح الشعر والجلد زهميين، كما يتأثر توزع الشعر في النساء، فتنمو الأشعار في المناطق الحساسة للأندروجين، وتتساقط من الفروة.

وإن ظهور الأشعار في الوجه بعد الإياس قد يكون سببه غياب ما يعاكس الأندروجين.

الأسباب متعددة، منها:

(١)- أسباب مبيضية: وأهم سبب لزيادة الأندروجين والشعرانية وأكثرها شيوعاً هو المبيض متعدد الكيسات PCOS. ومن أعراضه عدم انتظام الحيض وعسر الطمث وعدم تحمل الغلوكوز مع فرط أنسولين الدم أحياناً (وإن زيادة الأنسولين تؤدي إلى زيادة إفراز الأندروجين) والبدانة. وقد ترافق الشعرانية أعراض جلدية أخرى منها العد المعند، والشواك الأسود، والحاصة المتوضعة في قمة الفروة.

(٢)- الشعرانية العائلية: لا يرافقها ازدياد الأندروجين، وتعد طبيعية في بعض الشعوب مثل بلاد حوض البحر الأبيض المتوسط أو الشرق الأوسط.

(٣)- أسباب دوائية: هنالك أدوية كثيرة تسبب الشعرانية نتيجة تأثيرها الأندروجيني المتأصل، منها: سلفات دي هيدرو ايبي اندروستيرون والتستسترون والدانازول والستيروئيدات الابتنائية anabolic، ومانعات الحمل الحديثة، وهي أقل إحداثاً للشعرانية من مانعات الحمل القديمة. وهناك أدوية



الشكل (٢) الشعرانية

قد تسبب فرط أشعار على نحو مستقل عن الأندروجين **منها:** الفينيتوئين والمينوكسيديل والديازوكسيد والسيكلوسبورين والستربتومايسين والبسورالين والكورتيكوستيروئيد والهكزا كلورو بنزين والديلانتين والتاكروليموس الموضعي وغيرها، ولا تعرف آلية تأثير هذه الأدوية.

(٤)- أسباب كظرية: أهمها فرط التنسج الكظري الولادي (CAH)، الذي قد يظهر منذ الطفولة بالشعرانية والأعضاء التناسلية الملتبسة وعوارض فقد الملح ونقص النمو، وأحياناً المظاهر الذكورية، وقد يتأخر بدء المرض حتى البلوغ. وهناك داء كو شينغ الذي قد يسبب نموالأشعار الزغبية (اللا معتمدة على الأندروجين).

(٥)- أسباب أخرى: وهي أقل شيوعاً ولكنها خطيرة، منها القهم العصبي وضخامة النهايات وقصور الدرق وفرط برولاكتين الدم والبرفيريا.

(٦)- هنالك حالات من الشعرانية مجهولة السبب idiopathic لا توجد في المصابات بها حالات عائلية ولا اضطرابات هرمونية وهي حالات قليلة.

العلاج: يعتمد اختيار العلاج في الشعرانية على السبب. ففي الحالات غير المتعلقة بالأندروجين يكتفى بالعلاج الفيزيائي لإزالة الشعر، أما في الحالات المتعلقة بالأندروجين فيشارك العلاج الفيزيائي مع الجهازي، ويجب أن يستمر العلاج الهرموني على نحو دائم؛ لأن إيقاف العلاج يؤدي إلى عودة الشعرانية.

(١)- العلاج الموضعي:

- إن أبسط الطرق وأسهلها وأوفرها هي **قصر** bleaching لون (**تشقير**) الشعر، فيصبح المنظر مقبولاً جمالياً.
- **إزالة الشعر سطحياً دون جذوره (الجموش) depilation:** يزال الشعر هنا من سطح الجلد إما بالحلاقة وإما بالمواد الكيميائية، لكن الشعر يعود للنمو بعد ذلك، علماً أن حلاقة الشعر لا تؤدي إلى زيادة نموه خلافاً للمعتقد السائد، لكن الأشعار النامية بعد الحلاقة قد تبدو أكثر خشونة، وقد تسبب المواد الكيميائية تخرش الجلد.
- **النتف المؤقت temporary epilation:** تزال الشعرة هنا مع جذرها، ويتم النتف بالملقط أو الشمع أو السكر أو الخيط، أو أجهزة النتف الخاصة. وقد تؤدي هذه الطرق إلى التخريش والتهاب الأجربة وفرط التصبغ والندبات.
- **النتف الدائم:** يتم تخريب الشعر بطرائق مختلفة وهي: **الكهرلة** أو التحلل الحراري، ويمكن تطبيقه على جميع ألوان الشعر والجلد. ويعالج **الليزر** مساحات واسعة وهو أسرع وأقل إيلاماً من الكهرلة؛ ويفيد خاصة لدى المرضى ذوي الشعر الغامق والجلد الفاتح، إذ إن هدف الليزر هو الميلانين. ويستعمل **الضوء النبضي الشديد** intense pulsed light وتستخدم فيه منابع ضوء واسعة الطيف وذات أطوال موجات متعددة. ويتطلب النتف جلسات علاجية متعددة. **تخريب الأشعار،** ويستعمل فيه موضعياً هيدروكلورايد ايفلورنيتين: eflornithine hydrochloride وهو علاج حديث، يستعمل بشكل رهيم cream (كريم) بتركيز ١٣,٩٪ يطبق موضعياً مرتين يومياً مدة ٤-٨ أسابيع، وهو يثبط نمو الشعر ولا ينزعه. ويمكن إشراكه والليزر.

(٢)- العلاج الجهازي: ويشمل:

- **الميتفورمين metformin (Glucophage):** يعمل على إنقاص مستوى الأنسولين الذي يؤدي إلى نقص مستوى التستسترون المبيضي. يفيد هذا العلاج في النساء المصابات بالمبيض متعدد الكيسات.
- **مانعات الحمل وسبيرونولاكتون،** ينقص الإستروجين الموجود في مانعات الحمل من تصنيع الأندروجين كما ينقص من مستوى الأندروجين الحر،أما السبيرونولاكتون فهو ضادة للأندروجين ينقص من تصنيع الأندروجين، لارتباطه بمستقبلات (الأندروجين) كما ينقص من فاعلية ٥ ألفا ريدوكتاز.
- **سيبروتيرون** وهو حاصر لمستقبلات الأندروجين، يعطى مع الإستروجين لتنظيم الحيض ومنع الحمل.
- **فيناستيريد** وهو يثبط إنزيم ٥ ألفا ريدوكتاز.
- **الستيرولئيدات القشرية** تعطى خاصة حين وجود فرط التنسج الكظري، وهي تعمل على نقص إفراز الأندروجين من الكظر.

(٣)- الحمية الغذائية: يؤدي إنقاص الوزن - في النساء البدينات والمصابات بالشعرانية وعدم انتظام الحيض- إلى انتظام الحيض ونقص الشعرانية.

(٤)- العلاج الجراحي: باستئصال الأورام المبيضية أو الكظرية حين وجودها.

ب- الحاصة الأندروجينية androgenetic alopecia:

التظاهرات السريرية: الحاصة الأندروجينية مرض شائع يصيب الذكور والإناث، لكن إصابة الذكور أكثر.

تبدأ الحاصة في الذكور غالباً في أواخر العشرين وأوائل الثلاثين من العمر بتساقط أشعار تدريجي في المنطقتين الصدغيتين، مما يؤدي إلى تراجع الخط الأمامي لمنبت الأشعار من كلا جانبيه، مؤدياً إلى زيادة عرض الجبهة.

وتترقى الآفة تدريجياً إلى المنطقة الجبهية وقمة الرأس (الشكل ٣)، وفي النهاية قد تصبح كامل فروة الرأس خالية من الأشعار، وتستثنى عادةً المنطقة الجدارية والقفوية. أما في النساء فيكون تراجع الأشعار الصدغي أقل منه في الرجال، وتحتفظ النساء على نحوٍ عام بخط الأشعار الجبهي. ويكون فقد الأشعار منتشراً في كل الفروة (الشكل ٤)؛ مما يؤدي إلى خفة أشعار مترقية، أكثر منه صلعاً واضحاً.



الشكل (٣) الحاصة الأندروجينية عند الذكر



الشكل (٤) الحاصة الأندروجينية عند الأنثى

يتم الانتقال تدريجياً من الأشعار الانتهائية العريضة والثخينة والمصطبغة إلى الأشعار الأرق والأقصر، ومن ثم إلى الأشعار الوبرية القصيرة والدقيقة واللا مصطبغة. تقصر مرحلة النمو مع بقاء مرحلة الانتهاء ثابتة، مما يؤدي إلى زيادة الأشعار في طور الانتهاء. ويلاحظ المريض تزايد سقوط الأشعار.

الأسباب: الحاصة وراثية متعلقة بالصبغي X، تنتقل كصفة سائدة. ووجود الأندروجين ضروري لتطورها، لذا فإنها لا تصيب المخصيين قبل البلوغ، كما أنها تتوقف عن التطور إذا خصي المريض البالغ (يُقصر الديهيدرسترون والتستسترون من مدة طور نمو أشعار الفروة) وللسن شأنها في هذا المرض.

العلاج:

(١)- **المينوكسيديل minoxidil**: آلية تأثيره غير معروفة تماماً، ويعتقد أنه يحث دخول الشعرة في طور النمو ويطيل مدة هذا الطور، وقد يزيد من تدفق الدم إلى الجريب الشعري، وقد لوحظ تحول ٣٠٪ من الأوبار إلى أشعار انتهائية حين تطبيقه موضعياً.

تستجيب منطقة القمة أكثر من منطقة الجبهة، كما تستجيب الحالات الباكرة والمحدودة على نحو أفضل، ولا يبدو التحسن واضحاً قبل ٤ أشهر على الأقل من تطبيقه، كما يجب الاستمرار بالمعالجة على نحو دائم لأن إيقافه يؤدي إلى فقدان الأشعار النامية حديثاً.

يطبق ١مل من المينوكسيديل على المنطقة المصابة مرتين يومياً، ويفضل لدى النساء تطبيقه بتركيز ٢٪. وقد يسبب المينوكسيديل تخريش الجلد، كما قد يحدث فرط أشعار في مناطق بعيدة. ويجب الحذر حين استعماله في مرضى يتناولون خافضات الضغط لأنه نفسه خافض للضغط.

(٢)- **الفيناستيريد finasteride**: هو مثبط لـ ٥ ألفاريدوكتاز نمط ٢، وليس بمضاد للأندروجين، إنما يثبط تحول التستسترون إلى دي هيدروتستسترون: مما يؤدي إلى انخفاض مستوى الأخير في المصل. ومن غير المعروف تماماً آلية تأثيره في نمو الشعر. ويعطى للذكور فقط لأنه يسبب إبهام (غموض) الأعضاء التناسلية في الجنين الذكر في مرحلة التشكل. كما أظهر إعطاؤه للنساء بعد سن الإياس عدم فائدته في علاج الحاصة الأندروجينية.

يفيد الفيناستيريد في إيقاف الحاصة الأندروجينية عن الانتشار، كما يؤدي في بعض المرضى إلى عودة نمو الأشعار. يعطى الدواء باستمرار لأن إيقافه يؤدي إلى عودة الحاصة.

(٣)- **دوتاستيريد dutasteride**: يثبط النمط ١او٢ من

إيزوانزيم ٥ ألفا ريدوكتاز. وهو أقوى من الفيناستيريد.

(٤)- مضادات مستقبلات الإندروجين androgen receptor antagonists: منها السبيرونولاكتون spironolactone، وأسيتات السيبروتيرون acetate cyproterone، الفلوتاميد flutamide. تستعمل هذه المركبات في النساء، وتؤدي إلى توقف تساقط الشعر بنسبة ٩٠٪ وعودة نمو الشعر بنسبة ٤٠٪، وذلك بعد سنة إلى سنتين من العلاج. ويجب الحذر في النساء اللواتي بعمر الإنجاب من خطر تأنيث الجنس الذكر. كما أنها لا تعطى للذكور لأنها تؤدي إلى إخصاء كيميائي.

(٥)- العلاج الجراحي: تطور العلاج الجراحي في العقود الأربعة الأخيرة، وأصبحت النتائج التجميلية مرضية، لكن المشكلة هي في توفير الكمية الكافية من الجريبات الشعرية لتوزيعها مكان الصلعة.

تعطي الطعوم الدقيقة micrografting والصغيرة minigrafting مظهراً طبيعياً أكثر من الطريقة القديمة في اغتراس السدادات transplanting plugs.

(٦)- قد يلجأ إلى التمويه أو الشعر المستعار، بانتظار نمو الشعر بعد الشروع بتطبيق العلاج المناسب.

ج- فَوْحَة طور النمو anagen effluvium:

تحدث نفحة (تساقط الأشعار) طور النمو بعد كل أذى يصيب الجريب الشعري، ويؤدي إلى إضعاف فعاليته الاستقلابية أو قدرته على الانقسام الفتيلي. ومن أكثر المواد المسببة لهذا التساقط شيوعاً المعالجات الكيميائية المضادة للتسرطن مثل مضادات الاستقلاب والعوامل المؤلكلة ومثبطات الانقسام الفتيلي.

يؤدي تثبيط أم الشعرة أو توقف الانقسام الفتيلي إلى نحول سقيبات الأشعار الفجائي، ويحدث ذلك حين يكون تأثير الدواء في حده الأعظمي، وحين يصل هذا الجزء النحيل من الأشعار إلى السطح، فإن جميع سقيبات الأشعار تتساقط بوقت واحد. وهناك عدد من الأشعار التي تتساقط في مستوى البصلة، حين يصيبها التخرب.

الأسباب: أهم أسباب نفحة طور النمو معالجات الأورام الكيميائية وهي أكثر شيوعاً حين مشاركة أكثر من علاج كيميائي.

يبدأ تساقط الأشعار بعد ٧-١٤ يوماً من إعطاء أول جرعة من العلاج، وقد يكون التساقط جلياً بعد شهر إلى شهرين، ويشمل قسماً كبيراً من الفروة (لأن ٨٥-٩٥٪ من الجريبات الشعرية هي في طور النمو في أي وقت). إن تطبيق حلقة ضاغطة على فروة الرأس مع التبريد الموضعي في أثناء تناول العلاج الكيميائي قد يؤخر توقف طور النمو، لكن هذه الطريقة تؤدي إلى تناقص تدفق الدم إلى الفروة، أي من وصول الدواء إليها، لذا لا تستعمل حين معالجة الأورام التي قد تسبب نقائل إلى الفروة مثل الابيضاض واللمفوما. هذا وقد تشترك نفحة طور النمو ونفحة طور الانتهاء.

وفضلاً عن أدوية الأورام الكيميائية هناك أدوية أخرى قد تؤدي إلى نفحة طور النمو منها البزموت والليفودوبا والكولشيسين والسيكلوسبورين، كما أن هناك مواد كيميائية مختلفة تؤدي إلى تساقط الأشعار في طور النمو منها: التاليوم وحمض البوريك والزئبق، ومن الأسباب الأخرى ضغط فروة الرأس أو رضحها وبعض الأمراض الغدية.

المآل (الإنذار): يعود الشعر للنمو بعد ٣-٦ أشهر من العلاج، و قد يعود للنمو مع الاستمرار بالعلاج. ويختلف لون الشعر الذي ينمو حديثاً عن لونه الأصلي.

العلاج: هدف العلاج تقصير فترة تساقط الشعر. يُستعمل المينوكسيديل، وهو يوسع الأوعية المحيطية مما يزيد تدفق الدم إلى الجريب الشعري، وربما زاد نشاطه الاستقلابي ودورة نموه.

د- فَوْحَة طور الانتهاء telogen effluvium:

تتصف فوحة (تساقط الأشعار) طور الانتهاء بفقد الأشعار الطبيعية المتعجرة (النبوتية) المبكر والغزير من جريبات فروة الرأس، مع بقاء هذه الجريبات سليمة ليس فيها التهاب.

ينجم هذا التساقط الغزير عن رضوح الأشعار الطبيعية بوساطة بعض المنبهات التي تؤدي إلى تسريع مدة طور النمو وتقصيره، ودخول الأشعار في طور التراجع والانتهاء بعد فترة قصيرة. ولا تتساقط الأشعار في طور الانتهاء حتى بزوغ الأشعار الجديدة، والمدة الفاصلة بين بدء حدوث المرض (دخول الأشعار في طور الانتهاء) وظهور تساقط الأشعار يتعلق بزمن مرحلة الانتهاء التي تراوح بين ١-٦ أشهر (وسطياً ٣ أشهر)، وهذا ما يعرف بالدور الكامن.

يصيب المرض الجنسين، والنساء معرضات للإصابة أكثر من الرجال؛ لأن التبدلات الهرمونية التي تحدث بعد الولادة تعد سبباً شائعاً لتساقط الشعر في طور الانتهاء، إضافة إلى أن النساء أكثر انزعاجاً من الإصابة وهن لذلك أكثر بحثاً عن العلاج.

الأسباب:

(١)- الأمراض الحادة مثل الأمراض الحمية (ترفع حروري) والخمج الشديد والجراحة الكبرى والرضح الشديد.

(٢)- **الأمراض المزمنة** مثل الخباثات ولاسيما اللمفاوية، والأمراض المزمنة الموهنة مثل الذأب الحمامي الجهازي وأمراض الكلية والكبد.

(٣)- **التبدلات الهرمونية** مثل الحمل والولادة وقصور الدرق وفرط الدرق وإيقاف الأدوية الحاوية على الإستروجين.

(٤)- **تبدلات النظام الغذائي** مثل الحمية القاسية والقهم والغذاء قليل البروتين أو الحموض الدسمة الأساسية، وعوز الحديد أو الزنك أو البيوتين.

(٥)- **تناول بعض الأدوية** وأكثرها شيوعاً حاصرات بيتا ومضادات التخثر والريتينوئيد (بما فيها كميات عالية من ڤيتامين A)، والبروبيل تيو اوراسيل (يسبب قصور الدرق)، والكارابامازيبين والتمنيع.

(٦)- **التهاب** جلد التماس في **الفروة.**

(٧)- **أسباب نفسية** ويستمر تساقط الشعر هنا مدة طويلة.

(٨)- **الشدّ** وينجم بشكل خاص عن ضفر الأشعار أو لفها بشدة على عاقصات (لفافات) الأشعار أو على أشياء أخرى.

(٩)- يحدث تساقط الأشعار في طور الانتهاء في الرضع منذ الولادة أو في أثناء الأشهر الأربعة الأولى من عمر الرضيع، وتعود ثانية للنمو في الشهر السادس من العمر.

التشخيص: يقدر عدد الأشعار الكلي في الفروة بنحو ١٠٠٠٠٠ شعرة ويعتقد أنه يتساقط منها يومياً بين ٤٠ و١٠٠ شعرة. ويقدر عدد الأشعار التي تتساقط يومياً في نفحة طور الانتهاء بين ١٢٠ إلى أكثر من ٤٠٠ شعرة. و تقدر نسبة الأشعار الموجودة في طور الانتهاء في الأشخاص الأصحاء بنسبة ٥-١٥٪، ويبنى تشخيص نفحة طور الانتهاء على زيادة عدد الأشعار في طور الانتهاء على ٢٥٪. علماً أن نسبة التساقط لا تزيد على ٥٠٪ من الأشعار.

يمكن تقسيم نفحة طور الانتهاء إلى: حالات حادة تدوم أقل من ستة أشهر، وغالباً ما يكون البدء فيها مفاجئاً، ويمكن بالاستجواب الدقيق تحديد عامل مسبب للمرض حدث قبل ١-٦ أشهر. أما الحالات المزمنة فتدوم أكثر من ستة أشهر، ويحدث البدء فيها خلسة، ومن الصعب تحديد العامل المسبب.

العلاج: يحدث الشفاء غالباً تلقائياً خلال أشهر؛ لذا فإن أهم شيء في العلاج هو طمأنة المريض وإفهامه أن زمن التساقط مهما طال لن يؤدي إلى الصلع.

كما ينصح المريض أن يصفف شعره بطريقة تخفي مناطق الشعر الخفيفة.

من الضروري معالجة السبب إذا أمكن تحديده مثل عوز الحديد والحمية الغذائية السيئة، وقصور الدرق والأدوية المسببة. وقد يكون للمينوكسيديل بعض الفائدة ويطبق للكبار فقط.

هـ- الحاصة البُقَعية alopecia areata:

تسمى الحاصة البقعية (باللغة الفرنسية **ثعلبة pelade**)، وهي شكل ناكس وغير ندبي من أشكال تساقط الشعر، يصيب منطقة مشعرة، يتوقف فيها طور النمو فجأة وعلى نحو باكر، ويدخل طور الانتهاء، ثم تتساقط الأشعار.

التظاهرات السريرية: تتظاهر هذه الحاصة بلطخة **patch** أو أكثر من لطخة، دائرية أو بيضوية، قطرها ١-٥ سم، خالية من الشعر، والجلد فيها طبيعي أو حمامي قليلاً. قد توجد أشعار على شكل علامة التعجب حول المحيط (وهي أشعار قصيرة مستدقة في قسمها السفلي)، وتشير سهولة اقتلاع الشعر على الحواف إلى أن الآفة فعالة (الشكل ٥). وقد تبقى أشعار بيض أو رمادية، وهي ذات أهمية ولاسيما في حالات الثعلبة ذات البدء المفاجئ، إذ تفسر احتمال ابيضاض الشعر في أيام قليلة.



الشكل (٥) أشعار بشكل علامة التعجب في الثعلبة

الحاصة غالباً لاعرضية وقد يشعر بعض المصابين بحس حرق أو حكة.

وتقتصر ٨٠٪ من الحالات على لطخة واحدة، وحين تتوضع الإصابة في المنطقة الصدغية أو القفوية فقد تأخذ شكلاً ثعبانياً يدعى الحاصة الثعبانية ophiasis (الشكل ٦)، وتسقط أحياناً كامل أشعار الفروة (الحاصة الكلية alopecia totalis)، أو كامل أشعار الجسم (الحاصة الشاملة alopecia universalis) في الحالات الشديدة.

تظهر ٦٦,٨-٩٥٪ من حالات الثعلبة على الفروة، يليها الذقن ٢٨٪، والحاجبان ٣,٨٪، ونادراً على الأطراف. وترافق الإصابة في الحالات الشديدة غالباً بنسبة ٦,٨-٤,٩٪ إصابة



الشكل (٦) ثعلبة ثعبانية

الأظفار. وتتجلى غالباً بتنقرها، وقد تحدث تشوهات أخرى مثل: خشونة الأظفار وحثلها وهشاشتها وسقوطها ووبشها واحمرار الهليل وخطوط بو.

الأسباب: الحاصة البقعية مرض مناعي ذاتي تتوسطه الخلايا اللمفاوية التائية، يصيب أشخاصاً لديهم استعداد وراثي. وارتفاع نسبة حدوثه في المصابين بمتلازمة داون Down يشير إلى وجود عامل وراثي محمول على الصبغي ٢١.

قد ترافق الحاصة البقعية أمراض مناعية أخرى مثل التهاب الجلد التأتبي والبهق والصداف وأمراض الغدة الدرقية. وتختلف أهمية العامل النفسي في الحاصة البقعية باختلاف الدراسات، ففي حين أظهرت إحدى الدراسات أن نسبة الإصابة بالاضطرابات النفسية في المصابين بالثعلبة بين ١٧-٢٢٪، وصلت هذه النسبة في دراسة أخرى إلى ٩٠٪، وذكرت الدراسة الأخيرة أن ٢٩٪ من المرضى كان لديهم عوامل نفسية ومشاكل عائلية حرضت على ظهور المرض.

العلاج: تميل الحاصة البقعية للشفاء العفوي خلال أشهر، وتبدو الأشعار التي نمت من جديد وبرية بلون فاتح، ثم تحل مكانها فيما بعد أشعار دائمة قوية وقاتمة، لذا فإن ترك الحاصة البقعية من دون معالجة قد يكون قراراً صائباً في كثير من الأحيان، مع الانتباه إلى أن العلاج مكلف ومزعج، وأن النكس بعده يصعب تدبيره. والمهم أن يُطمأن المريض ويقدم له الدعم النفسي.

تختلف الاستجابة للعلاج بحسب اتساع الآفة وقدمها، وبحسب مكان الإصابة؛ فالآفات المحدودة والحديثة تستجيب على نحو أفضل، ولاحتمال شفاء الآفات تلقائياً فإنه من الصعب تقييم فائدة العلاج بدقة. أما حالات الثعلبة الكلية والشاملة فهي على الأغلب معندة على كل العلاجات ولاسيما الصغار، وقد يكون من الحكمة هنا نصح المريض بوضع الشعر المستعار وعدم تعليله بآمال كاذبة بجدوى العلاج.

(١)- العلاج الموضعي:

• **الستيروئيدات القشرية حقناً داخل الآفة أو تطبيقاً موضعياً:** الحقن الموضعي هو الخيار الأول في العلاج، ونسبة الشفاء ٩٢٪ في الحالات المحدودة، يظهر نمو الشعر خلال ٤-٦ أسابيع من العلاج. يجري الحقن داخل الأدمة والمادة المستخدمة غالباً هي تريام سنيولون اسيتونيد بتركيز ١٠٪ ملغ/مل (يستخدم تركيز ٢,٥٪ لعلاج الذقن والحاجب وقد يستخدم للفروة) بحقن ٠,١ مل في المكان الواحد، ويوزع الحقن على سطح الحاصة بحيث يفصل كل نقطة عن الأخرى ١سم، على ألا يتجاوز حقن ٣ مل في الجلسة الواحدة. يكرر الحقن كل ٤-٦ أسابيع، ويجب تجنب حقن المناطق الرقيقة من الجلد تجنباً لحدوث الضمور.

يستعمل التطبيق الموضعي خاصة في الأطفال الذين لا يتحملون ألم الحقن. ويطبق العلاج مدة لا تقل عن ثلاثة أشهر.

• **المعالجة المناعية:** تعَرف المعالجة المناعية الموضعية بأنها إحداث التهاب جلد أرجي بالتماس بعد تطبيق مستأرج allergen قوي موضعياً، وأكثر المواد المستعملة شيوعاً سكواريك اسيد دي بوتيل استر squaric acid dibutylester (SADBE)، ديفينسيبرون diphencyprone (DPCP) ودينيتروكلوروبنزين Dinitrochlorobenzene (DNCB)، ولا ينصح باستعمال الأخير لأنه يؤدي إلى حدوث طفرات قد تؤدي إلى التسرطن.

يطبق الـ DPCP وهو الأكثر أماناً وفاعلية في محلول اسيتوني بتركيز ٢٪، يطبق أولاً على مساحة ٢-٤ سم من الفروة حتى تصبح المنطقة حاكة وحمامية، وبعد ١٠ أيام يتابع العلاج أسبوعياً على مساحة أكبر وبتركيز أقل ٠,٠٠١-٠,١٪، ويختار أقل تركيز يحدث حمامى وحكة علماً بأن تركيز الـ DPCP الذي حقن بتركيز أقل يرفع تدريجياً كل أسبوع. يعالج عادة نصف الفروة حتى الوصول إلى نتائج مرضية، ثم ينتقل إلى النصف الآخر، يبدأ نمو الشعر عادة بعد ٣ أشهر، وتجنى النتائج المرضية بعد ١٢ شهراً.

• **المخرشات** ومنها انترالين ٠,٢-٠,٨٪، ريتينوئيك اسيد والفينول، وتستخدم لإحداث التهاب جلد تخريشي خفيف، يجب تكرار استعمالها وبتراكيز عالية.

• **مينوكسيديل** يطبق بشكل سائل ٥٪، ٢٥ نقطة مهما كانت المساحة المصابة، مرتين يومياً.

(٢)- العلاج الجهازي:

• **الستيروئيدات القشرية:** مفيدة إذا أعطيت بجرعات

عالية، لكن نسبة النكس عالية بعد إيقاف العلاج، والتأثيرات الجانبية كثيرة.

● PUVA: نتائجه مختلفة، والنكس فيه كبير، ويحتاج إلى جرعات تراكمية عالية من UVA للحفاظ على نمو الشعر.

(٣)- العلاج التمويهي: من المفيد استعمال الشعر المستعار (طبيعي أو صنعي)، ووشم الحاجب.

و- الأشكال الأخرى للحاصّات الموضّعة:

(١)- هوس النتف trichotillomania: هو حاصة ناجمة عن نتف المريض للأشعار بيده، نتيجة اضطراب نفسي. قد يكون المريض مدركاً لما يفعل، أو غير مدرك. تتجلى الإصابة بحاصة غير ندبية، غير كاملة، ذات شكل هندسي محدد، مفردة أو متعددة، تراوح مساحتها من بضعة سنتيمترات مربعة حتى كامل الفروة. تشاهد في اللطخة أشعار قصيرة جداً، وأشعار انتهائية متكسرة أي أشعار متفاوتة في الطول (**الشكل٧**) وقد يرافق الإصابة قضم الأظفار، أو التهاب الجلد الصنعي.

أكثر ما يصاب الأطفال والمراهقون بهذه الحاصة، ولاسيما من يمارسون فعاليات تتطلب الجلوس المديد، مثل القراءة والكتابة ومشاهدة التلفاز والحاسوب. الإصابة في الأطفال محددة لذاتها، والإنذار جيد. أما في البالغين فالإصابة أشد، والإنذار محتفظ به.

العلاج الفعال هو المداواة السلوكية، وتتطلب مساعدة الأهل بعد شرح الحالة لهم جيداً، كما قد يتطلب الأمر استشارة طبيب نفسي.

(٢)- حاصة المشط الحار hot comb alopecia: تشاهد هذه الحاصة في النساء السوداوات اللواتي يسبطن أشعارهن بوساطة مشط حار، لغاية تجميلية. تبدأ هذه الحاصة في منطقة القمة ثم تنتشر محيطياً.

(٣)- حاصة الشد traction alopecia: لهذه الحاصة على



الشكل (٧) هوس النتف

الأرجح آلية هي الآلية نفسها المؤدية إلى تساقط الأشعار في طور الانتهاء، لكنها تتميز بأن تساقط الأشعار فيها يتوضع على الأماكن المعرضة للرضوح. تحدث هذه الحاصة من جراء الشد المستمر للشعر، لإتمام تسريحات خاصة مثل ذنب الحصان، الضفائر المشدودة، أو لف الشعر وتمويجه.

(٤)- حاصة الضغط pressure alopecia: كثيراً ما تحدث هذه الحاصة على المنطقة القفوية، وذلك في الرضع الذين تقوم أمهاتهم دوماً بإضجاعهم على ظهورهم، كما تشاهد في الكهول سواء بعد تثبيت الرأس بوضع واحد في أثناء التخدير، أو بعد استراحة طويلة بوضع واحد في الفراش.

(٥)- الحاصة الإفرنجية alopecia syphilitica: قد يكون فقد الأشعار أحد تظاهرات الإفرنجي الثانوي (أو التظاهرة الوحيدة). تظهر حاصات بقعية تشبه العث المتآكل، أو تخف الأشعار على نحو عام وتكون فحوص الإفرنجي المصلية إيجابية، والعلاج بالصادات المناسبة يعيد نمو الشعر.

(٦)- النخالية الأمينتية pityriasis amiantacea: تحيط فيها الوسوف السميكة والعالقة والدبقة بقاعدة أشعار الفروة، ويجب التفريق بينها وبين الصدف، لكن الأشعار هنا تقتلع حين محاولة إزالة الوسوف. تعالج بحالّات القرنين.

(٧)- سعفة الرأس tinea capitis: تتظاهر عادةً بلطخة حاصيّة مفردة أو متعددة، ويرافقها توسف وحمامى، وتتقصف فيها الأشعار.

ز- الحاصات الندبية alopecia (scaring) cicatricial: تدل عبارة الحاصة الندبية على تخرب دائم في الجريبات الشعرية، وتبدو سريرياً بشكل لطخة ندبية، خالية من الأشعار، مع غياب فوهات الجريبات.

للحاصات الندبية تقسيمات مختلفة وأسباب عديدة منها:

● خلل التطور واضطراب وراثي مثل داء دارييه.

● أذيات فيزيائية مثل الرضوح الميكانيكية والحروق والتهاب الجلد الشعاعي.

● أخماج فطرية مثل الشهدة والقرعة، وأخماج جرثومية مثل السل والإفرنجي، وأخماج طفيلية مثل اللاشمانية، وأخماج فيروسية مثل الحلأ النطاقي.

● أورام أولية أو انتقالية.

● جلادات عديدة، سيذكر بعضها.

الجلادات المسببة لحاصة ندبية:

(١)- الذأب الحمامي lupus erythematous: قد يصيب الذأب الحمامي الجلدي المزمن الفروة. تبدأ الإصابة ببقع



الشكل (٨) ذاب حمامي مزمن تبدو لويحات حمامية مفرطة التقرن

حمامية وسفية، تكون فيها الوسوف عالقة بشدة على فوهة الجريب (الشكل ٨)، ثم تزول الأشعار بعدها ويصبح الجلد ضامراً وناقص التصبغ. تشخص بالخزعة والومضان المناعي. تعالج بالستيروئيدات القشرية موضعياً، أو حقنها ضمن المنطقة المصابة، أو جهازياً، وقد تفيد الريتينوئيدات ومضادات الملاريا.

(٢)- الحزاز المسطح الشعري lichen planopilaris: تشاهد حمامى حول الجريبات، وحطاطات جريبية مفرطة التقرن، وقد يتغير لون الفروة إلى البنفسجي. وتزول الحطاطات فيما بعد مخلّفة حاصة ندبية.

قد تشاهد علامات الحزاز المسطح على الجلد والأظفار، والأغشية المخاطية وأكثر ما يصيب هذا المرض النساء في منتصف العمر.

العلاج بالستيروئيدات القشرية موضعياً أو جهازياً، والريتينوئيدات والبسورالين مع الأشعة فوق البنفسجية.

(٣)- الحاصات الندبية المرافقة للعدلات: تشمل عدة أمراض، الآلية الإمراضية فيها على الأرجح حدوث تفاعلات التهابية غير طبيعية تجاه مستضدات المكورات العنقودية غالباً، مع ضعف الاستجابة المناعية.

• **التهاب الجريبات الحاص folliculitis decalvans**: يبدأ بحمامى حول الجريبات، وحطاطات جريبية، وبثور على محيطها. وفي المراحل المتقدمة تتشكل خراجات حول الجريبات، تتمزق بعدها، ويشكل حطام الجريب جسماً أجنبياً، يؤدي إلى تفاعل ينتهي بتشكل نسيج ليفي ندبي. العلاج صعب، تعطى الصادات بعد إجراء زرع جرثومي، ويفضل إشراك صادين لمدة طويلة، وقد تفيد الستيروئيدات موضعياً أو جهازياً.

• **التهاب الجريبات المسلخ dissecting folliculitis**: هو حالة التهابية أشد من السابقة، تبدأ بعقيدات التهابية عميقة، غالباً في منطقة القذال، تتحد هذه العقيدات بعضها ببعض مشكلة خراجات وجيوباً ينتج منها القيح. غالباً ما يصيب المرض الأمريكيين من أصول إفريقية، بعمر ٢٠-٤٠ سنة. العلاج بالصادات، وقد تفيد الريتينوئيدات والستيروئيدات الجهازية، ومن الضروري تفجير الخراجات.

• **العد الجدري في المنطقة القفوية acne keloidalis**: يتظاهر ببثور جريبية، مع حطاطات تأخذ بالكبر لتشكل لويحات قاسية مشتركة، مع زؤان. الإصابة شبه محصورة في ناحية القذال، وهي كذلك أكثر شيوعاً في الأمريكيين من أصول إفريقية. العلاج بالصادات، والستيروئيدات موضعياً أو حقناً ضمن الآفة.

• **الثعلبة الكاذبة لبروك pseudopelade of Brocq**: تبدو بشكل لطخات صغيرة، دائرية أو بيضوية، متناثرة بشكل عشوائي على الفروة، وكثيراً ما تتحد عدة لطخات مشكلة لطخة كبيرة غير منتظمة، تتصف هذه اللطخات بخلوها من الشعر، أما الجلد فيها فعاجي اللون ولامع، مع ضمور وانخماص خفيف (الشكل ٩). ولا وجود لعلامات التهابية. أكثر ما تصيب هذه الثعلبة النساء في منتصف العمر. وقد يكون سير المرض بطيئاً جداً، لكنه يبقى محدوداً لعشرات السنين، وفي حالات قليلة يحدث صلع تام بعد ٢-٣ سنوات.

اختلف العلماء فيما إذا كان هذا المرض يشكل وحدة مستقلة، أو أنه يضم جميع الحاصات الندبية غير الالتهابية،



الشكل (٩) الثعلبة الكاذبة لبروك

بما فيها المرحلة الأخيرة من حالات تبدأ التهابية.

ثانياً- آفات الأظفار:

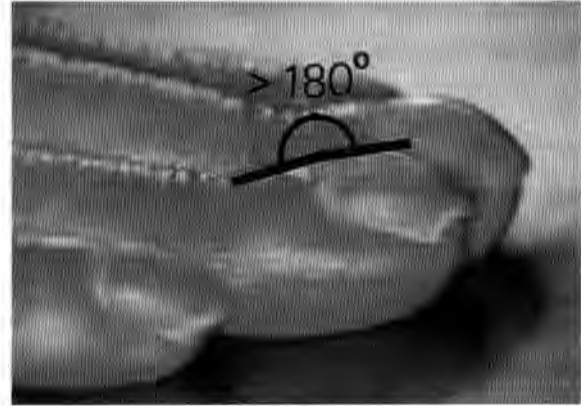
١- تبدلات بنية الأظفار:

أ- التعجر clubbing:

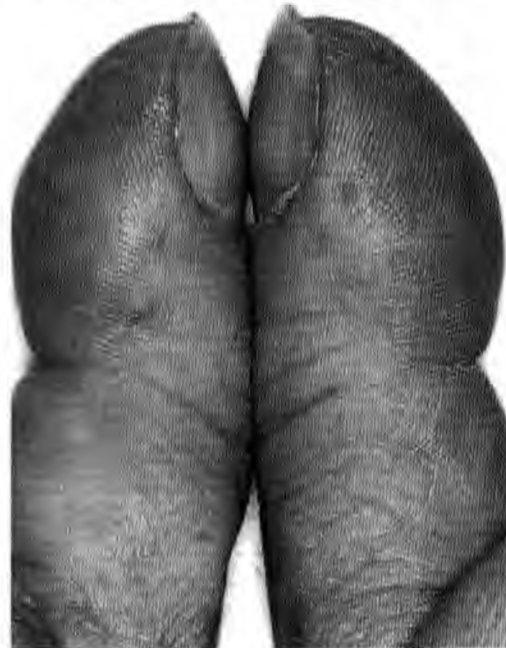
تحدث الإصابة في الأظفار، وقد تصيب أيضاً السُلامى النهائية للأصابع، وتبدو بانتفاخ الأظفار وانحنائها بتحدبها في الاتجاهين المعترض والطولي، مشابهة بلورة الساعة.

تمّحي زاوية لوفيبوند Lovibond's angle (الشكل ١٠) فتصبح ١٨٠° أو أكثر، وهي الزاوية المحصورة بين طية الظفر الدانية وبين صفيحة الظفر، وتساوي في الأحوال العادية ١٦٠° أو أقل. وتغلق النافذة التي تتشكل عادةً حين تقابل ظهر إصبعين متقابلين عند قاعدة فراش الظفر (الشكل ١١).

تنتفخ السُلامى النهائية حيث ترى ضخامة النسج الرخوة



الشكل (١٠) التعجر، يشاهد امحاء زاوية لوفيبوند



الشكل (١١) يشاهد انغلاق النافذة بين الإصبعين

في لب الأصابع، مع فرط تنسج النسج الوعائية الليفية عند قاعدة الظفر.

تكون الإصابة متناظرة في الجانبين، أو تصاب يد واحدة، أو إصبع واحدة.

وقد تكون الإصابة أولية كما في كل من التعظم السمحاقي مع ثخن الجلد، والاعتلال المفصلي العظمي الضخامي، والتعجر العائلي، أو قد تكون ثانوية ناجمة عن آفات رئوية (سرطان الرئة، أو تليف الرئة أو الغرناوية)، أو آفات قلبية (أمراض قلبية ولادية زراقية)، أو آفات معدية معوية (التهاب القولون القرحي أو تشمع الكبد)، أو خباثات (سرطان الدرق أو داء هودجكن).

ب-التقعر koilonychia:

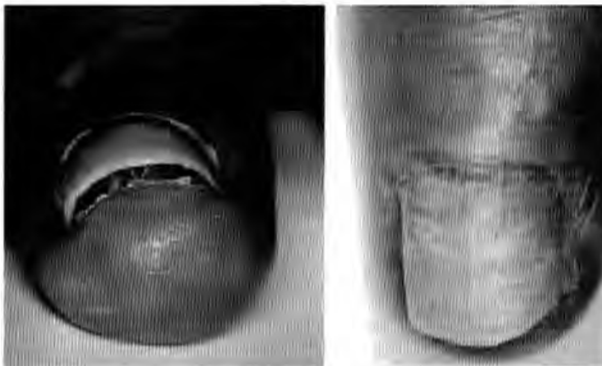
هو انحناء المحورين الطولي والعرضي للظفر، مما يصبح معه منظر الظفر مقعراً. تصاب بهذا التقعر أظفار اليد والأباخس، وتكون الإصابة أوضح حين إصابة ظفر كلٍ من الإبهام والأبخس الكبير. وقد يرق الظفر،أو يثخن، أو يلين.

تعد الحالة فيزيولوجية في الطفولة الباكرة، وقد تكون الإصابة مهنية بسبب استعمال المواد المخرشة كالصوابين، أو مرافقة لأمراض جهازية مثل عوز الحديد والصباغ الدموي hemochromatosis، أو أنها حالة عائلية وراثية، وقد تكون تظاهرة لأمراض جلدية مثل الصدف والخمج الفطري.

ج- انفكاك الظفر onycholysis:

هو انفصال الصفيحة الظفرية تلقائياً عن فراش الظفر (الشكل ١٢)، يبدأ عادةً من الحافة الحرة، ثم يتقدم نحو الطرف الداني، ومن النادر أن تشمل الآفة الحواف الجانبية. وقد يبدأ الانفصال في حالات قليلة من القسم الداني ومنه يتجه نحو الحافة الحرة وغالباً ما يشاهد هذا في الصدف.

تبدو المنطقة المنفكة بيضاء أو صفراء نتيجة وجود الهواء أسفل الظفر، إضافة إلى الأنقاض المحتبسة والمفرزات



الشكل (١٢) انفكاك الظفر

المُنطَرِحة، وكثيراً ما تشترك الإصابة بأخماج ولاسيما الخمائرية منها.

وحدوث انفكاك الظفر مقصور تقريباً على النساء.

الأسباب:

- **أمراض جهازية** مثل فرط الدرق أو قصورها والحمل.
- **أمراض جلدية** مثل الصداف ولاسيما المقلوب والراحي والأكزيمة.
- **آفات ورمية** مثل سرطانة الخلايا الحرشفية في فراش الظفر.
- **عوامل آلية** (ميكانيكية) مثل الرضوح وكثرة استعمال الماء والصابون.
- **عوامل كيميائية** محسسة أو مخرشة مثل طلاء الأظفار والأظفار الاصطناعية.
- **أخماج جرثومية وحموية وفطرية**، وقد يكون داء المبيضات المهبلي مصدراً للأخماج المسببة لانفكاك الأظفار.
- **أدوية** ولاسيما المحسسات الضوئية مثل التتراسكلين.
- **التقدم بالعمر**، ويشير انفكاك الظفر إلى احتمال وجود نقص في التروية المحيطية.

تعتمد **المعالجة** على إزالة السبب أولاً، ويفيد استعمال الستيروئيدات موضعياً بالمشاركة مع الصادات ومضادات الخمائر، والهدف من المعالجة تجنب الأخماج التي تعوق الشفاء.

د- خطوط بو Beau's lines:

هي أخاديد أو انخفاضات معترضة في صفيحة الظفر الرقيقة. تنجم عن نقص تغذية أم الظفر، ومن ثم توقف وظيفتها مؤقتاً، ويؤدي عودة السبب الذي يحدث نقص تغذية أم الظفر إلى ظهور أخاديد جديدة تفصل بينها مناطق طبيعية من الظفر (الشكل ١٣). تبتدئ هذه الخطوط من أم الظفر، ثم تتقدم نحو طرفه القاصي في أثناء نموه، ويُستطاع بتحديد مكان الأخدود- أي قياس بعده عن القسم الداني للظفر- تحديد زمن المرض الذي أصابه. يتناسب عمق الخط وعرضه مع شدة الآفة المسببة ومدة بقائها.

من العوامل المسببة: الرضوح الموضعية والمخاض والحصبة والنكاف والخثار الإكليلي، والداحس وأمراض الحميات الحادة والتفاعلات الدوائية والصداف.

هـ- انشقاق الظفر onychoschizia:

يعرف أيضاً باسم الحثل الصفيحي **lamellar dystrophy**. يتصف بحدوث انشطار عرضاني في الجزء القاصي للصفيحة الظفرية إلى طبقات عند الحافة الحرة للظفر، سواء في الأصابع أم الأباخس (الشكل ١٤). وقد يتبدل اللون بسبب توضع الأنقاض بين الطبقات. وقد يظهر هذا الحثل بشكل مغاير، فيحدث الانشطار على الحواف الجانبية. ونادراً ما يرافق الانشطار أمراض جهازية، وقد ذكر ترافقه لكثرة الحمر.

يحدث الانشقاق بعد كثرة التعرض للمياه؛ لذا يجب الحفاظ على الأطراف جافة باستعمال القفازات، تفيد المطريات، وقد يفيد البيوتين جهازياً.

و- هشاشة الأظفار (تقصف الأظفار) onychorrhexis (brittle nails):

يبدو أخدود طولاني ضيق وحيد أو متعدد أحياناً، يمتد على طول ظهر الظفر ويبدو وكأنه مظهر خدش وقد ترافقه أثلام متوازية ضحلة (الشكل ١٥). ينجم عن استعمال المنظفات، ومزيلات طلاء الأظفار، والجفاف وقد يحدث الأخدود والتكسر على نحو عرضاني عند الحافة الجانبية



الشكل (١٣) خطوط بو



الشكل (١٤) انشقاق الظفر



الشكل (١٥) هشاشة الظفر يشاهد الشق العمودي

قرب الحافة الحرة. وقد يكون التشطر صفيحياً، ويصيب الحافة الحرة نتيجة استعمال الماء بكثرة، أو يصيب السطح الداني للظفر (في الحزاز المسطح وبعد تناول الريتينوئيدات فموياً).

قد يكون سبب الهشاشة فقر الدم بعوز الحديد، أو نقص التروية المحيطية أو فرط الدرقية، أو عوز الڤيتامين أ.

ز- تغلظ الأظفار onychauxis:

حالة من فرط ضخامة الأظفار ونموها، تالية للرضوح والضغط المتكرر، كما يؤدي إهمال تقليم الأظفار إلى زيادة ضغط الحذاء عليها، لأنها تنمو باستمرار، فتصبح الصفيحة الظفرية باهتة ومعتمة مع اضطراب لونها. تشمل الاختلاطات: الألم والنزف تحت الظفر، والتقرح تحت الظفر، والتأهب للإصابة بالسعفة الظفرية. تعتمد المعالجة على الإنضار debridement الجزئي أو الكلي للصفيحة الظفرية، أو قلع الصفيحة الظفرية، أو قطع أم الظفر.

ح- حثل الأظفار onychodystrophy:

يصيب حثل الأظفار الناجم عن تقدم العمر الأباخس، وقد يشخص خطأ على أنه خمج فطري. ومن بين العوامل المساهمة في هذا الاضطراب شذوذات تقويم العظام orthopedics، والرضوح الناجمة عن الأحذية غير الملائمة. تبدو الأظفار الحثلة على مدى السنين أكثر تحدباً، وتكون الصفيحة الظفرية أثخن، وربما وجد فرط تقرن تحت الظفر.

هناك جلادات عديدة قد تسبب حثل الأظفار منها: الحزاز والصدف والثعلبة والفطار الفطراني، والتقران الراحي الأخمصي. وهناك حثل الظفر الناصف (نفقي الشكل) يحدث فيه انشطار طولاني على الجليدة ويستمر بالامتداد نحو الخارج مع نمو الظفر، يشبه شجرة التنوب fir tree، نتيجة الرضوح أوالتهاب أم الظفر أو لعيوب خلقية.

ط- ضمور الأظفار onychoatrophy:

قد يكون نقص نمو الأظفار ولادياً أو مكتسباً، تكون الأظفار فيه رقيقة وصغيرة. كما قد ينجم ضمور الأظفار عن كل من **الأدواء التالية:** الاضطرابات الوعائية وداء رينو وفرط الدرقية وانحلال البشرة الفقاعي والحزاز المسطح ومتلازمة الظفر والرضفة والمرفق.

ي- انعقاف الأظفار onychogryphosis:

في هذا الاضطراب الذي يدعى أيضاً الظفر المخلبي يحدث تشوه الظفر وانحرافه بشدة، كما يثخن، ويصبح كامداً، ويميل لونه للبني، ويفقد ارتباطه بفراش الظفر. أكثر ما يصاب به ظفر الأبخس الكبير، يأخذ معه شكل قرن الحَمَل أو شكل المَحّار (الشكل ١٦).

ينجم انعقاف الأظفار غالباً عن ضغط الحذاء في كبار



الشكل (١٦) انعقاف الظفر

السن، كما ينجم في حالات قليلة عن رضح حاد، أو فطار مزمن غير معالج، وفي حالات نادرة تكون الحال وراثية. العلاج جراحي.

٢- تبدلات لون الأظفار:

أ- الويش (الأظفار البيض) leukonychia:

(١)- الويش الحقيقي: يأتي اللون الأبيض في الأظفار (الشكل ١٧) من خلل في وظيفة أم الظفر، ويتجلى بخمسة أشكال: الويش الشامل وهو وراثي، والويش ما قبل الشامل يكون فيه لون الجزء القاصي من الظفر طبيعياً، والويش المستعرض يظهر فيه شريط مقوس عرضاني بعرض ١-٢ملم، ويدل على إصابة جهازية إذا كانت الإصابة في عدة أظفار، والويش النقطي ينجم غالباً عن الرضوح الخفيفة مثل طلاء



الشكل (١٧) وبش حقيقي

الأظفار، وقد يشاهد في الحاصة البقعية، والوبش الطولاني، قد يترافق مع داء دارييه.

(٢)- الوبش الكاذب pseudoleukonychia: تكون فيه تبدلات الصفيحة الظفرية من مصدر خارجي، مثل فطار الأظفار.

(٣)- الوبش الظاهر apparent leukonychia: يأتي مظهر الظفر الأبيض هنا من تبدلات النسيج تحت الأظفار، كما في خطوط مويركه Muehrcke التي يرافقها نقص ألبومين الدم، وأظفار تيري Terry التي تشاهد في تشمع الكبد.

ب- متلازمة الظفر الأصفر yellow nail syndrome:

تتصف هذه المتلازمة بتوقف نمو الظفر، وتكون أظفار الأصابع والأباخس قاسية، محدبة من جانب إلى آخر، مع تبدل اللون الذي يتفاوت من الأصفر الشاحب إلى الأصفر المخضر القاتم، الجليدة غائبة وغالباً ما يشاهد الداحس، ومن الشائع حدوث انفكاك ظفر ثانوي. وفي الحالات النموذجية لهذه المتلازمة ترافق تبدلات الأظفار وذمة لمفية، وإصابة الطرق التنفسية. وقد ترافق هذه المتلازمة أورام خبيثة.

ج- تملن الأظفار melanonychia:

هو تصبغ صفيحة الظفر بلون أسود أو بني، شكله منتشر، أو طولاني، ونادراً ما يكون معترضاً.

أهم سبب لتملن الأظفار هو الميلانوما تحت الظفر، ويجب أن يبقى هذا الاحتمال حاضراً في ذهن الطبيب لإجراء خزعة على الفور حين يأخذ لون الآفة الرمادي البني المسود بالكبر، أو إذا كانت حوافها غير منتظمة، أو إذا رافق الإصابة حثل في الظفر أو تصبغ حول الظفر (علامة هوتشنسون) (الشكل ١٨).

هناك **أسباب أخرى** لتملن الظفر **تشمل**: أسباباً فيزيولوجية (عرقية أو حملاً)، وفرط تصنع ملاني (وحمة - شامة)، وأسباباً موضعية (رضح أو جسم أجنبي)، وأمراضاً



الشكل (١٨) تملن الأظفار مع علامة هوتشنسون

جهازية (داء أديسون - ومتلازمة كوشنغ وفرط الدرق وعوز فيتامين B_{12} أو حمض الفوليك)، وأدوية منها الفلوكونازول والتتراسيكلين، ويشاهد الملان الظفري المعترض غالباً بعد المعالجة السامة للخلايا.

٣- الظفر الناشب unguis incarnatus:

الظفر الناشب من أكثر الشكاوى الظفرية تكراراً، يصيب على نحو رئيسي ظفر إبهام القدم. إذ ينغرس الجزء الجانبي من حافة الظفر في النسج الرخوة المجاورة، مما يؤدي إلى الألم وحدوث الالتهاب، وتشكل نسيج حبيبي فيما بعد.

أهم سبب للظفر الناشب الضغط الجانبي على الأبخس نتيجة لبس حذاء غير ملائم. ومن العوامل المساعدة تقليم الظفر على نحو خاطئ، بتقليمه بشكل نصف دائري، بدل تقليمه بشكل مستقيم. وهناك بعض العوامل التشريحية المساعدة، مثل الأبخس الطويل الضخم مع طيّة ظفرية جانبية محدبة. وذكرت حالات قليلة حدث فيها الظفر الناشب من علاج الفطار الظفري القديم يعيد صفيحة الظفر إلى حجمها - بعد أن كان حجمها وحجم فراش الظفر قد تقلصا نتيجة الخمج الظفري- في حين يبقى الفراش منكمشاً فتنغرس حواف الظفر في النسج الرخوة. ونادراً ما تكون الإصابة ولادية أو عائلية.

تكون المعالجة بارتداء الحذاء المناسب، وتقليم الأظفار بشكل مستقيم، كما يجب ترك الظفر ينمو حتى تتجاوز حافته نهاية الأبخس قبل تقليمه. وفي الحالات الباكرة يمكن معالجة الالتهاب بتطبيق المطهرات، وبوضع ضماد قطني أسفل حافة الظفر، كما تفيد مغاطس الماء الحار ثم التجفيف الجيد. ويلجأ في الأخماج الشديدة إلى إعطاء الصادات جهازياً، ومعالجة الورم الحبيبي بالكي بنترات الفضة. أما في الحالات المستعصية فيلجأ إلى استئصال الظفر وإزالة الطية الظفرية الجانبية البارزة على نحو لا

يعود الظفر معه للدخول في الطية ثانية، وإن حدث النكس قد يستأصل الظفر وأم الظفر.

٤- تبدلات ظفرية مرافقة للجلادات:

أ- الصداف psoriasis:

إصابة الأظفار في الصداف شائعة، وتراوح نسبة إصابتها بين ١٠و٥٥٪، وهي أقل من ذلك في الأطفال (٧-١٣٪).وقد يكون الصداف محصوراً في الأظفار فقط. كما قد تكون إصابة الأظفار محصورة في اليدين تقريباً.

أهم تظاهرات صدف الأظفار:

(١)- التنقر pitting: وهو انخفاضات عميقة، واسعة، بمساحات مختلفة (الشكل ١٩)، موزعة بشكل عشوائي.

(٢)- لطاخات السَلمون salmon patches: تبدو بشكل بقع صفر أو قرنفلية مائلة إلى الصفار (الشكل ٢٠)، بمساحات وأشكال غير منتظمة.

(٣)- انفكاك الظفر onycholysis: هو انفصال الصفيحة الظفرية عن فراش الظفر، وتتميز الإصابة في الصداف بوجود حوّية حمامية.



الشكل (١٩) صداف أظفار، يشاهد التنقر



الشكل (٢٠) صداف أظفار يلاحظ لطخات السلمون مع انفكاك

ومن التظاهرات الأخرى للصداف: الأخاديد أو الانخفاضات المعترضة (خطوط بو)، وتسمك الصفيحة الظفرية وتفتتها، والنزوف المشظاة في فراش الظفر، وفرط تقرن فراش الظفر.

يجب تجنب الرضوح التي قد تكون العامل المثير للآفة، أو أنها تزيد الآفة سوءاً (ظاهرة كوبنر).

تعتمد **المعالجة** على إعطاء ميتوتركسات أو سيكلوسبورين جهازياً في الحالات الشديدة والمعندة على المعالجة، أو حقن الستيروئيدات موضعياً، ويمكن تطبيق مراهم ستيروئيدية أو مرهم كالسيبتيرول.

ب- الحزاز المسطح lichen planus:

تبلغ نسبة إصابة الأظفار في الحزاز المسطح نحو ١٠٪، وإصابة الأظفار وحدها غير شائعة. يتجلى حزاز الأظفار بتلون طية الظفر الدانية بلون أحمر مزرق، وبالظفرة (الشكل ٢١) - هي امتداد الجليدة امتداداً شاذاً على الصفيحة الظفرية - وبالرقة والهشاشة والتنقر، والتملن الطولاني وفرط تقرن تحت الظفر وانفكاك الظفر.

إصابة أم الظفر وخيمة؛ لأنها تؤدي غالباً إلى تندب منتشر مكان الظفر (الشكل ٢٢).



الشكل (٢١) الظفرة في الحزاز المسطح



الشكل (٢٢) حزاز مسطح، يشاهد التندب

العلاج بالستيروئيدات حقناً موضعياً أو جهازياً.

ج- الحاصة البقعية alopecia areata:

كثيراً ما تصاب الأظفار في المصابين بالحاصة البقعية ولاسيما الأطفال. وقد تسبق بداية تساقط الشعر أو تليها، وتتراجع تلقائياً.

تتظاهر الإصابة بتنقر وبقع حمامية على الهليل وخشونة سطح الظفر. ويبدو التنقر بشكل وهاد صغيرة سطحية موزعة بانتظام آخذة شكلاً هندسياً. كما تبدو الأظفار المصابة معتمة (مثل ورق السنفرة)، وتبدو لامعة في حالات أقل.

٥- اضطرابات الأظافر في الأمراض الداخلية:

فضلاً عن مجموعة آفات الأظفار التي ذكرت سابقاً والتي تكون عرضاً لإصابة جهازية مثل التعجر، والتقعر وانفكاك الظفر وخطوط بو والوبش والتملن، قد تنجم النزوف المشظاة في فراش الظفر عن التهاب الشغاف الجرثومي وقد تكون تالية لقثطرة شريانية في الجهة المصابة إذا كانت وحيدة الجانب.

وفيما يلي بعض الأمراض الجهازية المرافقة لإصابات ظفرية:

أ- أدواء الكلاجين أو المغراء collagen diseases:

في الصلابة الجهازية والتهاب الجلد والعضل تكون الشعيرات في الطية الظفرية الدانية مخلخلة بسبب وجود مناطق غير موعاة، ويشاهد توسع شعري، كما تشاهد الظفرة البطنية (وهي التصاق القسم القاصي من فراش الظفر على السطح البطني من الصفيحة الظفرية) في الصلابة الجهازية.

ب- انحلال عظام الأنامل acro- osteolysis:

قد ترافق إصابة عظام السلامى القاصية تبدلات في الجلد والنسج الرخوة، فتبدو السلامى ثخينة وقصيرة، كما تبدو الأظفار عريضة (الأظفار بشكل مضرب الكرة المكتسب).

ج- التبدلات نظيرة الالتهابية:

يؤدي الإقفار (نقص التروية) في الإصبع إلى تورم شديد، حمامى، وألم في الظفر والنسج حوله، شبيه بالداحس، لكن الإصبع المصابة تكون باردة.

كذلك قد تؤدي النقائل السرطانية إلى مظهر شبيه بالداحس الحاد.

د- تبدلات الأظفار الناجمة عن الأدوية الداخلية:

تؤدي بعض الأدوية إلى اضطرابات عديدة في الأظفار، وتصيب هذه الاضطرابات عادة عدة أظفار، وتتراجع حين إيقاف العلاج.

(١)- تسبب الريتينوئيدات هشاشة الأظفار، وحبيبوماً مقيحاً كاذباً، وقد تؤدي إلى فقد أظفار مؤقت.

(٢)- تسبب حاصرات بيتا الإقفار الإصبعي، والوبش الظاهر وخطوط بو، وسقوط الأظفار.

(٣)- يسبب العلاج بالـ PUVA تملن الظفر، وانفكاك الظفر الضيائي.

(٤)- يسبب تناول ديميتيل كلورتتراسكلين والدوكسي سيكلين مدة طويلة انفكاك الظفر الضيائي، واصفرار الأظفار.

أمراض اللسان والشفتين والأغشية المخاطية الفموية

رنا الهبل

مع أنّ الغشاء المخاطي الفموي هو امتداد مباشر للجلد ويشاركه في كثير من الخصائص والوظائف؛ بيد أن له طبيعة خاصة، فهو نقطة البدء في هضم الأطعمة، وبفعل البيئة المائية اللعابية تذاب المواد الكيميائية، إضافة إلى عمل الإنزيمات والكائنات الحية المجهرية. وهناك عوامل أخرى تؤثر في الغشاء المخاطي الفموي كحرارة الأطعمة المختلفة الشدّة والتدخين، ورضح المخاطية الآلي في أثناء عملية مضغ الأطعمة المختلفة القوام ووجود معادن على الأسنان.

يحوي جوف الفم نبيتاً مجهرياً منذ الطفولة الأولى، ويشكل الغشاء المخاطي حاجزاً أمام أنواع عديدة من الأحياء المجهرية، لكن الظهارة لا تستطيع أن تشكل صفيحة قاعدية سليمة حول الأسنان، لذلك تكون منطقة ارتكاز الظهارة على الأسنان نقطة ضعف في الحاجز وموضعاً ملائماً للأمراض الفموية.

يبدأ تطور جوف الفم في الأسبوع الثالث من الحياة الجنينية ويكتمل في نهاية الشهر الثاني. تنشأ المخاطية الفموية التي تغطي الثلثين الأماميين للسان والبنى الأمامية في الطيّة الحنكية اللسانية من الأديم الظاهر، في حين تنشأ المخاطية المغطّية لجذر اللسان والحفرة اللوزية والبلعوم من الأديم الباطن. وتنشأ عضلات قاع الفم والماضغة ومخاطية الثلثين الأماميين من اللسان والنسج الرخوة المرافقة من القوس الخيشومي branchial arch الأول، في حين تنشأ مخاطية الثلث الأول الخلفي للسان (جذر اللسان) من القوس الخيشومي الثالث. أما عضلات اللسان فتنشأ من الجسيدات somites القفوية.

أولاً- آفات اللسان:

١- علل اللّسان:

أ- اضطراب حركة اللسان: يحدث غالباً نتيجة أذية العصب المحرك للسان، كما يحدث بسبب التصاق اللسان ankyloglossia، وهو اضطراب سببه قصر الشريط النسجي الذي يربط اللسان بقاع الفم. وترافق هذا الاضطراب صعوبة في الكلام والمضغ والبلع.

ب- اضطراب الذوق: سببه إصابة براعم الذوق أو إصابة العصب. قد يكون ثانوياً لتناول بعض الأدوية أو تالياً لخمج.

ج- ضخامات اللسان: تحدث في متلازمة داون وضخامة النهايات والوذمة المخاطية والداء النشواني والورم العضلي المخطط. وقد يتسع اللسان في الأشخاص عديمي الأسنان ولا يستخدمون بدائل سنية.

د- تورم اللسان tongue swelling: يحدث في حالات عديدة أهمها: ضخامة النهايات والداء النشواني وسرطان اللسان والوذمة العرقية العصبية والارتكاس الأرجي للطعام أو الدواء وقصور الغدة الدرقية وصغر الفك الخلقي وابيضاض الدم والورم الوعائي اللمفي والورم الليفي العصبي وفقر الدم الوبيل pernicious والبلاغرا، وورم الغدة النخامية، والخمج بالمكورات العقدية.

هـ- رُعاش اللسان tongue tremor: يحدث نتيجة لاضطراب عصبي أو لفرط نشاط الدرق.

و- اللسان الأملس smooth tongue: يشاهد في فقر الدم وعوز الفيتامين ب١٢.

٢- إصابات اللّسان:

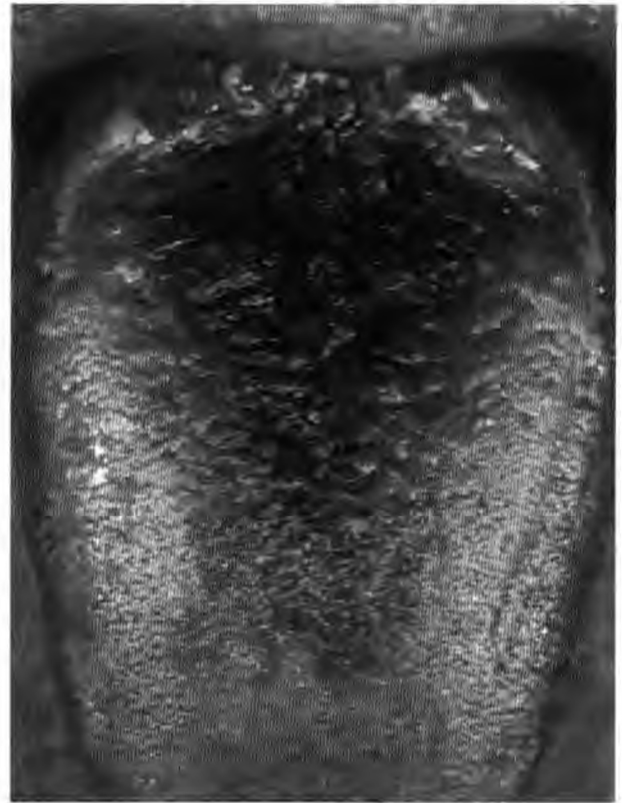
أ- اللسان الأسود المشعّر hairy black tongue:

هو حال شائعة يزداد فيها طول الحليمات الخيطية وثخنها على نحو معيب بسبب ظروف أدّت إما إلى بطء فقدان الوسوف السطحية من قمم الحليمات؛ وإما إلى زيادة نمو الأحياء المجهرية على سطح الحليمات. ويرافق ضعف الحالة العامة للجسم والحمّى والتجفاف ونقص الجريان اللعابي ونقص حركات الفم مما يزيد من شدة التوسّف. كما أن المعالجة بالصادّات قد تسبب عدم توازن مؤقت في نمو النبيت الجرثومي الطبيعي في الفم.

يبدو اللسان بالفحص السريري مغطى بطبقة من الحليمات المستدقة الحادة التي قد يبلغ طول كل منها أكثر من ١٥مم (الطبيعي ١مم)، ويكون لونها أبيض مزهراً لكنها تصطبغ بشكل بؤري أو منتشر نتيجة امتصاص أصبغة الأطعمة أو المشروبات كالشاي والقهوة أو التبغ، أو نتيجة نمو كائنات حية مجهرية مولّدة للصباغ. مما يؤدي إلى اختلاف لون اللسان ما بين الأسود والبني والأبيض والأخضر والزهر (الشكل ١).

ولا ترافق هذا الاضطراب أعراض، وقد يشعر المريض بدغدغة أو زيادة المنعكس البلعومي في أثناء البلع، ويشكو بعضهم من مذاق غير محبّب في الفم.

من **الأسباب** المؤدية إلى اللسان الأسود المشعّر: قلة الاعتناء بنظافة الفم وصحته، تناول الأطعمة الليّنة التي لا تحوي



الشكل (١) اللسان الأسود المشعر

مواد سللوزية، شرب القهوة، الأصبغة في الأطعمة والأدوية، والإفراط في استخدام غسولات فموية تحوي عوامل مؤكسدة أو قابضة، التدخين، إشعاع الرأس والعنق، وبعض الأدوية وأهمها الصادات، والإيدز.

المعالجة: تتراجع الحالة باستبعاد العوامل المؤهِبة، والعناية بنظافة الفم واستخدام غسولات فموية خفيفة مضادة للجراثيم، وتنظيف سطح اللسان بلطف بفرشاة أسنان عدة مرات في اليوم. ويفيد تطبيق سائل الفنول موضعياً أو محلول البودوفللين في الكحول أو الأسيتون بنسبة ١٥٪.

ب- اللسان الجغرافي geographic tongue:

يدعى أيضاً التهاب اللسان الهاجر السليم. وهو حالة سليمة تحدث في أكثر من ٣٪ من الناس. يصيب الإناث أكثر من الذكور، والكبار أكثر من الصغار. وهو غالباً لاعرضي، وقد تزداد حساسية المصابين به للأطعمة الساخنة والحارة واللاذعة.

أما المظهر النموذجي للسان الجغرافي فيبدو بمنطقة حُمامية أو بمناطق محددة تماماً على ظهر اللسان؛ مع غياب الحليمات الخيطية فيها وبضمور المخاطية المغطية لها؛ محاطة بحافة بيضاء مصفرّة محددة مفرطة التقرن ذات محيط ساعٍ serpiginous غير منتظم (الشكل ٢). وكثيراً ما يذكر المريض شفاء منطقة من اللسان ثم ظهور آفة جديدة في موضع آخر منه.

تبدأ الإصابة على ظهر اللسان وغالباً ما تمتد لتصيب حوافه الجانبية، وقد تظهر آفات مماثلة على قاع الفم وباطن الخدين.

الآلية الإمراضية: غير جلية، وقد بيّنَت إحدى الدراسات ترافق ١٠٪ من حالات الصُداف واللسان الجغرافي. كذلك قد يرافقه الصداف البثري وداء رايتر والنخالية الحمراء الجرابية ومشاهدته في المؤهبين للتأتّب. ويزداد حدوثه في المصابين باللسان المتشقق. ومع أنّ اللسان الجغرافي هو حالة التهابية فيعتقد أن للوراثة متعددة الجينات شأن في آليته الإمراضية بسبب كثرة مشاهدته في بعض العائلات، كما ذُكر ترافقه و HLA-Cw6، HLA-DRW6، HLA-DR5.

المعالجة:

- تجنب الأطعمة الحارة والحامضة وغسولات الفم ولُبانة روح النعنع ومعاجين الأسنان المسبِّبة.
- تنظيف الأسنان بلطف مع استخدام غسولات لطيفة بمحاليل ملحية.
- دهن موضعي بمضادات الهيستامين أو بالستيروئيدات المُفلورة أو المخدرات الموضعية أو بمحلول تريتينوئين أو صبغة بنفسجية الجانسيان ٠,٥٪ أو صبغة كربول فوشين ٥٪ أو دهن تاكروليموس موضعياً ٠,١٪.

ج- اللسان المتشقِّق fissured:

حالة سليمة شائعة تتصف بظهور أثلام مختلفة العمق قد تصل إلى ٦مم على طول ظهر اللسان وجانبيه، وقد تتصل الأثلام بعضها ببعض فيبدو اللسان بمظهر مفصّص. آليته الإمراضية غير معروفة، ويُشك بفعل الوراثة عديدة الجينات أو من نمط الصبغي الجسدي السائد بسبب تواتر مشاهدته في بعض العائلات. وقد يترافق اللسان المتشقق واللسان



(الشكل ٢) اللسان الجغرافي. آفات بيضاء خطية غير منتظمة تحصر مناطق حمامية وضمور مخاطي.

الجغرافي، كما يشاهد في متلازمة ملكرسن- روزنتال ومتلازمة داون. لا تسبب هذه الحالة أي أعراض ما لم ينحبس الطعام داخل الشقوق أو تترافق واللسان الجغرافي. لا حاجة إلى العلاج ويمكن استخدام الغسولات الفموية للمحافظة على نظافة الأثلام.

د- التهاب اللسان المعيني الناصف median rhomboid glossitis:

يطلق على هذا الالتهاب أيضاً الضمور الحُلَيمي المركزي اللساني؛ إذ يحدث فيه ضمور حليمي متناظر إهليلجي الشكل أو معيني الشكل يتوضع مركزياً على الخط المتوسط للسان أمام الحليمات الكأسية (الشكل ٣). ويبدو اللسان أحياناً بمظهر مفصص أو متنبِّت مفرط التنسّج. تُعدّ هذه الحالة شكلاً من داء المبيضّات الفموي؛ إذ تبدو بالفحص النسيجي خيوط المبيضّات في الطبقات السطحية من الظهارة خطلة التقرّن، وكثيراً ما يُظهر نبيتاً مجهرياً جرثومياً فطرياً مختلطاً. يشاهَد هذا النموذج من الالتهاب في المدخنين، وكبار السن الذين يضعون بديلة سنية، وفي المصابين بقصور مناعي كما في الإيدز. تعتمد المعالجة على إيقاف التدخين واستخدام مضادات الفطور.

هـ- اللسان المؤلم glossodynia أو متلازمة الفم الحارق burning mouth syndrome:

قد يحدث ألم اللسان في كل من التهابات اللسان واللسان



الشكل (٣) اللسان المعيني الناصف

الجغرافي والاعتلال العصبي السكري وسرطان الفم وقرحات اللسان الفيروسية أو الرضحية أو التخريشية وفي الطّلَوان.

ومن الأسباب المحتملة الأخرى لهذه المتلازمة:

- الأمراض النفسية (الاكتئاب والخوف من السرطان).
- جفاف الفم (الدوائي أو الثانوي لمرض في النسيج الضام أو بسبب العمر).
- العوز الغذائي (الحديد والفيتامين ب٦ والفيتامين ب١٢ والفولات والزنك).
- التهاب الفم التماسي أو الأرجي (منكهات الأطعمة ومعاجين الأسنان وغسولات الفم).
- وضع بدائل سنية أو معالجات سنية.
- داء المبيَضّات.
- تناول مثبّطات إنزيم محوِّل أنجيوتنسين ACE.
- الألم العصبي.
- الألم الانعكاسي من الأسنان واللثة.
- الألم الانعكاسي من القلب.
- سن الإياس.

المعالجة: معالجة السبب إن وُجد. أما في الحالات مجهولة السبب فتعطى مضادات الاكتئاب بجرعات قليلة أو بنزوديازيبن أو دوكسيبين بجرعات منخفضة بالطريق الداخلي، كما يطبق الكابسيسين أو كلونازيبام موضعياً.

ثانياً- آفات الشفتين:

١- التهاب الشفة التماسي contact cheilitis:

هو ارتكاس التهابي في الشفتين يتحرض بفعل العوامل الكيميائية المخرشة أو المحسسة. واتُّهم بإحداثه عدد كبير من المستحضرات أهمها: أحمر الشفاه، مراهم الشفاه وغسولات الفم ومعاجين الأسنان ومستحضرات الأسنان العلاجية الحاوية مركبات الزئبق والأوجينول وبعض الأغذية كالنعنع والبندق والمانغو وزيت القرفة والحمضيات والأناناس. كما ذُكر التحسس غير المباشر بطلاء الأظافر والأجزاء الخشبية أو المعدنية لبعض الأدوات الموسيقية والكوبالت الموجود في الأقلام الخشبية الزرق وبكلات الشعر المعدنية. ويتحدد الالتهاب على حافة الشفة وغالباً ما يمتد حول الفم. ويتظاهر بتوسُّف أو وذمة مع حويصلات. يعتمد العلاج على تجنب المادة المحسسة ودهن الستيروئيدات موضعياً.

٢- التهاب الشفة السفعي actinic:

هو التهاب شائعٌ في المناطق الحارة والجافة لدى العاملين تحت أشعة الشمس وذوي البشرة البيضاء؛ إذ تتعرض حافة

الشفة السفلى لكمية كبيرة من الأشعة فوق البنفسجية ولاسيما في الظهيرة حين تكون زاوية ورودها مسلطة عليها مباشرة، إضافة إلى أنّ حافة الشفة ذات حماية قليلة من قبل الكيراتين والخلايا الميلانينية. تبدو الشفة محمرة ومتوذمة في المراحل الباكرة لكنها تصبح بعد ذلك جافة ومتوسفة (الشكل ٤). كما تتسمك الظهارة مع ظهور لويحات بيض رمادية، وقد تظهر تشققات عمودية وجُلَب ولاسيما في فصل الشتاء. وقد تظهر أحياناً حويصلات تتمزق تاركةً تآكلات سطحية. وقد يحدث خمج ثانوي أو تتشكل عُقَيدات ثؤلولية، ويجب الانتباه إذا ظهر تقرح ما إلى احتمال وجود تبدلات خبيثة مرافقة. لذا يحتاج المرضى المصابون بحساسية ضيائية كجفاف الجلد المصطبغ والمتعرضون بشدة للأشعة فوق البنفسجية ب UVB - كالمزارعين والمتزلجين- إلى حماية خاصة من الشمس وذلك باستخدام كريمات حاجبة للشمس مناسبة. تستند المعالجة إلى إزالة الأعراض ومنع التطور نحو سرطانة حرشفية.

وفي الحالات الخفيفة تقوم المعالجة على تجنب أشعة الشمس، ويستفاد في بعض الحالات من المعالجة الموضعية بتطبيق فلوروراسيل بنسبة ٥٪ ثلاث مرات يومياً مدة عشرة أيام أو تريتينوئين أو حمض الخل الثلاثي. أما في الحالات الشديدة المترافقة ونشوء سرطانات حرشفية فيلجأ إلى استئصال حافة الشفة جراحياً.

٣- التهاب الشفة التقشري exfoliative:

هو التهاب حواف الشفتين التهاباً مزمناً سطحياً، يتصف بتوسف مستمر. أغلب الحالات صنعية بسبب مص الشفة المتكرر أو مضغها. ولا تترافق الحالة مع مرض جلدي أو مجموعي، مع أنّ بعض الحالات تشاهد في خمَج HIV وداء المبيضّات. وأغلب الحالات تحدث في النساء الشابات. يبدأ



الشكل (٤) التهاب شفة سفعي مزمن مع طلوان باطن الشفة السفلى



الشكل (٥) التهاب شفة توسفي صنعي بسبب مص الشفة المتكرر

الالتهاب في منتصف الشفة السفلى ثم يمتد إلى الشفة كلها وبعدها إلى الشفة العليا، ويتجلى بتوسف وتجلُّب مسبباً حس حرق وتخريش (الشكل ٥). يشفى الالتهاب تلقائياً ويتحسن بالاعتناء بصحة الفم مع تجنب مص الشفة أو عضها، وقد تفيد الستيروئيدات الموضعية، وتتطلب بعض الحالات علاجاً نفسياً أو مهدئات.

٤- التهاب الشفة الغدّي glandularis:

هو اضطراب التهابي سليم غير شائع في غدد الشفة السفلى تحت المخاطية، سببه مجهول ويبدو أنه ظاهرة عائلية. يتصف بضخامة الشفة ضخامة مترقية وانقلاب المخاطية الشفوية إلى الخارج مؤدياً إلى زوال حافة الشفة. وقد يكون الالتهاب ارتكاساً لأذية سفعية أو تالياً لعادة مص الشفة المتكرر بغية ترطيبها من الجفاف. صُنِّف هذا الاضطراب في **ثلاثة نماذج:**

أ- الشكل البسيط: يتظاهر بتسمك خفيف مع خروج مُفرَز لزج رائق من فوهات الأقنية اللعابية الصغيرة على السطح المخاطي للشفة السفلى.

ب- الشكل المقيِّح السطحي (التهاب الشفة لفولكمان): يتصف بتورم جاسئ في الشفة مع تقرح سطحي وجُلب تغطي فوهات الأقنية اللعابية.

ج- الشكل المقيِّح العميق: يتصف بتورم شديد في الشفة وتشكّل خراجي عميق ونواسير تترك ندبة، ويؤدي الضغط الخفيف إلى نضح مخاطي قيحي.

قد يتطور الشكل الشديد (المقيح العميق) في ٢٠-٣٠٪ من الحالات إلى سرطانة حرشفية، مما يدعم الرأي القائل: إن التهاب الشفة الغدي هو نتيجة للالتهاب السفعي.

المعالجة:

- تعطى في الحالات الوذمية الخفيفة مضادات الهيستامين.
- أما في الحالات القيحية فتعطى مضادات الجراثيم



الشكل (٦) التهاب شفة ورامي حبيبومي. وذمة ناكسة أدت إلى ضخامة دائمة في الشفة

بعد إجراء الزرع والتحسس الجرثومي.

● وفي الحالات العُقَيدية تحقن الستيروئيدات موضعياً أو تعطى عن طريق الفم، ولكن يخشى في هذه الحالة من التليُّف والتندُّب الموضعيين إضافة إلى التأثيرات الجانبية للمعالجة الطويلة بالستيروئيدات. وقد يفيد دهن ٥ فلوروراسيل بديلاً من الاستئصال الجراحي.

● ينصح في الحالات المتقرحة بإجراء خزعة لنفي الثدن dysplasia والسرطانة الوسفية، فإذا تبين وجود ثدن متوسط أو شديد استؤصلت حافة الشفة vermilionectomy استئصالاً طولانياً أو أجريت الجراحة القرِّية؛ إضافة إلى اتخاذ الحيطة للحماية من الشمس والمراقبة المستمرة لاحتمال النكس.

٥- التهاب الشفة الحبيبومي C. granulomatosa:

هو تورم الشفة تورماً مزمناً يُعزى لالتهاب حبيبومي:

أ- يطلق عليه التهاب الشفة لميشر Miescher حينما تتحدد التبدلات الحبيبومية في الشفة (الشكل ٦).

ب- يشكل عرضاً لمتلازمة ملكرسون - روزنتال Melkersson-Rosenthal syndrome، ولها ثلاثة مظاهر: تورم الشفة؛ واللسان المتشقق؛ والشلل الوجهي (الشكل ٧).

● التظاهرة الباكرة للمتلازمة هي تورم مفاجئ غير مؤلم بالجس منتشر أو عقيدي لإحدى الشفتين (العليا أكثر قليلاً من السفلى) أو في إحدى الوجنتين أوفي كلتيهما. وقد يكون التورم في الجبهة والأجفان أو في جهة واحدة من الفروة. ويتراجع التورم بعد ساعات أو أيام، لكن الورم يستمر بعد هجمات متكررة أو يزداد شدةً ببطء ليبقى دائماً. وحين تزمن الحالة فإن الشفة تصبح مؤلمة ضخمة ومتشقِّقة. قد يرافق الهجمات ترفع حروري وأعراض بنيوية كالصداع وتشوش الرؤية، وتتضخم العقد اللمفية في نصف الحالات.

● يشاهد اللسان التشققي في ٢٠-٤٠٪ من الحالات وقد يكون ولادياً، وقد يفقد بعض المرضى حس الذوق أو ينقص عندهم إفراز اللعاب.

● يحدث الشلل الوجهي في ٣٠٪ من الحالات، وقد يكون في البدء متقطعاً ثم يصبح مستمراً، وهو وحيد الجانب أو ثنائي الجانب، جزئي أو تام. وقد تصاب أعصابٌ قحفية أخرى





الشكل (٧) متلازمة ملكرسون - روزنتال تورم الشفة العليا، لسان صفني (تشققي)، خزل وجهي شقي

كالعصب السمعي والشمّي والبلعومي اللساني أو تحت اللساني.

أسباب المتلازمة مجهولة وهي نادرة تحدث في الشباب، وهناك استعداد جيني من نمط HLA-A11،HLA-A2 وتولّد الخلايا المناعية TH1 انترلوكين١٢. ويعزوها بعضهم لعامل خمجي أو لارتكاس تجاه بعض الأطعمة أو الأدوية.

تتعلق **خطورة** هذه المتلازمة بالمرض العضوي المرافق كداء كرون أو الساركوئيد أو الورام الحبيبي الفموي الوجهي.

المعالجة: تجنب المواد المشكوك بإحداثها للمرض.

- زرق تريامسينولون١٠ملغ داخل الشفة ويمكن تكرار الزرق كل ٤-٦ أشهر، كما يمكن مشاركتها ورأب الشفة labioplasty.
- كلوفاميزين ١٠٠ملغ مرتين يومياً مدة ١٠ أيام ثم مرتين أسبوعياً مدة أربعة أشهر.
- قد يفيد الميترونيدازول والبنسلين والأريترومايسين والسلفاسالازين.

٦- التهاب الشفة الزّاوي angular cheilitis:

هو التهاب حاد أو مزمن في جلد الشفتين ومخاطيتهما المجاورة لزوايا الفم. يتظاهر بحمامى وتشققات وتوسّف وجلب في الصوارين (الشكل ٨).

الأسباب: هناك عوامل مؤهّبة تشترك في إحداث التهاب الشفة الزّاوي أهمها:

- **آلية (ميكانيكية):** تتضح في المسنين الذين لا يضعون بدائل سنّية أو يضعون بدائل غير مناسبة، أو بسبب تقدم العمر وتراجع البوارز السنخيّة وضمورها وتقدم الشفة العليا على السفلى فتصبح منطقة الصوارين رطبة.
- **خمجية:** أهمها بسبب المكورات العنقوديّة والمبيضّات التي تزداد في الذين يضعون بدائل سنيّة. كما قد يترافق التهاب الشفة الزاوي عند الأطفال والمكورات العنقودية والعقدية والمبيضّات ولاسيما في حالات سوء التغذية.



الشكل (٨) التهاب شفة زاوي

- **عوز غذائي:** ولاسيما عوز الريبوفلافين والفولات والحديد وسوء التغذية ناقصة البروتين. يؤدي نقص الريبوفلافين أيضاً إلى شفاه حمر لامعة وملس ولسان معدوم الحليمات مؤلم بالجس. أما نقص الحديد فيسبب لساناً ضامراً شاحباً عديم الحليمات. كما يشاهد التهاب الشفة الزاوي في المصابين بداء كرون أو الورام الحبيبي الفموي الوجهي.
- **قصور مناعي:** قد يكون التهاب الشفة الزاوي المرافق لداء المبيضات والمعنّد على المعالجة تظاهرة باكرة لقصور مناعي، وقد يترافق والسكري والإصابة بفيروس HIV.
- **أسباب أخرى:** فرط الإلعاب الذي يؤدي إلى استمرار رطوبة زوايا الفم، والتهاب الجلد التأتبي والتهاب الجلد المثّي وداء داون الذي يتّصف بضخامة اللسان والتهاب جلد النهايات المعائي.

المعالجة:

- **موضعياً:** كريم ميكونازول وحمض الفوسيديك وبوليمكسن ب؛ وإزالة البديلة السنية ليلاً وتنظيفها قبل إعادتها.
- **المعالجة الداخلية** المضادة للفطور بالفلوكونازول أو امفوترسين ب.
- **حقن الكولاجين** في التشققات الفموية لتصحيح الأخاديد العميقة.

٧- شق منتصف الشفة:

يشاهد في الذين يتنفسون من فمهم ولاسيما الأطفال. ويهيئ لهذه الحالة التعرض للشمس والهواء والبرد والتدخين، كما يشاهد هذا الشق في المصابين بمتلازمة داون.

المعالجة: تطبيق نترات الفضة موضعياً وحمض الساليسيليك ومضادات الالتهاب.

٨- التهاب الشفة الدوائي:

يسبب الريتينوئيد والإتريتينات والإيزوتريتينوئين جفافاً شديداً وتوسفاً في الشفتين، كما يسبب تطبيق الكلورهكزيدين ارتكاساً التهابياً في الشفة.

ثالثاً- آفات الأغشية المخاطية الفموية:

وهي آفات يرافق بعضها الأمراض التالية:

١- الأمراض المعدية المعوية:

أ- داء كرون: قد يرافقه تورم الشفة واللّثة واللسان

المرصوف والقرحات القلاعية والسليلات المخاطية والتهاب الشفة الزاوي والحبيبوم الفموي.

ب- التهاب القولون القرحي: ترافقه تقرحات قلاعية وقرحات نزفية سطحية والتهاب شفة زاوي.

ج- الجزر المعدي المريئي: يرافقه نخر سني.

د- الأمراض الكبدية المزمنة: قد يرافقها حَبَر petechia ونزف لثوي لأقل رضح، واصفرار الغشاء المخاطي لشراع الحنك وتحت اللسان.

٢- الأمراض الدمويّة:

أ- فقر الدم: يرافقه شحوب الغشاء المخاطي والتهاب اللسان والقلاع الراجع والأخماج بالمبيضات والتهاب الفم الزاوي.

ب- كثرة المُنْسِجات histiocytosis بخلايا لنغرهانس **ويشمل:**

- **داء ليترر سيوي:** ترافقه تقرُّحات كبيرة وكدمات والتهاب لثة والتهاب دعامة السن.
- **داء هاند شولر كريستيان:** ترافقه قرحات غير منتظمة على الحنك العظمي والتهاب لثة وعقيدات متقرحة.
- **داء الحبيبوم اليوزيني:** يرافقه نقص العظم السنخي وتورُّمات وتقرُّحات فموية.

٣- أمراض النسيج الضام:

أ- متلازمة جوغرن: (وسيأتي شرحها لاحقاً).

ب- داء كاواساكي: مرضٌ نادر يصيب الأطفال الذين يقل عمرهم عن خمس سنوات. يتم تشخيصه باجتماع أربعة أعراض من الأعراض الخمسة التالية: وذمة محيطية في اليدين والقدمين مع حمامى أو توسُّف، طفح ظاهر متعدد الأشكال، احتقان ملتحمة ثنائي الجانب، لسان أحمر فريزي، ضخامة عقد لمفيّة رقبية حاد. ومن عقابيل التهاب الأوعية التهاب عضلة القلب الذي يحدث بعد أسبوع من الحمى.

٤- أمراض رئويّة ومنها:

أ- الورام الحُبَيْبي لويغنر Wegener: هو التهاب وعائي منخّر يصيب الجهاز التنفسي والكليتين. تتجلى الإصابة الفموية الشائعة فيه بتقرحات على المخاطيّة الشدقية أو الحنك، وضخامة لثة و"التهاب لثة فريزي" تبدو فيه اللثة متورمة حمراء ذات مظهر حُبيبي.

ب- الساركوئيد: هو مرض مجموعي مجهول السبب يتصف بضخامة عقد لمفيّة نقيرية hilar مع حُبيبومات في الرئتين وتظاهرات عينية جلدية. قد تتجلى التظاهرات الفموية فيه بتقرحات متعددة عقيدية غير مؤلمة على اللثة والمخاطية الشدقية والمخاطية الشفويّة والحنك يمكن تشخيص سببها بالخزعة. وتظهر الإصابة الفموية عادةً بعد الأعراض المجموعيّة.

٥- أمراض مجموعية متعددة:

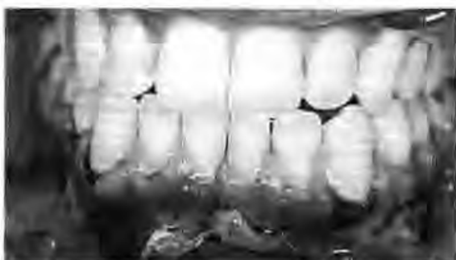
أ- الداء النّشواني: يصيب الشكل الأولي منه عادةً الجلد، القلب، اللسان، الجهاز المعدي المعوي، الكليتين. أما العرض الفموي الشائع فهو ضخامة اللسان في٢٠٪ من المرضى، وقد يكون قاسياً أو تظهر على سطحه الجانبي عقيدات صفر. ويمكن أن يرافقه اضطراب الذوق ونقص اللعاب وتورم تحت الفك السفلي.

ب- خمج (HIV): يحدث في٩٠٪ من المرضى المصابين به داء المبيضات والحلأ البسيط والطلوان المشعّر وساركومة كابوزي وتقرحات شبيهة بالقلاع سببها الفيروس المضخم للخلايا، وحُليمومات ولُقمومات بسبب فيروس الورم الحُليمي الإنساني.

رابعاً- التظاهرات الفموية في الأمراض الجلدية:

ب - الحزاز المُسطح الفموي oral lichen planus:

هو داء التهابي مزمن يسبب تخططات (خطوط ويكهام) وحطاطات أو لويحات بيض ثنائية الجانب على المخاطية الشدقيّة واللسان واللثة. وقد يسبب حمامى وتسحجات (قرحات سطحيّة) أو نُفاطات (الشكل ٩). قد تشترك عدة أشكال كأن تظهر خطوط بيض وأخرى رماديّة بشكل شبكي على سطح حُمامي: أو تقرُّح سطحي مُصفر مُحاط بحمامى، وقد تظهر في المستعدين للتصبغ لطخات بنية على مخاطية الفم (مُلان التهابي). تستمر الآفات لسنوات مع فترات هدوء واشتداد، وتعزى فترات الاشتداد إلى الشدة النفسية والقلق. يعدّ الداء مرضاً مناعياً ذاتياً بالوساطة الخلوية التائيّة. أما المستضد المسبب فغير معروف وقد يكون ذاتياً دوائياً (الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية، مضادات الملاريا، حاصرات بيتا، السلفونيلوريا، ومثبطات محوّل الأنجيوتنسين)، أو يكون محسسات موجودة في معاجين الأسنان ومواد ترميم الأسنان، أو رضحاً (ظاهرة كوبنر) كسن



الشكل (٩) حزاز مسطح تآكلي شديد على الشفتين ومخاطية الفم

خشنة وبديلات سنيّة أو عضّ اللسان والخد، أو خمجاً فيروسياً، كما ذكر حدوثه بعد زرع خلايا جذعيّة غيرية مكوِّنة للدم. قد يرافق الحزاز المسطح الفموي أمراضاً مناعية أخرى كالحاصّة البقعية، والتهاب الجلد والعضلات والحزاز التصلبي الضموري والقشيعة والبهاق والتهاب القولون القرحي وأدواء كبديّة كالتهاب الكبد من نمط C والتشمع الصفراوي الأولي. يشاهد الحزاز المسطح الفموي في ١-٢٪ من الناس، ويصيب النساء أكثر قليلاً من الرجال وبعمر فوق ٤٠ سنة. تسبب الأشكال الحمامية الضمورية أو التقرحية ألماً فموياً وانزعاجاً حين تناول التوابل والحوامض والأطعمة الساخنة، وهي تحمل بعض الخطورة، ففي أقل من ٥٪ من المرضى قد يتطور لسرطانة حرشفيّة.

المعالجة: غايتها إزالة الألم والآفات الفموية وإزالة خطر سرطان الفم والمحافظة على صحة الفم. ليس هناك علاج شافٍ وأهمّ ما يجب العمل به هو: إبعاد العوامل المحرِّضة لسورات المرض وتبديل الدواء المشكوك بإحداثه للمرض، وتنبيه المرضى لخطورة التدخين والكحول ونصحهم بتناول الخضار والفواكه الطازجة وتطبيق الستيروئيدات الموضعيّة، أما في الحالات المعنِّدة على الكورتيزونات فقد تحدث الاستجابة للتاكروليموس الموضعي. ومن المعالجات الأخرى هيدروكسي كلوروكين وازاتيوبرين والدابوسن والستيروئيدات المجموعيّة والريتينوئيدات الموضعية والمجموعيّة.

٢- الصدفية (الصداف) psoriasis:

تتظاهر على نحو استثنائي ونادر على الشفتين واللسان والحنك والمخاطية الشدقية واللثة. لا يمكن تمييز اللسان الصدفي من اللسان الجغرافي، ويكثر حدوث اللسان المتشقق في المصابين بالصداف. ميّز بيندبورغ موجودات ثلاثة في الصداف الفموي: حطاطات صغيرة مبيضة تبدي نقاطاً نزفية عند كشطها، ولويحات بيض وحمر، ولطخات حمر لامعة. يتم تشخيص الصداف بالخزعة، ونادراً ما يظهر الصداف الفموي من دون إصابة جلدية.

٣- أدواء المناعة الذاتية الفقاعية:

أ- الفقاع pemphigus: هو مرض جلدي مناعي ذاتي حالّ للأشواك تهاجم فيه الأضداد الخلايا الشائكة القرنية في الجلد والفم مسببةً ظهور حويصلات رخوة وفقاعات سرعان ما تتمزق لتبدو آفات سحجيّة قرحيّة سطحيّة غير منتظمة ومؤلمة (الشكل ١٠). يبدأ المرض في ٥٠٪ من الحالات بآفات فموية، ومن المؤكد إصابة جميع المرضى بآفات فموية في مرحلة من مراحل مرضهم. أغلب المرضى من الكهول وهناك



الشكل (١٠) فقاع شائع. مناطق متسحّجة متعددة على المخاطية المضغية والهامشية

استعداد جيني واضح للإصابة. أكثر ما تظهر الآفات في أماكن الرضح الميكانيكي كالخط بين شراع الحنك والحنك العظمي والشفتين والمخاطية الشدقية واللسان وأحياناً اللثة. تكون الظهارة هشة وتزال بسهولة (علامة نيكولسكي) من دون نزف. قد يتلو مرض الفقاع تناول بعض الأدوية كأدوية الضغط (كابتات محول الأنجيوتنسين) والعوامل الخالبة كالبنسيلامين.

ب- شبيه الفقاع pemphigoid: يتميز منه شكلان: شبيه الفقاع الفقاعي BP وشبيه الفقاع السليم للغشاء المخاطي BMMP أو شبيه الفقاع الندبي. تنفصل الظهارة عن النسيج الضام عبر الصفيحة الصافية lamina lucida للغشاء القاعدي مؤديةً إلى نفاطات. تصاب النساء أكثر من الرجال بعد العقد الخامس من العمر. يصيب الشكل الأول من شبيه الفقاع BP الجلد أولاً ثم تصاب الأغشية المخاطية في أقل من نصف الحالات. أما الشكل الثاني BMMP فيصيب بصفة رئيسة المخاطية، ويصيب الجلد في أقل من ١٠٪ من الحالات.

الأعراض الفمويّة في الشكلين: التهاب لثة توسفي (كذلك يرى في الحزاز المسطح والفقاع) وهشاشة اللثة مما يعوق الطعام ويسبب الألم. تظهر نفاطات على الحنك والمخاطية الشدقية والشفوية في ١٥-٤٠٪ من الحالات، وإذا تمزقت الفقاعات يبدو نسيج نازف أحمر لامع على أطرافه مخاطية بيضاء ممزّقة. لا تترك آفات شبيه الفقاع ندبات بالرغم من عمقها. يُفرق عن الحزاز المسطح والفقاع بالفحص النسجي والنسجي المناعي؛ إذ تتوضع IgG وC3 على طول الغشاء القاعدي. تعتمد المعالجة على الدابسون والستيروئيدات داخلياً وسيكلوفوسفاميد أو أزاتيوبرين.

ج- الجُلاد الفقاعي الغلوبوليني الخطي IgA.

د- انحلال البشرة الفقاعي المكتسب.

هـ- **الذأب الحمامي** المجموعي الفقاعي.

و- **الفقاع المصاحب للورم:** كالساركومة اللمفية.

٤- **الشواك الأسود** acanthosis nigricans

تحدث التظاهرات الفموية في ٢٥٪ من مرضى الشواك الأسود الخبيث (ليس النمط السليم منه)، تظهر الأورام الحليمية على الشفتين واللسان والحنك مع فرط تنسُّج لثوي بين الأسنان.

٥- **الذأب الحمامي** lupus erythematous.

٦- **صلابة الجلد** scleroderma:

تتضيق النسج الرخوة حول الفم في صلابة الجلد، وقد يحدث ضزز trismus وجفاف الفم وتبدلات النسج الداعمة للأسنان وعظام الفك؛ مما يؤدي إلى صعوبات في المضغ والبلع وإلى فقدان الأسنان.

خامساً- التظاهرات الفموية للمعالجات الدوائية:

فيما يلي أهم التظاهرات الفموية وما قد يسببها من أدوية:

١- **جفاف الفم:**

ويسببه: مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان وخافضات الضغط ومضادات الهيستامين ومضادات الكولينات ومضادات الاحتقان.

٢- **التورم:**

ويسببه: البنسلينات والأسبرين والسلفا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

٣- **التقرح اللانوعي والتهاب الغشاء المخاطي:**

ويسببه: مضادات الأورام (الميتوتركسات و٥ فلوروراسيل والدوكسوروبيسين والملفالان) والبربيتورات والدابسون ومشتقات الفينازون والفنولفتالئين والسلفوناميدات والتتراسكلينات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والميبروبامات والمتيل دوبا والبنسيلامين والفنيل بوتازون وبروبانولول والتيازيدات والتولبوتاميد والفينيتوئين والمستحضرات الموضعية التي تحوي الأسبرين أو الفنول أو الهدروجين بيروكسيد.

٤- **آفات حويصلية فقاعية أو قرحيّة تقلد الأمراض المناعيّة:**

أ- آفات تشبهُ الحزاز المسطح: قد يحدثها الألوبورينول والأمفوترسين ب ومضادات الملاريا والزرنيخ وحاصرات بيتا والبزموت والكابتوبريل والكاريامازيبين والكلوروتيازيد والكلوربروباميد والسيميتيدين والسيناريزين والسياناميد والدابسون والفنكلوفناك والفلوناريزين والفوروسميد وأملاح الذهب والإيزوذتيازيد والكيتوكونازول والليفاميزول والليتيوم واللورازيبام والزئبق ومتيل دوبا والميتوبروبازين والبالاديوم والاوكسبرينولول وحمض بارا- امينوساليسيليك والبيريميتامين والستربتومايسين والتتراسيكلين والتولبوتاميد والبيريتينول، والسبيرونولاكتون والتريبروليدين.

ب- آفات تشبه حمامى عديدة الأشكال: وقد يحدثها كل من المضادات الحيوية (البنسلينات ومضادات الملاريا والسلفوناميدات والتتراسكلينات) والألوبورينول والبربيتورات ومثبطات البروتياز ومضادات الالتهاب الستيروئيدية.

ج- آفات تشبه شبيه الفقاع: وقد تحدث بمضادات الرثية (بنسيلامين، ايبوبروفين، فيناسيتين) والأدوية القلبية الوعائية (فوروسيميد، كابتوبريل، كلونيدين) والمضادات الحيوية (بنسلين، سلفوناميد) والأدوية المحتوية على التيول ومشتقات السلفوناميد.

د- آفات تشبه الفقاع: وقد تحدث بألفا مركابتوبروبيونيل والغليسين والأمبيسيلين والكابتوبريل والسيفالكسين والايتامبوتول والذهب والايبوبروفين والبنسيلامين والفينوباربيتال والفنيل بوتازون والبيروكسيكام والبروبانولول والريفامبيسين.

آفات تشبه الذأب الحمامي: وقد تحدث بالكاريامازيبين والذهب والغريزيوفلفين والهيدانتوئين والهيدرالازين والإيزوتيازيد والليتيوم ومتيل دوبا والبنسيلامين والكينيدين والرزربين والستريتومايسين والتيوراسيل.

٥- **التصبغ:**

قد يحدث بالأميودارون ومضادات الملاريا والكلوفازيمين والإستروجين والسيكلوفوسفاميد والكيتوكونازول والمينوسكلين والفينيل بوتازون والمهدئات (كلوربرومازين) والمعادن الثقيلة.

٦- **الضخامة اللثويّة:**

قد تحدث بحاصرات قنوات الكلسيوم (أملوديبين، بيريديل، فيلوديبين) وبالديهيدروبيريدينات (بليومايسين) والسيكلوسبورين والفينيتوئين وفالبروات الصوديوم.

سادساً- القيلة المخاطية والكيسة الضفدعية:

تنشأ القيلة المخاطية mucocele من الغدد اللعابية الصغيرة ويرافقها احتباس مخاطي وتسربه في النسج الرخوة المحيطة. أما الكيسة الضفدعية ranula فتنشأ من الغدد اللعابية الكبيرة وعلى نحو خاص من الغدة تحت

اللسان وأقنية ريفيني للغدد تحت اللسان وفي قناة وارتون للغدة تحت الفك وتقسم إلى كيسات فموية ورقبية أو غاطسة.

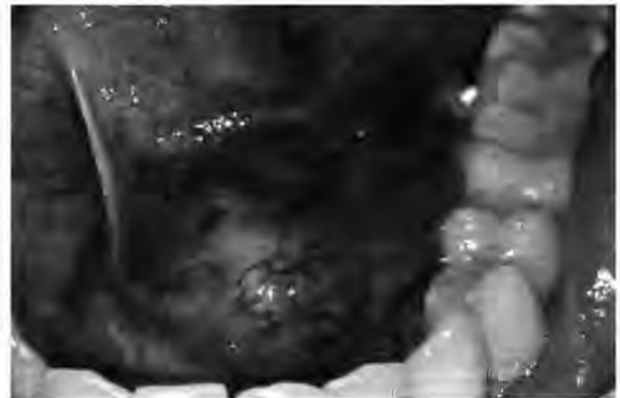
الفيزيولوجيا المرضية: انقطاع القناة المفرغة للغدة اللعابية الصغيرة نتيجة أذية رضحيّة (رضح على الوجه أو الفم، كعض الشفة السفلى الذاتي أو التحريك المفاجئ للّسان، رض في أثناء الولادة قد يسبب قيلة مخاطية في الوليد)، أو انسداد القناة المفرغة. كما يسهم في تشكل القيلات تبدل وظيفة الغدة اللعابية الصغيرة وتركيب اللعاب حيث تزداد الإنزيمات الحالّة للبروتين في اللعاب.

من **الأسباب** المؤدية إلى انسداد القناة المفرغة وتشكل الكيسات الضفيدعية: الحصاة اللعابية، والتشوه الولادي وعدم تكوّن القناة المفرغة وتضيق القناة وتليّف حول القناة أو ورم.

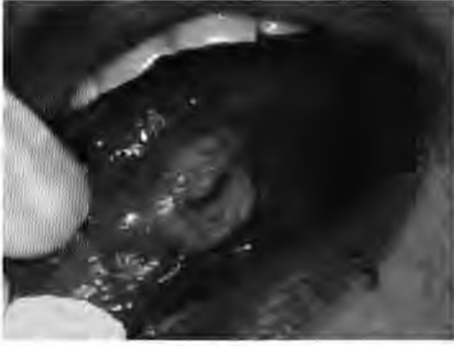
المظهر السريري: تظهر القيلة المخاطية في أي مكان من مخاطية الفم توجد فيه الغدد المخاطية الصغيرة، لكن ٧٥-٨٠٪ منها تشاهد على الشفة السفلى، وتتظاهر بتورم غير مؤلم متحرك بالجسّ، مقبّب، مغطى بظهارة سليمة بقطر أقل من ١,٥سم (الشكل ١١). هناك قيلة Blandin and Nuhn التي تظهر على الخط المتوسط للوجه السفلي الأمامي للسان بشكل يشبه السليلة. أما القيلات السطحية التي تظهر على شراع الحنك فتبدو بشكل حويصلات متعددة صغيرة متوترة شافة مقبّبة تشفى خلال أيام، وقد يسببها تخريش التبغ والحرارة في المدخنين.

أما **الكيسة الضفيدعية الفموية** فتظهر بشكل كتلة شافة مزرقة وحيدة الجانب على قاع الفم (الشكل ١٢)، وقد تكون مؤلمة تعوق الكلام والمضغ والبلع وأحياناً التنفس.

المعالجة: قد تشفى القيلة تلقائياً ولاسيما عند الرضع



الشكل (١١) قيلة مخاطية في موضع نموذجي (باطن الشفة السفلى)



الشكل (١٢) كيسة ضفيدعية فموية وحيدة الجانب عند شاب، متظاهرة بتورم بنفسجي في قاع الفم

والأطفال. أما الرشف aspiration فغالباً ما يتبعه النكس. يمكن اللجوء إلى التسليخ dissection أو الاستئصال بالليزر أو الجراحة القرّية أو الكي الكهربائي. والقيلات السطحية لا تحتاج إلى تدخل جراحي ما لم تتكرر. أما الكيسة الضفيدعية فيفضل فيها الجراحة وعالجها بعضهم بنجاح بالتصليب أو بحقن ذيفان البوتولينيوم لإزالة تعصيب الأعصاب الودية المسؤولة عن الإلعاب.

سابعاً- آفات الأغشية المخاطية الفموية:

١- قرحات الفم:

الأسباب العامة لقرحات مخاطية الفم:

- عوامل رضحية (حرارية، كيميائية، فيزيائية).
- التهاب الفم القلاعي.
- عوامل خمجيّة (ڤيروسية أو جرثومية أو فطرية).
- أرج تماسي أو جهازي.
- أورام.
- أمراض مجموعيّة (اضطراب مناعي ذاتي أو دموي أو وعائي).

أ- القرحات الفموية الرضحيّة:

تبدأ فجأةً وتشفى تلقائياً خلال أيام أو أسابيع. أهم أسبابها: رضح ذاتي ناتج من حافة سنية حادة أو طعام أو فرشاة أسنان أو بدائل سنية غير مطابقة أو رضوح ناجمة عن تطبيق جهاز تقويم الأسنان أو جهاز الإطباق أو رض ناتج من حادث.

القرحة اليوزينيّة eosinophilic ulcer: هي قرحة رضية وحيدة غير منتظمة يغطيها غشاء فبريني مع هالة حماميّة وقد تتقيح. تكون حواف القرحة مرتفعة جاسئة يراوح قطرها من ملليمترات إلى ٧-٨سم (الشكل ١٣). تظهر في أي مكان من المخاطية لكنها تتوضع على اللسان في نحو ٦٠٪ من الحالات. ويُعد داء Riga-Fede شكلاً من القرحة اليوزينيّة


الشكل (١٣) قرحة يوزينية غير شافية جاسئة على السطح الجانبي للسان. ارتبطت الآفة بسن مكسور مجاور

تظهر في الرضع وحديثي الولادة على الوجه السفلي الأمامي للسان بسبب الرض الناجم عن القواطع السفلية اللبنية في أثناء الرضاعة مسببة إزعاجاً لهم في حينها.

ب- التهاب الفم القلاعي aphthous stomatitis - القرحات القلاعية الناكسة recurrent aphthous ulcers أو قرحات كانكر:

هي أكثر آفات الأغشية المخاطية مشاهدة (تصيب نحو ٢-٦٦٪ من الناس، والنساء أكثر إصابة بها من الرجال).

التقسيم المدرسي السريري للقلاع الناكس:

(١)- قرحة قلاعية ناكسة صغيرة: وهي الأكثر شيوعاً وتبدأ غالباً في الطفولة. تظهر في أشخاص أصحاء بشكل قرحة مؤلمة ضحلة محددة، قطرها أقل من ١سم، قد تكون وحيدة أو متعددة على المخاطية المبطنة، محيطها حمامي مرتفع قليلاً وقد يغطي قاعدتها فبرين أبيض، تشفى خلال ٥-٧ أيام من دون ترك ندبة (الشكل ١٤).

(٢)- قرحة قلاعية ناكسة كبيرة: وهي أقل شيوعاً، تظهر بشكل بيضوي، قطرها يزيد على ١سم، قد تكون متعددة، عميقة، متلاقية، حوافها غير منتظمة، وقد تستمر ستة أسابيع حتى شفائها تاركة ندبة. تبدأ هذه القرحة عادة بعد البلوغ وتلازم حياة المريض وهي قليلة الحدوث بعد الكهولة.


الشكل (١٤) قرحات قلاعية على المخاطية الشفوية والميزابة

(٣)- قرحة قلاعية حلئية الشكل: هي أصغر القرحات القلاعية؛ إذ لا يزيد قطرها على ١ملم وتميل إلى الحدوث بشكل عناقيد، تتألف من عشرات أو مئات القرحات الدقيقة. تبدأ بالظهور في العقد الثاني من العمر، وقد يزداد تكرار الهجمات وشدتها في العقد الثالث والرابع ليتناقص مع تقدم العمر.

تصيب القرحة القلاعية الناكسة السطح غير المتقرن أو قليل التقرن في كل من مخاطية الفم ومخاطية الشفة والمخاطية الشدقية والثلم الفكي العلوي والسفلي واللثة غير الملتصقة وشراع الحنك والحضرات اللوزية وقاع الفم والسطح السفلي للسان. كما قد تصاب الأغشية المخاطية التناسلية. وقد تشترك القرحات القلاعية الناكسة مع الذأب الحمامي المجموعي والداء المعوي الالتهابي وعوز الحديد وعوز فيتامين ب٦ وعوز فيتامين ب١٢.

العوامل السببية للمرض غير واضحة وأهمها:

- العوامل **الوراثية.**
- **العوز الدموي:** الحديد والفولات وب١ وب٢ وب٦ و ب١٢.
- **سوء التوازن المناعي:** للوحيدات واللمفاويات فعل سمي في الظهارة الفموية حيث تسود الخلايا التائية المساعدة في المرحلة ما قبل حدوث التقرح وفي مرحلة الشفاء، في حين تسود الخلايا التائية الكابتة في مرحلة التقرح.
- **الخمج الجرثومي:** أخفقت الدراسات في تأكيد شأن فيروس الحلأ، وقد تكون القرحة القلاعية الناكسة استجابة مناعية لمستضدات من نوع المكورات العقدية والملوية البوابية Helicobacter pylori.

العوامل المحرضة للنكس: الدورة الشهرية والرضح والشدة النفسية وعوز فيتاميني وأرج لبعض الأطعمة والمواد الكيميائية.

ج- متلازمة بهجت Behçet's syndrome أو داء بهجت:

هي مرض مجموعي متعدد يبدأ في أي عمر لكنه أكثر شيوعاً في العقد الثالث. قد تسبق ظهور داء بهجت بـ ٦ أشهر إلى ٦ سنوات بعض الأعراض كالوهن ونقص الشهية ونقص الوزن والصداع والتعرق وهبوط الحرارة أو ارتفاعها وتضخم العقد اللمفية والألم القصي أو الصدغي أو قصة التهاب بلعوم أو لوزتين متكرر وآلام عضلية واحمرار الأطراف المؤلم الهاجر من دون التهاب مفاصل واضح.

يعتمد حديثاً في تشخيص داء بهجت على المعيار الدولي لعام ١٩٩٠ فيوضع التشخيص بحدوث تقرح فموي راجع قلاعي كبير أو صغير أو حلئي الشكل ينكس ٣ مرات على



الشكل (١٥) قلاع صغير في متلازمة بهجت

الأقل خلال ١٢ شهراً إضافة إلى اثنين مما يلي:

- تقرح تناسلي راجع recurrent.
- آفات عينية.
- آفات جلدية.
- إيجابية اختبار الأرجية المتعددة.

الأعراض السريرية:

- **القرحات الفموية:** لا تميز من القلاع الشائع وتستمر أسبوعاً إلى أسبوعين ثم تشفى من دون ندبة. تصيب اللسان والشفتين والمخاطية الشدقية واللثة. تراوح الفترة بين النكسين بين أسابيع إلى أشهر. وتصنف في ثلاثة نماذج: صغيرة (الشكل ١٥) وكبيرة وحلئية الشكل.
- **القرحات التناسليّة:** تشبه القرحة الفموية لكنها قد تترك ندبة. تشاهد في ٥٦-٩٧٪ من الحالات وتعد عرضاً ثانوياً للقرحة الفموية. تظهر القرحات في الرجال على الصفن والقضيب والمنطقة الأربيّة. أما في الإناث فتظهر على الفرج والمهبل وعنق الرحم والمنطقة الأربيّة، كما قد تظهر على فوهة الإحليل وحول الشرج.
- **التظاهرات الجلديّة:** آفات تشبه الحمامى العقدة، إضافة إلى طفح حطاطي بثري، وآفات تشبه الحمامى عديدة الأشكال والتهاب الوريد الخثري والقرحات وآفات تشبه متلازمة سويت والتهاب أوعية فقاعي منخر، تقيح الجلد الغنغريني، وارتكاس جلد التهابي غير نوعي تجاه أي خدش أو بعد حقن سائل ملحي داخل الأدمة.
- **التظاهرات العينية:** تظهر في ٤٧-٦٥٪ من المرضى. وأهمها التهاب العنبيّة الخلفي، التهاب وعائي شبكي. ومن الآفات الأخرى للتظاهرات العينية: التهاب العنبية الأمامي والتهاب القزحيّة والهدابي والتهاب المشيميّة والشبكيّة والتهاب الصلبة والتهاب القرنيّة والنزف الزجاجي والتهاب العصب البصري والتهاب الملتحمة وانسداد الوريد الشبكي. وتتناقص الرؤية بسبب الزرق الثانوي أو الساد أو النزف الزجاجي. وقد يحدث عمى مفاجئ بسبب خثرة الوريد الشبكي أو ضمور العصب البصري.
- **التظاهرات الوعائيّة:** انسداد شرياني وانسداد وريدي وأمهات دم ودوالٍ.
- **التظاهرات المفصليّة:** يشكو نصف المرضى من التهاب مفاصل أو التهاب الزليل. ويعد التهاب المفاصل المظهر الثانوي الأكثر شيوعاً في الأطفال.
- **التظاهرات العصبيّة:** متلازمة جذع الدماغ والتهاب السحايا والنخاع.
- **الأرجيّة المتعدّدة pathergy (فرط تفاعلية جلديّة):** يجرى الاختبار بوخز إبرة أو حقن محلول ملحي أو هيستامين ممدد داخل الأدمة، وتكون الإيجابية بظهور احمرار وبثرة صغيرة عقيمة في مكان الوخز بسبب فرط فعالية الجلد.

الأسباب:

- **وراثية مناعية:** HLA-B51، أليل B101، أليل MICA6.
- **إصابة فيروسية وجرثومية:** أشار بهجت إلى فيروس الحلأ الشائع والمكورات العقدية كعامل مسبب.

د- متلازمة رايتر Reiter's syndrome:

تظهر فيها آفات فموية تشبه القلاع لكنها تحدث على المخاطية المضغية والمبطنة على حدٍ سواء، تميل إلى أن تكون بشكل مجموعات، وهي أقل ألماً من القلاع وتشفى تلقائياً.

هـ- الحساسية للغلوتين gluten sensitivity:

تظهر فيها تقرحات فموية شبيهة بالقلاعية إضافة إلى المرض المعوي.

و- الحُمامى متعددة الأشكال erythema multiformis:

قد تظهر فيها قرحات متجلبة على الشفتين وقرحات سطحية مختلفة الأحجام والأشكال على مخاطية الفم.

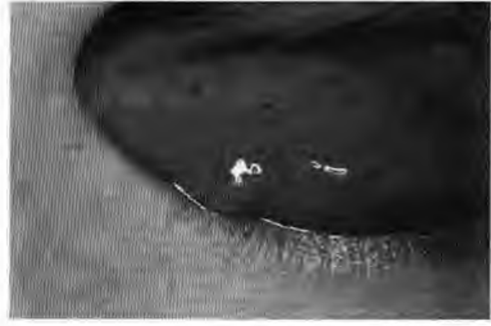
٢- التهابات الفم:

أ- التهاب الفم التماسي contact stomatitis:

تتحمل مخاطية الفم المؤرجات والمخرشات عادةً لعدة أسباب:

- التروية العالية التي تساند الامتصاص وتمنع التماس المديد بالمؤرجات.
- قلة كثافة خلايا لانغرهانس والخلايا اللمفاوية التائيّة.
- تمدد المؤرجات باللعاب الذي يدرأ أيضاً المركبات القلوية.

يحدث التهاب الفم التماسي في كل الأعمار مع ميله إلى الازدياد في كبار السن، وكثيراً ما يشفى قبل أن يلاحظه المريض. وقد يشكو بعض المرضى حس حرق أو ألماً أو طعماً سيئاً في الفم، ولعاباً مفرطاً وحكة حول الفم.



الشكل (١٦) ارتكاس أرجي تماسي بسبب مادة النيكل الموجودة في تقويم الأسنان

الأشكال السريرية:

● **آفات حمامية موضعة أو منتشرة:** غالباً ما تترافق ووذمة. والعرض الشائع هو حس الحرق، وأهم أسبابه معاجين الأسنان وغسولات الفم ومواد الأسنان واللُبانات المنكهة.

● **تأكلات وتقرحات:** تالية لحويصلات ونُفاطات. تظهر على مناطق متعطّنة خشنة بيضاء، مغطاة بنضحة بيضاء مصفرة مع هالة حَمامية، وهي مؤلمة. أما سببها فقد يكون تناول مركبات تجميلية خطأً أو التماس الطويل مع حبوب الأسبرين أو الفيتامين C، أو المستحضرات المستعملة للعناية بالأسنان، ونادراً الأملاح المعدنية والأكريلات.

● **آفات شبيهة بالطلوان:** كما في التحسس بتماس النيكل (الشكل ١٦) والمعادن الأخرى. أغلب ما تظهر على الجزء المتوسط من الخد.

● **ارتكاس حزازي الشكل:** قد يتلو التماس بالملغم المستخدم لترميم الأسنان.

● **شرى تماسي:** يتظاهر بتورم الشفتين واللسان والمخاطية الشدقية واللثة. ويحدث فجأة ترافقه حكة شديدة وأحياناً انسداد الممر الهوائي العلوي. وسببه مادة اللاتكس حين



الشكل (١٧) شرى تماسي في اللسان عند مريض يشكو من أرج لمادة اللاتكس

تماسها مخاطية الفم بقفازات الطبيب وبعض الأدوات السنية في أثناء معالجة الأسنان. كما يحدث أرجٌ في المتحسسين للاتكس (الشكل ١٧) بعد تناول بعض الخضار والفواكه ولاسيما الموز والكستناء والأفوكادو والكيوي (متلازمة لاتكس- فواكه).

● **متلازمة الفم الحارق:** تتصف بحس حرق وجفاف مخاطية الفم يتحسنان مع تناول الوجبات. يبدو أن الاضطراب ذو منشأ نفسي مع اتهام الكثير من المؤرجات.

● **وُرام حُبيبي فموي وجهي:** قد يسوء بالتماس بالزئبق والذهب والأطعمة، وقد يتحسن بعد رفع المحسسات المتهمة.

ب- التهابات الفم الخمجية:

(١)- التهاب الفم الفيروسي:

أكثر الأسباب شيوعاً للأمراض الفيروسية الأولية في باطن الفم هي من نمط HHV (الفيروس الحلئي البشري) وHPV (فيروس الورم الحُليمي البشري) إضافة إلى فيروسات أخرى قد تصيب جوف الفم عند الإنسان وتؤدي إلى أمراض موضعية أو مجموعية وأهمها: فيروس كوكساكي والنكاف والحصبة والحصبة الألمانية.

● **فيروس HHV:** قد يكون أولياً أو ناكساً وله ثمانية أنماط تسبب أمراضاً في الفم.

● **الطلوان المشعّر الفموي oral hairy leucoplakia:** يظهر في الأشخاص مكبوتي المناعة، المصابين بالإيدز وخاصة المدخنين والمصابين بابيضاض الدم وبعد زرع الأعضاء إضافة إلى المعالجات الكيميائية الكابتة للمناعة. يبدأ المرض على طول الحواف الجانبية للسان على نحو غير متناظر بآفات بيض متسمكة لاصقة، يبدو سطحها بمنظر مشعّر في الحالات الشديدة (الشكل ١٨). وقد تمتد الآفات أحياناً إلى



الشكل (١٨) طلوان مشعر فموي. لويحة بيضاء على الحافة الجانبية للسان

الوجه السفلي للسان وقاع الفم واللوزتين والبلعوم من دون المظهر المشعر.

● **فيروس HPV (human papilloma virus)**: وأهم ما يسبب:

◆ **الثآليل الشائعة**: سببها غالباً HPV-2، HPV-4. وقد تظهر على المخاطية الفموية فتكون لاطئة ثؤلولية وبيضاء، وحيدة أو متعددة. تظهر على الشفتين أو الحنك العظمي أو اللثة.

◆ **اللقموم المؤنّف أو الثآليل التناسلية**: يسببها HPV-6، HPV-11. قد يصيب مخاطية الفم حيث تكون الآفات قنبيطية مشققة، وحيدة أو متعددة تظهر على المخاطية غير المتقرنة.

◆ **داء هيك Heck s disease أو فرط التنسّج الظهاري البؤري**: يسببه فيروس HPV-13، HPV-32.

◆ **الخباثة الفموية**: قد يكون لكلٍ من HPV-16، HPV-18، HPV-33، HPV-35 شأن في إحداثها.

◆ **فيروس كوكساكي A**: وأهم ما يسبب: الذباح الحلئي herpangina، وداء اليد - القدم والفم.

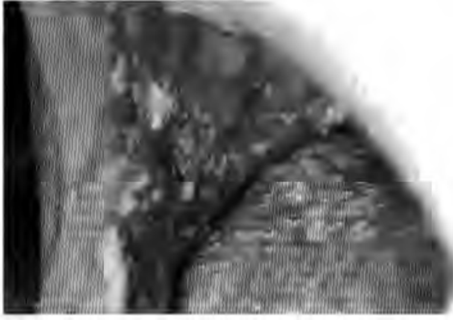
(٢)- التهابات الفم الفطرية:

أكثرها شيوعاً داء المبيضات. وهناك أخماج فطرية نادراً ما تصيب الأصحاء إلا في المناطق المتوطنة يُذكر **منها**: داء الرشاشيات، داء المستخفيات، داء الفُطار البرعمي، داء الفطار نظير الكرواني وداء الفطار العفني.

داء المبيضات candidiasis: السبب السائد لأغلب حالات داء المبيضات هو المبيضات البيض Candida albicans، وهناك أنواع أخرى مثل المبيضة كروزي في منقوصي المناعة والمبيضة غلابرا في المتعرضين للإشعاع لمعالجة سرطان الرأس أو العنق، ومبيضة دوبلينينسيس في المصابين بالإيدز. تعيش المبيضة البيضاء متعايشة في الفم وتصبح ممرضة في ظروف معينة.

لداء المبيضات الفموي أربعة نماذج:

● **داء المبيضات الحاد الغشائي الكاذب (السلاق thrush)**: يشاهد في حديثي الولادة الأصحاء أو في الأشخاص الذين يشكون من جفاف الفم أو يتناولون المضادات الحيوية أو الستيروئيدات موضعياً أو داخلياً أو رذاذاً. يؤهب للإصابة به كل من: خمج HIV، والمعالجة الكابتة للمناعة وابيضاضات الدم واللمفومات والسرطان والسكري. يتجلى ببقع بيض مخملية على المخاطية الشدقية واللسان (الشكل ١٩)، تنمو ببطء لتتحول للويحات متلاقية تشبه الحليب المتخثر،



الشكل (١٩) داء مبيضات فموي على المخاطية الشدقية وظهر اللسان

وينكشف حين إزالتها سطح حُمامي معرّى نازف أحياناً.

● **داء المبيضات الحاد الفموي (الحُمامي)**: قد يؤدي إلى قرحة في الفم ولاسيما على اللسان في الأشخاص الذين يتناولون مضادات حيوية واسعة الطيف، وقد يترافق والتهاب الفم الزاوي أو يكون مظهراً لخمج HIV.

● **داء المبيضات المزمن مفرط التنسّج**: ومن أشكاله السريرية التهاب الفم الزاوي وحيد الجانب أو ثنائي الجانب، والطلوان، والتهاب اللسان المعيني الناصف والآفات الحنكية.

● **داء المبيضات المزمن الضموري** (التهاب فم مرتبط بالبديلة السنية).

تزداد الإصابة بالمبيضات في الفم ولاسيما في النساء في الظروف التالية:

◆ في أشهر الصيف.

◆ حين يكون اللعاب حامضياً.

◆ حين يشكو المريض من جفاف الفم.

◆ في أثناء النوم تزداد المبيضات وتبلغ ذروتها في الصباح الباكر ثم تنقص بتناول وجبة الطعام وتنظيف الأسنان.

◆ وضع البدائل السنية يزيد من تعداد المبيضات الصباحي.

◆ التدخين يزيد تعداد المبيضات في ٣٠-٧٠٪ من المدخنين ولاسيما المصابين بالـHIV.

◆ المعالجة بالتتراسكلينات.

المعالجة: في حديثي الولادة غير ضرورية لأن الآفات تشفى تلقائياً خلال أسبوعين. وفي الحالات الخفيفة قد تفيد الحبوب المضادة للحموضة، استخدام فرشاة أسنان طرية، غسل الفم بمحلول ممدد من هدروجين بيروكسيد ٣٪ ومراقبة سكر الدم في السكريين. وفي الحالات الشديدة يعطى غسول مضاد للفطور كلوتريمازول.

في الحالات المزمنة تعطى:

◆ المركبات المضادة للفطور داخلياً وأهمها ايتراكونازول

٢٠٠ملغ يومياً، كيتوكونازول أو - فلوكونازول ٥٠-٢٠٠ملغ يومياً.

◆ محرضات المناعة: عامل النقل TF لرفع المناعة الخلوية.

◆ سيميتيدين ٤٠٠ملغ ثلاث مرات يومياً.

◆ سلفات الزنك ٢٠٠ملغ يومياً مدة ١٦ شهراً والحديد.

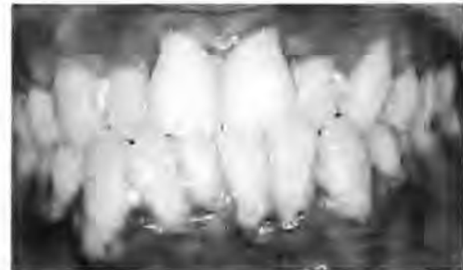
(٣)- التهاب الفم الجرثومي:

قد يكون التهاب الفم بؤرة خمجية تؤدي إلى إصابة أجهزة حيوية مهمة كالجهاز القلبي الوعائي والبولي والدماغي.

● **التهاب اللثة القرحي الناخر الحاد acute necrotizing ulcerative gingivitis:** سببه العصيات المغزلية أو اللولبية التي تصبح ممرضة في الفم نتيجة ضعف المناعة. أصبح هذا الالتهاب اليوم نادراً. ومن العوامل المؤهبة له: قلة العناية بنظافة الفم وسوء التغذية والتوتر النفسي والتدخين. تبدأ الإصابة في المنطقة الأمامية السفلى لباطن الفم ثم تمتد إلى المنطقة العليا ثم الخلفية. يتظاهر الالتهاب فجأة بألم ونزف لثوي وصعوبة في تناول الطعام ورائحة كريهة من الفم وتنخر اللثة وتخشرها sloughing مؤدياً إلى الفراغات بين الأسنان. وقد يرافقه ترفع حروري وضخامة العقد اللمفية. يعالج بالمسكنات والصادات وغسولات الفم ويحتاج أحياناً إلى إنضار موضعي.

● **التهاب اللثة المزمن الهامشي marginal chronic gingivitis:** مرض شائع ولا عرضي. سببه تشكل لويحة جرثومية على سطوح الأسنان قرب الثلم اللثوي. يتظاهر بحمامى ووذمة في اللثة الهامشية ونزف لأقل تماس ولاسيما في أثناء تنظيف الأسنان بالفرشاة. المعالجة بالاعتناء بنظافة الفم وإزالة القلح.

● **التهاب دعائم الأسنان المزمن chronic periodontitis:** التهاب شائع (الشكل ٢٠) يحدث نتيجة إهمال التهاب اللثة. يتطور هذا الالتهاب ليؤدي في النهاية إلى فقد الأسنان بسبب إصابة الرابط بين السن والعظم. هناك شكل يصيب اليافعين من التهاب دعائم الأسنان يعرف بمتلازمة Papillon-Lefèvre يترافق وفرط تقرن راحي أخمصي.



الشكل (٢٠) التهاب دعائم الأسنان عند مصاب بالإيدز. تآكلات مؤلمة على اللثة الهامشية مع رواسب سنية ونضحة

العوامل المؤهبة:

◆ أمراض مجموعية كالسكري.

◆ الأدوية كالفنيتوئين والسيكلوسبورين والنيفيديبين.

◆ الأمراض المناعية والأدوية الكابتة للمناعة.

◆ داء كثرة المنسجات.

◆ التدخين.

المضاعفات: قد يخلق التهاب دعائم الأسنان المزمن بؤرة خمجية في الفم تؤدي إلى التهاب شغاف جرثومي تحت الحاد والتهاب كبب وكلية أوإصابة الجهاز الوعائي الدماغي.

● **أكلة الفم noma، التهاب الفم المواتي:** هو موات يخرب أغشية الفم المخاطية وأنسجة أخرى. يحدث في الأطفال سيئي التغذية والنظافة أو المصابين بالنكاف أو الحمى القرمزية أو السل أو السرطان أو القصور المناعي. يبدأ الالتهاب فجأة في اللثة وباطن الخدين، ويتطور سريعاً مؤدياً إلى تقرحات ناتحة كريهة الرائحة. تنتشر الإصابة في الشفتين والنسج الرخوة والعظام مؤدية إلى تشوهات. وقد تصاب الأعضاء التناسلية. المعالجة بالصادات مع تغذية جيدة وقد تحتاج إلى جراحة رأبية.

٣- الطلوان والتقرانات:

أ- الطلوان leucoplakia:

هي آفة محتملة التسرطن تظهر على اللسان وباطن الخدين والشفة وعلى الأعضاء التناسلية الخارجية أحياناً.

أسبابها:

◆ التخريش والرضح المزمنان (بسبب سن حاد أو مكسور أو بديلة سنية أو حشوة سنية أو تيجان).

◆ التدخين والتبغ (ولاسيما مدخني الغليون أو الذين يمضغون التبغ أو نبات التنبول).

◆ الكحول.

◆ الأخماج (المبيضات والإفرنجي والخمج بفيروس أبستن - بار).

◆ المواد الكيميائية (مثلاً جذور الدموية sanguinaria). (جذور نبات من الفصيلة الخشخاشية يستعمل كمساعد على التقيؤ والتخلص من البلغم).

◆ العوز المناعي (خاصة المرضى الذين أجري لهم زرع أعضاء).

◆ قد يكون مجهول السبب idiopathic.

الأشكال السريرية:

● **الطلوان المتجانس homogenous:** يتصف بلطخات

بيض رمادية ملس تظهر عادةً على الشفة المخاطية الشدقية أو اللثة (الشكل ٢١). وتتطور ببطء لتصبح خشنة (تقران المدخنين) تتصف بحساسيتها للحرارة والتوابل والمخرشات الأخرى. يبدو بالفحص النسجي تَدَنdysplasia واضح في ٢٥٪ من الحالات.

• **التنسج الأحمر** erythroplasia (erythroplakia): هو آفة حمراء مخملية (الشكل ٢٢) تصيب الجنسين في العقد السادس أو السابع من العمر. تظهر في قاع الفم، أو على الوجه السفلي للسان أو شراع الحنك. تبدي ٧٥-٩٠٪ من الآفات تَدَناً شديداً أو سرطانة موضّعة.

• **الطلوان المبقع** speckled: لطخات بيض وحمر (الشكل ٢٣).

• الطلوان الثؤلولي.
• الطلوان العقيدي.
• الطلوان المشعر.

المضاعفات: الشعور بعدم الراحة وخمج الآفات والتحول إلى السرطانة.

المعالجة:

◆ إزالة السبب المخرش.
◆ التوقف عن التدخين والكحول.
◆ إزالة كل آفة في الفم تبدي درجة من التَدَن في الخزعة المأخوذة منها إما بالليزر وإما بالصعق الكهربائي وإما جراحياً بالمبضع وإما بالمسبار البارد. وذكر بعضهم فائدة دهن ٥-فلوروراسيل.

ب- التقران النيكوتيني nicotinic keratosis:

يشاهد غالباً في مدخني الغليون أو مدخني السجائر أو الذين يمضغون التبغ؛ حيث يبدو الحنك محمراً ويتطور بعدها ببطء ليصبح أبيض خشناً متسمكاً سطحه متشقق. وقد تظهر عقيدات مسررة ذات مركز محمر بارز تمثل فوهات الغدد الحنكية المتضخمة (الشكل ٢٤)، مما يؤدي إلى ظهور مخاطية الحنك بمنظر مرقّط أو مظهر مرصوف.

ج- الوحمة الإسفنجية البيضاء white sponge nevus:

هي خلل تقرن مخاطي موروث كخلّة صبغية سائدة. قد تبدو منذ الولادة وتبلغ أقصى حجمها حين البلوغ ثم تبقى



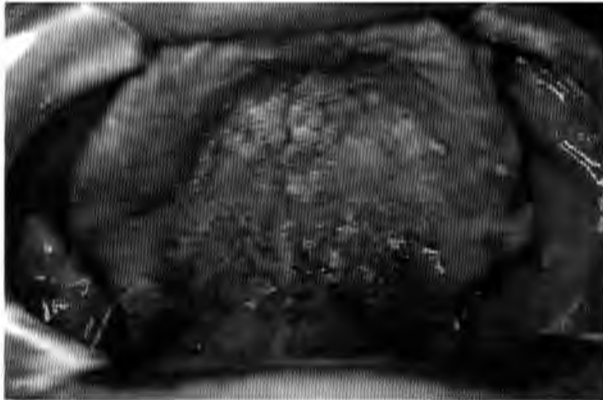
الشكل (٢١) طلوان متجانس على المخاطية الشدقية



الشكل (٢٢) تنسج أحمر في قاع الفم



الشكل (٢٣) طلوان مبقع على اللسان



الشكل (٢٤) التهاب فم نيكوتيني عند مدخن. يلاحظ فرط التقران وتورم الغدد اللعابية الصغيرة

ثابتة. يعدّ جوف الفم أكثر المناطق التي تظهر فيها هذه الوحمة وتتجلى بمخاطية متسمكة بيضاء منتشرة (الشكل ٢٥) وتكون التبدلات أكثر وضوحاً على المخاطية الشدقية واللسانية الوحشية. يشاهد بالفحص النسجي تسمك ظهاري مع شواك وخطل تقرن. ليس لها عقابيل ولا تحتاج إلى علاج. يجب تفريقها عن اللويحات البيض الفموية التي تظهر مرافقة لتثخن الأظفار الخلقي وخلل التقرن الولادي.

٤- جفاف الفم xerostomia:

شكوى شائعة جداً يشعر معها بالانزعاج وصعوبة الكلام والمضغ والبلع؛ إضافة إلى فقد الآلية الوقائية الفموية بحيث يزداد تسوس الأسنان والأذيات المخاطية والقرحات.

الأسباب:

◆ استخدام الأدوية التي تؤثر في الغدد اللعابية كالأدوية الكيميائية وإشعاع الرأس والعنق في علاج السرطان والأمراض المناعية الذاتية، وهناك لائحة بالأدوية المسببة لجفاف الفم، وكل مستحضر له مفعول مضاد للكولين يسبب هذه الشكوى كما في حاصرات ألفا وبيتا ومضادات الهيستامين والمدرّات والمسكنات والملينات.

◆ الكافئين والكحول إذا أخذت بكميات كبيرة.

◆ بعض الأمراض كالسكري وارتفاع الضغط.

متلازمة جوغرن Sjögren syndrome: هي اضطراب مناعي ذاتي مجموعي مزمن يتميز بتخرب نسيجي غدي متعدد يصيب النساء أكثر من الرجال بعمر ٤٠-٦٠. تتجلى أعراضه الرئيسية في الكبار بجفاف الفم والملتحمة، أما في الصغار فغالباً ما تكون العلامة الأولية تورّم نكفي ثنائي الجانب.

التظاهرات الفموية: فم جاف ولسان جاف أحمر أملس، شفتان حمراوان جافتان ومتشققتان، وتشقق زاويتي الفم وداء مبيضات فموي مزمن والتهاب لثة وتورم الغدد النكفية تورماً ناكساً وتورم الغدد تحت الفك وتحت اللسان أحياناً.

الأسباب:

◆ **عوامل وراثية:** منها HLA-DBB1، HLA-DRB3.

◆ **أخماج فيروسية:** أبستن - بار وHIV، فيروس التهاب الكبد C والفيروس المضخم للخلايا - خلل تنظيم مناعي ذاتي.

◆ **عوز هرمون** ستيروئيد الكظر والغدد القندية.

المعالجة: يجب تنبيه المريض على العناية بصحة فمه ونظافته وتناول الفلوريد لأنه معرض لنخر الأسنان والتهاب دعامة الأسنان وداء المبيضات. قد يفيد استخدام اللبانة من دون سكر وأخذ رشفات ماء تكراراً مع الامتناع عن التدخين والكحول. وقد يحتاج المريض أحياناً إلى المعالجة النفسية.

٥- تصبغات الفم:

هناك آليات متعددة تؤدي إلى زيادة تصبغ باطن الفم:

أ- تصبغ فموي ملاني ناجم عن أسباب داخلية المنشأ:

● **متلازمة بويتز جيكرز Peutz-Jeghers:** هي متلازمة ناجمة عن اضطراب صبغي جسدي سائد. تتصف بسليلات معوية ورامية عابيّة، تترافق مع بقع ملانية جلدية مخاطية بنية مختلفة الأحجام تظهر في أغلب الحالات حول الفم وعلى الشفتين والمخاطية الشدقية (الشكل ٢٦). من أعراضها المهمة: الآلام البطنية الحادة والنزف المعوي والبلوغ المبكر وعدم انتظام الدورة الشهرية. ويزداد عند المصابين بها خطر الإصابة بالسرطان الهضمي والتناسلي والرئوي.

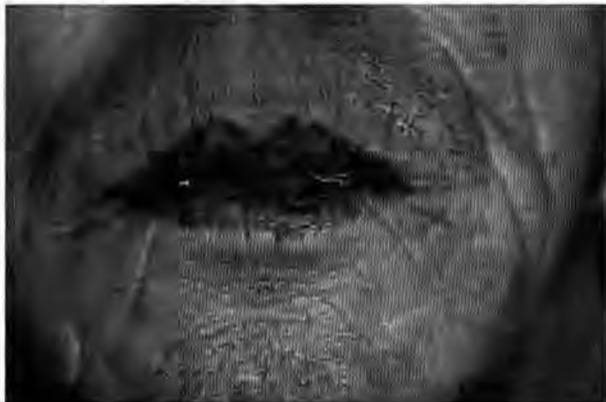
● **داء أديسون.**

ب- تصبغ فموي ناجم عن أسباب خارجية المنشأ:

● أصبح **التعرض لمعادن ثقيلة** كالفضة والبزموت والزرنيخ والزئبق والرصاص نادراً اليوم، وكان الصباغ الأسود الناجم



الشكل (٢٥) الإسفنجية البيضاء (باطن الخد)



الشكل (٢٦) متلازمة بوتس جيكرز حول الفم

عن المعادن يتوضع فيها بشكل شريط ضيق على طول هامش اللثة ولا يزول بالتنظيف. وقد تنزرع بعض الأصبغة في النسج الفموية من غير قصد كالوشم، كما يحدث بسبب الملغم المستخدم في حشوات الأسنان لاحتوائه على الفضة والزئبق، تتوضع حبيبات الملغم في أي منطقة من مخاطية الفم ولاسيما المخاطية السنخية أو اللثوية والمخاطية الشدقية (الشكل ٢٧). تشاهد في المسنين بشكل بقعة غير مؤلمة سوداء أو زرقاء أو رمادية بقطر أقل من ٠,٥ سم، وقد تتسع إذا طرأ عليها ارتكاس التهابي. تكون الخزعة أحياناً ضرورية لنفي الميلانوم.

● **اللسان الأسود المشعّر:** تتوضع فيه بقايا بعض المواد المصطبغة كالشاي والقهوة والتبغ على الحليمات الخيطية المتثخنة للسان.

ج- تصبغ فموي ناجم عن فرط تنسج أو ورم:

وحمة الخلايا الميلانينية لباطن الفم oral melanocytic nevus: غير شائعة نسبياً في أغشية الفم المخاطية؛ حيث تظهر على الحنك أو اللثة بشكل حطاطات ملس بنية أو سود قطرها أقل من ١سم. وتتوضع الخلايا الميلانينية إما داخل الظهارة المخاطية وإما تكون موصلية junctional أو مركبة أو وحمة زرقاء تتوضع الخلايا الميلانينية فيها توضعاً أعمق في الأدمة. قد تتحول الوحمة الموصلية إلى ميلانوم.

د- تصبغ فموي كيميائي، فيزيائي، أو علاجي المنشأ:

● **مُلان المدخنين:** ينتج من التدخين طويل الأمد. ويكون التصبغ موزعاً على طول لثة الأسنان الأمامية، كما قد يشاهد على شراع الحنك والمخاطية الشدقية وقاع الفم. يزول التصبغ بعد شهر من إيقاف التدخين.

● **النمش السفعي actinic ephelis:** يظهر بشكل بقع مصطبغة فاتحة على الشفتين ولاسيما الشفة السفلى



الشكل (٢٧) وشم الملغم في توضع شائع على اللثة

نتيجة التعرض للشمس.

● **الكلف:** قد يظهر على الشفتين مع الوجه. يزداد مع الحمل وتناول مانعات الحمل والتعرض للشمس.

● **الأدوية:** وأهمها التتراسكلينات ومشتقات الكينين. تظهر في بعض المصابين بالإيدز تصبغات فموية تعزى لنقص نشاط الكظر أو لدواء ما ويبقى أحياناً مجهول السبب.

هـ- تصبغات الفم وعائية المنشأ:

هناك تبدلات صباغية الشكل شائعة في مخاطية الفم ناتجة من أصبغة داخلية المنشأ غير الميلانين تسبب آفات زرق تحتوي إما على الدم وإما على اللمف أو اللعاب أو القيح.

● **الدوالي:** تظهر على باطن الشفتين، والوجه السفلي للسان وقاع الفم. تشاهد في كبار السن بسبب فقدان الألياف المرنة وشبكة الكولاجين. قد تسبب حصاة وريدية أو خثارة.

● توسع الشعيرات (متلازمة أوسلر- ويبر- راندو).

● ورم وعائي دموي hemangioma: هناك متلازمات عديدة تتظاهر فيها أورام وعائية في مخاطية الفم.

● ساركومة (غرن) كابوزي.

● **الآفات الزرق:** كالكيسة المخاطية أو الأورام المفرزة للمخاط أو الأورام اللمفاوية.

● **الصباغ الصفراوي:** يحدث حين يكون البيليروبين مرتفعاً في المصل منذ فترة طويلة فيسبب تلون المخاطية الفموية باللون الأصفر أو الأخضر.

٦- أورام الفم السليمة:

أ- داء هيك (فرط التنسج الظهاري البؤري):

اضطراب عائلي سليم يتظاهر بعُقيدات متعددة ملس لاطئة على السطح المخاطي للشفة السفلى أو المخاطية الشدقية قد تتراجع تلقائياً بعد عدة أشهر.

ب- الحبيبوم المقيح الفموي oral pyogenic granuloma:

هو ارتكاس نسيجي لرضح أو تخريش موضع شبيه بالورم سطحه متقرح. أكثر ما يتشكل على اللثة بين الأسنان فيشبه الحبيبوم ذا الخلية العملاقة المطرِّف. كما قد يظهر على الشفة وظهر اللسان وعلى المخاطية الشدقية. وهناك شكل خاص منه يسمى الورم الحملي يحدث في ١٪ من الحوامل.

ج- الحُليموم papilloma:

أكثر ما يشاهد على الوصل بين شراع الحنك والحنك العظمي بشكل آفات بيض أو زهرية تشبه الثآليل (**الشكل ٢٨**).

د- الكتلة الليفية fibrous lump:

شائعة في الفم في الكهول بشكل تورمات دائرية مسوّقة

منها ٩٠٪ سرطانة حرشفية الخلايا و١٠٪ سرطانات أخرى يذكر منها: أورام الغدد اللعابية والميلانوم الخبيث، واللمفومات والساركومات والأورام السنية المنشأ والأورام الفكية وأورام النسيج الضام وأورام العظام وكثرة المنسجات وغرن كابوزي.

أ- السرطانة حرشفية الخلايا squamous cell carcinoma:

أورام شائعة أكثر ما تشاهد في الرجال متوسطي العمر والمسنين.

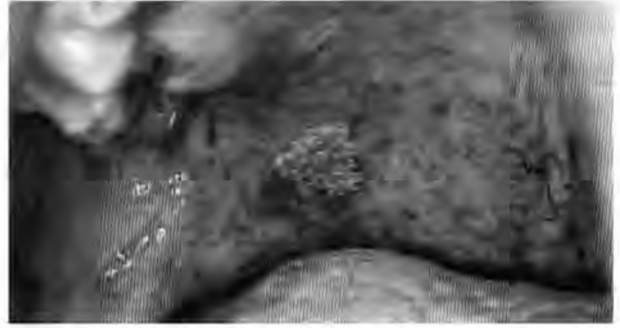
الأسباب: متعددة العوامل ومرتبطة بنمط الحياة والعادات اليومية وأهمها:

- **التدخين والكحولية:** فالتدخين يفقد اللعاب قدرته المؤكسدة، وإنزيم نازعة الهدروجين الموجود في الكحول يؤكسد الإيتانول إلى أسيتالدهيد السام للخلية ويؤدي إلى إنتاج جذور حرة ضارة.
- التعرض المديد للشمس.
- الحمية الفقيرة بالخضار والفواكه.
- إهمال صحة الفم والأسنان.
- استخدام غسولات فم تحوي الكحول.
- **عوامل خمجية:** أهمها المبيضات البيض وفيروس الحليموم البشري والحلأ.
- التخريش المستمر.
- العوز المناعي والعيوب الاستقلابية. وحديثاً أمكن تمييز تبدلات صبغية في المصابين بالسرطانة الحرشفية ولاسيما في الصبغيات ٣ و٩ و١١ و١٧ تؤدي إلى خلل في مراقبة النمو الخلوي.
- أمراض فموية كالحزاز المسطح الفموي والذأب الحمامي والتليف تحت المخاطي الفموي.

التظاهرات السريرية: قد تنشأ السرطانة حرشفية الخلايا على مخاطية سليمة ظاهرياً لكنها غالباً ما تنشأ على آفات واضحة سابقة للسرطان (طلوان أحمر وطلوان مبقع وطلوان ثؤلولي، ونادراً طلوان أبيض).

التوضعات السريرية:

- أكثر توضعات السرطانة الحرشفية شيوعاً على الشفة السفلى وخاصة على الوصل المخاطي الجلدي، وذلك بشكل كتلة صغيرة أو قرحة أو آفة متجلبة (الشكل ٣٠).
- اللسان على الثلث المتوسط للحواف الجانبية منه بشكل تنسج أحمر أو جساوة أو تقرح.
- قاع الفم بشكل كتلة متقرحة تسبب اضطراباً في الكلام.
- الأسناخ أو اللثة في منطقة الضواحك والرحى السفلية



الشكل (٢٨) حليموم على شراع الحنك

على اللثة، تكبر بسرعة ثم تتوقف عن النمو. مآلها جيد.

هـ- الورم اللثوي المتشقق epulis fissuratum:

هو فرط تنسج المخاطية الفموية ناتج من رضح مزمن خفيف من حافة بديلة سنية بارزة. يشاهد عادةً عند ميزابة الفك العلوي أو السفلي بشكل كتلة ملساء متشققة أو متقرحة تطوق حافة البديلة السنية.

و- بقع فوردايس Fordyce spots:

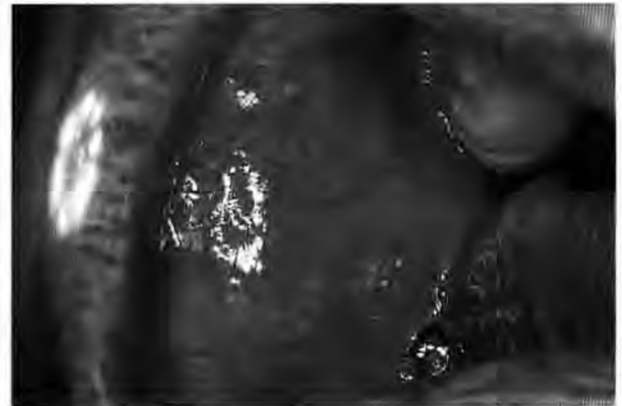
آفة سليمة منشؤها الغدد الزهمية المنتبذة تحت المخاطية تحوي شحوماً متعادلة. شائعة في ٨٠٪ من الناس وتبدو أوضح في الرجال ذوي البشرة الدهنية. تتوضع على المخاطية الشدقية قرب الصوارين وأحياناً على الشفة العليا وخلف الرحى بشكل حبيبات صفر (الشكل ٢٩). تزداد في المصابين بأمراض رثوية وتصبح أقل وضوحاً بعد تناول الإيزوتريتينوئين.

ز- من الأورام السليمة النادرة:

الشوكوم القرني والورم الأصفر (الصفروم) ثؤلولي الشكل والورم الشحمي والورم المخاطي والورم العضلي الأملس والورم الليفي.

٧- سرطانات الفم:

تؤلف سرطانات الفم ٨٪ من السرطانات الجلدية الخبيثة،



الشكل (٢٩) بقع فوردايس (غدد زهمية في المخاطية الشدقية)



الشكل (٣٠) سرطانة حرشفية الخلايا

بشكل ورم لثوي أو قرحة.

◆ المخاطية الشدقية على الصوار أو خلف الرحى.

تحدث الانتقالات في سرطان الفم إلى العقد اللمفية الرقبية في ٣٠-٨٠٪ من الحالات ثم إلى الرئة والكبد، والعظام. المآل جيد إذا عولج السرطان باكراً قبل انتشاره، لذلك يجب متابعة كل آفة أو تقرح في الفم لا يشفى خلال شهر.

المعالجة: تكون بالاستئصال الجراحي إذا كان الورم صغيراً. أما إذا كان كبيراً ومنتقلاً إلى العقد اللمفية الرقبيّة فتفضل عندئذ المعالجة الشعاعية والكيميائية.

ب- السرطانة الثؤلوليّة:

تعد شكلاً من السرطانة الحرشفية لكنها بطيئة، وتخرب النسج المجاورة بشدة.

ج- ساركومة كابوزي Kaposi sarcoma:

هو أكثر الأورام مشاهدة في حاملي فيروس HIV. غالباً ما تظهر الآفات الأولية على الحنك بشكل بقع أو لطخات مسطحة، حمر أو زرق (الشكل ٣١)، مختلفة الأحجام



الشكل (٣١) ساركومة كابوزي في توضع نموذجي على الحنك مع مظهر زهري وصفي

والأشكال ثم تصبح عقيدية متقرحة ونازفة. يتم تشخيصه بالخزعة لتفريقه عن الأورام الوعائية والورم الحُبيبي المقيّح. يعالج بحقن الآفات بالمواد المصلبة ويمكن رفع المناعة بالمعالجة بالزيدوفيودين Zidovudine. أما في الحالات المتقدمة فيعالج بالإشعاع مع الأدوية الكيميائية كالـ doxorubicin أو من دون هذه الأدوية.

د- الميلانوم الخبيث malignant melanoma:

يؤلف ٤٪ من خباثات الفم، ونسبة الميلانوم الأولي في الفم أقل من١٪ من الميلانومات. أكثر شيوعاً عند اليابانيين ونسبة إصابة الرجال إلى النساء ٢/١ ويعمر أكثر من ٤٠سنة. سببه غير معروف، وعلى عكس الملانوم الجلدي لا يوجد ثمة علاقة واضحة بين الميلانوم الفموي و العوامل الحرارية والكيميائية والفيزيائية، كما أنه نادراً ما تتحول الوحمة الميلانينية في الفم إلى سرطان ميلانيني. ينمو الميلانوم الخبيث الفموي بصمت؛ على نحوٍ لا ينتبه فيه معظم المرضى لآفاتهم التي تبدأ غير عرضيّة ببقعة مصطبغة بقطر ١ملم إلى ١سم، وأحياناً عقيدية أو مسوَقة تلتبس بآفات صباغية سليمة. يؤلف الميلانوم اللاملاني ٥-٣٥٪ من الميلانوم الفموي، ويبدو بشكل كتلة بيضاء أو بلون المخاطية مع غياب التصبغ. يحدث الألم والتقرح و النزف في مرحلة متأخرة للورم. التوضع الشائع هو الحنك ولثة الفك العلوي في ٨٠٪ من الحالات. أما الملانوم النقيلي فهو أكثر شيوعاً على الفك السفلي واللسان والمخاطية الشدقية. ولا يمكن تطبيق معيار كلارك في الميلانوم الفموي. المآل سيئ فمتوسط العمر أقل من سنتين. المعالجة الدوائية غير مجدية، وقد يكون هناك بعض الفائدة بإشراك داكاربازين مع انترلوكين-٢ أو انترفرون ألفا، أما المعالجة الإشعاعية فهي موضع المناقشة.

هـ- الأورام النقيلية الفموية:

غير شائعة وتؤلف ١٪ من أورام الفم، وأكثر السرطانات الأولية انتقالاً إلى جوف الفم هي سرطان الثدي والرئة والكلية والعظام والقولون والمستقيم والكبد.

٨- الغلفانية galvanism في الفم:

يؤدي وجود المعادن في الفم (الملغم أو الذهب والزئبق أو الفولاذ المقاوم للصدأ والزئبق) إلى فعل غلفاني؛ إذ تقوم المعادن مقام المساري ويقوم اللعاب مقام الوسط الناقل. يتحرر الزئبق والمعادن الأخرى في اللعاب، ويتجمع الزئبق في الأرومات الليفية والبلاعم والخلايا العرطلة متعددة النوى للنسيج الضام الفموي في جدر الأوعية الدموية والألياف العصبية والغشاء القاعدي للظهارة المخاطية

وألياف العضلات المخططة وحزم ألياف الكولاجين والألياف المرنة وعُنيبة الغدد اللعابية وجذور الأسنان وعظام الفك، وقد ينتقل إلى أنحاء أخرى من الجسم وبشكل أسرع من بقية المعادن عبر الدم و الأعصاب. وتزيد التيارات الكهربائية للملغم من تحرر بخار الزئبق. وقد يسبب التيار إذا ازدادت شدته على ٥ ميكروأمبير أعراضاً كالصداع والشقيقة والدوار والغثيان، يمكن التخلص من هذه الأعراض بإزالة الحشوات، وللمعادن أيضاً تأثيرات كهربائية تتعلق بفرق الكمون، فإن زاد فرق الكمون على ٥٠ مللي فولط قد يؤدي إلى الطلوان والحزاز المسطح أو الارتكاسات الأرجية الوشمية.

تطلق الحشوات والتيجان إلكترونات في جوف الفم بوصف اللعاب كهرلاً جيداً، ويسبب تحرر بخار الزئبق بكميات أكبر. وبيّنت الدراسات أن الزئبق في اللثة قد يؤدي إلى وشم أو التهاب لثة وآفات فموية وحرق في الفم وألم عصب مثلث التوائم، ويزداد تحرر الزئبق بعد التعرض المديد لحقول إلكترونية مغنطيسية أو الأمواج المكروية أو التصوير بالرنين المغنطيسي، أو استعمال الهاتف النقال.

الأمراض الجلدية الوعائية (الدموية واللمفية) والاضطرابات النزفية

ثائر دوري

أولاً- الأمراض الجلدية الوعائية الدموية:

١- ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon:

تعني ظاهرة رينو حدوث هجمات من نقص التروية في الأصابع (قد تحدث في الأنف، وفي حلمة الثدي، وفي شحمة الأذن) محرضة بالتعرض للبرد، أو للاضطرابات العاطفية.

الأعراض: تتميز الصورة النموذجية لهذه الظاهرة بتبدلات لونية **ثلاثية** الطور: **شحوب** بسبب التشنج الشرياني تبدو فيه الأصابع بيضاً وقاسية، ثم **زُراق** سببه التبيغ الوريدي، ثم **فرط توعية** يتظاهر باحمرار سببه التبيغ الشرياني.

إن حدوث الشحوب الأولي ضروري للتشخيص لأن الزُراق وحده لا يكفي فقد يكون عرضاً لزُراق النهايات acrocyanosis. ويحدث خلال هجمة داء رينو خدر وحس وخز في الطرف، وقد يحدث ألم حقيقي، يزول كل هذا غالباً بعد انتهاء النوبة، ولا تحدث أعراض بين النوبات. تبلغ نسبة الذين تعرضوا في حياتهم لهجمة واحدة من ظاهرة رينو ٥-١٠٪ من السكان وترتفع هذه النسبة إلى ٣٠٪ في النساء الشابات.

التصنيف: تقسم ظاهرة رينو إلى **شكلين** استناداً إلى وجود مرض مستبطن مرافق لهذه الظاهرة أو عدم وجود ذلك المرض، **أضيف إليهما** ظاهرة مشتبهة.

أ- ظاهرة رينو الأولية (الغامضة): لا يرافقها مرض مستبطن وتسمى **داء رينو**. تصيب الإناث على نحو شائع في العقد الأول والثاني من العمر، وغالباً ما توجد قصة عائلية، وهي دائماً متناظرة تصيب أصابع اليدين والقدمين وتعف عن الأباهم. أظهرت الدراسات أن نسبة ظهور مرض جهازي كولاجيني مثل صلابة الجلد في هذه الحالة يبلغ ١٥٪ بعد العقد الأول من حدوثها. وقد وضعت عدة معايير لظاهرة رينو الأولية تبدو في الجدول رقم ١.

ب- ظاهرة رينو الثانوية: وهي مرافقة لمرض مستبطن وتسمى متلازمة رينو. والمرض المستبطن الأكثر شيوعاً هو من أمراض الكولاجين (الجدول رقم ٢)، فهذه الظاهرة موجودة مثلاً مع تشنج وعائي مستمر في ٨٠-٩٠٪ من المصابين بصلابة الجلد الجهازية، وقد تكون العرض الباكر لهذا المرض في ثلث الحالات (الشكل ١). وتوجد أيضاً في ثلث المصابين بالذأب الحمامي الجهازي، كما توجد في التهابات الأوعية الجهازية.

وفضلاً عن أمراض الكولاجين هناك بعض المهن التي تسبب ظاهرة رينو الثانوية، كالمهن التي يتعرض أصحابها



الشكل (١) ظاهرة رينو الثانوية عند سيدة مصابة بصلابة جلد

- هجمة تقبض وعائي محرضة بالبرد أو بالانفعال العاطفي. - إصابة الطرفين. - نبض وعائي محيطي طبيعي، وكذلك فحص كبب سرير الظفر الوعائية فحصاً جلدياً مجهرياً. - غياب التموت، وإذا وُجد فهو مقتصر على جلد الأنامل. - غياب الأمراض المستبطنة والأدوية المسببة والمهن المسببة. - سلبية أضداد النوى. - سرعة تثفل طبيعية. - قصة مستمرة لسنتين على الأقل.
الجدول (١) معايير تشخيص ظاهرة رينو الأولية

٥- أسباب مهنية وبيئية	١- أمراض النسيج الضام
- الأذيات ما بعد الرض - ضغط العكاز - الضرب على الآلة الكاتبة - عمال الحفر بالآلات الرجاجة - الانسمامات بداء الفينيل كلورايد - الأذيات الاهتزازية (رافعات الخشب، مشغلات المطرقة الهوائية) - أذيات البرد	- صلابة الجلد - الذأب الحمامي المجموعي - التهاب الجلد والعضل - التهاب العضلات - أمراض النسيج الضام غير المحددة - التهاب أوعية مجموعي - متلازمة جوغرن - التهاب اللفافة بالحمضات
٦- اضطرابات فرط لزوجة الدم	٢- الأمراض الشريانية الانسدادية
- البروتينات القرية - الراصات القرية - غلوبولينات كبروية - كثرة الصفيحات	- التصلب العصيدي - داء برغر - الانصمام الخثاري - متلازمة مخرج الصدر
٧- متفرقات	٣- الأمراض العصبية المنشأ
- قصور الدرق - الحقن داخل الشريان - التنشؤات - الأخماج (التهاب الشغاف، داء لايم، التهاب كبد فيروسي) - ارتفاع الضغط الرئوي الأولي - ناسور شرياني وريدي	- الحثل الانعكاسي الودي - الشلل النصفي - شلل الأطفال - تصلب متعدد - تكهف النخاع - متلازمة نفق الرسغ
	٤- الأدوية والذيفانات
	- حاصرات المستقبلات بيتا الأدرينالية - إرغوتامين - إنترفيرون ألفا - فلوكسيتين - الأمفيتامينات - مانعات الحمل الفموية - كلونيدين - بروموكريتين - سيكلوسبورين - بليومايسين - فينبلاستين

الجدول (٢) أسباب ظاهرة رينو الثانوية

لبرودة شديدة (التعرض للأغذية المجمدة)، أو الذين يتعرضون لرضوض متكررة مثل ضاربي الآلة الكاتبة وعمال الحفر بالآلات الرجاجة. وكذلك بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا beta - blockers المستخدمة على نحو واسع النطاق في المصابين بارتفاع التوتر الشرياني، أو الإرغوتامين المستخدم لمعالجة الشقيقة، وبعض الأدوية المستخدمة في المعالجات الكيميائية مثل البليومايسين bleomycin، والفينبلاستين vinblastine. وهناك أخيراً بعض الاضطرابات التي تسبب لزوجة دموية مثل البروتينات المترسبة بالبرودة والغلوبولينات القرية واحمرار الدم، وكل هذه الاضطرابات يرافقها اعتلال غامي وحيد النسيلة، تؤدي إلى هذه الظاهرة.

ج- **ظاهرة رينو المشتبهة:** أضيفت حديثاً إذ تظهر لدى بعض المرضى بعض الأعراض الخاصة بأمراض كولاجينية من دون استكمال بقية الأعراض اللازمة لإثبات واحد من تلك الأمراض بحسب معايير الجمعية الأمريكية لأمراض الروماتيزم.

التشخيص التفريقي: يتضمن تشخيص ظاهرة رينو التفريق بينها وبين زراق النهايات، وبرودة النهايات التي يعاني منها كثير من الأشخاص من دون تغيرات لونية وهي ناجمة عن الفعالية الودية، والشرث وهو حالة التهابية ناجمة عن البرد ويتظاهر بلون أحمر مزرق ويصيب عادة الطرفين السفليين، والتزرق الشبكي.

الاستقصاءات المطلوبة: أمام كل ظاهرة رينو تؤخذ قصة سريرية مفصلة يُحاول منها الحصول على وصف دقيق من المريض؛ إذ إن التبدلات اللونية ثلاثية الطور (شحوب - ازرقاق - احمرار) أساسية لتشخيص ظاهرة رينو ولكن نادراً ما يصفها المريض بدقة، كما أن القصة ضرورية من أجل تشخيص الأمراض المرافقة لظاهرة رينو الثانوية.

يجب استقصاء الأعراض القلبية، والرئوية، والكلوية، والهضمية المرافقة، والسؤال عن الأعراض المرافقة لأمراض الكولاجين (الألم المفصلي والتهاب المفاصل وعسرة البلع والحساسية الضيائية والضعف العضلي وجفاف المخاطيات والقصة الدوائية، والمهنة).

وبعد ذلك يجب إجراء فحص دقيق للأصابع للتأكد من التصلب، وفحص النبض المحيطي، وإجراء فحوص دموية عامة تتضمن سرعة التثفل والعامل الرثواني وأضداد النوى إضافةً إلى إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر لاستبعاد وجود ضلع رقبية. وهناك فحص نوعي هو الفحص الجلدي المجهري لكبب قعر الظفر الذي يفيد في التمييز بين الظاهرة الأولية والثانوية.

المعالجة: تتبع المعالجة شدة الحالة، ففي الحالات المتوسطة الشدة تكفي الوقاية باستعمال القفازات والجوارب. أما في الحالات الأكثر شدة فيتطلب الأمر الموسعات الوعائية وأكثرها استخداماً حاصرات قناة الكلسيوم جهازياً، أو النتروغلسيرين موضعياً، أو حقن البروستاغلاندين. ويجرى خزع الودي في الطرفين السفليين في الحالات الشديدة. ومن الضروري معالجة المرض المستبطن في حالة ظاهرة رينو الثانوية، وفي كل الحالات يجب إيقاف التدخين للسيطرة على المرض.

٢- احمرار الأطراف المؤلم erythromelalgia:

اضطراب تبيغي انتيابي نادر يصيب أحد الأطراف ويتظاهر بنُوب متكررة من: ألم حارق واحمرار وارتفاع حرارة الطرف المصاب. تسوء الحالة بارتفاع الحرارة (على النقيض مما يحدث في متلازمة رينو). وتراوح شدة الألم بين عدم ارتياح قليل حتى ألم حارق شديد مستمر محدد للفعالية ويتطلب تبريد الأطراف حين النوم (وضع الثلج على الطرف أو التغطيس بالماء البارد). ويمكن أن تستمر الهجمة من عدة دقائق إلى عدة أيام، وتصاب الأطراف السفلية أكثر من العلوية.

الأعراض السريرية: تبدأ الأعراض على شكل شعور بالحكة، ثم تترقى إلى ألم مع حس حرق، وقد يكون الألم شديداً يمنع المريض من المشي. وغالباً ما يحدث الألم في وقت متأخر من اليوم (ليلاً) لدرجة إيقاظ المريض من النوم، وتتحسن الأعراض صباحاً؛ مما يؤدي إلى عدم قدرة الطبيب على مشاهدة الظاهرة. تثار الحالة بتسخين الطرف (النقطة الحرجة بين ٣٢-٣٧ درجة) والتمارين الرياضية، فيتبيغ الجلد ويتورم، وترتفع حرارته (الشكل ٢).



الشكل (٢) احمرار الأطراف المؤلم

هذا المرض **بشكليه** الأولي والثانوي أكثر شيوعاً في النساء.

● **الحالة الأولية:** تصيب الأعمار الصغيرة وغالباً ما تكون ثنائية الجانب، وأعراضها أكثر انتشاراً، ولا يرافقها مرض مستبطن.

● **الحالة الثانوية:** ترافقها حالات مستبطنة عديدة. وقد تسبق ظاهرة احمرار الأطراف المؤلم ظهور المرض المستبطن بعدة سنوات، وأهم هذه الاضطرابات التكاثرات (التنشؤات) النقوية myeloproliferative (أكثرها شيوعاً احمرار الدم والفرفرية وكثرة الصفيحات الأساسية essential thrombocythemia). **ومن الاضطرابات الأخرى المرافقة:** السكري والذأب الجهازي والتهاب المفاصل الرثواني وارتفاع الضغط الشرياني، والقصور الوريدي والنقرس. كما تتهم بعض الأدوية بإحداث هذه الظاهرة مثل حاصرات الكلس والبروموكريبتين، وهناك من يتهم الفيروسات الجدرية poxvirus بإحداثها.

التشخيص التفريقي: يتضمن التفريق بين احمرار الأطراف المؤلم وبين: التهاب النسيج الخلوي وعضة الصقيع والحثل الودي الإرتكاسي واعتلال الأعصاب المحيطية وداء فابري وظاهرة رينو والتهابات الأوعية والتسمم بالزئبق (ميزان حرارة مكسور).

حين يوضع التشخيص يجب التفريق بين الحالة الأولية والحالة الثانوية وذلك من أجل توجيه العلاج واكتشاف السبب في الحالة الثانوية؛ مما يوجب أخذ قصة سريرية جيدة، وإجراء بعض الفحوص مثل: التعداد العام وسرعة التثفل وأضداد النوى والمتممة وحمض البول.

المعالجة: معالجة السبب المستبطن مثل المعالجة الكيميائية للتنشؤات النقوية. ويفضل الأسبرين على بقية مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، علماً بأن جرعة وحيدة منه ٥٠٠ملغ كافية لإراحة المريض، أما للأطفال فيعطى ١٠-١٥ملغ/كغ وقد يستعمل: الكاريامازبين والغاباباتنين ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة للسيطرة على الألم.

٣- متلازمة القدم الحارقة burning feet syndrome:

تتظاهر متلازمة القدم الحارقة المؤلمة بالإحساس بالحرق المتقطع والمؤلم في القدمين، تنجم عن اعتلال عصبي، وتصيب القدم حتى الكاحل. تحدث عادة في الليل وفي السرير الدافئ، وترافقها زيادة التوتر العضلي وفرط التعرق في الناحية المصابة. وتتحسن الأعراض بتدلي القدمين خارج السرير أو بغمسهما في الماء، والنساء أكثر إصابة بهذه المتلازمة.

ترافق هذه المتلازمة إصابات عصبية مثل: الخزل البؤري والمذل وتحدث في الكحولية والداء السكري، والتهاب ما حول الشرايين العقد.

المعالجة: تتم بمعالجة المرض المستبطن واستعمال الأغطية الخفيفة لليدين والقدمين، وقد يفيد الأسبرين وفيتامين ب المركب.

٤- زُراقُ النهايات acrocyanosis:

اضطراب تلوني مزرق مستمر، ثنائي الجانب على ظهر اليدين، والقدمين، والوجه أحياناً. محرض بالتعرض للبرودة، ويترافق مع بعض التورم، لكن لا يوجد ألم أو تبدلات ضمورية، كما أن النبض عادي. تبدو فيه الظاهرة القزحية، ويتمّ إحداثها بإجراء ضغط خفيف على الناحية ينجم عنه ابيضاض لا يلبث أن يعود الاحمرار إليه من المحيط وباتجاه المركز آخذاً لوناً قرمزياً يعقبه عودة الزراق إلى الظهور.

هذا الاضطراب غير عرضي سوى من الناحية الجمالية. وسببه غير معروف، لكن يوجد قصة عائلية، يعتقد أن هناك تشنجاً في الأوعية الجلدية الصغيرة مع توسع كبب ثانوي.

الموجودات السريرية: تُصاب نهايات الأطراف كاليدين والقدمين عند النساء الشابات خاصة. تكون المناطق المصابة رطبة باردة (الشكل ٣)؛ وينزعج المرضى من حس التنميل. ويختفي هذا الجلاد في العقد الثالث من العمر. وأهميته أنه يؤهب للإصابة بجلادات أخرى كالثآليل الشائعة والشرث وكل من الذأب الشائع، والذأب الشرثي، والسعفات الفطرية. ويُميز من داء رينو بطبيعته المستمرة، ونقص أذية الأنسجة إذ لا يوجد تنخر أو قرحات في الأصابع.

إن استنشاق بوتيل نتريت butyl nitrite، واستعمال الأنترفيرون ألفا ٢ يمكن أن يسببا هذا الاضطراب. ويحدث



الشكل (٣) زراق النهايات عند سيدة شابة لاحظ ظاهرة القزحية وهي ظاهرة مميزة

أيضاً عند مرضى القهم العصبي anorexia nervosa ويتحسن بزيادة الوزن.

المعالجة: لا حاجة إل المعالجة، لكن يمكن الوقاية بوساطة الملابس الدافئة واستخدام حاصرات الكلس، ويجب إيقاف التدخين.

٥- الجلد المرمري cutis marmorata:

يطلق على الجلد وخاصة الأبيض الذي يشبه المرمر بسبب أوردته الزرق المتبقعة، يشاهد على الطرفين السفليين في الأطفال الصغار والنساء المتعرضين للبرد.

يختفي التبقع حين تدفأ الأطراف. ولا يعني هذا المرض سوى تبقع فيزيولوجي في الجلد.

٦- التزرق الشبكي livedo reticularis:

تلون وردي إلى أحمر مزرق مرقط على نحو شبكة على جلد الأطراف غالباً، وهو على الأغلب مستمر ولاعرضي، يرافقه أحياناً نمل وإحساس بالبرودة وهناك شكل متنخر. ويجب تمييز التزرق الشبكي من الجلد المرمري الذي هو ظاهرة فيزيولوجية تشاهد في نصف الولدان الطبيعيين حين تعرضهم للبرودة، وأحياناً في البالغين.

التصنيف: يصنف التزرق الشبكي في شكلين:

أ- شكل أولي: غامض يشاهد غالباً في النساء حين التعرض للبرودة ويرافقه خدر ووخز، وقد يتطور ليصبح دائماً، ويعدّ مجرد مشكلة جمالية. وهو غير مرافق لأمراض مستبطنة (الشكل ٤).

ب- شكل ثانوي: مرافق للأمراض الجهازية، وأهمها صمات الكولستيرول ومتلازمة سنيدون Sneddon (هو بالتعريف تزرق شبكي + آفات قلبية وعائية مع سلبية المضادات الفوسفولبيدية + أعراض عصبية)، ويرافقه أيضاً متلازمة



الشكل (٤) تزرق شبكي غامض عند شاب، كل الاستقصاءات والفحوص المخبرية طبيعية

المضادات الفوسفولبيدية بشكليها: الأولي الغامض، والثانوي المرافق والذأب الجهازي، والتهاب ما حول الشريان العقد، وترسب البلورات (أوكسالات وارتفاع كلسيوم الدم وهوموسيستين البول) والراصات القرية والغلوبولينات القرية ووجود فيبرينوجين قري في الدم والأخماج وبعض الأدوية النفسية.

إن أغلب أسباب التزرق الشبكي تسبب في الوقت نفسه فرفريات وأحياناً قرحات لذلك من الشائع ترافق هذا الثلاثي (تزرق شبكي وفرفرية وقرحة).

المعالجة: الشكل الأولي لا يحتاج إلى معالجة، أما الشكل الثانوي فيعالج فيه السبب المستبطن.

٧- التهاب الأوعية vasculitis:

هو حالة سريرية ونسيجية مرضية تتصف بالتهاب الأوعية الدموية وتنخرها. ولما كانت التظاهرات السريرية مرتبطة بحجم الوعاء المصاب فإن التصنيف يتم تبعاً لذلك. وعلى نحو عام فإن إصابة الأوعية الصغيرة (وريدات ما بعد الشعريات postcapillary venules) تسبب آفات شروية وفرفريات مجسوسة، في حين تتظاهر آفات الشرايين الصغيرة بعقيدات تحت الجلد، أما الشرايين المتوسطة فتترافق وأعراض تنخر في الأجهزة الكبرى، وتزرق شبكي، وفرفرية مجسوسة. وتؤدي إصابة الأوعية الكبيرة إلى أعراض نقص التروية مثل العرج المتقطع والتنخر.

التصنيف: يوجد تصنيفات عديدة، لكنه يجب استبعاد الحالات الخثارية والخمجية في البدء قبل تشخيص الحالة على أنها التهاب أوعية. وحديثاً اكتشف تشارك بعض أشكال التهابات الأوعية الصغيرة والمتوسطة مع إيجابية أضداد هيولية العدلات anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) antibodies مما سهل وضع التشخيص والتصنيف (الجدول رقم ٣).

أ- التهاب الأوعية الصغيرة الجلدية: تتبع غالبية الحالات الإنتان الحاد أو تتلو قصة دوائية. تكون الفرفرية مجسوسة مع آفات بثرية أو تقرحية أو حويصلية تتوضع على نحو خاص على أسفل الطرف السفلي. وقد ترافقها أعراض جهازية مثل ألم المفاصل والتهاب المفاصل التي تتراجع خلال ٣-٤ أسابيع، وقد تكون ناكسة لذا يجب البحث عن سبب مستبطن. ومن هذه الأمراض الفرفرية الرثوية، والتهاب الأوعية الشروي، والوذمة النزفية الحادة في الرضيع، والحمامى المرتفعة الدائمة، والحبيبوم الوجهي، والتهاب الأوعية بالغلوبولينات القرية، وقد ترافق هذه الظاهرة

أ- التهاب الأوعية الصغيرة الجلدية: - التهاب الأوعية الصغيرة الغامض - فرفرية هنوخ شوئنلاين - الوذمة النزفية الحادة في الرضيع - التهاب الأوعية الشروي - الحمامى المرتفعة الدائمة - الحبيبوم الوجهي - التهاب الأوعية بالغلوبولينات القرية **أسباب أخرى:** مثل الخباثات والأدوية وأمراض النسيج الضام وأمراض الأمعاء الالتهابية، والإيدز ومتلازمة المجازة المعوية وأدواء العدلات وحمى البحر الأبيض المتوسط.
ب- التهاب الأوعية المتوسطة: التهاب الشرايين العقد: ومنه شكل جلدي سليم، وشكل جهازي
ج- التهاب الأوعية المختلطة (متوسطة وصغيرة): - المرافق لأمراض النسيج الضام - التهاب الأوعية الخمجي - المرافق لـ ANCA - المتنخر مجهرياً - حبيبوم فاغنر - شارج - ستراوس - المسبب بالأدوية **د- التهاب الأوعية الكبيرة:** - التهاب الشرايين بالخلية العملاقة giant cell arteritis - التهاب شرايين تاكاياسو Takayasu arteritis
الجدول (٣) تصنيف التهاب الأوعية

أمراض أخرى مثل أمراض النسيج الضام، وجلادات العدلات وأمراض الأمعاء الالتهابية.

ب- التهاب الأوعية المتوسطة: ومنها التهاب الشرايين العقد بشكلية الجلدي السليم، والجهازي.

ج- التهاب الأوعية المختلطة (متوسطة وصغيرة).

د- التهاب الأوعية **الكبيرة**.

أ- التهاب الشرايين العقد polyarteritis nodosa:

هو التهاب أوعية نخري مجموعي نادر الحدوث يصيب الشرايين العضلية والمتوسطة الحجم على نحو أساسي وقد يصيب الشرايين الصغيرة. كما قد يصيب أي عضو في الجسم، لكنه أكثر ما يصيب الجلد والعضلات والخصية، والمفاصل والجهاز الهضمي وما حول الأعصاب المحيطية والجهاز العصبي المركزي، والكلية.

يسبب الالتهاب المرافق لهذا المرض ضعفاً في جدران الأوعية الدموية ويؤدي إلى تشكل أمهات دم وتمزقات، كما أن المنطقة التي تتم تغذيتها بالوعاء المصاب تعاني خلل التروية، مما يسبب - في الشكل الجلدي - قرحات واحتشاءات وتبدلات إقفارية.

الأعراض السريرية: طيف الأعراض السريرية واسع يراوح من شكل جلدي سليم إلى مرض جهازي منتشر. وقد لوحظ حدوث هذا المرض مضاعفة لالتهاب الكبد البائي B، والتهاب الكبد C.

يظهر في بداية المرض ترفع حروري، ونقص الوزن، وتسرع القلب، وكثرة الكريات البيض والحمضات منها على نحو

خاص، مع ارتفاع تعداد الصفيحات، وارتفاع سرعة التثفل، ويرافق ذلك ضخامة كبد وطحال.

وضعت الجمعية الأمريكية لأمراض الروماتيزم ACR في عام١٩٩٠ المعايير التالية لتشخيص المرض:

- فقد وزن أكثر من ٤كغ منذ بداية المرض، غير ناجم عن حمية أو أسباب أخرى.
- تزرق شبكي.
- ألم أو مضض خصوي، غير ناجم عن رض أو أسباب أخرى.
- ألم عضلي منتشر (الكتف، حزام الورك)، أو ضعف عضلي، أو مضض.
- تطور اعتلال عصب وحيد، أو عدة أعصاب، أو اعتلال أعصاب عديد.
- ارتفاع ضغط شرياني (الانبساطي أكثر من ٩٠ مم زئبقي).
- ارتفاع البولة (أكثر من dL\ 40mg)، والكرياتنين أكثر من ١,٥ dL/mg، لا يكون ناجماً عن التجفاف.
- وجود المستضد السطحي لالتهاب الكبد B، أو مضادات أجسام في المصل.
- يشير تخطيط الأوعية إلى وجود أمهات دم، أو انسداد الشرايين الحشوية غير ناجم عن التصلب الشرياني، وغير مُسَبب عن خلل التنسج الليفي العضلي fibromuscular dysplasia أو عوامل التهابية أخرى.
- تبدي خزعة الأوعية الصغيرة والمتوسطة نخراً فيبرينياً وتحتوي على كريات بيض مفصصة النوى، كما تضم جدران الأوعية كريات بيضاً محببة أو كريات بيضاً محببة مع وحيدات.

يحتاج تشخيص التهاب الشرايين العقد إلى وجود ٣ معايير من ١٠. وبوجود المعايير الثلاثة يكون مشعر الحساسية ٨٢,٢٪ والنوعية ٨٦,٦٪.

التهاب الشرايين العقد الجلدي: ينحصر التهاب الأوعية في هذا النوع من الالتهاب في أوعية الجلد فقط، من دون وجود أعراض عامة أو إصابة جهازية أخرى، وتصاب الأطراف السفلية على نحو خاص ويتظاهر بفرفرية محسوسة، وعقد مؤلمة محاطة بتزرق شبكي، وآفات تنخرية قد تتطور إلى قرحات، أما التغيرات المشاهدة في التشريح المرضي فمشابهة لما يشاهد في المرض الجهازي، الإنذار جيد، لكن النكس شائع، وقد يتطور لمرض جهازي.

المعالجة: كورتيزونات جهازية ومثبطات مناعة.

ب- التهاب الأوعية الصغيرة إيجابي أضداد هيولية العَدِلات (ANCA) anti-neutrophil cytoplasmic antibodies:

أصبحت ANCA موجودة مخبرية مهمة لتشخيص بعض التهابات الأوعية وتحديد إنذارها.

الأنواع: لها ثلاثة نماذج: السيتوبلاسمي ANCA-C ترافقه أضداد موجهة مباشرة ضد البروتياز (PR3) وهو نوعي نسبياً لحبيبوم فاغنر والتهاب الشرايين العديد المجهري، وهناك النموذج حول النووي ANCA-P وهو أضداد موجهة للبيروكسيداز النقوي myeloperoxidase وهو أقل نوعية وقد يوجد في التهاب الشرايين العديد المجهري ومتلازمة شارج - ستراوس والتهاب الأوعية المحرض بالدواء، والشكل غير النموذجي atypical ANCA وأضداده غير موجهة للبروتياز ولا للبيروكسيداز وهو غير موجه ضد السابقين.

وتكون ANCA سلبية في التهاب الشرايين بالخلايا العملاقة وداء كاواساكي وداء بهجت، وقد تكون إيجابية في داء الغلوبولينات القرية، والذأب الجهازي.

ج- الورام الحبيبومي لفاغنر Wegener's granulomatosis:

مرض قاتل، نادر جداً، يتميز بالتهاب نخري حبيبومي مع التهاب أوعية صغيرة ومتوسطة، يصيب الجهاز التنفسي العلوي، والعين، والكلية، وقد يصاب به أي عضو في الجسم.

الأعراض: يبدأ المرض بارتفاع حرارة وأعراض عامة، وإصابة الأنف بالتهاب مخرب، أو برعاف أو تصاب الأذن بالتهاب. وقد يحدث التهاب جيوب، أو التهاب كبيبات الكلية النخري. ويمكن تلخيص الأعراض السريرية بالثلاثي التالي (إصابة الطرق التنفسية العلوية، والسفلية، والتهاب كبب الكلية). يصيب المرض الرجال والنساء من كل الأعمار.

قد تكون الأعراض الرئوية مأساوية تتجلى بنزف منتشر في الحويصلات الرئوية، لكن الأكثر شيوعاً أن تكون متوسطة أو خفيفة. ويبقى التهاب الكبب والكلية السبب الأكثر شيوعاً للموت ولهذا المرض شكلان: موضع ومعمم. تشاهد الاختلاطات الهيكلية العضلية في أكثر من نصف الحالات وتتظاهر غالباً بألم عضلي ومفصلي. ويحدث في بعض الحالات التهاب مفاصل عديد حقيقي، أو التهاب مفصل وحيد. وتسبب إيجابية العوامل الرثوانية في حبيبوم فاغنر تشويش التشخيص.

تحدث الاضطرابات العصبية في أقل من ٥٠٪ من المرضى وتكون على شكل اعتلال أعصاب عديد محيطي في أقل من ٢٠٪ من الحالات، واضطرابات الجهاز العصبي المركزي في أقل من ١٠٪ من الحالات، إضافة إلى احتمال إصابة الأعصاب

المحركة للعين، كما قد تحدث قرحات هضمية ومتلازمات إقفارية مثل الذبحة الصدرية واضطرابات قلبية أخرى.

تحدث الأعراض الجلدية في ٥٠٪ من المرضى، وتتضمن الأعراض: فرفرية مجسوسة، وتقرحاً شبيهاً بتقيح الجلد المواتي وفرط تنسج اللثة وحطاطات التهابية وقرحات صغيرة، والتهاب السبلة الشحمي، وعقيدات تحت الجلد. وتتوازى فعالية الآفات الجلدية مع فعالية المرض الجهازي. علماً أن الأعراض الجلدية غير نوعية لهذا المرض لأنها قد تشاهد في الساركوئيد، وداء كرون والتنشؤات اللمفية، ولا تكفي الخزعة الجلدية عادة لتشخيص المرض.

يجب أن يفكر بوجود هذه الآفة في المرضى الذين يشكون من التهاب غير مفسر في الطرق التنفسية العلوية أو السفلية، أو العين، أو التهاب كبب الكلية، ويزداد الشك حين إصابة أكثر من عضو.

التشريح المرضي: يشير التشريح المرضي الجلدي إلى وجود التهاب أوعية صغيرة كاسرة للبيض مع تنكس فيبريني. وقد تشاهد التبدلات نفسها في الأعضاء الأخرى.

معايير التشخيص: معايير التشخيص بحسب الجمعية الأمريكية عام ١٩٩٠:

- **التهاب أنفي أو فموي:** حدوث قرحات فموية مؤلمة أو غير مؤلمة، أو ضائعات أنفية قيحية أو مدماة.
- **اضطراب صورة الصدر:** تظهر فيها عقيدات وارتشاح ثابت، أو تكهف.
- **الرسابة البولية:** بيلة دموية مجهرية (أكثر من خمس كريات حمر)، أو أسطوانات كريات حمر في الرسابة.
- **التهاب حبيبومي بالخزعة:** يُظهر الفحص النسيجي التهاباً حبيبومياً في جدار الشريان أو حول الأوعية، أو في منطقة خارج وعائية.

ويوضع التشخيص حين وجود معيارين على الأقل، وتكون الحساسية حينئذ ٨٨,٢٪، والنوعية ٩٢٪.

المعالجة: تستخدم الستيروئيدات وكابتات المناعة؛ لأن الستيروئيدات وحدها لا تتحكم بالمرض الكلوي لذلك فالمشاركة مطلوبة بين الستيروئيدات و كابتات المناعة. والإنذار سيئ.

د- متلازمة شارج - ستراوس Churg -Strauss syndrome:

هي إصابة الأوعية الصغيرة والمتوسطة، تشبه بأعراضها حبيبوم فاغنر لإصابته الطرق التنفسية العلوية والسفلية وكبب الكلية إلا أن هذا المرض أقل شدة، ويحدث على نحو خاص في مرضى لديهم قصة مرضية لأكزيمة بنيوية، أو ربو، أو التهاب أنف تحسسي.

الأعراض السريرية: تبدأ بأعراض ربوية شديدة تسبق بسنوات أعراض التهاب الأوعية الجهازي مع ارتشاح رئوي قد يرافقه نزف حويصلي وانصباب جنب غني بالحمضات مع اعتلال عضلة قلبية وأعراض قلبية أخرى، وهي شديدة قد تؤدي إلى الوفاة ويحدث في الطور المتأخر للمرض اعتلال أعصاب عديد، وإصابة جهاز الهضم والعين والأنف والتهاب كبب الكلية.

معايير التشخيص: وضعت الجمعية الأمريكية للأمراض الرثوية المعايير الآتية لتشخيص متلازمة شارج - ستراوس عام ١٩٩٠هي:

- ربو.
- ارتفاع الحمضات أكثر من ١٠٪.
- ارتشاح رئوي غير ثابت.
- اعتلال عصبي: وحيد أو متعدد.
- اضطراب الجيوب المجاورة للأنف.
- حمضات خارج الأوعية في موجودات الخزعة.

ويجب لوضع التشخيص وجود أربعة معايير على الأقل. وتكون الحساسية عندها ٨٥٪ والنوعية ٩٩,٧٪.

التشريح المرضي النسجي: يشاهد في العقيدات الجلدية للمرض وتقرحاته التهاب الأوعية، كما في التهاب الشريان العقد، مع وجود حمضات.

المعالجة: تتم بالستيروئيدات الجهازية، ولا تتطلب المعالجة كابتات المناعة.

هـ- التهاب الشريان الصدغي temporal arteritis:

مرض مجموعي يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة، وتسود إصابة الشرايين القحفية والصدغية. يصيب الأشخاص الذين تجاوزت أعمارهم ٥٠ سنة. ويفضل تسمية المرض "التهاب الشرايين بالخلايا الكبيرة giant cell arteritis" لأنه يصيب شرايين أخرى مثل الشريان الأبهري، والسباتي والحرقفي وغيرها.

الأعراض: الشكاية الأكثر شيوعاً في هذا المرض هي الصداع ويظهر في ثلثي المرضى، ويكون جديداً أو مختلفاً في صفاته عن أي صداع سابق. وهو مفاجئ الحدوث، يتوضع على المنطقة الصدغية. لكن الألم قد يكون منتشراً، لذلك فإن أي ألم حديث في الرأس لدى مريض تجاوز عمره ٥٠ سنة يجب أن ينبه لهذا المرض.

تتبع الأعراض السريرية الشرايين المريضة، فعلى سبيل المثال تؤدي إصابة الشريان الصدغي السطحي إلى حساسية

بالفروة حين اللمس أوخلال القيام بالمجهودات البسيطة مثل الاستلقاء على الوسادة، أو تمشيط الشعر، أو ارتداء النظارات، وقد يراجع المريض الطبيب لإصابته بمنطقة تنخر في الفروة.

المضاعفة المدمرة لهذا المرض هي فقدان البصر غير العكوس، لذلك يعد التهاب الشريان الصدغي من أهم الحالات العينية الإسعافية، وقد يحدث فقدان البصر ثنائي الجانب في ثلث المرضى؛ لذا فإن التشخيص الباكر والمعالجة المناسبة ضروريان لإنقاذ العصب البصري والشبكية من نقص التروية. يكون فقد الرؤية مفاجئاً، غير مؤلم، عابراً ومتقطعاً في البدء، وحيد الجانب، وقد يحدث الشفع. أما إذا ترك المرض من دون معالجة فيحدث العمى الدائم.

وهناك **أعراض غير نوعية** مثل: الحمى والدعث واضطراب الذاكرة والقهم ونقص الوزن، والتعب والاكتئاب.

يكون الجلد فوق الشريان الصدغي متورماً وملتهباً، ويبدو الشريان بالجس كحبل غير نابض. أما الفحوص المخبرية فتبدي ارتفاع سرعة التثفل وهي علامة مهمة للشك بهذا المرض.

معايير التشخيص: بحسب المعايير التي وضعتها الجمعية الأمريكية لأمراض الروماتيزم عام ١٩٩٠:

- العمر أكثر من ٥٠ سنة.
- صداع جديد أو ألم موضع في الرأس.
- حساسية الشريان الصدغي حين الجس أو ضعف نبض الشريان الصدغي.
- سرعة التثفل أكثر من ٥٠ مم/سا.
- تبدي خزعة الشريان الصدغي (التهاب أوعية نخرياً مع رشاحة حبيبومية).

يجب لوضع التشخيص اجتماع ثلاثة معايير على الأقل وتكون الحساسية حينها ٩٣,٥٪ والنوعية ٩١,٢٪.

التشريح المرضي النسجي: تكون بطانة الشريان المصاب متكاثرة، ويشاهد تخرب الطبقة المرنة وارتشاح جدار الوعاء بالخلايا اللمفاوية والمنسجات والخلايا العملاقة العديدة. ويحدث التليف في المرحلة الأخيرة.

المعالجة: الكورتيزونات الجهازية هي الوحيدة التي ثبتت فعاليتها، وتعطى إسعافياً بجرعة ٦٠ ملغ/اليوم. يحدث التحسن خلال ٧٢ ساعة. ويجب إخبار المريض أن مدة المعالجة تراوح بين السنة والسنتين.

و- داء برغر Buerger disease:

داء برغر أو الالتهاب الوعائي الخثاري المُسِدّ thromboangiitis obliterans مرض وعائي لا تصلبي، يتميز بغياب العصيدة الشريانية، وهو التهاب وعائي مقطعي، يتضمن ظاهرة انسداد وعائي. يصيب كلاً من الشرايين والأوردة الصغيرة والمتوسطة في الطرفين العلويين والسفليين.

ومن المؤكد حدوث هذا المرض بسبب تدخين التبغ وعلكة النيكوتين ولصاقات النيكوتين - التي تنتشر حديثاً بديلاً عن التدخين - والتدخين السلبي second hand tobacco smokeويحدث في المدخنين السابقين المتوقفين عن التدخين، ويرتبط ترقي المرض باستمرار التدخين.

الأعراض السريرية: يتظاهر المرض بعرج متقطع، وألم في أثناء الراحة أحياناً قد يلتبس بألم عظمي، وقرحات نقص التروية، وتموت أصابع اليدين والقدمين، مما يؤدي لتكرر بتر الأطراف، ووجد أن ٤٣٪من المصابين في الولايات المتحدة قد تعرضوا لبتر أو أكثر خلال ٦-٧ سنوات من الإصابة. ومع أن المرض النموذجي يصيب أوعية الأطراف فقد ذكرت عدة تقارير حالات نادرة أصاب المرض فيها الأبهر، والشرايين الرئوية والكلوية والدماغية والتاجية والسباتية.

الآلية الإمراضية للمرض مجهولة، ويُعتقد أنها آلية مناعية تؤدي إلى اضطراب وظيفة الأوعية وحدوث خثرة التهابية، كما يظهر لدى المرضى فرط حساسية لمكونات التبغ باختبار الحقن ضمن الأدمة.

معايير التشخيص: بسبب صعوبة إثبات داء برغر على نحو مؤكد فقد وضعت **عدة معايير:**

أما **النقاط الإيجابية فيها فهي:**

- العمر أقل من ٤٥ سنة.
- قصة تدخين حالي أو سابق.
- وجود نقص تروية في نهايات الأطراف.
- استبعاد أمراض المناعة الذاتية وحالات فرط التخثر والسكري وذلك بوساطة الفحوص المخبرية.
- استبعاد صمة محيطية بتخطيط القلب وتصوير الشرايين.
- التوافق ما بين تصوير الشرايين والأعراض السريرية.

ويمكن الاستعانة بالجدول رقم ٤:

التشريح المرضي النسجي: يشاهد ارتشاح جدر الأوعية المتوذمة بالمعتدلات مع بالعات وخلايا عملاقة. ويشاهد خثارات وثخن الغشاء الباطن المرن للوعاء.

المعالجة: إيقاف التدخين التام هو الخطة الوحيدة التي توقف ترقي المرض، فتدخين حتى ١-٢ (سيكارة) في اليوم، أو

العمر حين الحدوث	النقاط الإيجابية	النقاط السلبية
- أقل من ٣٠ سنة	+ ٢	
- من ٣٠ - ٤٠ سنة	+ ١	
- من ٤٥ - ٥٠ سنة		- ١
- أكبر من ٥٠ سنة		-٢
العرج المتقطع		
- موجود حالياً	+ ٢	
- بالقصة	+ ١	
التدخين		
- أنثى مدخنة		- ١
- غير مدخنة		-٢
الأطراف العلوية		
- عرضية	+ ٢	
- غير عرضية	+ ١	
- طرف واحد		- ١
- طرفان غير مصابين		-٢
تقرح سطحي وريدي متنقل		
- موجود حالياً	+ ٢	
- بالقصة	- ١	
غياب النبض		
- عضدي		- ١
- فخذي		-٢
رينو		
- موجود حالياً	+ ٢	
- بالقصة	+ ١	
تصلب شراييني		
اكتشف بعد التشخيص بـ٥-١٠ سنوات		- ١
٢-٥ سنوات أو أقل		-٢
ارتفاع الضغط الشرياني وشحوم الدم ٢-٥سنوات أو أقل		-٢
تصوير الشرايين نموذجي والخزعة	+ ٢	
أحدهما	+ ١	

عدد النقاط	احتمال التشخيص
١	مستبعد
٢-٣	مشتبه (احتمال ضئيل)
٤-٥	ممكن (احتمال متوسط)
أكثر من ٦	مشخص (احتمال عالٍ)

الجدول (٤) معايير التشخيص لداء برغر

استخدام لصاقات النيكوتين، أو علكة النيكوتين تؤدي إلى استمرار ترقي المرض. وما عدا إيقاف التدخين لا يوجد علاج فعال، وذكرت فائدة مقلدات البروستاغلاندين وهي غالية الثمن، أما مضادات التخثر فليس هناك ما يؤكد فائدتها. ويجب تحاشي الرضوض بلبس الأحذية المريحة، وتجنب التعرض للبرد، ومعالجة الأخماج، والابتعاد عن الأدوية التي تسبب تقبض الأوعية.

ز- داء ديغوس Degos' disease:

هو التهاب بطانة الأوعية ويتظاهر على الجلد بحطاطات يتلوها ضمور يخلف ندبة بلون أبيض بورسلاني، وهو مرض مترقٍّ يصيب الشرايين الصغيرة والمتوسطة. يميز فيه بعض المؤلفين بين شكل محدد يصيب الجلد فقط، وشكل قاتل يصيب عدة أجهزة.

الأعراض السريرية: يتظاهر المرض على الجلد بحطاطات حمامية، وردية، زهرية قطرها ٢-٥ مم، غالباً لاعرضية، وقد يرافقها إحساس حرق وتظهر في أي مكان من الجسم ما عدا الوجه والراحتين والأخمصين. تشفى هذه الحطاطات مخلفة ندبة ضمورية بيضاء بورسلانية حافتها ذات شعيريات متوسعة. والإصابة العينية مميزة لهذا المرض. يصاب الجهاز الهضمي في ٥٠٪ من الحالات وتتضاعف الإصابة بانثقاب الأمعاء مؤدياً إلى الوفاة وقد تصاب أجهزة أخرى، فيصاب الجهاز العصبي المركزي في ٢٠٪ من الحالات، وقد تصاب الرئة، والقلب...إلخ.

تبدو الأعراض الجهازية عادة بعد المرض الجلدي بمدة تراوح بين عدة أسابيع إلى سنوات وقد تسبق الأعراض الجهازية الأعراض الجلدية في حالات نادرة.

الآلية الإمراضية مجهولة، وهناك من المؤلفين من لا يعد هذا المرض وحدة مستقلة بل يربطه بالذأب الجهازي، أو بحبيبوم فاغنر.

هذا المرض قاتل خلال سنة حتى ثلاث سنوات من بدء حدوثه، وسبب الوفاة الأكثر شيوعاً هو انثقاب الأمعاء، ويراوح معدل البقيا من ١-١٢ سنة.

التشريح المرضي النسجي: يلاحظ ارتكاس التهابي ومعتدلات في جدر الشرينات العضلية وفي النسج المحيطة مع تشكل انسداد خثاري في باطن الشريان.

المعالجة: لا يوجد معالجة فعالة. استخدمت مضادات التصاق الصفيحات فأنقصت تشكل آفات جديدة في الجلد حصراً في بعض المرضى. وهناك من يعتقد فائدة الامينوغلوبولين وريدياً. ويلجأ إلى التداخل الجراحي حين حدوث المضاعفات الهضمية.

٨- تَقَيُّح الجلد المواتي pyoderma gangrenosum:

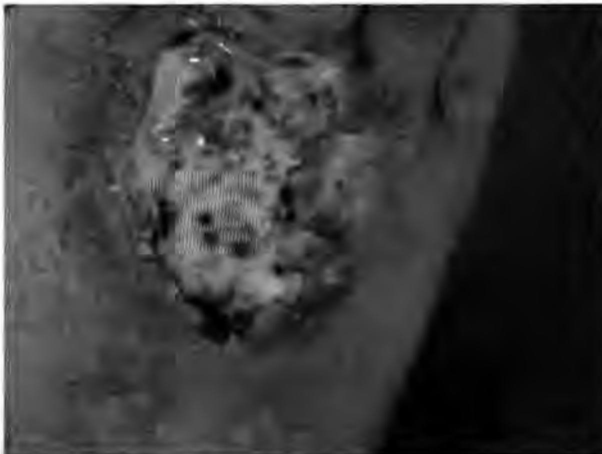
هو تقرح جلدي التهابي مجهول السبب، وهو ليس بخمج جلدي كما يشير اسمه. وترافقه أمراض جهازية في ٥٠٪ من الحالات. ويتم تشخيصه باستبعاد الأسباب الأخرى التي تسبب قرحات مشابهة.

الموجودات السريرية: يبدأ المرض على شكل بؤرة بثرية عقيمة، أو حطاطة صغيرة حمراء لا تلبث أن تمتد مشكلة تقرحاً كبيراً له قاعدة نخرية وحواف حمامية مؤلمة متخربة ذات حدود واضحة كأنها مرسومة بالفرجار، وغالباً ما يشير المريض إلى أن بداية المرض نجمت عن لدغ. يرافق هذا المرض دعث وآلام مفصلية. وهو يصيب الأعمار بين ٤٠-٦٠ سنة ويتوضع غالباً على الطرفين السفليين (الشكل ٥).

قد يرافق هذا المرض أمراضا داخلية مثل التهاب القولون القرحي، وداء كرون والتهاب المفاصل العديد السلبي والإيجابي المصل، وبعض الأمراض الدموية مثل ابيضاض الدم وطليعة ابيضاض الدم، واعتلال غامي وحيد النسيلة (من نمط IgA غالباً). ويرافقه على نحو أقل شيوعاً التهاب المفاصل الصدافي، والتهاب الكبد، والتشمع الصفراوي الأولي، والأمراض المناعية مثل: الذأب الحمامي الجهازي، ومتلازمة جوغرن.

وقد يظهر المرض مع ظهور المرض المستبطن أو قبله أو بعده؛ لذلك كان من الضروري لتشخيص المرض المرافق استقصاء المريض على نحو تام بأخذ قصة سريرية كاملة، وإجراء فحص سريري دقيق، ثم إجراء الفحوص الدموية والشعاعية.

الآلية الإمراضية غير معروفة، ويعتقد أنها خلل التنظيم



الشكل (٥) تقيح جلد مواتي

المناعي مما يؤدي إلى ازدياد جذب المعتدلات.

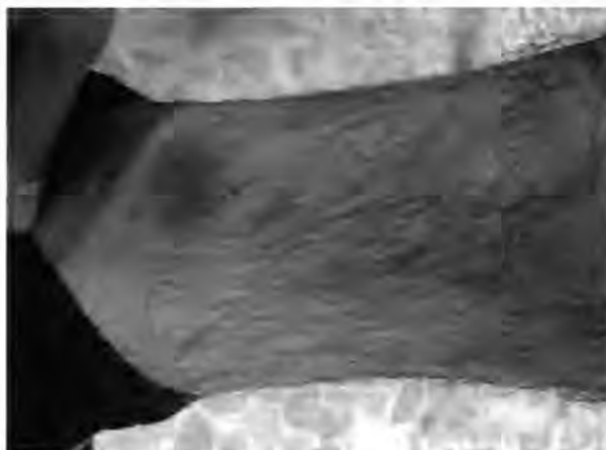
التشريح المرضي: لانوعي إذ يشاهد ارتشاح التهابي شديد ومنتشر بمزيج من اللمفاويات والمصوريات والناسجات والعدلات.

المعالجة: قد تكون معالجة المرض المستبطن المرافق حين وجوده كافية لمعالجة تقيح الجلد المواتي. أما معالجة المرض الجلدي فتستند إلى المعالجات الموضعية مثل الكورتيزونات الموضعية، أو الخردل الآزوتي، أو كرومولين الصوديوم ٢٪. أو يعالج جهازياً بالكورتيزونات الجهازية، أو بكابتات المناعة الأخري مثل: الأزاتيوبرين والسيكلوسبورين، ويمكن استخدام الدابسون. ويبتعد عن الإجراءات الجراحية لأنها تؤدي إلى امتداد التقرح.

٩- الحمامى العقدة erythema nodosum:

اندفاع حمامي عقيدي حاد يتوضع على السطوح الباسطة للطرفين السفليين لكنها قد تصيب أي سطح من الجسم. يعتقد أنها فرط حساسية متأخر لمستضدات مختلفة، وقد ترافقها أمراض جهازية عديدة، وقد تسببها بعض الأدوية، أو تكون مجهولة السبب. يحدث الارتكاس الالتهابي في الطبقة العميقة من الأدمة وفي النسيج الشحمي.

الأعراض: يبدأ المرض بأعراض شبيهة بالنزلة الوافدة مثل الحمى والآلام المفصلية، وألم الساقين. ثم تظهر الآفات على شكل عقيدات حمر حساسة للجس، وتكون حدود الآفات غير واضحة، ويراوح حجم العقيدة بين ٢-٦سم (الشكل ٦).



الشكل (٦) حمامى عقدة عند شاب لديه التهاب قزحية وضخامة عقد سرية رئوية (متلازمة لوفجرين)

تكون الآفات خلال الأسابيع الأولى متوترة، قاسية، مؤلمة، ثم قد تلين ولا تتقرح. تستمر الآفات المفردة مدة أسبوعين وتظهر آفات جديدة خلال ٣-٦ أسابيع، لكن ألم الساقين ووذمة الكاحل يستمران أسابيع.

تظهر الآفات عادة على الوجه الأمامي للساق، لكنها قد تصيب أي سطح، يتغير لون الآفات من الأحمر إلى الأزرق الذي يأخذ بالشحوب تدريجياً ليصبح بمنظر الكدمة. وتحدث الآلام المفصلية في ٥٠٪ من الحالات.

السبب الأكثر شيوعاً للحمامى العقدة هو الإنتان بالعقديات في الأطفال، والساركوئيد في البالغين. ومن المسببات الأخرى: السل والأخماج المعوية باليرسينية والخمج الرئوي بالميكوبلاسما، وهناك الحمامى العقدة الجذامية

الإمراضية	النسبة المئوية
مجهول	٪ ٣٤
الساركوئيد (متلازمة لوفجرين)	٪٢٢
خمج طرق تنفسية علوي (فيروسي)	٪٢٠
التهاب البلعوم بالزمرة A بيتا الحالة للدم من العقديات	٪٧
السل	٪٥
الأدوية (البنسلين - السولفا - مانعات الحمل الفموية)	٪٣
الأسباب الأخرى (أمراض الأمعاء الالتهابية - داء بهجت، الخباثات، متلازمة سويت)	٪٩

الجدول (٥) التشخيص التفريقي لأسباب الحمامى العقدة

التي تشابه الحمامى العقدة سريرياً لكن الصورة النسيجية لها مختلفة، فهي التهاب أوعية كاسر للكريات البيض، وقد يكون السبب بعض الإنتانات الفطرية، والأدوية وأشهرها السلفوناميد، وأملاح الذهب، ومانعات الحمل، كما ترافق أمراض الأمعاء الالتهابية مثل داء كرون والتهاب القولون القرحي. ولوحظ حدوثها كذلك في كل من داء هودجكين واللمفومات الأخرى، وفي الساركوئيد يُشار على نحو خاص إلى متلازمة لوفجرين (حمى وحمامى عقدة واعتلال عقد سرية والتهاب مفاصل والتهاب قزحية) وداء بهجت، وأخيراً الحمل في ثلثه الثاني.

التشريح المرضي: يلاحظ رشاحة التهابية لمفاوية حول الأوعية ونزف في الأدمة السفلية وفي حجب النسيج الشحمي.

المعالجة: الحمامى العقدة مرض محدد ذاتياً في معظم الحالات، ويتطلب معالجة عرضية فقط وذلك باستعمال مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية مع الراحة بالسرير، ورفع الطرف، واستعمال رباط ضاغط. ويمكن استعمال يوديد البوتاسيوم، والكولشسين. ومعالجة المرض المستبطن المرافق.

١٠- قرحات الساق:

قرحة الساق leg ulcer هي قرحة أسفل الساق سببها الركودة الوريدية المزمنة وأسباب أخرى. تصيب ٣-٥٪ من البشر فوق عمر ٦٥ سنة.

الأسباب: يشكل القصور الوريدي ٤٥-٦٠٪ من الأسباب، والقصور الشرياني ١٠-٢٠٪ منها، أما الداء السكري فنحو ١٥-٢٥٪ من الحالات إضافة إلى أسباب مختلطة في ١٠-١٥٪. ويزيد التدخين والبدانة خطر تطور القرحة واستمرارها من دون النظر إلى السبب المستبطن.

الموجودات السريرية: تصيب القرحة الوريدية على نحو خاص الوجه الأنسي (الباطن) لأسفل الساق وتتوضع على الثلث القاصي (السفلي)، شكلها مستدير أو متطاول، وقد تكون وحيدة أو متعددة تكبر لتجتمع في قرحة وحيدة. يغطيها قيح لزج. وتكون القرحات المتوضعة أمام الكاحل أو الظنبوب مؤلمة على نحو خاص بسبب الألم السمحاقي. تستمر هذه القرحة سنوات إذا لم يعالج السبب المستبطن. ويعد الخمج الثانوي الجرثومي وأخماج المبيضات البيض أهم مضاعفاتها. كما يكون الجلد المحيط بها أكثر استعداداً للتأكزم من جراء المؤرجات الموجودة في الأدوية الموضعية التي تطبق لها خاصة الصادات الموضعية مثل النيومايسين. وقد تنشأ سرطانة حرشفية الخلايا على القرحات الركودية وهذا أخطر ما يمكن أن يصيبها لذا يجب الشك بهذه المضاعفة في كل القرحات المزمنة غير المستجيبة للمعالجة ويجب إجراء الخزعة الجلدية حين الشك بحدوثها.

أ- قرحة القصور الوريدي: سببها ازدياد الضغط في الجهاز الوريدي أسفل الساق بسبب قصور صمامات الجهاز الوريدي العميق، ووظيفة هذه الصمامات منع عودة الدم المضخوخ بوساطة عضلة الربلة مع كل حركة. ومن الأسباب الأخرى الحمل والبدانة والتهاب الوريد الخثري. غالباً ما تتوضع هذه القرحة على السطوح الأنسية.

ب- قرحة القصور الشرياني: غالباً ما تتوضع على السطوح الوحشية. وتحدث في المدخنين والمصابين بفرط الضغط الشرياني والسكريين. حيث يلاحظ ترقق الجلد، وضياع الشعر، وغياب النبض أو ضعفه وشحوب الطرف حين رفعه والعرج حين التمارين. ويجب التفكير بداء برغر في هذه الحالة. أما العلاج فيعتمد على تحسين التروية الدموية ومنع الخمج.

ج- قرحة الاعتلال العصبي: سببها الاعتلال الحسي في السكريين وتتميز بغياب حس الألم.

د- قرحة اللايشمانيا: اللايشمانيا سبب القرحة المسماة باسمها في بلدنا، ويجب التفكير بها في كل قرحات الساق



الشكل (٧) قرحة ساق بسبب اللايشمانيا الجلدية

- القرحة الركودية
- القرحة عقب التهاب الوريد الخثاري
- القرحة عقب الرضوح
٢- قرحة الساق الشريانية:
- تصلب الشرايين
- التهاب الشرايين العقد
- داء بيرغر
- الاعتلال الوعائي السكري
- فرط ضغط الدم
- أمهات الدم
٣- قرحة الساق الرضية
٤- قرحة الساق الخمجية: يشار إلى اللايشمانيا الجلدية خاصة.
٥- قرحة الساق في الجلادات:
- تصلب الجلد
- الذأب الحمامي
- تقيح الجلد المواتي
٦- قرحة الساق عصبية المنشأ
٧- قرحة الساق الورمية
٨- قرحة الساق لأسباب وراثية: مثل فقر الدم المنجلي، ومتلازمة كلاينفلتر

الجدول (٦) أسباب قرحات الساق

ولاسيما التي تتوضع على المناطق المكشوفة منها، وتشخص بتحري الطفيلي مباشرة (الشكل ٧).

وهناك أسباب أخرى كثيرة لقرحات الساق (الجدول رقم ٦).

ثانياً- الوحمات الوعائية الدموية:

من المهم التمييز بين الورم الوعائي الدموي في الطفولة hemangioma of infancy أو ما يسمى الوعاؤوم الكهفي - الذي هو ورم وعائي يبدو حين الولادة في غالبية الحالات، ثم يظهر ويكبر حتى يبلغ الطفل المصاب تسعة أشهر، وبعدها يتوقف عن النمو، ثم يتراجع تلقائياً - وبين التشوهات الوعائية التي تستمر ولا تتراجع تلقائياً، وقد تكون جزءاً من متلازمات أعقد.

ومن المفيد هنا **التعريف ببعض المصطلحات:**

● **الأورام العابية hamartomas:** هي أورام تنشأ من نمو بعض الأنسجة نمواً زائداً، وقد تكون وحمانية أو أوراماً جزئية ناشئة من اضطرابات مضغية.

● **الأدواء العدسية الوعائية الصباغية phakomatosis pigmentovascularis:** هي اشتراك تشوه وعائي ووحمة خلايا ملانية أو بشروية، ولها أنماط متعددة (راجع الجدول ٧).

● **التشوه malformation:** توجد فيها بنية غير طبيعية تتصف بزيادة المكونات الطبيعية للجلد أو نقصها، وتنجم عن خلل في التطور الجنيني أو عن رض. وقد ينجم عن هذا الاضطراب خلل تشريحي أو خلل وظيفي.

١- الوحمة الشعلية nevus flammeus:

هي وحمة ولادية بشكل لويحة واضحة الحدود بلون أحمر متألق أو نبيذي أو بنفسجي، يراوح حجمها بين عدة ملمترات وعدة سنتمترات تنجم عن تشوه الشعيرات. تصيب على الأقل ٥٪ من السكان على نحو دائم. لا تبدي ميلاً إلى النمو (الشكل ٨).

الأنواع:

أ- الوحمة الشعلية المتشققة: تتوضع على خطوط الانغلاق المضغية (منتصف الجبهة وفوهتي الأنف والأجفان) إنذارها حسن، إذ إنها تتراجع تلقائياً.

ب- وحمة سمك السلمون: تتوضع على مؤخر العنق.

ج- الوحمة الشعلية بوصفها جزءاً من **متلازمة الداء العدسي:** تكون فيها الوحمة الشعلية مشتركة وتشوهات

الآفة الوعائية	الآفة الصباغية
وحمة شعلية	١- وحمة صباغية ومتلألئة (متألقة)
وحمة شعلية	٢- وحمة خلايا صباغية أدمية (وحمة زرقاء)
وحمة شعلية	٣- وحمة مرقطة
وحمة شعلية	٤- وحمة مرقطة مع وحمة خلايا صباغية أدمية (وحمة زرقاء)
الجلد المرمري متوسع الشعيرات الخلقي	٥- وحمة خلايا صباغية أدمية (وحمة زرقاء)

الجدول (٧) تصنيف الأدواء العدسية الصباغية PPV



الشكل (٨) وحمة شعلية

أخرى في الأنسجة الرخوة والعظام وشبكية العين، وتضم متلازمة ستورج ويبر، وفون هيبل ليندو، ومتلازمة كليبل ترينوني.

التشريح المرضي النسجي: ترى فيها شعريات دموية متوسعة أسفل الأدمة.

المعالجة: المعالجة بالليزر هي المعالجة المناسبة، ويستعمل لذلك الليزر الصباغي النابض ٥٨٥. وقد تستأصل جراحياً، أو تعالج بالتبريد وتتطلب هذه المعالجة خبرة وموازنة بين النتيجة الجمالية المتوقع الحصول عليها والمظهر الحالي.

٢- متلازمة ستورج ويبر Sturge- Weber:

هي تشوه وعائي ولادي تتظاهر بوحمة شعلية في منطقة توزع العصب مثلث التوائم في الجلد، وفي الجملة العصبية المركزية مع زرق في العين. وهي نادرة وقد تنتقل بصبغي جسدي سائد مع نفوذية متبدلة.

الموجودات السريرية: توجد عادة وحمة شعلية على الوجه، وحيدة الجانب في ناحية توزع الفرعين الأول والثاني للعصب مثلث التوائم. وقد تصيب الأغشية المخاطية الفموية. كما يوجد زرق عيني في الجانب نفسه مع ضخامة المقلة في ٢٠٪ من الحالات. وترافقها أعراض عصبية مثل النوب الصرعية والشلل الدماغي والتخلف العقلي والخرف الباكر. يعتمد التشخيص على وجود الوحمة الشعلية في الوجه وعلى نتائج الاستقصاءات الشعاعية. ويجب الحذر في أثناء المداخلات الجراحية السنية وغيرها على الأغشية المخاطية خشية حدوث النزف.

٣- متلازمة كليبل - ترينوني - ويبر Klippel- Trenaunay-Weber:

تتكون من وحمة شعلية ضخمة على أحد الأطراف، مع دوالي عميقة ناجمة عن تشوهات وعائية، مع ضخامة الطرف المصاب بسبب فرط الأكسجة الناجم عن فرط التوعية. يمكن إجراء جراحات وعائية لربط التفاغرات الشريانية الوريدية، مع تطبيق عصائب على الطرف المصاب.

٤- متلازمة فون هيبل ليندو Von Hippel- Lindau:

هي تشوهات وعائية ولادية متعددة البؤر. تتظاهر بوحمة شعلية على الجلد ترافقها وعاؤومات شعرية في الشبكية والسحايا والمخيخ، وقد ترافقها تشوهات أخرى مثل كيسات المعثكلة.

٥- الوحمة الفقر دمية nevus anemicus:

هي اضطراب خلقي تتميز بوجود لطخ شاحبة تأخذ لوناً أبيض وبأحجام وأشكال مختلفة، كما أنها **لا** تصبح حمراء بالضغط أو الحرارة، وهي تشابه البهاق لكن كمية الصباغ في هذه الوحمة طبيعية، كما **لا** تسبب أشعة وود Wood's light اشتدادها (في البهاق يشتد الاختلاف اللوني بين اللطخة البيضاء والجلد الطبيعي). وسبب هذه الآفة ازدياد حساسية الأوعية الدموية للكاتيكولامينات.

يقسم كل نمط من الأنماط السابقة إلى نمطين: تحت النمط A توجد فيه إصابة عينية - جلدية فقط. وتحت النمط B ويتضمن إصابات خارج الجلد: عصبية وهيكلية واضطرابات أخرى.

٦- الوحمة العنكبوتية spider nevus:

كما يدل اسمها عليها. ليست وحمة بل تنجم عن حدوث تشكلات وعائية عنكبوتية لها شرين مركزي ومنه تتفرع الشبكة. تحدث عادة على الوجه وليس لها أهمية خاصة إلا الناحية الجمالية. كما يزداد عددها في الحمل. وقد تشاهد في سير بعض الآفات مثل تشمع الكبد ومتلازمة كرست CREST.

تعالج بتخريب الوعاء المركزي بإبرة الإنفاذ الحراري.

٧- توسع الشعيرات الوراثي النزفي (داء أوسلر) hereditary hemorrhagic telangiectasia: يتميز بتجمعات صغيرة من الشعيرات المتوسعة المنتشرة على الجلد والأغشية المخاطية. يتظاهر برعاف متكرر وتغوط زفتي، وقد تحدث في هذا الداء أعراض عصبية وأمهات دم شريانية. ويمكن للنزف أن يصيب أي عضو في الجسم. ويورث بوراثة جسدية سائدة.

معايير التشخيص:

أ- رعاف: ناكس ومتكرر.

ب- توسع شعيرات عديد وخاصة على الأغشية المخاطية.

ج- آفات حشوية: توسع شعيرات في الجهاز الهضمي.

د- قصة عائلية: إصابة واحد من أقرباء الدرجة الأولى.

يجب وجود ثلاثة معايير من أربعة لوضع تشخيص أكيد. ويكون التشخيص محتملاً بوجود معيارين فقط.

المعالجة: تعتمد على السيطرة على النزف الأنفي بالليزر، أو على تبديل الغشاء المخاطي بطعوم جلدية مشطورة، وإعطاء مانعات الحمل الفموية للنساء المصابات بعد سن البلوغ، وتخثير التوسعات الإفرادية بإبرة الإنفاذ الحراري.

ثالثاً- الأمراض الجلدية الوعائية اللمفية:

١- الوذمة اللمفية lymphedema:

هي تجمع اللمف - وهو سائل غني بالبروتين ينجم عن تخرب شبكة النزح اللمفي- تجمعاً غير طبيعي. يتظاهر بتورم الأطراف تورماً مزمناً، لكنه قد يحدث على الوجه والمنطقة التناسلية والجذع.

تصنيف الوذمة اللمفية: تقسم الوذمة اللمفية إلى: أولية، وثانوية (الجدول رقم ٨).

أ- الوذمة اللمفية الأولية: تنجم عن اضطراب الجهاز اللمفي منذ الولادة، إما بسبب نقص تصنع خلقي، أو عدم تصنع تام للأوعية اللمفية، وإما بسبب قصور دسامي. لكن الأعراض السريرية ربما لا تتظاهر حتى سن متأخرة من الحياة. وقد ترافق هذه الوذمة الأولية تشوهات جهازية أخرى مثل: متلازمة الأظفار الصفر، ومتلازمة تورنر ومتلازمة

١- الوذمة اللمفية الأولية:
- الولادية (داء ميلروي).
- الوذمة اللمفية المبكرة.
- الوذمة اللمفية المتأخرة.

٢- المتلازمات المرافقة دوماً لوذمة لمفية أولية:
- متلازمة الأظفار الصفر.
- متلازمة تورنر.
- متلازمة نونان.
- الأدواء العدسية الوعائية الصباغية.
- متلازمة الوذمة اللمفية - تضاعف الأهداب.
- القدم الكَيساء (مقوسة) الخمصية pes cavus.

٣- الاضطرابات الجلدية المرافقة لوذمة لمفية أحياناً:
- الأظفار الصفر.
- الأورام الوعائية (الوعاوؤمات).
- الصفرومات.
- غياب الأظفار الولادي.

٤- الوذمة اللمفية الثانوية:
- بعد استئصال الثدي.
- تسريب الـ melphalan الوريدي.
- انسداد بسبب خباثة.
- ضغط خارجي.
- وذمة لمفية مفتعلة.
- عقب المعالجة الشعاعية.
- تالية لالتهاب النسيج الخلوي أو الأوعية اللمفية المتكرر.
- وذمة الأطراف العلوية بعد أكزيمة متكررة.
- الأدواء الحبيبومية.
- الوذمة مع وردية الوجه.
- الداء النشواني الأولي.

٥- مضاعفات الوذمة اللمفية:
- التهاب النسيج الخلوي للوذمة.
- داء الفيل البلدي الثؤلولي.
- التقرح.
- الغرن اللمفي- الوعائي.

الجدول (٨) تصنيف الوذمة اللمفية

نونان، والصفرومات والأورام الوعائية والجلاد الليفي العصبي من النمط الأول، ومتلازمة كلاينفلتر، وغياب الأظفار الخلقي وتثلث الصبغي ٢١، ١٣، ١٨.

وهناك ثلاثة أسباب رئيسة للوذمة اللمفية الأولية:

(١)- **شكل عائلي** يتظاهر منذ الولادة أو في السنة الأولى من العمر ويطلق عليه اسم "وذمة ميلْروي Milroy".

(٢)- **شكل أولي مبكر** نمط (**ميج Meige**) يحدث من عمر سنة حتى عمر ٣٥ سنة.

(٣)- **شكل أولي متأخر** يحدث بعد عمر ٣٥ سنة.

ب- الوذمة اللمفية الثانوية: تنجم عن تخرب مكتسب أو ارتشاح في الجهاز اللمفي. أما أسبابها فكثيرة منها: الخباثات والأخماج والسمنة والرضوض الجراحية وقصور القلب الاحتقاني وارتفاع الضغط البابي والمداخلات العلاجية الجراحية وهجمات متكررة من التهاب الأوعية اللمفية. وهناك شكل ينجم عن داء الخيطيات filariasis وفي قصة المريض هنا سفر إلى المناطق الموبوءة. كما ذُكر حديثاً حدوثها بعد التداخل الجراحي على الدوالي.

الوذمة اللمفية المفتعلة factitial lymphedema: تحدث بلف ضماد مطاطي أو حبل أو قميص حول الطرف. وتسمى الوذمة المحدثة برض كليل على ظهر اليد "متلازمة سكريتان Secretan".

من الصعب إثبات الوذمة المفتعلة ذاتياً، ولذلك يجب استبعاد الأسباب الأخرى للوذمة اللمفية. وتكون الوذمة اللمفية المفتعلة عادة وحيدة الجانب، وقد ترافقها فرفرية وهي بحاجة إلى طبيب نفسي لتدبيرها.

المضاعفات: رغم اختلاف العوامل المسببة للوذمة اللمفية وتنوعها تبقى الصورة السريرية متشابهة، فهي تبدأ بوذمة لا انطباعية مترقية يصعب التحكم بسيرها تؤدي إلى اضطرابات حركية، واغتذائية، ونفسية. لكن المضاعفة الخطرة لهذه الوذمة هي حدوث الغرن الوعائي angiosarcoma (متلازمة ستيوارت تريفز) الذي غالباً ما يحدث على الذراع بعد جراحة سرطان الثدي، وقد يظهر في أي مكان مصاب بالوذمة اللمفية. وإنذاره سيئ.

تسبب الوذمة اللمفية المزمنة تشققات وخللاً في البشرة مما يسمح بعبور الجراثيم ونموها، فيؤدي إلى أخماج متكررة جرثومية وفطرية، وقد يحدث على ظاهرها سطح لويحي متثألل، وقد لوحظ تغير محتوى اللمف من البروتين في المنطقة المصابة بالوذمة اللمفية المزمنة، كما لوحظ نقصان مستوى الغلوبولين alpha-2، وازدياد معدل الألبومين/ الغلوبولين. وتنجم هذه التغيرات عن نقص العبور في النسيج اللمفي، الذي يؤدي إلى خلل الوقاية المناعية والفعالية المضادة للأورام، ويؤدي التقرح والشفاء المتكرران إلى تنبيه تكاثر الخلايا المقترنة (الكيراتينية).

المعالجة:

- المعالجة الفيزيائية: تهدف إلى تحسين الوذمة اللمفية بوساطة التمارين والتدليك، ويستعمل رباط ضاغط (٤٠مم زئبقي كحد أدنى)، مع رفع الطرف.
- معالجة السبب في الوذمة اللمفية الثانوية.
- ويعد استعمال الصادات الحيوية مثل البنسلين مدة طويلة ضرورياً في التهاب النسيج الخلوي المتكرر.
- إنقاص الوزن في حالات البدانة المفرطة.
- استخدام المطريات لمنع التشققات.
- لا تفيد المدرات شيئاً.

٢- داء الفيل elephantiasis:

هو تورم مزمن مشوه بسبب انسداد لمفي. يرافقه تليف النسيج الضام وتكاثره.

الأعراض السريرية: يصاب غالباً الطرفان السفليان اللذان يتضخمان. وتتردى الحالة الوظيفية فتقل القدرة على المشي، ويتغير لون الجلد إلى البني المتسخ في المراحل النهائية، ويرافق هذا الداء فرط تقرن ثؤلولي الشكل وتقرحات وأخماج.

الأمراض المسببة للفيل:

أ- داء الفيل المداري elephantiasis tropical، أو داء الفيل بالخيطيات filarial elephantiasis تسببه الفُخرية البنكرفتية Wuchereria bancrofti والبروجية مالايا brugia malayi التي تصيب الأوعية اللمفية في الطرفين السفليين فتسبب التهابها ثم انسدادها بهما (الشكل ٩). وقد يصاب أي مكان آخر من الجسم. تنتقل الخيطيات بلدغ أنواع متعددة من البعوض من شخص لآخر.

يصيب هذا المرض ملايين الأشخاص في المناطق المدارية ويؤدي إلى تشوهات شديدة ولاسيما في المنطقة التناسلية، وهو يحدث في الرجال أكثر من النساء.

ب- داء الفيل بالفطر البرعمي الصبغي elephantiasis: chromoblastomycosis وهو أيضاً من أمراض المناطق المدارية، وهو خمج فطري مزمن يصيب الجلد وتحت الجلد نتيجة الاندخال الرضي بأنواع من الفطور (عادة Fonsecaea pedrosoi, Phialophora verrucosa Cladosporium carrionii. or Fonsecaea compacta).



الشكل (٩) داء الفيل المداري

وله شكلان: العقيدي، واللويحي وتظهر في كليهما سطوح متآكلة تمتد تدريجياً إلى الجلد السليم، وقد ينتقل هذا الخمج بوساطة الدم والأوعية اللمفية إلى أماكن أخرى، وقد يحدث خمج ثانوي مسبباً وذمات متكررة.

ج- داء الفيل البلدي nostras elephantiasis: هو تورم لمفي ثانوي ناجم عن الأمراض الأخرى المسببة للوذمة اللمفية الثانوية، وتشمل: التهاب النسيج الخلوي المتكرر والحمرة الناكسة المزمنة والخمج المتكرر بالحلأ البسيط في المكان نفسه والورام الحبيبي اللمفي الإربي، والتهاب الوريد الخثاري العميق.

المعالجة: تعتمد على معالجة المرض المستبطن، ففي الحمرة الناكسة مثلاً يعطى البنسلين المديد عضلياً كل ٣-٤ أسابيع. مع معالجة بؤرة الدخول مثل الفطور بين الأفوات.

رابعاً- الاضطرابات الجلدية النزفية:

الفرفرية الجلدية purpura:

طفح جلدي ناجم عن نزف في الجلد أو الأغشية المخاطية. تتميز بلطخات بنية ومحمرة قطرها عدة ملمترات.

أنواع الفرفرية:

١- الحَبَر petechiae: بقع نزفية مدورة سطحية، قطرها أقل من ٣ملم تحدث في مجموعات، وتدل غالباً على خلل الصفيحات أكثر من خلل اضطراب عوامل التخثر. كما أنها علامة لأمراض الأوعية الدموية مثل داء الحفر scurvy أو الداء النشواني.

٢- الكدمات ecchymoses: وتبدو بلون مزرق أو مسود، تنجم عن نزف خلالي أشد وأعمق.

٣- الورم الدموي hematoma: ويعني تجمعاً للدم المتسرب في فراغ ضمن النسيج.

أسباب الفرفرية:

١- اضطراب الصفيحات:

إما بكميتها، وإما باضطراب وظيفتها.

أ- قلة الصفيحات: بسبب نقص الإنتاج، أو إنتاج صفيحات غير فعالة، أو زيادة تحطمها، أو اضطراب توزعها كما في ضخامة الطحال، أو تمدد الدم. لا ينحصر النزف في الجلد في هذه الحالة بل يظهر في الأغشية المخاطية متجلياً برعاف ونزف لثة، كما قد تصاب الأعضاء الباطنة فتظهر البيلة الدموية والتغوط الزفتي والنزف الرحمي والنزوف الشبكية وأعراض نزف دماغي وغيرها.

ب- قلة الصفيحات الوراثي (متلازمة ويسكوت ألدريش): تتكون من ثالوث عرضي هو: قلة الصفيحات، وأكزيمة جلدية، وزيادة الأخماج. يكون العيب هنا بإنتاج صفيحات غير فعالة ونقص عددها. ويتظاهر المرض منذ الولادة.

ج- قلة الصفيحات المكتسب: وهو دوائي، أو بفقر دم لا مصنع.

د- قلة الصفيحات النوالي: بسبب تسارع التخريب.

هـ- فرفرية قلة الصفيحات الأساسية: بسبب وجود أضداد للصفيحات في المصل. وهذه الفرفرية واسعة الانتشار في اليفعان على نحو خاص.

و- فرفرية قلة الصفيحات الخثارية: تنجم عن نقص الصفيحات مع فقر دم انحلالي وأعراض عصبية، واضطراب كلوي، وحمى.

٢- اضطراب التخثر:

ينجم عن عوز عوامل التخثر أو عيوب وظيفية فيها، ومثاله التخثر داخل الأوعية المنتشر. وهناك اضطرابات تخثر في بعض الأمراض الجهازية مثل أمراض الكبد، وقصور الكلية، ونظائر البروتين (بروتينات شاذة) في الدم، ونقص الفيتامين K إما بسبب تناول الصادات المديد، وإما بسبب يرقان انسدادي، وإما تشمع كبد.

٣- اضطرابات الأوعية:

بسبب وجود اضطراب أخل بسلامة الوعاء فازدادت نفوذيته بالرغم من سلامة الصفيحات وعوامل التخثر. ومثالها الفرفرية الانتصابية التي تحدث في المصابين بقصورات وريدية مزمنة في الساقين حيث يحدث تسرب

الكريات الحمر عبر جدران الأوعية بسبب ارتفاع الضغط السكوني المائي.

ومن الفرفريات الحادة الناجمة عن اضطرابات الأوعية - وقد سبقت الإشارة إليها في التهابات الأوعية الصغيرة - فرفرية هينوخ - شونلاين وتعرف بالفرفرية التأقية أيضاً، ومن الفرفريات المزمنة التي تصيب الجلد والناجمة عن اضطرابات الأوعية الأنواع المجتمعة تحت اسم الجلاد الفرفري الصباغي.

أ- فرفرية هينوخ - شونلاين Henoch - Schonlein (الفرفرية التأقية): يحدث فيها التهاب الأوعية الصغيرة (الشرينية) بآلية أرجية تتوضع فيها المعقدات المناعية (الناجمة عن تفاعلات دوائية أو خمجية أو طعامية وغيرها) في بطانة الأوعية محدثة التفاعلات الأرجية النزفية - الفرفريات- في الجلد وخاصة في الأطراف، كما أنها تصيب المفاصل والأحشاء وبقية الأجهزة محدثة آلاماً بطنية ونزوفاً حشوية هضمية وبولية - كلوية - وجهازية أخرى. وتكثر إصابتها للأطفال، وتعالج بالستيروئيدات والصادات المناسبة.

ب- الجلاد الفرفري الصباغي: مجموعة من الأمراض المزمنة أغلبها مجهول السبب تصيب الطرفين السفليين على نحو خاص ولها مظهر سريري مميز جداً، وتتميز بانسلال الكريات الحمر إلى الجلد مع توضع الهيموسيدرين (الشكل١٠). يعتقد بعض المؤلفين أن الجلادات الصباغية الفرفرية هي تظاهرات سريرية مختلفة لمرض واحد، وعلى أي حال فإن الاختلافات السريرية لا تؤثر في الإنذار، كما أن المظهر النسيجي واحد. ويتضمن مصطلح الجلاد الصباغي الفرفري كلاً من داء شامبيرغ Schamberg (الجلاد الصباغي المترقي progressive pigmentary dermatosis)، ويتوضع غالباً على الطرفين السفليين (الشكل ١١)، والفرفرية الحلقية متوسعة الشعيرات purpura annularis telangiectodes (ماجوشي)، والحزاز الذهبي lichen aureus (الشكل ١٢)، والفرفرية الحاكة itching purpura وهي أكثر انتشاراً، والجلاد الحزازاني الفرفري المصطبغ لكوجرو وبلوم pigmented purpuric lichenoid dermatosis of Gougerot and Blum.

الآلية الإمراضية: غير معروفة، تتهم التمارين الرياضية



الشكل (١٠) التهاب الجلد الفرفري الصباغي، وتبدو فيه ترسبات الهيموسيدرين



الشكل (١١) داء شامبيرغ



الشكل (١٢) حزاز ذهبي

وارتفاع التوتر الوريدي والجاذبية الأرضية.

التشريح المرضي: تشاهد رشاحة من خلايا تائية تتركز حول الأوعية الجلدية الصغيرة التي تُظهر علامات انتفاخ الخلايا البطانية وتضيق اللمعة، ويلاحظ انسلال الكريات الحمر إلى الجلد مع توضع الهيموسدرين في البالعات.

سريرياً: العلامة المميزة للجلاد الصباغي الفرفري هي تلون مرقط مثل حبات الفلفل بلون برتقالي - بني. وتصاب الأطراف السفلية عادة في داء شامبيرغ، ثم تنتشر إلى الفخذين والبطن والطرفين العلويين.

تكون الفرفرية الحاكة أوسع انتشاراً. ويكون الاندفاع في الحزاز الذهبي آفة وحيدة تتوضع في منطقة ما من الجسم لكن أكثر توضعاتها شيوعاً على الطرفين السفليين، وقد تأخذ شكلاً خطياً أو مربعاً بلون بني مذهب. كما يتميز جلاد ماجوشي بلويحات حلقية أو فرفرية مع توسع شعيرات تظهر على شكل بؤر ساعية يكون لونها في البدء أحمر داكناً لا يلبث أن يتحول إلى بني - مصفر بسبب ترسب الهيموسيدرين.

المعالجة: الجلادات الصباغية النزفية غير مؤذية عادة، لكنها تسبب معضلة جمالية، تستخدم مضادات الهيستامين لمعالجة الحكة مع الكورتيزونات الموضعية. ويجب تصحيح اضطرابات الأوردة باستخدام الأربطة الضاغطة، وقد تستعمل الكورتيزونات الجهازية، أما مقويات جدران الأوعية فلم تثبت فعاليتها.

أمراض النسيج الضام

عبد الكريم المكي

تضم أمراض النسيج الضام كلاً من: الذئبة الحمامية بأنواعها الثلاثة المزمنة وتحت الحادة والمجموعية، والتهاب الجلد والعضل، وصلابة الجلد، وغيرها من الأمراض الأقل مصادفة.

أولاً- الذئبة الحمامية:

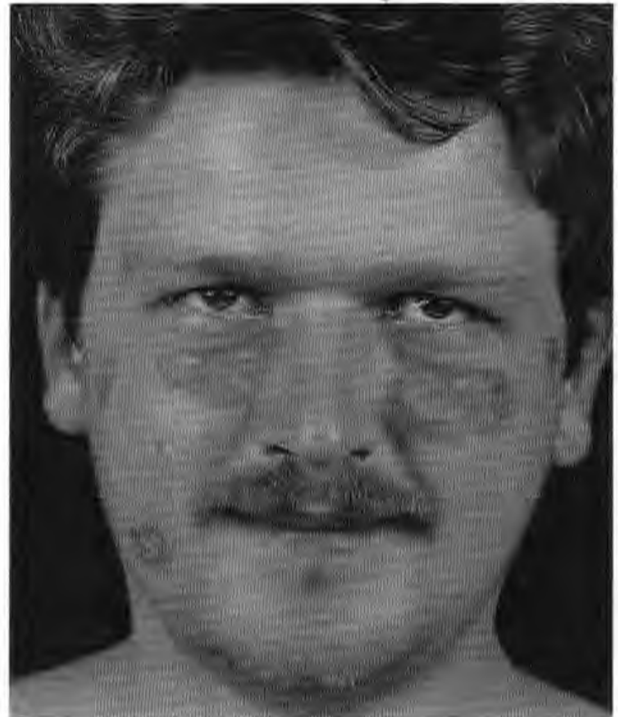
١- الذئبة الحمامية المزمنة:

أ- الذئبة الحمامية القرصية discoid lupus erythematosus:

تحدث الذئبة الحماميية القرصية في الجنسين الذكور والإناث، وإصابة الإناث أكثر بنسبة ٢:١، وتبدو بشكل لويحات جاسئة أو لطخات حمر، تتطور نحو الضمور والتندب واضطراب التصبغ. ولها شكلان موضع ومعمم.

• **الشكل الموضع:** أكثر ما يشاهد فوق مستوى العنق (الشكل ١): الوجنتان والشفة السفلى والأذنان والفروة (تتطور إلى حاصة ندبيّة)، والحكة والإيلام عرضان شائعان فيه.

• **الشكل المعمم:** أقل شيوعاً، يصاب به الصدر والطرفان العلويان والرأس والرقبة، وقد تحدث حاصة كاملة مع اضطراب التصبغ.



الشكل (١) ذئبة قرصية

نسجياً: إمحاء نمط القنازع البشروية وضمور البشرة وفرط تقرن مكتنز وسدادات قرنية جريبية، وتنكس الطبقة القاعدية ورشاحة التهابية لمفاوية حول الملحقات والأوعية.

التألق المناعي المباشر: إيجابي في ٧٥٪ من الحالات، ويبدي ترسباً حبيبياً مستمراً على طول الموصل البشروي الأدمي (الشكل ٢).

ب- الذئبة الحمامية الضخامية (الثؤلولية): آفات حطاطية عقيدية غير حاكة، وأكثر ما تشاهد على الذراعين والأيدي.

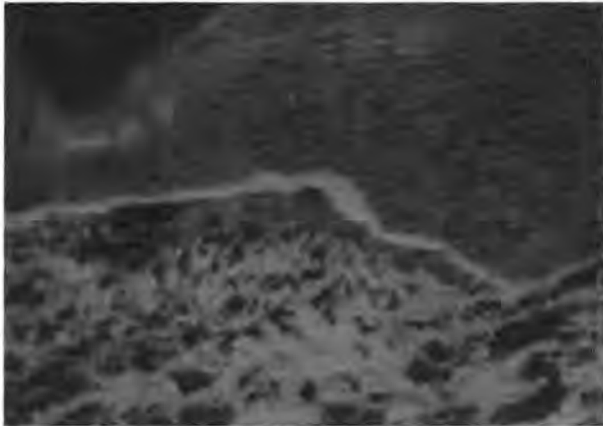
ج- متلازمة الذئبة الحمامية - الحزازية المسطحة المتراكبة: تبدو بآفات وبقع كبيرة ناقصة الصباغ، ضمورية حمر، يرافقها توسع شعيرات ووسوف، وأكثر المناطق التي تصاب بهذه المتلازمة هي الأوجه الباسطة للأطراف وخط منتصف الظهر، كما أن الإصابة الراحية الأخمصية وصفية، ولوحظ حدوث الحاصة الندبية في الرأس، كما أنها تصيب الفم.

نسجياً: للآفات المفردة مظاهر نسيجية مشابهة للمرضين معاً.

العلاج: الستيروئيدات الموضعية، الدابسون، الايزوتريتنوئين.

د- الذئبة الحمامية الشرثية: شكل مزمن يتميز بإصابة الأنامل وحواف الأذنين والربلتين والعقب خاصة عند النساء، غالباً ما تتقدمه إصابة ذئبة قرصية على الوجه ويجب البحث عن الغلوبولينات القرِّية وأضداد الفوسفوليبيد.

هـ- الذئبة الحمامية المنتبجة (الوذمية): لويحات حمامية



الشكل (٢) الومضان المناعي المباشر في الذئبة القرصية

وذمية غالباً ما تتوضع على الجذع. تستجيب للمعالجة بمضادات البرداء.

و- التهاب السبلة الشحمية الذأبي: يتصف هذا الالتهاب بحدوث عقيدات تحت الجلد، قاسية، غير مُمضّة، تصيب الأجزاء الدانية من الأطراف، كما أن الجلد المغطي لتلك العقيدات سليم لكن قد توجد عليه آفات قرصية أو وذمية، قد تشفى تاركة انخفاضات عميقة، يعد هذا الالتهاب مرضاً مزمناً، وأكثر شيوعاً عند النساء بين ٢٠-٤٥ سنة.

٢- الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة:

غالباً ما تصيب النساء البيض بعمر ١٥-٤٠ سنة. وتتظاهر بحطاطات حلقية متعددة أو لويحات حمر، وقد يشاهد توسع شعيرات واضطراب تصبغ (الشكل ٣). تميل آفات هذه الذئبة لتكون عابرة أو هاجرة، وغالباً ما تتوضع على المناطق المعرضة للشمس. وتتصف بعدم إحداثها تندباً، وتشاهد الحساسية الضوئية في نصف المرضى، وقد ترافقها آلام مفصلية والتهاب مفاصل. أضداد النوى (ANA) إيجابية في ٨٠٪ من الحالات، وأضداد Ro/SSA إيجابية في معظم الحالات، كما أن HLA-DR3 إيجابية في معظم الحالات أيضاً.

العلاج: مضادات البرداء والحماية الضوئية.

أ- الذئبة الحمامية في الوليد: غالباً ما تصيب الإناث، تحدث في الأسابيع الأولى من الحياة. وتتظاهر ببقع ولويحات حمامية حلقية على الرأس والأطراف، تتلاشى مع الوقت وتصبح ضمورية، يشفى المرض تلقائياً بعمر ستة أشهر. وقد يكون لدى نصف المرضى حصار قلبي خلقي



الشكل (٣) الذئبة الحمامية تحت الحادة

معزول. تكون الأضداد الذاتية Ro/SSA إيجابية عند كل المرضى.

ب- متلازمة عوز المتممة: أكثر حالات العوز وصفية هي C2-C4. وتتظاهر بآفات حلقية مع حساسية ضوئية وإيجابية لأضداد Ro/SSA.

يشاهد عادة فرطُ تقرن في الراحتين والأخمصين لدى المرضى المصابين بعوز C4.

٣- الذئبة الحمامية المجموعية systemic:

تصيب النساء الشابات غالباً. وتكون الموجودات الجلدية نموذجية إلا أنها تحدث في ٨٠٪ من الحالات. ويفضل المرض التوضع على الوجه بشكل حمامى متناظرة تشبه الفراشة، وعلى مناطق الصدر. وتشخص الذئبة الحمامية بوجود أربعة معايير من معايير الجمعية الأمريكية لأمراض الروماتيزم الخاصة بتشخيص الذئبة المجموعية، وهي:

- الطفح على الوجنتين.
- الإصابة القرصية.
- الحساسية الضوئية.
- القرحات الفموية.
- التهاب المفاصل.
- البيلة البروتينية > ٠,٥ غ/اليوم أو الأسطوانات.
- الاضطرابات العصبية.
- التهاب الجنب / التهاب التأمور.
- الشذوذات الدموية.
- الاضطرابات المناعية مثل: أضداد DNA ثنائي الطاق و anti-Sm وأضداد الفوسفوليبد، (خلايا LE).
- اختبار ANA (أضداد مضادة للنوى) إيجابي.

التعريف: يمكن القول إن مريضاً ما لديه ذأب حمامي مجموعي إذا حقق **أربعة معايير أو أكثر** من المعايير السابقة.

التظاهرات الجلدية: الاندفاع النموذجي هو طفح الفراشة، يبدأ على منطقة الوجنتين، ويستمر من يوم إلى عدة أسابيع، ويشفى من دون تندب. وقد يشاهد طفح ظاهري حصبوي الشكل شبيه بالوردية متوضع على الجذع.

تظاهرات الغشاء المخاطي الفموي: تشاهد حمامى وذمية حمراء مزرقة، وتآكلات وتقرحات تتوضع في الغالب على الحنك العظمي والمخاطية الفموية، إضافة إلى نزوف الغشاء المخاطي الفموي، كما يشاهد التهاب الشفتين النضحي.

تحدث الآفات الوعائية في ٥٠٪ من الحالات، على شكل وذمة وحمامى وتوسع شعيرات على رؤوس الأصابع. وتبدو العرى الشعرية في طيّة الظفر عرى مكببة مبعثرة. ومن

الشائع وجود الحاصة المنتشرة غير الندبية.

متلازمة سنيدون: تتألف من اجتماع التزرق الشبكي مع هجمات إقفارية مرتبطة بتنكس وعائي هياليني.

الومضان المناعي المباشر: يتبين أن هناك ترسباً حبيبياً أو خطياً لـ C3 أو IgA، IgM، IgG في منطقة الغشاء القاعدي.

التظاهرات المجموعية: تصاب معظم الأعضاء، وتنجم الإصابات غالباً عن المعقدات المناعية. وغالباً ما تكون الآلام المفصلية أعراض البدء لهذه الذئبة المجموعية.

الإمراض: يدل وجود القصة العائلية للمرض المناعي الذاتي على عامل خطورة عالٍ، وتشير دراسات HLA والروابط الجينية إلى وجود مركب وراثي قوي. يزيد التدخين من فوعة المرض.

الموجودات المخبرية: فقر دم انحلالي ونقص الصفيحات ونقص اللمفاويات ونقص البيض وارتفاع سرعة التثفل. ويشاهد بفحص البول: وجود الألبومين والكريات الحمر والأسطوانات.

الموجودات المناعية:

- **أضداد النوى ANA:** إيجابية في ٩٥٪ من الحالات.
- **خلية الذئبة الحمامية:** نوعية للذأب لكنها قليلة الحساسية.
- **أضداد DNA ثنائي الطاق:** نوعية لكنها قليلة الحساسية، وتشير إلى خطر حدوث الإصابة الكلوية.
- **أضداد Sm:** حساسيتها أقل من ١٠٪ لكن نوعيتها عالية.
- **أضداد La:** شائعة في الذئبة تحت الحادة ومتلازمة جوغرن.
- **أضداد Ro:** توجد في نحو ٩٥٪ من حالات الذئبة في الوليد، و٥٠-٧٥٪ من حالات الذئبة الحمامية مع عوزC2-C4

- **المتممة:** تشير المستويات المنخفضة للمتممة إلى فعالية المرض وغالباً مع إصابة كلوية.
- **اختبار الشريط الذئبي:** بالومضان المناعي المباشر، إيجابي بنسبة ٧٥٪ في آفات الذئبة القرصية، أما في الذئبة المجموعية فيكون إيجابياً في الجلد المعرض للشمس. لكن إيجابية الاختبار في الجلد الطبيعي غير المعرض للشمس يتطابق مع وجود أضداد DNA ثنائي الطاق والمرض الكلوي.
- **أضداد DNA أحادي الطاق:** حساس لكنه غير نوعي.
- **أضداد الفوسفوليبيد:** ترافقها متلازمة تشمل خثارات وريدية وخثارات شريانية وإجهاضات تلقائية ونقص صفيحات وتزرق شبكي.
- **anti-RNP:** توجد مستويات عالية جداً في مرض النسيج الضام المختلط.

المعالجة:

واقٍ شمسي ذو عامل حماية مرتفع، وتجنب التعرض للبرودة الزائدة والحرارة والرضوح الموضعية. وقد يثير أخذ الخزعات هجمات المرض.

- **المعالجة الموضعية:** الستيروئيدات القوية والقوية جداً، ويمكن زيادة فعاليتها بتطبيقها تحت ضماد كتيم. ويعد حقن الستيروئيدات ضمن الآفة المعالجة الموضعية الأكثر فعالية.
- **المعالجة الجهازية:** مضادات البرداء، وتفيد هذه المعالجة خاصة المرضى المتحسسين بشدة للضوء والريتينوئيدات الجهازية. وتستطب المعالجات الكابتة للمناعة لتدبير التظاهرات الجهازية. والدابسون هو الخيار الأفضل لمعالجة الذئبة الفقاعية. يوصف البريدنيزون الفموي عادة لسورات المرض الحادة.

ثانياً- التهاب الجلد والعضل dermatomyositis:

مرض نادر (٥ حالات/ مليون نسمة). يتميز بالتهاب العضلات مع أعراض جلدية وقد يحدث من دونها، وتدعى الإصابة العضلية من دون تغيرات جلدية: التهاب العضلات (إيتون).

الموجودات الجلدية: تكون التغيرات الجلدية بادئة في ٧٠٪



الشكل (٤) الحمامى البنفسجية في التهاب الجلد والعضل

من الحالات حتى لو كانت الإصابة العضلية غائبة أو تحت سريرية. وتفضل الآفة إصابة الوجه على نحو متناظر ولاسيما الأجفان العلوية والمناطق المحيطة بالعينين والخدين، والمرفقين والركبتين وبراجم الأصابع وطية الظفر وسريره (الشكل ٤).

الحمامى الضوئية: تتوضع على المناطق المكشوفة بلون وردي بنفسجي، يرافقها توسع شعيرات خاصة على سطح المفاصل السلامية والسلامية المشطية (علامة غوترون Gotron) وحول الأظفار، وتلاحظ أيضاً على المرفقين والركبتين وفروة الرأس.

الوذمة: يمكن أن ترافقها الحمامى وتؤدي إلى زوال الطية الجفنية، أما الجفنان فممضّان باللمس.

الفقاعات: تظهر أحياناً، وتشير إلى سوء الإنذار.

فرط التقرن: يلاحظ في الأشكال المزمنة، ويتوضع على اليدين والأذنين.

تبكل الجلد: يلاحظ في الأشكال المرافقة لحساسية ضيائية.

التكلسات: تشاهد في الحالات المتقدمة حيث تحدث ترسبات الكالسيوم في الجلد والعضل على شكل عقيدات أو لويحات جاسئة تحت الجلد، ولاسيما حول المفاصل.

التغيرات العضلية: ضعف عضلي شديد متناظر، مع ألم وتورم حاد وتعب متزايد، يصيب الحزام الكتفي أولاً على نحو يتعذر معه رفع اليد فوق المستوى الأفقي، والصعوبة في رفع أخف الأشياء وعدم القدرة على تمشيط الشعر، وقد يصاب الحزام الحوضي أيضاً مؤدياً إلى صعوبة النهوض من الكرسي من دون استعمال اليدين. وقد يؤدي إلى ألم في الساقين حين الوقوف، وعدم القدرة على صعود السلّم. تكون إصابة المري وعضلات التنفس خطرة وتقود إلى صعوبة البلع والكلام والتنفس. وقد يحدث قصور القلب في المراحل النهائية. قد يكون لدى بعض المرضى موجودات جلدية وصفية من دون إصابة عضلية واضحة سريرياً (التهاب الجلد والعضل من دون اعتلال عضلي). ومن الشائع حدوث التهاب العضلات على نحو لاعرضي، وقد يكون من الضروري معايرة خمائر العضلات وتخطيط العضلات والمرنان لتحري الإصابة الخفية.

المعايير التشخيصية:

- الآفات الجلدية.
- الوذمة البنفسجية.
- علامة غوترون.
- ضعف عضلي داني.
- ارتفاع الكرياتينين كيناز أو الألدولاز.
- الألم العضلي حين القبض أو الألم التلقائي.
- تغيرات تخطيط العضلات.
- إيجابية أضداد Anti-jo-1 (histadyl tRNA synthetase).
- التهاب مفاصل وألم مفصلي.
- علامات التهاب جهازية (حمى > ٣٧ إبطية وارتفاع CRP في المصل، ESR أكثر من ٢٠ ملم/ الساعة).
- موجودات نسجية توافق التهاب العضلات.

يعد المرضى الذين لديهم المعيار الأول إضافة إلى أربعة معايير من المعايير الأخرى مصابين بالتهاب الجلد والعضل، أما المرضى الذين ليس لديهم المعيار الأول ولديهم ٤ معايير أخرى على الأقل فيعدون مصابين بالتهاب العضلات.

التنشؤات المرافقة:

تسبق التشخيص أو تواكبه أو تظهر بعده، وغالباً ما يتحسن المرض بعد استئصال الورم. تشاهد سرطانة في السبيل الهضمي أو الرئة أو الثدي أو الأعضاء التناسلية الأنثوية، وتترافق حمى T الموجهة للمفاويات البشروية نمط I مع (ATL) في سببيات الإمراض.

الحدوث:

عند الإناث ضعف الذكور، وعند السود تبلغ الإصابة ٤ أمثال البيض، وهناك ذروة ثنائية الطور: صغيرة عند الأطفال وكبيرة عند ذوي الأعمار ما بين ٤٠- ٦٥ سنة.

مخبرياً:

يرتفع مستوى CK المصلي والألدولاز، وLDH، وناقلات الأمين. ANA إيجابية لدى ٦٠-٨٠٪ من المرضى. الومضان المناعي المباشر إيجابي في ثلث الحالات.

العلاج:

البريدنيزون ١ملغ/كغ/اليوم، ويستعمل الميثوتريكسات والأزاثيوبرين بوصفها عوامل مخفضة لجرعة الستيروئيدات. ويتميز ميكوفينولات موفتيل بأنه آمن ويعد عاملاً بديلاً. وإذا لم يستجب المرضى لتلك المعالجات تعطى الغلوبولينات الوريدية، سيكلوسبورين، تاكروليموس، انفليكسيماب.

ثالثاً- صلابة الجلد scleroderma:

هي آفة مزمنة مجهولة السبب، تبدأ بأعراض التهابية يتلوها التصلب، وتظهر على مناطق محددة أو منتشرة بشكل بقع قاسية ملس عاجية اللون، لها مظهر الجلد المشدود، ولها شكلان: موضع ومجموعي. يمكن تصنيف الإصابة

الجلدية الموضعة إلى قُشيعة morphea (موضعة، معممة، ضمورية، عميقة، شاملة) أو صلابة خطية. أما الصلابة الجلدية المجموعية فتقسم إلى نمطين: المترقية، ومتلازمة كريست CREST.

١- الصلابات الجلدية الموضعة:

أ- القُشيعة الموضعة: تبلغ نسبة إصابة النساء للرجال ٢:١، وتبدو بشكل بقع أو لويحات بقطر بضعة سنتمترات. تبدو الآفة الأولية ببقع زهرية تتلوها آفات ملس قاسية منخفضة، بيض، أكثر شيوعاً على الجذع. تحاط حواف الآفة بمنطقة أرجوانية أو توسع شعيرات، ويفقد الجلد مرونته ضمن البقعة المصابة.

ب- القشيعة المعممة: تتظاهر بإصابة واسعة بلويحات مرتشحة مع تغيرات صباغية، وقد يفقد المرضى تجاعيدهم نتيجة لصلابة الجلد وتقلصه. وقد تقود هذه القشيعة إلى تحدد الحركة والتنفس ولاسيما تحدد حركة الأطراف، لذا ينصح بمراقبة هؤلاء المرضى لأن انتقال إصابتهم إلى تصلب الجلد المجموعي المترقي ممكن الحدوث.

ج- ضمور الجلد لـ باسيني - بيريني atrophoderma of Pasini - Perini: ويتظاهر بآفات بنية رمادية بيضوية أو غير منتظمة، ملساء ضمورية منخفضة، ذات حدود واضحة، تتوضع على الجذع لدى اليافعات، تتصف آفات هذا الضمور بأنها غير عرضية وقد يقيس قطرها > ٢٠ سم.

د- القشيعة التصلبية الشاملة: وتتظاهر بصلابة الأدمة والسبلة الشحمية والصفاق والعضلات والعظام أحياناً، وتحدد حركة المفاصل لدرجة تصل إلى حد العجز.

هـ- القشيعة العميقة: وتتضمن النسج العميقة تحت الجلد، وهناك تراكب سريري مع التهاب الصفاق باليوزينيات ومتلازمة الزيت السام الإسباني (وهو زيت مغشوش وسام يحوي نسباً عالية من التريبتوفان، واكتشف في إسبانيا عام ١٩٨١ وكثيراً ما أدى تناوله إلى إحداث صلابات جلدية). تبدي معالجة هذه القشيعة استجابة قليلة للستيروئيدات وتميل إلى السير المزمن الموهن.

و- الصلابة الجلدية الخطية: تمتد على طول الساعد أو الساق، وقد تتبع خطوط بلاشكو، وقد تتوضع في أثناء امتدادها فوق المفاصل كشريط متصلب قاس يسبب تحدد الحركة. تبدأ خلال العقد الأول من الحياة، وقد يتوضع هذا الشكل في المنطقة الجبهية بشكل ضربة السيف، وقد تكون متلازمة Parry-Romberg أحد أشكالها، وقد تكون إصابة الطرف السفلي مرافقة للشوك المشقوق، وسوء تطور الطرف، وضمور شقي أو تقفعات عاطفة. ويفيد العلاج الفيزيائي في منع التقفعات.

٢- الصلابات المجموعية:

أ- متلازمة كريست CREST: إنذارها أفضل؛ لأن الإصابة المجموعية فيها محدودة عادة. ويحدث في هذه المتلازمة كلاس جلدي وظاهرة رينو وعسرة حركية المري وصلابة الأصابع وتوسع الشعيرات. أضداد القسيم المركزي anti-centromere ذات نوعية عالية، وإيجابية في ٥٠-٩٠٪ من الحالات.

ب- الصلابة المجموعية المترقية: تعد اضطراباً معمماً في النسيج الضام، تزداد فيه ثخانة حزم الكولاجين، مع حدوث تليف وشذوذات وعائية في الأعضاء الداخلية، وتعد ظاهرة رينو التظاهرة الأولى لهذه الصلابة في أكثر من نصف الحالات. ويصاب القلب والرئتان والسبيل الهضمي والكليتان وأعضاء أخرى بشكل شائع. وتصاب النساء أكثر من الرجال بثلاث مرات. وذروة الحدوث بين ٢٠-٥٠ سنة. تتضمن المعايير النموذجية الصلابة القاصية أو اثنين من المعايير التالية أو جميعها:

- صلابة الأصابع.
- ندب احتفارية للأصابع أو ضياع مادي في الوسادة القاصية للإصبع.
- تليف رئوي قاعدي ثنائي الجانب.

هذه المعايير حساسة بنسبة ٩٧٪ ونوعية بنسبة ٩٨٪ للتشخيص.

سريرياً:

تتظاهر هذه الصلابة بآفات متوذمة وحمامية. وكثيراً ما يشخص المرض خطأ على أنه متلازمة نفق الرسغ، حتى إنه قد تلاحظ علامات إيجابية بتخطيط العضلات، أما ظاهرة رينو فموجودة غالباً، وتساعد على وضع التشخيص الصحيح. تتظاهر الصلابة الصريحة مع مرور الوقت إذ يصبح الجلد ناعماً مصفراً وقاسياً ومتقلصاً، وتصبح البنى تحت الجلد جاسئة نحو العمق. ويصبح الوجه في المراحل الأكثر تقدماً خالياً من التعبير، ويضيق الفم وتأخذ اليدان شكل المخلب، وتحدث أخاديد شعاعية حول الفم، كما يصبح الأنف حاداً ومستدقاً (الشكل ٥). وقد وصفت علامة الرقبة وهي صلابة وشد في الرقبة حين بسطها في ٩٠٪ من المرضى.

ووصفت كذلك علامة وسادة الإصبع المستديرة (تفقد الإصبع المحيط الطبيعي المدبب). وقد تحدث تقرحات اغتذائية وموات في رؤوس الأصابع والبراجم، وقد تكون مؤلمة



الشكل (٥) صلابة جلد مجموعية

أو فاقدة للحس. يلاحظ توسع عرى شعيرات طية الظفر لدى ٧٥٪ من المصابين. ويعد نزف شعيرات طية الظفر في إصبعين أو أكثر ذا نوعية عالية لصلابة الجلد، وترافقه أضداد القسيم المركزي.

وقد تشاهد عقيدات شبيهة بالجدرات، أو يحدث كلاس جلدي منتشر، أو تقود الإصابة الواسعة للصدر إلى إعاقة تنفسية وكأن المريض يلبس درعاً.

وقد تحدث مع تقدم المرض بقع مفرطة التصبغ أو عديمة التصبغ أو اسمرار جلد معمم. وتصبح المناطق المصابة خالية من الأشعار وضامرة، ويرافقها غالباً توسع شعيرات دموية، وقد تحدث فقاعات وتقرحات ولاسيما على المناطق القاصية من الأطراف.

إصابة الأعضاء الداخلية:

قد تصاب معظم الأعضاء الداخلية، وأكثرها عرضة للإصابة المري الذي يصاب عند أكثر من ٩٠٪ من المرضى، وقد تقود لا حركية الأمعاء إلى الإمساك وسوء الامتصاص أو الإسهال. ويعد فرط التوتر الرئوي وقصور القلب الأيمن علامات سوء إنذار. كما قد يحدث التهاب التامور وارتفاع التوتر الشرياني واعتلال الشبكية. أما التظاهرات الهيكلية فتتضمن الألم المفصلي والتورم والالتهاب. وقد تصاب النُبيبات الكلوية وتحدث الكلية الضامرة.

مخبرياً:

تلاحظ الأضداد المضادة للنوى ANA في أكثر من ٩٠٪ من المرضى، ويميل المرضى إيجابيو الأضداد Scl-70 إلى إصابة جذعية منتشرة: تليف رئوي، وإصابة كلوية أقل. وتلاحظ أضداد بروتين نووي ريبي RNP عند مرضى ظاهرة رينو وفي التهاب المفاصل وتورم اليدين. ويشاهد ارتفاع شديد في عيار أضداد RNP في داء النسيج الضام المختلط. كما أن أضداد Anti-ds DNA شائعة في الصلابة الجلدية الخطية.

العلاج:

يتحسن المرض تلقائياً في بعض الأطفال وفي بعض حالات الصلابة الموضعة. ويستطب العلاج الفيزيائي لكل المفاصل وللفم. كما يجب تجنب التعرض للبرد والامتناع المطلق عن التدخين. إن الأدوية الموسعة للأوعية هي أساس علاج ظاهرة رينو، لذا فإنه يفيد كل من السيلدينافيل و iloprost. ويعد النيفيديبين ٣٠-٦٠ ملغ/يوم خط العلاج الأول، ثم الديلتيازيم ١٢٠-١٨٠ ملغ/اليوم، وقد يفيد النيتروغليسيرين الموضعي وتدفئة اليدين البسيطة بانتظام، والسيكلوفوسفاميد والميتوتريكسات أو السيكلوفوسفاميد مع البردنيزون.

وأفاد العلاج الضوئي والضوئي الكيميائي خاصة بالـ UVA1 في القشيعة. كما عولجت القشيعة المنتشرة بالكالسيبوتريول والكالسيبوتريين.

وقد أحدث التبخير بالليزر CO_2 هدأة لأعراض الكلاس في متلازمة كريست، كما أن المينوسيكلين قد يكون فعالاً في الكلاس.

رابعاً- اعتلالات النسيج الضام في الأدمة:

١- متلازمات إهلير- دانلوس Ehlers - Danlos:

تضم متلازمات إهلير- دانلوس مجموعة من اضطرابات النسيج الضام المتميزة وراثياً، والمتصفة بقابلية الجلد الزائدة للتمدد وهشاشته مع قابلية انبساط زائدة في المفاصل إضافة إلى سهولة تشكل الندبات وتشكل أورام كاذبة متكلسة أو ليفية. وتعد الندبات الضمورية العريضة على شكل فم السمكة والتندب الضموري في نهايات الأصابع علامات نموذجية. ويلاحظ نقص ثخانة الأدمة خاصة في الصدر ونهاية الطرف السفلي.

ويلخص الجدول (رقم١) الأعراض السريرية ونمط الوراثة والشذوذ الجزيئي للأنماط المختلفة وذلك بحسب

النمط	الجين	الوراثة	الشذوذ الجزيئي	سريرياً
١	COL5A1-2	جسدية سائدة	الكولاجين ٥	رخاوة مفصلية، فرط تمدد الجلد
٢	السابقة نفسها	السابقة نفسها	نفسه	الأول نفسه لكن أخف
٣	TNXB	نفسها	غير معروف	فرط حراك
٤	COL3A1	نفسها أو صاغرة	طليعة كولاجين ٣	جلد رقيق، كدمات، تمزق الأوعية
٥		جنسي/ صاغر	عيب ليزيل أوكسيداز	فرط تمدد الجلد، سهولة التكدم
٦	LH1- PLOD	جسدية صاغرة	عوز ليزين هيدروكسيلاز	عيوب عينية شديدة وجنف
B ٧ + A ٧	COL1A1-2	جسدية سائدة	طليعة كولاجين ١	رخاوة مفاصل، تحت خلوع، تمدد جلد معتدل
C ٧		جسدية صاغرة	عوز كولاجين ببتيداز	فضفضة الجلد، قابلية تمدد شديدة، جلد متهدل
٨	متعددة	جسدية سائدة	غير معروف	النمط نفسه ١و٢ + التهاب حول السن
٩	ATP7A	مرتبطة بالجنس	ليزيل أوكسيداز	سحنة شاذة، شذوذات هيكلية متضمنة قروناً قفوية وإسهالاً مزمناً وشذوذات بولية تناسلية
١٠		جسدية صاغرة	فيبرونيكتين	كدمات، متلازمة فرط حراك مفاصل عائلية

الجدول (١)

التصنيف القديم لمتلازمات إهلير - دانلوس:

يكون الجلد في الأنماط ١، ٢، ٣، ٥، ٧، ٨ مفرط التمدد، مخملي المظهر، ويصبح ملمس الجلد شبيهاً بملمس جلد شاموا رطب. أما **التكلسات** تحت الجلدية فهي عقيدات بيضوية قطرها من ٢ إلى ٨ مم، تتوضع على الساق. ويشاهد **نمطان من العقيدات:**

أ- الأورام الكاذبة المليسالية: طرية لحمية، على المناطق المعرضة للرضوح.

ب- الكروية: تحت جلدية قاسية تصبح متكلسة. وتسبب الرضوح ندبات رقيقة كورقة (السيجارة). علماً أن نصف المرضى يستطيعون أن يلمسوا رأس أنفهم بلسانهم (علامة Gorlin).

يلخص التصنيف الحديث الأنماط بحسب ما تتضمنه من الأعراض والعلامات والطفرات الوراثية بالجدول (رقم٢) بحسب التصنيف الحديث لمتلازمات إهلير - دانلوس:

العلاج: تجنب الرضوح.

٢- تهدل الجلد cutis laxa (الجلد الرخو) (انحلال النسيج المرن المعمم):

يشمل تهدل الجلد مجموعةً متغايرة من اضطرابات النسيج الضام الولادية المعممة، وتتميز بزيادة الجلد أو بجلد رخو، ويتظاهر تهدل الجلد بجلد مترهل غير مرن يمكن سحبه بعيداً عن الأنسجة العميقة ليعود ببطء وارتخاء إلى وضعه الأصلي، ويتدلى الجلد برخاوة بسبب وزنه ولا سيما حول الأجفان والخدين والرقبة (سحنة الكلب السلوقي) ويصاب عادة الجلد كله. كما تشاهد على البطن طيات عريضة متدلية (الشكل ٦).

١. يضم النمطين ١ و٢ القديمين.
٢. نمط فرط الحركية (النمط ٣ قديماً).
٣. النمط الوعائي (شرياني- كدمي- النمط ٤ القديم).
٤. النمط الحدبي الجنفي (عيني - جنفي - النمط ٣ القديم).
٥. نمط رخاوة المفاصل (رخاوة مفاصل متعددة خلقية- النمط ٧ A القديم - ٧ B القديم).
٦. نمط فضفضة الجلد dermatosparaxis (النمط القديم ٧ C)
٧. أشكال متفرقة (المرتبط بـ X - النمط القديم ٥ - التهاب حول الأسنان - النمط ٨ - عوز الفيبرونيكتين - النمط ١٠ والنمط ١١ والنمط الشيخوخي المبكر). بعض أنماط الشيخوخة تنجم عن عوز ترانسفيراز الغالاكتوز.

الجدول (٢)

الوراثة جسدية سائدة أو صاغرة. والشكل السائد إنذاره جيد، لكن الشكل الصاغر أكثر شيوعاً، وترافقه إصابات داخلية واضحة مثل الفتوق والرتوج المعوية والنفاخ الرئوي والقلب الرئوي وأم الدم الأبهرية والنخور السنية واليوافيخ العريضة وتخلخل العظام.

يعرف الآن الشكل الصاغر المرتبط بالصبغي X بمتلازمة القرن القفوي، وثبت فيه وجود نقص في خميرة ليزيل أوكسيداز في الجلد، وسببه طفرة في ATPase الناقلة للشوارد



الشكل (٦) تهدل الجلد

الرابطة للنحاس أو في ATP7A، وهو أليل لاضطراب آخر مرتبط بالصبغي X ومشاهد في متلازمة Menkes. كما تترافق الحالات غير العائلية مع شرى وذئبة حمامية وخلل تنسج البلازماويات وداء نشواني مجموعي.

٣- الصفروم الكاذب المرن pseudoxanthoma elasticum:

اضطراب جهازي وراثي يصيب نسيج الجلد الضام المرن والعين والجهاز الوعائي القلبي. ويتظاهر بحطاطات صغيرة صفر على جوانب العنق والثنيات، لها مظهر (جلد الدجاج المنتوف). وقد تكون طيات الجلد رخوة متهدلة مرافقة لأخاديد في الذقن وفي الطيات الأنفية الشفوية التي تبدو أكثر وضوحاً.

وتحدث فيه تغيرات شبكية في العين مميزة، تتظاهر بخطوط وعائية (٨٥٪ من المرضى). وتشاهد حزمة بنية صفراء حول القرص البصري تمتد منها خطوط متلألئة، كما تشاهد نزوف ونتحات، ويبدأ فقد البصر التدريجي بعد رضح خفيف على العين. وتؤدي الإصابة الوعائية إلى النزوف. ويصاب النسيج المرن لدسامات القلب والعضلة القلبية والتامور أيضاً. إضافة إلى حدوث ارتفاع التوتر الشرياني بعد عمر ٣٠ سنة. وقد يحدث باكراً المعص العضلي في الساق والعرج المتقطع، ويغيب النبض المحيطي أو ينقص ويشاهد تكلس الشرايين المحيطية فوق عمر ٣٠ سنة. وقد يحدث داء الشريان الإكليلي. سبب المرض طفرات على الجين ABCC6.

نسجياً: تكون الألياف المرنة مجزأة ومتضرجة بالكالسيوم، وتتلون بالهيماتوكسيلين- إيوزين بالأزرق الرمادي.

خامساً- أمراض النسيج الشحمي تحت الجلد:

١- التهاب الهلل (ترهل الجلد):

الهلل ويعرف بالفرنسية cellulite وليس له مصطلح علمي مقابل متداول في اللغة الإنكليزية، وإن مصطلح cellulitis

المستعمل في الإنكليزية يُعنى به خمج جرثومي حاد وعميق يصيب الأدمة والنسيج الشحمي محاكياً للحُمرة erysipelas (الشكل ٧). والتهاب الهلل تبدل أو ترهّل في بنية (طبغرافية) الجلد، يحدث عند النساء في منطقة الحوض والبطن والأطراف، ويتميز بمظهر قشر البرتقال. تؤدي العوامل الهرمونية دوراً مؤهباً أو مسيئاً، وقد يكون العامل الوراثي أساسياً فيه. يسهم في زيادة الهلل نمط الحياة الخامل، والبدانة والعوامل التي تعوق العود الوريدي آلياً (كالملابس الضيقة والحمل).

العلاج: إنقاص الوزن، والتمارين الرياضية وعدم استعمال موانع الحمل الهرمونية، والمعالجة الفيزيائية.

٢- الاضطرابات الالتهابية للنسيج الشحمي تحت الجلد:

أ- الحمامى العقدة :**erythema nodosum**: تمثل الحمامى العقدة النمط النموذجي لالتهاب السبلة الشحمية الحاجزي.

سريرياً: تتظاهر بعقيدات حمامية مؤلمة على الوجه الأمامي للساق. البداية مفاجئة، والنساء أكثر إصابة، بين عمر ١٥-٤٠ سنة. تتصف الآفات بأنها مجسوسة أكثر منها مرئية، ثنائية الجانب ومتناظرة غالباً، وبعد عدة أيام تصبح كدمية اللون، وهي لا تتقرح أبداً ولا تتندب ولا تسبب ضموراً، يستمر سير الحمامى العقدة من ٣-٦ أسابيع، وقد ترافقها أعراض عامة. يعتقد أنها تفاعل فرط تحسس، تطلق زناده المستضدات بالمشاركة مع الأخماج.

العلاج: يقوم على الراحة، ووصف المسكنات مع إعطاء



الشكل (٧) التهاب الهلل بالعنقوديات المذهبة

يوديد البوتاسيوم potassium iodide بشكل محلول مشبع ١غ/مل يعطى بداية ٥ نقط ٣ مرات/يوم، تزاد نقطة كل مرة حتى تصل الجرعة إلى ٣٠-٤٠ نقطة ٣ مرات/يوم، كما تفيد الضمادات الرطبة. ويمكن استعمال مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. وهناك بعض الحالات التي قد تشفى تلقائياً.

ب- التهاب السبلة الشحمية الإنزيمي (المعثكلي): الأعراض العامة شائعة في التهاب السبلة الشحمية المعثكلي (البنكرياسي) panniculitis، وتتجلى بالتهاب المفاصل وانصباب الجنب والحبن. إضافة إلى العقد الحمامية تحت الجلد على الأجزاء القاصية من الأطراف. وقد تكون العقيدة وحيدة تشفى من دون تقرح، لكنها قد تتطور عادة نحو خراجات نخرية عقيمة، قد تتقرح تلقائياً وتطرح مادة زيتية بنية سميكة. وقد وصفت المتلازمة في التهاب المعثكلة (البنكرياس) بعد الرضح، وفي التهاب المعثكلة المزمن والحاد، وفي سرطانة المعثكلة.

العلاج: داعم بشكل أولي، ويعتمد على الآفة المعثكلية المستبطنة.

الإنذار: سيئ.

ج- التهاب السبلة الشحمية القرّي (بالبرد): شكل موضع من الالتهاب وينجم عن أذية شحم ما تحت الجلد بالبرد. يصيب الولدان والكهول خاصة بعد التعرض لمكعبات الثلج أو لدرجات حرارة صقيعية. قد يكون الجلد في هذا الالتهاب محمراً أو مزرقاً، وبارداً عند اللمس. كما يشكو المريض من إحساس بالبرد أو بألم خفيف. ويمكن أن يشاهد هذا النوع من الالتهاب في المتزلجين على الجليد أو الفرسان في منطقة الفخذ والألية. يشفى تلقائياً إذا أوقف التعرض للبرد.

د- التهاب السبلة الشحمية الرضحي: يحدث بعد رضح كليل، ولا سيما في النساء ذوات الأثداء الكبيرة، ويتظاهر بشكل عقيدات صلبة عميقة ضمن الثدي، مغطاة بجلد حمامي أو طبيعي. تتلاشى هذه العقيدات تاركة ضموراً شحمياً. وقد يشاهد الالتهاب على الساق أو الفخذ.

هـ- التهاب السبلة الشحمية المفتعل: قد ينجم هذا الالتهاب عن رضح مفتعل factitial كليل «مثل الوخز الإبري»، لكن السبب الأكثر شيوعاً هو المواد المحقونة «الأدوية والمواد السيليكونية»، مثل المورفين والبنتازوسين والميبيريدين وذيفان الكزاز. وكذلك قد تفعل حقن السواغات الزيتية لمواد دوائية مختلفة مثل البوفيدين. أما حقن الزيت المعدني ضمن

الأنسجة فيسبب تفاعلاً حبيبومياً تجاه الجسم الأجنبي، أو أورام البارافين التي يشاهد معظمها في منطقة الرأس والعنق عند النساء وهو «حقن لأسباب تجميلية».

٣- التهابات النسيج الشحمي في الولدان:

أ- نخر الشحم تحت الجلد في الوليد adiponecrosis subcutanea neonatorum: يحدث النخر الشحمي تحت الجلد في الوليد خلال الأسابيع الستة الأولى من الحياة. ويعتقد أن السبب فيه هو البرد. وقد لوحظ في ٢٥٪ من الحالات وجود فرط كلس الدم.

تكتشف الثخانة العقيدية في الأنسجة تحت الجلد بين اليوم ٢-٢١ من الولادة، وتتصف بتناظرها، وهي تتوضع على الألية والفخذ والكتف والظهر والخد والذراع، وقد تكون وحيدة أو متعددة، ويكون الجلد فوقها أحمر أو مزرقاً (الشكل ٨). أما العقيدات فقاسية أو مطاطية، ولا تلتصق بالبنى العميقة. وتختفي بعد عدة أشهر تاركة أحياناً ضموراً خفيفاً وتسبب الموت أحياناً. ويجب الإشارة إلى أن كلس الدم إذا كان مرتفعاً يجب استبعاد فرط نشاط جارات الدرق والانسمام بفيتامين D.



الشكل (٨) نخر الشحم عند الوليد

العلاج: غير ضروري عادة.

ب- صلدمة الوليد sclerema neonatorum: تظهر صلدمة الوليد خلال الأسبوع الأول من الحياة. أما العوامل المؤهبة لهذه الصلدمة فهي الخداج، كما يصاب بالصلدمة أيضاً حديثو الولادة المضعفون أو الذين يعانون من أمراض خمجية وقصور المشيمة. وتحدث أثناء الأمراض الشديدة، تبدأ بالصلابة الخشبية في الألية والفخذ ثم تنتشر سريعاً لتشمل كامل الجسم. ويكون الجلد قاسياً وبارداً، وأصفر اللون عليه بقع حمر. وتتصف هذه المتلازمة بعدم انطباع الجلد بالضغط، وهي لا تصيب مناطق الأعضاء التناسلية ولا المناطق الكعبية malleolar، وتكون الحركة محدودة، ويصبح الوجه كالقناع.

الإنذار: سيئ.

العلاج: علاج المرض المستبطن، وينقص تبديل الدم المتكرر نسبة الوفاة.

سادساً- الحبيبومات (الأورام الحبيبية) الجلدية:

١- الورم الحبيبي الحلقي granuloma annulare:

مرض سليم محدد لذاته، شائع نسبياً. سببه غير معروف، وإمراضه غير واضح. وتعد الرضوح الخفيفة (عضات الحشرات، الوشم) من عوامل الزناد المطلقة لحدوث هذا الورم، وكذلك الأخماج واللقاحات والتعرض للشمس والأدوية. وسجل ترافق بعض الحالات مع السكري واعتلال الدرقية واللمفومات.

سريرياً: يبدأ هذا الورم بحطاطة واحدة أو أكثر، تتسع بشكل نابذ مع شفاء مركزي (الشكل ٩). وتتصف بأنها لاعرضية، وهناك أشكال سريرية متعددة لهذا الورم منها الموضع والمعمم وتحت الجلد والثاقب واللطخي.

مخبرياً: التشخيص سريري، والخزعة ضرورية في



الشكل (٩) ورم حبيبي حلقي

الحالات اللانموذجية أو العرضية أو المعممة أو في حال الشك بالتشخيص.

نسجياً: يشاهد ورم حبيبي مكون من اللمفاويات والمنسجات يرافقه تنكس النسيج الضام وترسب الموسين.

العلاج: انتظار الشفاء التلقائي، أو تطبيق الستيروئيدات الموضعية مع الإغلاق بضماد كتيم أو من دون ذلك، أو حقن التريامسينولون ضمن الآفة. كما لوحظ شفاء هذا الورم عقب أخذ خزعة منه.

السير والإنذار: يشفى تلقائياً خلال أسابيع أو سنوات، لكن النكس ممكن. أما الحالات المعممة فسيرها مديد.

٢- الساركوئيد sarcoidosis (الغرناوية):

الساركوئيد مرض حبيبومي نسجياً يصيب عدة أجهزة، أسبابه مجهولة. والرئة هي العضو الأكثر إصابة. وكثيراً ما يبدأ في العقد الثالث من الحياة، ويصيب النساء أكثر من الرجال.

السببيات والإمراض: للانترفرون غاما والانترلوكين ١٢ وعامل النخر الورمي شأن في تفعيل البلاعم وتحويلها إلى خلايا عملاقة. ومن المستضدات المتهمة في إحداثه: العوامل الخمجية وغبار المعادن ونواتج احتراق الخشب. كما أن للوراثة شأناً مهماً في تنوع المظاهر السريرية.

سريرياً: يمكن أن تصاب الرئتان والجلد والعين والكبد والعقد اللمفية، وقد تحدث الحمى والتعرق الليلي والإعياء وفقد الوزن. وهناك نوعان من الأعراض الجلدية: نوعية ولا نوعية. أما النوعية فتتضمن: البقع والحطاطات واللويحات والعقيدات التي تظهر على الرأس والرقبة (الشكل ١٠). واحتمال حدوث الحاصة (ندبية أو غير ندبية). والشكل الشائع للأعراض الجلدية النوعية هو الشكل الحطاطي - الدرني الذي يتظاهر بدرنات قطرها ما بين ٢-٥ملم، بنية حمراء أو صفراء شفافة، تشبه جمد التفاح، يزداد هذا اللون وضوحاً بفحصه بطريقة الشفوفية diascopy. وغالباً ما تكون الآفات شمعية المظهر، والبشرة ضامرة قليلاً.

أما **الذئبة الشرثية** lupus pernio فتدل عليها اللويحات والعقيدات القاسية البنفسجية المتناظرة التي تشاهد على الأنف وصيوان الأذن والخدين والأصابع، وترافقها إصابة مجموعية. وتفضل الغرناوية التوضع على نسيج الندبات. وهي أحد أسباب متلازمة ميكوليتز Mikulicz التي تضم ضخامة ثنائية الجانب في الغدد الدمعية والنكفية وتحت اللسان وتحت الفك.

أما الآفات غير النوعية المرافقة فأهمها الحمامى العقدة



الشكل (١٠) ساركوئيد عقيدي

والحكة والأكال العقيدي والحمامى عديدة الأشكال. وعندما ترافق الحمامى العقدة ضخامة العقد السرية ثنائية الجانب مع آلام مفصلية والحمى تسمى عندها متلازمة **لوفغرين** Lofgren.

الموجودات الأخرى:

- **الرئتان:** يكون الفحص السريري طبيعياً، والمريض لاعرضياً، وتشاهد ضخامة سرية ثنائية الجانب بالصورة الشعاعية في ٨٥٪ من الحالات.
- **العين:** قد تؤدي الإصابة العينية إلى فقد البصر.
- **الكبد:** الإصابة شائعة لكنها لاعرضية. وقد تحدث ضخامة كبدية وألم بطني وحكة وارتفاع الفوسفتاز القلوية.
- **القلب:** تحدث الأعراض القلبية في ٥٪ من الحالات، ويتظاهر أغلبها باضطرابات النظم أو خلل وظيفة البطين الأيسر.
- **الجهاز العصبي:** قد يصاب أي جزء منه، خاصة العصب الوجهي.
- **الأعضاء الأخرى:** قد تصاب الجيوب والطرق التنفسية العليا والطحال. ويلاحظ أيضاً اضطراب استقلاب الكالسيوم، ونقص الكريات البيض والصفيحات.

مخبرياً: يستعان بالفحوص الآتية: صورة الصدر، اختبارات الوظيفة الرئوية، تعداد الدم العام، كلس الدم،

خمائر الكبد، البولة والكرياتينين، تحليل البول، تخطيط القلب، فحص العين، تفاعل كفايم، تفاعل السلين. وهناك اختبارات أخرى تقوم فعالية المرض مثل عيار الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في المصل. ويفيد اختبار المسح بالغاليوم لتحديد الأعضاء المصابة.

نسجياً: يحتوي الحبيبوم البشراني عادة على تجمع كثيف من البلاعم وحيدة النوى، يحيط بها القليل من اللمفاويات، كما يلاحظ نخر فبريني خفيف.

التشخيص: يحتاج إلى استبعاد الأمراض الأخرى التي لها الصورة السريرية أو النسجية نفسها. لذلك لا يمكن للتشخيص أن يكون أكيداً ١٠٠٪. وهناك بعض التظاهرات النوعية جداً التي تتجلى بمتلازمة لوفغرين وهيرفورد Heerfordt واعتلال العقد السرية ثنائية الجانب.

السير والإنذار: الإنذار جيد، وقد يشفى المرض تلقائياً أو بالعلاج. أما المشاكل التي تحصل فتنجم عن التليف.

العلاج: من المحتمل شفاء المرض تلقائياً بنسبة ٥٠٪ على الأقل، وينطبق ذلك على نحو خاص على المرحلة الباكرة من الداء التي ترافقها الحمامى العقدة أو متلازمة لوفغرين، ويستطب العلاج إذا وجدت إصابة مترقية في الأعضاء. وقد تتحسن الآفات الجلدية بدهن الستيروئيدات من الصنف ١ مدة ٨ أسابيع، كما أن حقن التريامسينولون الموضعي أكثر فاعلية، والتاكروليموس الموضعي فعال أيضاً. أما العلاج المختار فهو الستيروئيدات الجهازية بجرعة ٢٠-٤٠ملغ بريدنيزون يومياً. ومن الضروري قبل بدء العلاج التأكد من عدم وجود أي تدرن رئوي مرافق للساركوئيد لأن المعالجة بالستيروئيدات قد تؤدي إلى تفعيل التدرن، ويمكن مشاركة الأدوية المثبطة للمناعة لتخفيف جرعة الستيروئيدات. وقد ظهرت فائدة مضادات TNF. كما يعطى الكلوروكين وخاصة في الإصابات الجلدية والرئوية.

بعض المظاهر الجلدية في الأمراض الباطنة

نازك جرجور

أولاً- البرفيريا porphyria::

البرفيريات مجموعة من الأمراض الاستقلابية تنجم عن نقص فعالية أحد الإنزيمات اللازمة لتركيب الهيم، مما يؤدي إلى ارتفاع طلائع البرفيرين التي تسبب انسماماً وحساسية ضيائية في الجلد وأعراضاً حشوية. معظم البرفيريات وراثية، ولكن الأنواع الأكثر مشاهدة منها هي الجلدية الآجلة التي غالباً ما تكون مكتسبة.

تصنف البرفيريات بحسب المصدر الأساسي لفرط تشكل البرفرين وطلائعه **إلى:** برفيريا دموية من النقي، وبرفيريا كبدية من الكبد أو تصنف بحسب التظاهر السريري المسيطر إلى: جلدية أو حشوية عصبية أو مختلطة.

١- البرفيريا الولادية المكونة للحمر congenital erythropoietic porphyria:

أو داء غونثر Gunther's disease، هو مرض نادر يورث وراثة جسدية متنحية، ينجم عنه عوز في تميمة السنتيتاز cosynthetase لمولد اليوروبرفيرينوجينIII مما يؤدي إلى تراكم اليوروبرفيرين وتراكم البرفيرينات في الكريات الحمر



الشكل (١) البرفيريا الولادية المكونة للحمر

والبول والجلد.

تبدأ الأعراض السريرية في مرحلة الإرضاع بحساسية ضيائية شديدة تؤدي إلى عدم الارتياح والصراخ وإلى تلون البول بالأحمر (يلاحظ على الحفاظ). وتتظاهر الأعراض الجلدية (الشكل ١) بفقاعات وحويصلات على الأماكن المعرضة للضياء - قد تظهر حين معالجة يرقان الوليد بالضياء - تتضاعف بأخماج ثانوية وتندب كما تؤدي إلى جدوع في غضاريف الأنف والأذن وانحلال الأظفار والسلاميات القاصية، إضافة إلى فرط أشعار كلٍ من الوجه والعنق والأطراف. يؤدي تراكم البرفيرين في الكريات الحمر إلى فاقة دم انحلالية مزمنة تؤدي إلى ضخامة الطحال، وتصطبغ الأسنان باللون الأحمر بسبب وجود البرفيرين في العاج والميناء، وقد تصاب العين بالتهاب وساد وتقرح وشتور الأجفان. يشاهد تألّق بلون وردي حين تعرض البول والأسنان والعظم والكريات الحمر للأشعة فوق البنفسجية.

يتم التشخيص المخبري بكشف ارتفاع اليوروبرفيرين I في البول والكريات الحمر والكوبروبرفيرين في البراز، كما يمكن قياس فعالية الإنزيم في الكريات الحمر أو تحري العيب المورثي.

العلاج بتفادي التعرض للضياء كلياً بعزل النوافذ وتطبيق الواقيات الحاجبة للشمس الحاوية على أكسيد الزنك والتيتانيوم موضعياً، ونقل الدم واستئصال الطحال وزرع النقي أو نقل الخلايا الجذعية من دم الحبل السري. والاستشارة الوراثية ضرورية.

٢- البروتوبرفيريا المكونة للحمر erythropoietic protoporphyria:

مرض وراثي نادر، يورث وراثة جسدية سائدة، تنقص فيه فعالية الإنزيم خالب الحديد في آخر مراحل اصطناع الهيم ما ينجم عنه تراكم البروتوبرفيرين في الدم والكريات الحمر.

يبدأ تظاهر المرض - في سن الطفولة وقد يتأخر- بحدوث حساسية ضيائية في الأماكن المعرضة للضوء أي الوجه وظهر اليدين والقدمين أحياناً، يرافقها حس وخز وحرق وحمامى وقد تظهر حويصلات تتطور باستمرار التعرض للضوء إلى وذمات وألم حارق، وفرفرية ونمشات. يحدث شياخ جلد ضيائي وتجاعيد وثنيات ولاسيما حول الفم، إضافة إلى تغيرات صلابية خاصة فوق البراجم وندبات على الوجه وقد

يحدث انحلال الأظفار.

يتراكم البروتوبرفرين في الكريات الحمر خاصة في الفتيّة منها، كما يزداد تراكمه في المصل ثم في الكبد ويطرح بالصفراء والبراز، وقد يسبب الحصيات الصفراوية كما قد يسبب انسماماً وقصوراً كبدياً يستدعي زرع الكبد. وقد يحدث فقر دم لا عرضي انحلالي أو فقر دم بعوز الحديد.

مخبرياً: يرتفع البروتوبرفرين في كل من الكريات الحمر التي تتألق بلون برتقالي وردي، وفي المصل، أما البول فيبقى البروتوبرفرين فيه طبيعياً.

العلاج عرضي للإصابة الجلدية وتتم الوقاية بتجنب التعرض للضوء وستر النوافذ لأن الطيف المؤثر هو في منطقة الضوء المرئي ٤٠٠-٤١٠ نانومتر، وتطبق واقيات شمسية موضعية عاكسة تحوي أكسيد الزنك والتيتانيوم، وقد تفيد البيتاكاروتين فموياً، كما قد تفيد مُسمِّرات الجلد التي تزيد في تحمله للضوء، ومضاهي analogous الحاثة الملانية afamelanotide حقناً، ويعطى الديفروكسامين لخلب الحديد الزائد، ويجب مراقبة الكبد دورياً، والعمل على تجنب مسببات الركودة الصفراوية كالإستروجين.

٣- البرفيريا المتقطعة الحادة acute intermittent porphyria:

تنجم عن نقص فعالية إنزيم البورفوبيلينوجين دي أميناز مما يؤدي إلى ارتفاع البورفوبيلينوجين وALA (حمض أمينو ليفولينيك)، ووراثتها جسدية سائدة تبدأ بعد البلوغ وتصيب الإناث أكثر من الذكور، وحدوثها أعلى في البلدان الاسكندنافية. تتصف هذه البرفيريا بحدوث نوبات من ألم بطني تستمر عدة أيام، وأعراض عصبية: (اعتلال أعصاب محيطية حسية أو حركية أو ذاتية واختلاجات) أو أعراض نفسية كالاكتئاب والهرع (الهستيريا) ولا ترافقها أي أعراض جلدية. تُحرض النوبات بتناول بعض الأدوية أو حين ينقص كل من الإماهة والصوديوم أو الغلوكوز.

مخبرياً: يرتفع البرفوبيلينوجين في البول ويزداد خاصة في أثناء النوبات وهو مشخص، وغيابه ينفي التشخيص. كما يمكن إجراء تشخيص سريع بتعريض البول لضوء الشمس عدة ساعات فيصبح داكناً أو بإضافة قطرتين من البول إلى ٢ مل من كاشف Ehrlich فيعطي لوناً أحمر كرزياً.

تعالج النوبات الخفيفة بإعطاء الغلوكوز وريدياً، أما النوبات الشديدة فيعطى فيها الهيماتين (٣-٤ ملغ/كغ يومياً) فور وضع التشخيص، وهو يقوم بتثبيط فعالية ALA سنتاز ويوقف تشكل البرفوبيلينوجين، ويوصى المرضى باتباع حمية متوازنة عالية الكربوهيدرات بين الهجمات والابتعاد عن الكحول والأدوية المحرضة للنوبات كالبربيتورات والإستروجين والسلفوناميدات.

٤- البرفيريا المتغيّرة variegate porphyria:

مرض وراثي نادر، وراثته جسدية سائدة، شائع في جنوب إفريقيا بين المهاجرين الهولنديين، يصيب الذكور والإناث، ويظهر بعد البلوغ.

ينجم عن عوز في أكسيداز مولد البروتوبرفيرين، مما يؤدي إلى تراكم البروتوبرفيرين والكوبروبرفيرين، كما يرتفع الـ ALA ومولد البرفوبيلين في أثناء النوبات.

أما الأعراض الجلدية فتتظاهر بحساسية ضيائية وهشاشة وتندب جلدي، وأعراض عصبية حشوية تتظاهر بنوبات ألم بطن وغثيان وارتفاع الضغط الشرياني وتسرع القلب واعتلال الأعصاب وشلل رباعي رخو واختلاج وأعراض نفسية.

يرتفع مولد البرفوبيلين في البول في أثناء النوبات فقط، ويرتفع كوبروبرفيرين والبروتوبرفيرين في البراز بين النوبات. أما العوامل المحرضة للنوبات وتدبيرها فمشابه للبرفيريا المتقطعة الحادة.

٥- الكوبروبرفيريا الوراثية hereditary coproporphyria:

هي شكل نادر من البرفيريا، وراثتها جسدية سائدة، الإنزيم الناقص فيها هو أكسيداز مولد الكوبروبرفرين. يرتفع الكوبروبرفيرين III في البول والبراز. وأعراضها تشبه البرفيريا المتقطعة الحادة لكنها أقل شدة. وتسيطر الأعراض الحشوية العصبية، وتظهر فيها أعراض حساسية ضوئية جلدية.

٦- برفيريا عوز ديهدراتاز حمض الأمينو ليفوليني porphyria ALA dehydratase deficiency:

شكل نادر جداً من نقص فعالية ديهدراتازALA تؤدي إلى زيادة طرح الكوبروبرفيرين وALA في البول. تشبه أعراضها البرفيريا الحادة المتقطعة من دون أعراض جلدية، وتحرضها المحرضات ذاتها التي تثير البرفيريا الحادة المتقطعة.

٧- البرفيريا الجلدية الآجلة porphyria cutanea tarda:

هي أكثر أشكال البرفيريا مشاهدة، ولها شكل وراثي وآخر مكتسب.

الشكل الوراثي يورث بصفة جسدية سائدة، توجد مورثته على الصبغي 1p34 وتسبب نقص فعالية إنزيم ثنائي الكربوكسيلاز المولد للبوروبرفيرين في الكريات الحمر

والكبد، أما الشكل المكتسب فتنقص فيه فعالية الإنزيم في الكبد فقط. تتظاهر هذه البرفيريا سريرياً حين تنقص مستويات الإنزيم أكثر من ٧٥٪، كما تحرض ظهورها عوامل كيميائية مثل الكحول والهيدروكربونات المكلورة كالهكساكلوروبنزن والديوكسين، أو دوائية كالإستروجين والحديد، أو خمجية مثل التهاب الكبد C وHIV، وفرط الحديد والصباغ الدموي والتحال الدموي في المصابين بالقصور الكلوي (١,٢-١٨٪ منهم). تصيب البرفيريا الجلدية الأجلة الكبد على نحو أساسي لذا فإنها تصنف مع عوامل الخطورة لسرطان الخلية الكبدية.

تتظاهر هذه البرفيريا سريرياً بأعراض حساسية ضيائية وفقاعات وتسحجات على المناطق المعرضة للضياء، كما يحدث تندب وتغيرات صلابية وفرط تصبغ أو نقص تصبغ وفرط أشعار وخاصة على الوجنتين، وحاصةً ندبية (الشكل ٢).

مخبرياً: يرتفع يوروبرفيرين البول وكوبروبرفيرين إسُوي iso في البراز.

المعالجة: الوقاية من الشمس بالكريمات الواقية المعدنية (الفيزيائية) واستبعاد العوامل المحرضة، وتجرى الفصادة للتخلص من فرط الحديد الكبدي (٥٠٠ مل من الدم أسبوعياً أو كل أسبوعين لخفض الخضاب إلى ١١-١٢ ملغ/دل، والفيريتين لأقل من ٢٥ ميكروغرام/ل)، ويعطى ديفروكسامين (دواء خالب يشكل معقدات مع الحديد وذلك لتسريع التخلص منه)، كما يعطى الإريثروبويتين في المصابين بالقصور الكلوي، ومضادات الملاريا ١٢٥-٢٥٠ملغ كلوروكوين مرتين أسبوعياً.



الشكل (٢) برفيريا جلدية آجلة

٨- البرفيريا المكونة للحمر الكبدية hepatic erythropoetic porphyria:

هي شكل نادر جداً من البرفيريا الجلدية الأجلة الوراثية، يرافقها نقص فعالية ثنائي كربوكسيلاز اليوروبرفيرين نقصاً شديداً (٩٠٪). أعراضها تشبه البرفيريا الولادية المكونة للحمر.

٩- البرفيريا الكاذبة pseudoporphyria:

تُشاهد في هذا النوع من البرفيريا أعراض حساسية ضيائية كالأعراض المشاهدة في البرفيريا الجلدية الأجلة أو البروتوبرفيريا، وتحدث بعد تناول بعض الأدوية، وفي المصابين بالقصور الكلوي الموضوعين على التحال، وحين التعرض الشديد للأشعة فوق البنفسجية. لا يوجد في هذه البرفيريا خلل في استقلاب البرفرينات.

والخلاصة: إن البرفيريا مجموعة من الأمراض الوراثية التي تتداخل أعراضها ويصعب تشخيصها وعلاجها، وهناك بعض الحالات الخفية (حملة صامتون)، لهذا يجب إجراء مسح وراثي واستشارة وراثية لأفراد العائلة حين تشخيصها لاتخاذ سبل الوقاية من النوبات والحساسية الضيائية وتجنب العوامل المحرضة للنوبات. ومن المتوقع مستقبلاً توافر العلاج المورثي وتصحيح المورثات الطافرة.

ثانياً- الصفرومات:

الصفرومات xanthomas تظاهرات جلدية تدل على اضطراب في استقلاب الشحوم، إذ تتوضع الليبيدات بشكل غير طبيعي في الجلد والأوتار والصفق وحول السمحاق إضافة إلى توضعها في جدر الشرايين وإحداثها التصلب العصيدي. وأُخذ اسمها من لونها الأصفر الذي يعزى إلى الكاروتين.

قد يكون فرط الشحوم أولياً وراثياً، أو ثانوياً لبعض الأمراض مثل التشمع الصفراوي والداء السكري والقصور الكلوي والكحولية وقصور الدرق واعتلال غاما وحيد النسيلة أو لتناول بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا والإستروجينات.

والصفرومات ظاهرة تدفع المرضى إلى مراجعة الطبيب الذي يكشف من خلالها الخلل الاستقلابي، ويجب من أجل ذلك عيار شحوم الدم بعد صيام ١٢ ساعة حين تشخيص الصفروم.

للصفرومات عدة أشكال سريرية:

١- اللويحات الصفر الجفنية xanthelasma palpebrarum

هي أكثر أشكال الصفرومات مشاهدة في الممارسة الطبية، تظهر بشكل لويحات أو حطاطات صفر (الشكل ٣)، مخملية

	الخلل الإنزيمي	الوسيط المرتفع	المصدر	ملاحظة
الجلدية				
البرفيريا الولادية المكونة للحمر	يوروبرفيرينوجينIII سنتاز	يوروبرفيرين I البول، كوبروبرفيرين البراز، بروتوبرفيرين الكريات الحمر	النقي	بدء في الطفولة
البرفيريا الكبدية المكونة للحمر	ثنائي الكربوكسيلاز المولد لليوروفيرين		الكبد	بدء في الطفولة، شديدة جداً
البرفيريا الجلدية الآجلة	ثنائي الكربوكسيلاز المولد لليوروفيرين	يوروبرفيرين III البول، كوبروبرفيرين إسْوي البراز	الكبد	بدء في البلوغ، ٢٥٪ وراثية
البروتوبرفيريا المكونة للحمر	خالبة الحديد	بروتوبرفيرين البراز والكريات الحمر	النقي	بدء في الطفولة
الجلدية العصبية، الهجمات الحادة				
برفيريا عوز ALA ديهدراتاز	نقص ALA ديهدرتاز	ALA كوبروبرفيرين	الكبد	بدء في الطفولة، شديدة جداً
البرفيريا المتقطعة الحادة	ثنائي أميناز مولد البرفوبيلين	ALA مولد البورفوبيلين	الكبد	بدء في البلوغ، في الإناث خاصة (لا توجد أعراض جلدية)
الكوبروبرفيريا الوراثية	أوكسيداز مولد الكوبروبرفيرين	كوبروبرفيرين البول والبراز، ALA، مولد البورفوبيلين	الكبد	بدء في البلوغ في الإناث خاصة
البرفيريا المتغايرة	أوكسيداز مولد البروتوبرفيرين	كوبروبرفيرين،ALA، مولد البرفوبيلين، بروتوبرفيرين	الكبد	بدء في البلوغ في الإناث خاصة، قد توجد أعراض جلدية

الجدول (١) الأشكال السريرية للبرفيريا، معدل عن NEJM

الملمس بطيئة التطور، غالباً ما تكون ثنائية الجانب متناظرة على الجفنين العلويين والزاوية الإنسية للعين وقد تمتد اللويحات إلى الجفنين السفليين في الحالات الشديدة من ارتفاع الكولسترول. يرافق الآفة ارتفاع الكولسترول أو فرط الشحوم المختلط، لكن ٥٠٪ من الحالات تحدث من دون ارتفاع الشحوم، كما أنها شائعة في السكريين ولذا تعد أقل دلالة على المرض الاستقلابي. تعالج بالاستئصال الجراحي أو بالليزر أو بالتجفيف الكهربائي أو بحمض الخل مثلث الكلور، لكنها قد تنكس.



الشكل (٣) صفرومات جفنية

٢- **الصفرومات العجرية tuberous xanthoma:**

تتوضع الشحوم في هذا النوع من الصفرومات في الأدمة وتحت الجلد، ويبدو هذا الصفروم بأشكال مختلفة من حطاطات صغيرة وأورام مفصصة أو عقيدية قاسية ذات لون أصفر إلى برتقالي، غير مؤلمة، تتوضع على أماكن الضغط كالسطوح الانبساطية للمفاصل كمفصل الركبة والمرفق والأليتين. يرافق هذه الصفرومات عادة فرط الكولسترول وفرط الشحوم الثلاثية، وارتفاع الشحوم منخفضة الكثافة، وخلل الشحوم العائلي dyslipidema، وفرط الشحوم الثانوي.



الشكل (٤) صفرومات وترية

٣- **الصفرومات الوترية tendinous xanthoma:**

ترتشح فيها الشحوم داخل الأوتار، وقد ترتشح في الصفاق الأخمصي والسمحاق، وتظهر بشكل كتل أو عقيدات تحت الجلد الذي يبقى طبيعياً. تتطور ببطء، وتتحرك مع حركة الوتر. وأكثر ما تشاهد على وتر آخيل وأوتار الأصابع والداغصة والمرفق والكعب (الشكل ٤). وينبه وجودها إلى فرط الكولسترول العائلي وفرط الشحوم العائلي.

٤- **الصفرومات الطفحية eruptive xanthomas:**

تبدو بشكل حطاطات صفر صغيرة كرأس الدبوس تتتالى بالظهور على دفعات متلاحقة وتتجمع في أماكن مفضلة كالأليتين والكتفين والوجوه الباسطة للأطراف (الشكل ٥)، وقد تظهر فوق الصفرومات العجرية. يرافق هذه الصفرومات فرط الشحوم الثلاثية الصرف والمختلط والثانوي للداء السكري، وتزول بعودته لحال السواء.

٥- **الصفرومات المسطحة plane xanthomas:**

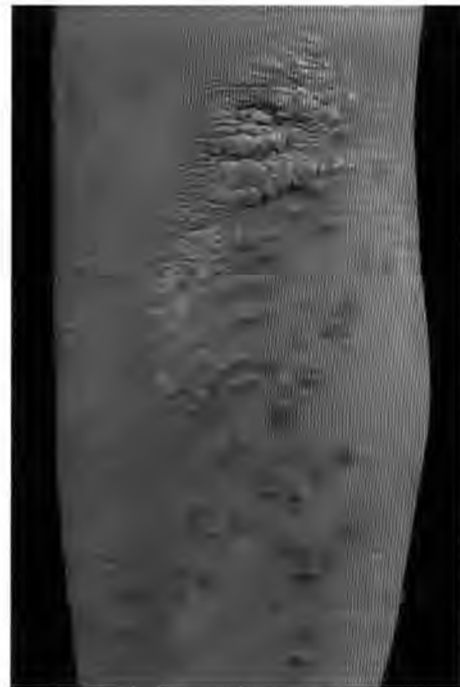
تظهر بشكل بقع أو ارتشاحات صفر برتقالية قد تكون مرتفعة قليلاً وتتوزع على نحو خاص على الراحتين وتسمى لذلك الراحية، وتكون هذه الصفرومات مميزة لخلل الشحوم العائلي، كما تشاهد في فرط الشحوم الثانوي.

قد تكون الصفرومات المسطحة معممة ويشاهد في المرضى حينئذ اعتلال الغلوبولين غاما، مرافقاً لورم نقوي أو لشحوم سوية.

تزول معظم الصفرومات بعودة الشحوم إلى مقدارها

النموذج I	نقص البروتينات الشحمية ليباز العائلي	ارتفاع الشحوم الثلاثية والكيلوميكرون، أما الكولسترول فمرتفع قليلاً
النموذج IIa	فرط الكولسترول العائلي	ارتفاع الكولسترول و LDL
النموذج IIb	فرط الكولسترول العائلي المختلط	ارتفاع الكولسترول والشحوم الثلاثية وLDL وVLDL
النموذج III	عسر الشحوم العائلي	ارتفاع الشحوم الثلاثية والكولسترول LDL، وبقايا الكيلوميكرون
النموذج IV	فرط الشحوم الثلاثية العائلي	ارتفاع الشحوم الثلاثية مع كولستول طبيعي أو مرتفع قليلاً، ارتفاع VLDL ¨VDL
النموذج V	فرط الشحوم العائلي المختلط	ارتفاع الشحوم الثلاثية والكولسترول والكيلوميكرون وVLDL
الجدول (٢) أنماط فرط الشحوم العائلية		

الصفرومات الجفنية	الشحوم طبيعية في ٥٠٪، النموذج IIa أو III
الصفرومات الوترية	النموذج IIa
الصفرومات العجرية	النماذج III، IV، IIa
الصفرومات الطفحية	النماذج III، V، I
الصفرومات الخطية الراحية	النموذج III
الصفرومات المسطحة المعممة	اعتلال غاما وحيد النسيلة، الورم النقوي العديد، اللمفوما، الغلوبولينات العرطلة، مع شحوم سوية.
الجدول (٣) أشكال الصفرومات والحالات المرافقة	



الشكل (٥) صفرومات طفحية

الطبيعي الأمر الذي يمكن الوصول إليه بالحمية وخافضات الشحوم، كما يمكن استئصال بعضها جراحياً لكنها تنكس إذا لم يتم ضبط الشحوم.

ثالثاً- أدواء المنسجات الجلدية cutaneous histiocytosis:

عرفت أدواء المنسجات الجلدية سابقاً بداء المنسجات المجهولة histiocytosis X، وهي مجموعة أمراض مجهولة السبب يحدث فيها تكاثر خلايا من نمط واحد هي خلايا لانغرهانس. وكانت تصنف في أربعة نماذج سريرية وأصبحت تجمل حالياً تحت تسمية داء المنسجات لخلايا لانغرهانس Langerhans cell histiocytosis وتشكل طيفاً سريرياً لهذا المرض. تعد هذه الأمراض ارتكاسية وليست خبيثة وهي:

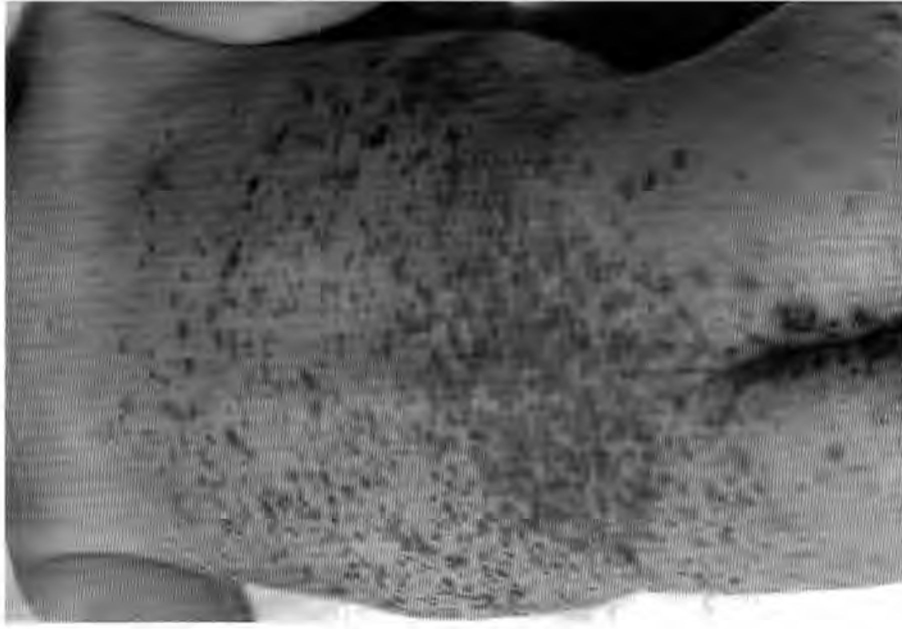
١- داء ليترر سيوي Letterer-Siwe:

هو داء جهازي حاد يبدأ في الأشهر الستة الأولى من العمر في ثلث الحالات، أما باقي الحالات فتبدأ قبل عمر السنتين. ويتظاهر بحطاطات صغيرة صفر وردية وفرفرية تتوضع على الجلد وتتوزع على الجذع والفروة، شبيهة بالتهاب الجلد المثي أو مذح الثنيات، وقد تصيب الأذن، كما تصاب المخاطية الفموية بتسحجات وتقرح وهي نادرة، وقد تصاب النسج حول السنية، كما تصاب الأظفار بالتهاب حول الظفر إضافة إلى تخربها وانحلالها (الشكل ٦).

أما جهازياً فتحدث إصابة رئوية في نصف الحالات وتكون عرضية أو لاعرضية، إضافة إلى ضخامة كبد وطحال واعتلال العقد اللمفاوية وآفات حالة للعظم في المراحل المتقدمة. أما إصابة الدم فنادرة وتتضمن نقص الصفيحات وفقر الدم الشديد المؤديين إلى الوفاة.

٢- داء هاند شوللر- كريستيان Hand-Schuller-Christian:

هو داء مزمن مترقٍ متعدد البؤر يبدأ بين السنة الثانية والسادسة من العمر بنسبة (٧٠٪) وقبل الثلاثين بنسبة (٩٠٪). تشاهد فيه الموجودات التالية وهي نادراً ما تجتمع: آفات حالّة للعظم (٨٠٪) ولاسيما في القحف والفك السفلي، وبيلة تفهة وهي العرض الأول والأكثر شيوعاً، وجحوظ وحيد الجانب أو ثنائي الجانب ويتأخر ظهوره، وآفات جلدية مخاطية في ثلث الحالات، تبدو بشكل حطاطات تشبه داء ليترر- سيوي، تتجمع على الظهر والصدر والصدغ وتتحول إلى لويحات تشبه التهاب الجلد المثي أو المذح أو التهاب الأجربة الشعرية. ونادراً ما تصاب الرئة والكبد والعقد اللمفية.



الشكل (٦) داء ليترر سيوي

٣- حبيبوم الحمضات eosinophilic granuloma:

هو شكل سليم موضع، يحدث بين ٥-٣٠ سنة من العمر، وهو أكثر شيوعاً في الذكور، تصيب الآفات الحبيبومية عظام القحف والأضلاع والعمود الفقري والحوض ولوح الكتف ثم العظام الطويلة. البدء خفي والآفات وحيدة قد تكشفها كسور تلقائية، والإصابة الجلدية المخاطية نادرة وتبدو بشكل عقيدة متقرحة.

٤- داء هاشيموتو برتزكر Hashimoto-Pritzker:

يسمى أيضاً داء المنسجات الشبكي الولادي ذاتي الشفاء، سيره سليم، ويتظاهر حين الولادة أو في الأيام الأولى من الحياة بحطاطات قاسية حمر بنية متعددة منتشرة تكبر وتشكل جلبات بنية ثم تسقط بعد فترة تاركة ندبات ضمورية بيضاً. لا تصاب المخاطيات ولا توجد إصابات جهازية.

الإنذار: يتوقف إنذار داء المنسجات الجلدية على الأجهزة المصابة وسن البدء؛ إذ يكون سيئاً حين تصاب عدة أجهزة قبل عمر سنتين، وتكون الوفيات فيه عالية تصل إلى ٥٤٪.

لهذا الداء معالجات متنوعة بحسب شدة الإصابة وموقعها، من بينها: الخردل الآزوتي والعلاج الكيميائي والأشعة السينية والبوفا والسيكلوسبورين ومضادات العامل المنخر للورم ألفا وسواها.

رابعاً- النشوانيات amyloidoses:

النشوانيات أو الأدواء النشوانية مجموعة من الأمراض يجمع بينها توضع المادة النشوانية خارج الخلايا. تتكون المادة النشوانية من ليفات بروتينية ذات بنية صفيحية وتتصف بمقاومتها للحل وتلونها بأحمر الكونغو، وتبدي انكساراً مزدوجاً أخضر تحت الضوء المستقطب. إضافة إلى كميات قليلة (١٤٪) من بروتينات غير ليفية تسمى المكون p المصلي.

تشمل النشوانيات: الداء النشواني المجموعي والداء النشواني الموضع. وتصنف بحسب نوع البروتين المتحول إلى: الداء النشواني النشواني amyloid amyloidosis (AA) والداء النشواني بالسلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي light chain amyloidosis (AL)، والنشواني المرتبط بالترانس ثايريتين transthyretin related amyloidosis (ATTR)، والنشواني بالبيتا ميكروغلوبولين $A\beta_2M$. وتوجد أنماط نشوانية أخرى أقل حدوثاً.

١- الداء النشواني المجموعي systemic amyloidosis:

تتوضع فيه المادة النشوانية في أعضاء حيوية مسببةً خللاً في وظيفتها قد يؤدي إلى الموت، **ويكون** أولياً أو ثانوياً.

أ- الداء النشواني المجموعي الأولي: تتكون المادة النشوانية من السلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي (AL) كما يحدث في النشواني المرافق للورم النقوي. سن البدء ٤٠-٦٥ سنة مع ميل لإصابة الذكور.

أعراضه لا نوعية: إعياء ونقص الوزن وتشوش الحس والبحة والوذمة وهبوط الضغط الانتصابي، والمتلازمة النموذجية لهذا الداء هي متلازمة نفق الرسغ وضخامة اللسان وضخامة الكبد في ٥٠٪ ومتلازمة كلائية (نفروزية) واضطرابات نظم القلب واعتلال العضلة القلبية اللذان قد يؤديان إلى الوفاة، كما يرتشح الجهاز الهضمي مما يؤدي

إلى تظاهره بأعراض داء معوي التهابي، واعتلال الأعصاب المحيطية، إضافة إلى ارتشاح الدماغ بالمادة النشوانية الذي يسبب أعراض العته. وتحدث إصابة جلدية مخاطية في ٣٠-٤٠٪ من الحالات، قد تكون دليلاً باكراً على المرض.

تتجلى الأعراض الجلدية بنزف في الجلد بسبب ارتشاح الأوعية بالمادة النشوانية مؤدياً إلى نمشات وكدمات وفرفريات تتشكل تلقائياً أو بعد رض خفيف وخاصة على الأجفان وحول الحجاج (عين الراكون) والعنق والثنيات والمنطقة التناسلية، وقد تصاب الفروة (الشكل ٧). وقد تشاهد أيضاً حطاطات شمعية ملس لامعة أو عقيدات على الأجفان والعنق وخلف الأذن والمغبن قد يجتمع بعضها إلى بعض. كما قد يحدث جفاف الفم والارتشاح الصلابي والحاصة والحثل وتقصف الأظفار وتخططها.



(الشكل ٧) داء نشواني مجموعي - فرفرية أجفان.

ب- الداء النشواني المجموعي الثانوي: يحدث تالياً لمرض التهابي أو خمجي مزمن أو مضاعفةً لبعض الأمراض الجهازية. وهو يصيب الكلية والكبد والطحال والسبيل الهضمي والكظر، مما قد يؤدي إلى قصور كلوي مترقٍ مميت. ولا تحدث في هذا الشكل من الداء أعراض جلدية.

إن معالجة الأمراض المزمنة معالجة فعالة تقي من تطور الداء النشواني.

وتتشكل في الداء النشواني المرتبط بالتحال المادة النشوانية من الميكروغلوبولين بيتا٢ microglobulin β_2، وقد ينكس في الكلية المزروعة علماً أنه يفضل التحال البريتواني فيه على التحال الدموي.

جـ- الداء النشواني الوراثي العائلي: تسببه طفرات في عدد من بروتينات المصورة. كما يحدث الداء النشواني في أمراض عائلية مثل حمى البحر المتوسط ومتلازمة Muckle-Wells (حمى وشرى وصمم استقبالي عصبي وداء نشواني كلوي) ومتلازمة شرى البرد العائلية. أما في داء ألزهايمر فتتوضع في الدماغ مادة نشوانية من نمط بروتين بيتا (Aβ).

التشخيص: يتم بأخذ خزعة من المستقيم (المخاطية وتحت المخاطية) أو الجلد الطبيعي ظاهرياً، ومن المفضل أخذ رشافة بالإبرة من شحم تحت جلد البطن وهو إجراء بسيط ونوعي، كما يمكن أخذ خزعة من أعضاء أخرى مصابة. ويستعمل التلوين الخاص بأحمر الكونغو أو التلوين المناعي النسيجي.

ويجب إجراء الرحلان المناعي لبروتينات المصل والبول لكشف الحثل المصوري والسلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي في الورم النقوي العديد، كما يجب تحري إصابة الأجهزة.

العلاج: يعالج أولاً الداء المسبب لوقف مصدر المادة النشوانية إضافة إلى المعالجة النوعية الموجهة للعضو المصاب. أما في الداء النشواني الناجم عن الورم النقوي فيلجأ إلى العلاج الكيميائي، كما يجب علاج الداء الالتهابي المزمن في النشواني الثانوي، ويفيد الكولشسين في تخفيف نوبات حمى البحر المتوسط العائلية وتركيب المادة النشوانية. كما يفيد زرع الكبد في تفادي توضع المادة النشوانية في القلب في النشواني المسبب بالترانس ثايريتين. وقد يكون هناك مجال لمعالجات جزيئية موجهة.

٢- الداء النشواني الجلدي الموضع localized cutaneous amyloidosis:

يكون أولياً **أو** ثانوياً.

أ- الداء النشواني الجلدي الأولي: يحدث فيه توضع المادة النشوانية في جلد سليم من دون إصابة أعضاء أخرى. وله **نموذجان** سريريان: الحزاز النشواني الحطاطي والبقعي - وقد يوجدان معاً - **إضافة إلى** نموذج أندر هو النموذج العقيدي.

- **الحزاز النشواني lichen amylodosus:** لا تعرف آلية حدوث هذا الحزاز الذي هو أكثر أنماط الأدواء النشوانية الجلدية الموضعة شيوعاً، ويعتقد أنه يتم تشكل المادة النشوانية إما في البشرة بسبب تأذي الخلايا القاعدية وإما من تنكس الأجسام الغروانية تنكساً ليفياً؛ مما يؤدي إلى توضع النشواني في الأدمة الحليمية (الشكل ٨).
- **الشكل النشواني الحطاطي papular amyloidosis:** أكثر ما يظهر في الصينيين مع رجحان إصابته للرجال، ويبدو بشكل حطاطات صغيرة مقببة مصطبغة منفصلة وقد



الشكل (٨) داء نشواني جلدي (الحزاز النشواني).

يجتمع بعضها مع بعض، وتتوضع بشكل خاص على الساقين والكاحل وظهر القدمين والفخذين والوجه الباسط للذراعين وقد تمتد للبطن. الإصابة مزمنة وقد تكون حاكة، ويجب أن يُفرق بينها وبين الحزاز المسطح الضخامي.

يؤكد التشخيص بالخزعة التي يشاهد فيها نسجياً توضع النشواني في ذرا الحليمات الأدمية إضافة إلى وجود تبدلات بشروية خاصة تتظاهر بالشواك، كما يشاهد في الشكل الحزازي فرط تقرن.

● **الداء النشواني الجلدي البقعي macular amyloidosis**: ويشاهد في البالغين الآسيويين والمتوسطيين وفي أمريكا الجنوبية مع أرجحية إصابته للنساء، وقد يكون عائلياً. تظهر في هذا الشكل بقع بنية أو بنية رمادية مبهمة الحدود ذات شكل شبكي رخامي تتألف من اجتماع بقع صغيرة (الشكل ٩)، قد ترافقها حكة خفيفة، وتتوضع على نحو أكثر شيوعاً بين لوحي الكتف وقد تمتد لباقي الظهر والصدر وأحياناً للأطراف، ويمكن أن تتلو احتكاكاً ودلكاً مزمناً متكرراً بأدوات الاستحمام كالفرشاة أو الليفة، كما قد ترافقها بقع ناقصة التلون مما يعطيها شكلاً مبرقشاً، تشبه فرط التصبغ التالي للالتهاب أو التهاب الجلد العصبي المحصور أو الحزاز المسطح.



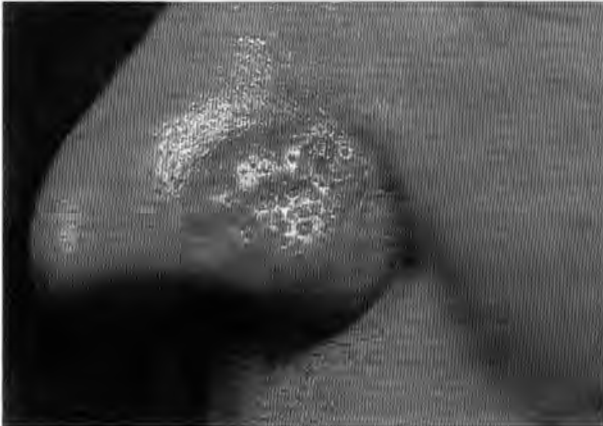
الشكل (٩) الداء النشواني الجلدي البقعي

المعالجة: غير مرضية، وتقوم على مهدئات الحكة والستيروئيدات القوية موضعياً والدي متيل سلفوكسايد DMSO والتاكروليموس الموضعي والأشعة ما فوق البنفسجية ب ضيقة الحزمة وسنفرة الجلد وذكر العلاج بالأسيتريتين وبالليزر ND-YAG.

● **الشكل العقيدي nodular amyloidosis**: نادر ويعد ورم الخلايا المصورية خارج النقي إذ تكون المادة النشوانية فيه مثل LA أي من السلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي. يتظاهر بشكل عقيدات وحيدة أو متعددة أو لويحات تتوضع على الوجه أو الجذع أو الأطراف أو الناحية التناسلية، أحجامها بين ملمترات إلى سنتمترات، وقد يكون الجلد ضامراً أو فرفرياً (الشكل ١٠).

يعالج الشكل العقيدي **بالجراحة**: بالسنفرة والكي الكهربائي أو القرّي أو الليزر الكربوني أو الصباغي.

ب- الداء النشواني الجلدي الثانوي: تتوضع المادة النشوانية في الجلد تالية لوجود مرض جلدي مثل الوحمات الأدمية وأورام مطرق الشعرة والورم الليفي الجلدي والتقرانات المثية والضيائية وداء بوفن والسرطانة القاعدية



الشكل (١٠) الداء النشواني الجلدي العقيدي

كما ذكرت حالات بعد المعالجة بالبوفا.

خامساً- الموسينات (المخاطينيات) mucinoses:

هي مجموعة من الأمراض تشترك بتوضع كميات من المخاطين في الأدمة، والمخاطين هو عديد سكريد مخاطي تنتجه مولدات الليف، ويتألف على نحو أساسي من الهبارين والحمض الهيالوروني وسلفات الكوندرويتين. لهذا المرض **أشكال** جلدية أو مجموعية أو موضعة أو جريبية أو منتشرة.

١- الوذمة الصلبة scleredema

هي مرض مجهول السبب يرتشح فيه الجلد بسبب توضع المخاطين الذي يتطور على مدى أسابيع لإحداث إصابة متناظرة على العنق والوجه وأعلى الجذع والذراعين وقد يمتد للأسفل، وترافقه حمامى، وهو مرض غير مؤلم، غير حاك، لكنه يسبب تحدداً في الحركة. وله عدة أشكال: يحدث الأول بعد شهور من إصابة خمجية بالعقديات، وغالباً ما يصيب الأطفال وتبلغ إصابة الإناث فيه ضعفي إصابة الذكور، ويرافق الثاني اعتلال غاماغلوبولين وحيد النسيلة الذي قد ينتهي بالورم النقوي العديد، ويرافق الشكل الثالث الداء السكري في البدينين من الذكور وغالباً ما يحدث فوق الأربعين من العمر ويكون مزمناً.

٢- الوذمة المخاطية التصلبية scleromyxedema أو الحزاز المخاطيني المعمم generalized lichen myxedematous أو الداء الموسيني الحطاطي المعمم generalized papular mucinosis:

هو داء مخاطيني نادر مجهول السبب، يتصف بتوضع المخاطين في طبقات الأدمة المتوسطة والعميقة أو حول الأوعية وبتكاثر مولدات الليف.

يحدث هذا الداء في أواسط العمر في الجنسين، وذلك بظهور حطاطات شمعية قاسية تصطف بشكل خطي مميز على الوجه والعنق والذراعين واليدين (الشكل ١١)، مع تغيرات صلابية تجعل الجلد مرتشحاً قاسياً سميكاً لامعاً، مما يؤدي إلى تغير الملامح (السحنة السَبُعية) (الشكل ١٢)، كما يحدث في ٨٣,٢٪ من الحالات اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة، ولا توجد إصابة درقية ولكن قد توجد إصابات جهازية كلوية أو هضمية (عسرة بلع) أو عصبية أو عضلية. سيره مزمن ومآله سيئ إذ تحدث الوفيات بالاختلاطات الجهازية وخاصة الرئوية منها.

المعالجات متنوعة لكنها مخيبة للآمال مثل: الهيالورونيداز والستيروئيدات والبوفا والرتينوئيدات وفصل المصورة والعلاج الكيميائي وزرع النقي.



الشكل (١١) الوذمة المخاطية الصلبة على أصابع اليدين



الشكل (١١) الوذمة المخاطية الصلبة على جبهة المريض نفسه

٣- الداء الموسيني الحطاطي، الحزاز المخاطيني papular mucinosis, lichen myxedematous:

تظهر في هذا الشكل حطاطات قاسية ٢-٥ ملم، قد تجتمع في عقيدات أو لويحات محدودة الانتشار على الجذع أو الأطراف بدون تبدلات صلابية أو تكاثر مولدات الليف أو قصور الدرق أو اعتلال الغلوبولين أو الإصابة الجهازية، وذكر ترافقه وإيجابية HIV. **وله عدة أشكال فرعية:** الداء الموسيني الموضع ذو الحطاطات المعزولة والداء الموسيني الحطاطي المستمر على الأطراف والداء الموسيني الحطاطي ذاتي الشفاء والداء الموسيني الموضع في الأطفال والداء الموسيني الموضع العقيدي. **لا يتطلب هذا الداء أي معالجة.**

الداء الموسيني الجريبي follicular mucinosis أو الحاصة الموسينية alopecia mucinosa: يحدث هذا الداء الالتهابي مجهول السبب في أي عمر، وذلك بتراكم الموسين (المخاطين) في الغدد الزهمية وغمد الشعرة الخارجي. وتتهم فيه آليات مناعة متواسطة بالخلايا، وقد يكون أولياً سليماً أو ثانوياً ترافقه لمفوما غالباً هودجكينية (١٥٪ من الحالات). يتظاهر سريرياً بحطاطات مجتمعة بلون الجلد أو لويحات حمامية مع بعض الوسوف وقد يخرج المخاطين من الأجربة بالضغط


الشكل (١٣) الحاصة الموسينية

كما قد تكون الاندفاعات حاكة. الآفات وحيدة أو قليلة العدد، أو متعددة، وتظهر على الوجه (الحاجبين) (الشكل ١٣) والفروة والعنق والكتفين، وقد يتقصف الشعر أو يزول من الآفات مما يؤدي إلى حاصة دائمة جزئية أو تامة. الحالات المرافقة للمفوما لا تميز سريرياً بل نسجياً ويجب نفيها قبل البدء بالعلاج الذي يضم الستيروئيدات الموضعية التي يمكن حقنها ضمن الآفة أو إعطاؤها عن طريق الفم، والصادات (مينوسيكلين ٢٠٠ملغ يومياً، أو مضادات العنقوديات المذهبة) والدابسون والأنترفرون والإيزوتريتينوين والاستئصال الجراحي.

سادساً- التظاهرات الجلدية في أمراض الغدد الصم:

١- الأعراض في أمراض الغدة النخامية:

أ- فرط نشاط الغدة النخامية: يسبب العملقة في الأطفال قبل انغلاق المشاشات، وضخامة النهايات في البالغين وذلك بسب فرط إفراز هرمون النمو.

تنجم **ضخامة النهايات acromegaly** في أكثر من ٩٥٪ من الحالات عن ورم غدي سليم في الغدة النخامية، وتتظاهر سريرياً بسحنة مميزة: بروز الجبهة وبروز الفك السفلي وتباعد الأسنان وضخامة نهايات الأطراف وثخن الشفة وتدليها وتسمك الأجفان وتوذمها وكبر اللسان وتشققه وكبر الأذنين، كما تظهر الزنمات skin tags والليفومات المدلاة. ويصبح الجلد زيتياً مفرط التعرق بسبب تأثير هرمون النمو في عمل الغدد الزهمية والعرقية، كما يزداد جلد الفروة سماكةً وقد تظهر عليه ثنيات عميقة وأخاديد لذا يجب التفريق بينه وبين ثخن الجلد والعظم الذي لا يحدث فيه بروز الفك أو ضخامة اللسان، وقد يحدث فرط التصبغ بسبب ازدياد الحاثة الملانية وقد يشاهد الشواك الأسود. ويصبح شعر الفروة خشناً وقد تحدث شعرانية، وتصبح الأظفار عريضة سريعة النمو.

ب- قصور النخامى: ينجم في أكثر من ٩٥٪ من الحالات عن تخربها مسبباً القزامة النخامية، ويصبح الجلد رقيقاً بسبب نقص الكولاجين وشاحباً بسبب نقص إفراز الحاثة الملانية. والأماكن التي يكثر ظهوره فيها هي جلد هالة الثدي والأعضاء التناسلية، ويختلف عن فقر الدم بعدم شحوب المخاطيات (ينقص التصبغ نقصاً معمماً) ويزداد التأهب لحدوث الحروق الشمسية، إضافة إلى زوال الأشعار الانتهائية بدءاً بشعر العانة يتلوه شعر الإبط، كما ترق أشعار اللحية والفروة، وتزداد التجاعيد الدقيقة ويجف الجلد وتنقص فعالية الغدد العرقية والزهمية، وتصاب الأظفار بالانحلال إضافة إلى إصابتها بخطوط طولانية وتصبغ وتصبح رقيقة ومتقصفة وبطيئة النمو.

٢- الأعراض الجلدية في أمراض الغدة الدرقية:

يقع الجلد تحت تأثير الهرمون الدرقي ولاسيما أروماته الليفية وخلاياه القرنية، كما يؤثر هذا الهرمون في عامل النمو البشروي والتمايز الخلوي وإفراز الزهم والعرق ونمو الشعر والدوران الدموي الجلدي.

أ- فرط نشاط الدرق: يصبح الجلد دافئاً رطباً ناعماً رقيقاً، ويؤدي فرط النشاط إلى زيادة الدوران الدموي الجلدي الذي يؤدي إلى توهج الوجه وإلى حمامى راحية، كما يؤدي إلى فرط تعرق معمم وخاصة فرط تعرق راحي أخمصي.

قد تحدث تصبغات ولاسيما في الثنيات وعلى النواتئ العظمية، وحكة معممة في ٤-١١٪ وخاصة في داء غريف. كما يصبح شعر الفروة رقيقاً ناعماً هشاً وقد تحدث حاصة منتشرة غير ندبية.

وتشاهد تبدلات الأظفار في ٥٪ إذ تصبح طرية وسريعة النمو كما قد يحدث انحلال أظفار قاص.

● **داء غريف Grave s disease:** يسببه ارتشاح الغدة الدرقية باللمفاويات التائية، وأعراضه المميزة فرط نشاط الدرق والوذمة المخاطية أمام الظنبوب والاعتلال العيني وتعجر الأصابع (ثلاثي دياموند).

● **الوذمة المخاطية أمام الظنبوب pretibial myxedema:** تشاهد في ١-١٠٪ من حالات فرط نشاط الدرق و٤,٠-٤٪ من مرضى داء غريف وتشاهد كذلك في داء هاشيموتو. تتصف بلويحات قاسية مرتفعة ثنائية الجانب غير متناظرة تتوضع أمام الساقين، ذات لون زهري أو بني بنفسجي، قد تكون هذه الوذمة خفيفة فتبدو كمظهر قشر البرتقال أو شديدة كالفيال، بحسب عمق الارتشاح بالغليكوزامينوغليكان

وشدته، يلاحظ فرط أشعار وفرط تعرق في مناطق الجلد المصاب بالوذمة. وقد تتوضع الوذمة أيضاً في أماكن أخرى كالذراعين والبطن.

● **تعجر الأصابع acropachy**: تكون الأصابع بشكل مضرب الطبل، وتتورم النسج الرخوة إضافة إلى تشكل عظم حول السمحاق في الأمشاط والسلاميات، وقليلاً ما يشاهد هذا في أعراض فرط الدرق لكنه يشاهد في داء غريف وداء هاشيموتـو.

ب- الأعراض الجلدية في قصور الدرق:

يكون الجلد بارداً شاحباً جافاً في قصور الدرق خاصة على السطوح الباسطة، بسبب بطء الاستقلاب والتقبض الوعائي، وينقص إفراز الزهم والعرق مما يؤدي إلى جفاف الجلد الذي يصل إلى درجة السماك، والذي يسبب حكة معممة، وقد يشاهد الاصفرار بسبب الكاروتينيمية خاصة على الراحتين والأخمصين والتلم الأنفي الشفوي، ويصبح شعر الفروة جافاً متقصفاً بطيء النمو مع احتمال حدوث حاصة غير ندبية، أما العلامة المميزة فهي فقد الشعر من الثلث الوحشي للحاجبين، كما تصبح الأظفار بطيئة النمو وقد تشاهد عليها تخطيطات طولانية أو عرضية. ويضعف التئام الجروح وقد تحدث فرفريات بسبب نقص عوامل التخثر ونقص الدعم النسجي للأوعية بسبب توضع المخاطين الأدمي.

لكن التظاهر الأكثر حدوثاً في قصور الدرق هو **الوذمة المخاطية** التي يكون الجلد فيها متوذماً جافاً شاحباً شمعي الملمس مع وذمة لا انطباعية، ويأخذ الوجه مظهراً مميزاً: الأنف عريض والشفاه منتفخة واللسان ضخم والأجفان متورمة. وتزول هذه الأعراض بالعلاج الهرموني.

هناك بعض الأمراض الجلدية التي ترافق أمراض الدرق مثل التهاب الجلد الحلئي والشرى المزمن والحاصة البقعية (الثعلبة) والبهق.

٣- الغدة الدريقية (مجاورات الدرق):

ليس للهرمون الدريقي تأثير مباشر في الجلد.

ولا يسبب فرط نشاط مجاورات الدرق الأولي أعراضاً جلدية ما، ونادراً ما تحدث الحكة أو تكلس الجلد.

أ- يرافق فرط نشاط مجاورات الدرق الثانوي - الناجم عن القصور الكلوي المزمن - **آفات جلدية**، إذ تحدث إضافة إلى الكيسات العظمية نقائل كلسية في الأدمة والنسيج الخلوي تحت الجلد وتتشكل عقيدات واضحة، وقد يحدث تكلس الأوعية الجلدية الذي يتظاهر بفرط الحساسية الجهازية للكلس (الكالسيفيلاكسيس calciphylaxis)، والذي قد يحدث بدون قصور كلوي، كما تحدث الحكة بفرط كلس الدم والقصور الكلوي.

ب- أما **قصور مجاورات الدرق** فيكون **أولياً أو ثانوياً** بعد الاستئصال الجراحي، وتتشابه الأعراض الجلدية إذ يصبح الجلد جافاً خشناً والشعر قليلاً كثير التساقط، وتتقصف الأظفار في النصف القاصي في حين يصبح النصف الداني محززاً تظهر عليه أخاديد طولانية واحتفارات نقطية. كما تظهر خطوط بو Beau العرضانية التي يتوافق ظهورها وهجمات التكزز، وقد تحدث تصبغات تشبه الكلف. وقد تشاهد **القوباء الحلئية** الشكل **impetigo herpetiformis** وهي بثور عقيمة ترافقها حمى وانسمام - وترتبط بالحمل - ونقص كلس الدم والتكزز. وتزول الأعراض السابقة بتصحيح مستويات كلس الدم.

أما **قصور مجاورات الدرق الأولي** مجهول السبب فترافقه أعراض خلل الوريقة الخارجية، ويتميز بحدوث داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن في ١٥٪ من المرضى وهو يسبق ظهور القصور بسنوات، ويتظاهر هذا الداء بخمج المبيضات في الفم والشفتين والمهبل والعجان والأظفار وآفات تشبه سعفة الجسد على الأليتين والبطن. ولا تتراجع هذه الأعراض باستعادة قيم كلس الدم الطبيعية؛ ذلك لأن المرض ينجم عن خلل مناعي في المناعة الخلوية.

وتحدث الأعراض الجلدية السابقة في **قصور مجاورات الدرق الكاذب** باستثناء داء المبيضات الجلدي المخاطي ويكون للمرضى صفات شكلية مميزة.

٤- أمراض الكظر:

أ- أعراض قصور الكظر:

قد يكون قصور الكظر أولياً - وهو الأكثر شيوعاً - أو ثانوياً ناجماً عن علاج مديد بالستيروئيدات السكرية بمقادير عالية، وقد ينجم عن التهابات أو أخماج أو ارتشاحات ورمية.

ينجم قصور الكظر بداء أديسون **Addison's disease** - الذي يعرف بأنه قصور كظر أولي - عن التهاب مناعي ذاتي وذلك بتشكل أضداد ذاتية تؤدي إلى تخربه؛ مما يؤدي إلى نقص إفراز الهرمونات الكظرية القشرية السكرية والمعدنية ويتظاهر سريرياً بأعراض عامة: وهن واعياء واكتئاب وإسهالات ونقص وزن وقمه وغثيان وهبوط ضغط وغشي ونوبات أديسونية (انخفاض ضغط وصدمة وهبوط سكر دم وفرط بوتاسيوم الدم وشره للملح)، ويصاب الجلد بالتصبغ الواسع الناجم عن فرط إفراز الببتيدات المحرضة للملانين

الذي يناسب شدة الإصابة، ويشتد اصطباغ المناطق الداكنة في الجسم، وينتشر على المناطق المعرضة للضياء كالوجه واليدين، وأماكن الاحتكاك كالسطوح المفصلية، والثنيات الراحية والمخاطيات، والوحمات، يميزه اصطباغ الندبات التي تحدث بعد الإصابة به دون الندبات القديمة ولا يتراجع هذا الاصطباغ من تلك الندبات بعد التصحيح الهرموني كما قد يحدث بهق بنسبة ١٥٪ من الحالات، إضافة إلى فرط تملّن أظفار خطي، وجفاف جلد معمم. وتتراجع الأعراض بتصحيح العوز الهرموني لكن الندبات المصطبغة تبقى.

ب- فرط نشاط الكظر:

● **داء كوشنغ، ومتلازمة كوشنغ** Cushing's disease and Cushing's syndrome: يحدث الداء بسبب فرط إفراز قشر الكظر أو بسبب تناول ستيروئيدات قشرية.

التظاهرات السريرية متشابهة في الحالين وتشمل السمنة الجذعية المعروفة بسنام (البوفالو) ونحول الأطراف، والوجه الممتلئ (السحنة البدرية). أما من الناحية الجلدية فيضعف تركيب المغراء (الكولاجين) والسكريدات المخاطية لذا تظهر الخطوط الضمورية ولاسيما على الأطراف، كما يصبح الجلد ضامراً وهشاً مع توسع الشعيرات الدموية إضافة إلى سهولة تكدمه، كما يتأخر التئام الجروح. يحدث تساقط الشعر، كما تظهر اندفاعات عدّية وتكون بثرية لا زؤانية متوضعة على الوجه والجذع (العدّ الستيروئيدي) وترافقها شعرانية وعلامات الاسترجال، وزيادة في حدوث الأخماج الجلدية الفطرية والخمائرية.

العلاج جراحيّ في الحالات الناجمة عن أورام غدية نخامية ثم الإعاضة بالهرمونات المفقودة، ودوائيّ في حالات فرط التصنع النخامي.

● **فرط تنسج الكظر الولادي** congenital adrenal hyperplasia: مرض وراثي، وراثته جسدية متنحية، وينجم في ٩٥٪ من الحالات عن طفرة في مورثة تضبط الإنزيم ٢١ هيدروكسيلاز التي تؤدي إلى عوزه وبالتالي ظهور أعراضه التي تبدأ في الطفولة بأعراض نقص الكورتيزول ونقص الألدوسترون إضافة إلى أعراض جنس ملتبس، استرجال في الإناث وبلوغ باكر في الذكور.

مخبرياً يوجد ارتفاع سلفات الديهدروإبي أندروسترون و١٧ هيدروكسي بروجسترون المصل، و١٧ كيتوستيروئيد البول.

● **فرط تنسج الكظر الولادي ذو البدء المتأخر:** يتظاهر في الإناث بعد البلوغ بأعراض شعرانية بسبب نقص جزئي في فعالية الإنزيم. ويعالج بإعطاء الكرتيزول لتثبيط إفراز الحاثة الكظرية.

كما أن هناك أنماطاً أخرى تحدث في إصابة إنزيمات أخرى ولكنها أقل حدوثاً.

٥- أمراض المعثكلة (البنكرياس):

أ- يتظاهر سرطان الخلايا ألفا المفرز للغلوكاغون **بمتلازمة الغلوكاغونوما** glucagonoma، وتتألف من التهاب جلد حاد يشاهد في ٩٠٪ من الحالات، هو الحمامى المنخرة الهاجرة، إضافة إلى السكري أو عدم تحمل السكر ونقص الوزن.

ب- الداء السكري:

(١)- التظاهرات الجلدية في الداء السكري:

تحدث أعراض جلدية في ٣٠٪ من المصابين بالسكري في مرحلة ما من سير المرض، يحدث بعضها بسبب الأخماج أو الاضطرابات الوعائية أو الاستقلابية الغذائية أو بسبب الأدوية ويبقى بعضها الآخر مجهول السبب.

● **تسمك الجلد:** يكون الجلد سميكاً على نحو عام، كما يكون جلد ظهر اليدين شمعياً قاسياً شاحباً مع تحدد حركة المفاصل بخاصة في السكري المديد المعتمد على الأنسولين (متلازمة اليد السكرية، علامة الصلاة). وقد تحدث الوذمة الصلابية السكرية (ارتشاح على الظهر والعنق والكتفين في ٢,٥-١٤٪ من السكريين)، وقد يحدث تسمك الصفاق الراحي أيضاً (انكماش دوبيتران). يحدث احمرار الوجه خاصة في ذوي الجلد الأشقر، واصفراره في الكاروتينيمية.

● **الحكة:** كانت تعد سابقاً من أعراض السكري النموذجية وتحدث في السكريين بنسبة ٣٪ فقط. تعزى لجفاف الجلد أو لإصابة جرثومية بالعقديات أو لإصابة خمائرية في المنطقة الفرجية الشرجية في السكري غير المضبوط.

● **الأخماج الجلدية في الداء السكري:** تحدث في ٢٠-٥٠٪ من حالات السكري غير المضبوط خاصة النموذج الثاني منه، ويصاب السكريون بالقوباء والتهاب الأجربة الشعرية والدمامل والجمرة الحميدة والحمرة والتهاب الهلل والوذح والتهاب اللفافة الناخر، كما تتضاعف القرحات السكرية بالأخماج الثانوية، وتحدث التهابات الأذن الخارجية بالزوائف، وتزداد الإصابات بالمبيضات البيض في المخاطية الفموية وحول الظفر والمنطقة التناسلية والثنيات، وبسعفة القدم والأظفار.

تجب معالجة السعفة القدمية بسرعة على نحو جيد في السكريين لأن التعطين والتشقق يصبحان باباً لدخول الجراثيم.

● **اعتلال الجلد السكري أو تبقع الساقين diabetic dermopathy, shin spots**: وهو الأكثر شيوعاً إذ يصل إلى ٧٠٪ خاصة عند الرجال فوق سن الخمسين، ويتظاهر بشكل حطاطات متعددة حمر وسفية باهتة بيضوية الشكل غير منتظمة بقطر ٠,٥-١سم، تتطور لتتحول إلى بقع ضمورية مصطبغة بالهيموسيدرين. تبدو أماكن ظهورها في الوجه الأمامي للساقين والكعب الوحشي وأحياناً الذراعين والفخذين وتكون متناظرة (الشكل ١٤). وآلية حدوثها غير معروفة ويتهم الرض الخفيف بإحداثها، وقد يكون للحرارة أو البرودة شأن في ذلك، وترجح آلية التهاب الأوعية الدقيقة التي يرافق حدوثها اعتلالات سكرية أخرى في الشبكية والكلية والأعصاب مما يدعو إلى تحري هذه الأعضاء. ولا يوجد لها علاج فعال ولا تتأثر بضبط السكر.

(٢)- اعتلال الأعصاب السكري والقرحات السكرية:

يسبب اعتلال الأعصاب العديد في الأعصاب الحركية حدوث تحت خلع في مفاصل الأصابع وانزياح الوسادة العقبية، في حين يسبب اعتلال الأعصاب الحسية شعوراً بالخدر والنمل مع حس حرق وثقل في القدمين يشتدان



الشكل (١٤) اعتلال جلد سكري على الساقين



الشكل (١٥) قرحة قدم سكرية (الداء الثاقب).

ليلاً عند الاضطجاع. تشاهد القدم السكرية نتيجة الاعتلال العصبي (ضعف الحس والتنبه للرضوض المؤذية) والوعائي والمناعي وضعف التئام الجروح بشكل قرحات ثاقبة (الداء الثاقب) وهي قرحة نافذة بطيئة السير غير مؤلمة تحدث على نحو خاص على مناطق الضغط في القدم، حيث يظهر شثن ثم تقرح أعمق مما يبدو (الشكل ١٥)، وقد تحدث فقاعة نزفية وتصبغ الجلد بالأحمر، ويكون الطرف بارداً فاقداً الحس. وقد يؤدي إهمال القدم السكرية وإزمانها إلى الإصابة بذات العظم والنقي.

ينقص التعرق بإصابة الأعصاب الذاتية وقد تظهر وذمات وحمامى وضمور.

ويجب إيلاء القدم السكرية عناية خاصة، كما ينصح المرضى بالعناية اليومية بالقدمين وذلك بالغسل والتجفيف وتجنب الحروق والرضوض والجروح الناجمة عن الأحذية أو عن استعمال أدوات حادة.

● **الفقاعات السكرية**: تحدث في السكريين فقاعات غير ناجمة عن رض خاصة على اليدين والقدمين. تتصف تلك الفقاعات بقاعدتها غير الحمامية وتشفى من دون تندب.

يزداد حدوث بعض الأمراض الجلدية في السكريين مثل الأدواء الثاقبة المكتسبة والحزاز المسطح والصفرومات الطفحية بسبب ارتفاع الشحوم الثلاثية والبهق.

(٣)- الشواك الأسود:

يشاهد في الداء السكري ويرتبط بمقاومة الأنسولين، سيرد بحثه في فقرة التظاهرات الجلدية المواكبة للخباثة.

(٤)- البِلى الفيزيولوجي أو النخر الشحماني الحيوي (السكري) necrobiosis lipoidica (diabeticorum):

يرى في السكريين بنسبة ٠,٣-١,٦٪، كما وجد السكري في ١١-٦٥٪ من المصابين بهذا النخر، إضافة إلى وجود عدم تحمل السكر أو قصة عائلية أو تطور السكري لاحقاً. تحدث الإصابة في أي عمر ولاسيما بين العقدين الثالث والخامس، ونادراً في الطفولة، وهو في النساء ٣ أضعاف ما هو عليه في الرجال.

يتظاهر سريرياً بلويحات حمامية باهتة، وحيدة أو متعددة، ذات حواف مرتفعة وواضحة، سطحها أملس، تتحول فيما بعد إلى اللون البني المصفر مع توسعات أوعية شعرية، أما مركز اللويحات - التي تتسع محيطياً مما يؤدي إلى اندماج بعضها بالآخر- فيكون ضامراً، وقد تتقرح (الشكل ١٦). توضعها المألوف على الوجه الأمامي للساقين والكعب الإنسي وقد تظهر على الذراعين أو اليدين أو البطن أو الوجه. وتكون لاعرضية وأحياناً فاقدة الحس أو تكون مؤلمة حين تتقرح (الشكل ١٧).

الآلية: يرجح أن تكون الآلية التهاب أوعية دقيقة أو آلية


الشكل (١٦) النخر الشحماني الحيوي في الداء السكري


الشكل (١٧) النخر الشحماني الحيوي - البلى الفيزيولوجي-.

مناعية. تتميز بسيرها المزمن وقد تشفى تلقائياً.

يشاهد البلى الفيزيولوجي في أمراض أخرى سوى السكري مثل داء كرون والمجازة الصائمية والحبيبوم الحلقي والساركوئيد.

المعالجات: متنوعة تضم ستيروئيدات موضعية تحت ضماد كتيم أو بحقنه ضمن الآفة خاصة على محيطها، أو إعطائها عن طريق الفم، والبوفا، والليزر الصباغي للتوسع الوعائي، ونيكوتيناميد بجرعة عالية، وكلوروكوين، وذكرت معالجات متنوعة أخرى.

(٥)- الحبيبوم الحلقي granuloma annulare:

له عدة نماذج سريرية: الموضَع والمنتشر والثاقب وتحت الجلد. يحدث في الإناث بنسبة ضعفي ما يحدث في الذكور ويصيب كل الأعمار، ولا يصيب المخاطيات.

● **الشكل الموضع:** هو الأكثر شيوعاً، ويبدو بشكل حطاطات صغيرة ملس بلون الجلد أو حمامية تصطف معاً بشكل حلقي، تكبر الحلقات تدريجياً بشكل نابذ (الشكل ١٨). وقد تكون وحيدة أو متعددة. وعلى الرغم من أن توضعه الانتقائي هو على اليدين والقدمين والأصابع قد يظهر في أي مكان ويكون لاعرضياً.

● **الشكل المعمم أو المنتشر:** يؤلف ٨,٩٪ من الحالات، تشاهد فيه حطاطات بلون الجلد قد تتخذ الشكل الحلقي وقد تكون حاكة، تنتشر على الجذع والأطراف وهو الأكثر ترافقاً للسكري.

أما في **الشكل الثاقب** فتبدو الحطاطات ذات مركز أصفر ينزّ منه سائل لزج رائق يجف تاركاً جلبة تسقط مخلفة فرط تصبغ أو نقص تصبغ يكون موضعاً أو معمماً.

الشكل **تحت الجلد** غير شائع ويحدث خاصة في الأطفال.

يسير الحبيبوم الحلقي نحو الشفاء التلقائي خلال سنتين في نصف الحالات من دون تندب خاصة في الشكل



(الشكل ١٨) الحبيبوم الحلقي.

الموضع، وينكس في الموقع نفسه في ٤٠٪ من الحالات. يعزى الشفاء أحياناً إلى أخذ خزعة منه، لكن ذلك غير مثبت.

الآلية: هي ارتكاسية للعديد من المحرضات كاللدغ ومكان حقن لقاح والشمس والبوفا (شكل معمم) والأخماج الفيروسية مثل التهاب الكبد C أو فيروس نقص المناعة البشرية المكتسب. وقد يرافقه النخر الشحماني، وذكر ترافقه لالتهاب الدرق المناعي الذاتي والغدوّم الدرقي السمي والساركوئيد. ومع أن علاقته بالسكري غير مثبتة يجب التحري عنه أو إجراء اختبار تحمل السكر خاصة في الشكل المعمم.

أما **صفاته النسجية** فمميزة وتتجلى بحبيبوم النخر الحيوي الذي يتوضع في الأدمة محاطاً بمنسجات ولمفاويات ويتوزع سياجي غالباً، مع خلايا عرطلة، وقد توجد توضعات مخاطين.

ليس له **معالجة** نوعية ويترك للشفاء التلقائي خاصة في الأطفال، ويمكن إعطاء ستيروئيدات موضعية أو حقنها ضمن الآفة أو يعالج معالجة قرية أو يحقن الإنترفرون الموضعي أو الإيميكيمود أو التاكروليموس الموضعي. ويعالج الشكل المنتشر بالـ PUVA والرتينوئيدات الفموية والسيكلوسبورين ومضادات الملاريا.

(٦)- الأعراض الجلدية الناجمة عن معالجة السكري:

يسبب **الإنسولين** ارتكاسات جلدية موضعة في موقع الحقن كالاحمرار والشرى خلال نصف ساعة، لكنها تزول بعد ساعة وقد يحدث ارتكاس معمم، أما الارتكاس الأكثر شيوعاً فهو الارتكاس الآجل الذي يحدث بعد أسبوعين من بدء استعمال الأنسولين متجلياً بعقيدة حاكة تدوم أياماً ثم تشفى من دون تصبغ، وقد قلّ حدوثها باستعمال الإنسولين النقي.

يحدث **الضمور الشحمي الإنسوليني** مكان الحقن وهو مجهول الآلية لكنه نادراً ما يتراجع تماماً.

وذكرت اندفاعات جلدية نتيجة لخافضات السكر الفموية من الجيل الأول للسلفونيل يوريا مثل الحمامى والشرى والحساسية الضيائية والاندفاع الحزازي والحمامى المتعددة الأشكال والحمامى العقدة والتهاب الجلد التوسفي.

سابعاً- الأعراض الجلدية في أمراض الجهاز الهضمي:

هناك العديد من الأمراض التي تشترك فيها إصابة الجلد وإصابة الجهاز الهضمي، كإصابة الفم في بعض الأمراض الفقاعية، ومنها انحلال البشرة الفقاعي الحثلي الذي قد يؤدي إلى تضيق المريء وتندبه، وانحلال البشرة النخري السمي ومتلازمة ستيفنس جونسون. وكذلك أمراض الغراء كالصلابة الجهازية والتهاب الجلد والعضل. ويحدث الألم البطني في الوذمة العرقية العصبية، وفي داء المنطقة حين يصيب الأعصاب الظهرية ١-٦، وكذلك في متلازمة هينوخ شونلاين حيث يترافق ألم البطن مع غثيان وإسهال مدمى.

اتهمت الملوية البوابية (الهيليكوباكتر) على أنها عامل مسبب في بعض الأمراض الجلدية كالشرى المزمن والعد الوردي وداء سويت، والحمامى عديدة الأشكال والحاصة البقعية والحكة المزمنة والأكال العقيدي والتهاب الجلد التأتبي والنمّي.

ترافق بعض سرطانات جهاز الهضم مؤشرات جلدية، كالشواك الأسود في سرطان المعدة، والحمامى المنخرة الهاجرة في الغلوكاغونوما، والثفان tylosis في سرطان المريء ضمن متلازمة هاول إيفانز، ويرافق عسرَ تقرن النهايات لبازكس سرطان هضمي علوي. كما قد تكون لبعض سرطانات جهاز الهضم انتقالات جلدية.

١- حالات سوء الامتصاص:

يعرف ارتباط **الداء الزلاقي** بالتهاب الجلد الحلئي (الهربسي)، وذكر حديثاً علاقته مع الصداف، ويحدث التهاب جلد النهايات المعوي المنشأ بسبب نقص امتصاص أملاح التوتياء (الزنك).

٢- الداء المعوي الالتهابي:

يضم داء كرون والتهاب القولون القرحي ومتلازمة المجازة المعوية.

تتشابه الأعراض الجلدية المرافقة لكل من داء كرون والتهاب القولون القرحي وتتظاهر بشقوق ونواسير غير مؤلمة وتقرحات وعقيدات وإصابات حبيبومية فموية وعجانية جلدية واندفاعات بثرية وحمامى عقدة وحمامى عديدة الأشكال وتقيح الجلد المواتي (الشكل ١٩) وتقرحات قلاعية فموية والتهاب شفة حبيبومي ووذمة عرقية، كما ذكر حدوث الصدف مع داء كرون والتهاب القولون القرحي والداء الزلاقي.

متلازمة المجازة المعوية كانت تعرف **بمتلازمة العروة العمياء** blind loop syndrome ويفضل حالياً تعبير **متلازمة التهاب الجلد والمفاصل المرتبط بالأمعاء** bowel-associated dermatitis-arthritis syndrome: إذ تحدث بعد أيام من إجراء العمل الجراحي أعراضٌ عامة تشبه أعراض الخُنان (الإنفلونزا) والتهاب المفاصل والأوتار إضافة إلى الآلام العضلية والتهاب الكلية، كما تظهر أفواج من حطاطات بثرية على قاعدة فرفرية وحطاطات صغيرة مرتشحة من التهاب الأوعية النخرية المؤلمة تتوضع على الجذع والأطراف (منطقة الدالية)، تستمر هذه الأعراض أسبوعين، وقد تعاود. وتتهم في أسباب هذه المتلازمة الركودة المعوية وفرط التكاثر الجرثومي في لمعة المعي وتشكل معقدات مناعية. كما ذكر حدوثها مع داء كرون والتهاب القولون القرحي. تعالج بالتتراسيكلين والمترونيدازول والدابسون أو بالإصلاح الجراحي.



الشكل (١٩) تقيح الجلد المواتي

٣- الأعراض الجلدية المرافقة لأمراض الكبد:

أ- الحكة: عرض مهم في أمراض الكبد إذ تحدث في التشمع الصفراوي الأولي (١٠٠٪ من المرضى) والتهابات الكبد وانسدادات الطرق الصفراوية والركودة الصفراوية، وأقل من ذلك في التشمع الصباغي والكحولي والتهاب الكبد المناعي المزمن الفعال. وتكون على أشدها في النهايات لكنها تعف عن منتصف الظهر وتتفاقم ليلاً كما تختفي بتدهور الوظيفة الكبدية. الآلية غير معروفة تماماً وهناك معالجات عرضية متعددة للحكة الناجمة عن الركودة الصفراوية كالمطريات والستيروئيدات الموضعية والريفامبين والكولسترامين وفصادة المصورة خارج الجسم، والأشعة فوق البنفسجية ب وnaltrexone وزرع الكبد في الحالات المتقدمة المعندة.

ب- التصبغات: يشاهد اليرقان في الجلد ويبدأ من الصلبة قبل أن يتعمم وهذا ما يميزه من الكاروتينيمية، وقد يبدو لون الجلد ترابياً رمادياً في التهاب الكبد المزمن بسبب فرط التملن وهو شائع في التشمع الصفراوي الأولي الذي قد يكون العرضَ الكاشف. أما تلون الجلد باللون البرونزي فيكون مميزاً للتشمع الصباغي (صباغ دموي).

ج- التغيرات الوعائية الجلدية: تتضمن العنكبوت الوعائي الذي يشاهد في أمراض الكبد المزمنة الشديدة، والحمامى الراحية المشاهدة في تشمعات الكبد وتوسع أوردة جدار البطن والصدر في ارتفاع توتر وريد الباب. كما تظهر كدمات بسبب نقص الفيتامين K واضطراب التخثر.

د- تغيرات الأظفار والشعر: يتساقط الشعر ويصبح رقيقاً، وقد يصبح شعر العانة أنثوي التوزع في الذكور بسبب الخلل الهرموني المرافق لبعض الأمراض الكبدية. ويتفاقم تساقط الشعر بوجود نقص التوتياء (الزنك) المرافق. وتصبح الأظفار بيضاً في القسم الداني وحمراً في القسم القاصي (أظفار تيري) كما يصبح الهليل بلون أحمر في التشمع وأزرق في التنكس العدسي (داء ويلسون). وتكون الأظفار محدبة أو مسطحة أو مقعرة بسبب نقص التغذية ونقص الحديد المرافق للداء الكبدي.

وتحدث البرفيريا الجلدية الآجلة في أمراض الكبد المزمنة والتشمع الكحولي. وقد يشاهد الحزاز المسطح والصفرومات في التشمع الصفراوي الأولي.

التهاب الكبد:

يحدث في التهاب الكبد الحاد الفيروسي A شرى ويرقان أو طفح جلدي، أما في التهاب الكبد البائي B فيحدث الشرى والحكة والحمامى اللا نوعية أو أعراض تشبه داء المصل (٢٠-٣٠٪) ووذمة عرقية وحمامى عديدة الأشكال أو حمامى عقدة والتهاب الشرايين العقد والتهاب الأوعية بالغلوبولينات القرية وتقيح الجلد المواتي والحزاز المسطح والتهاب الجلد والعضل ومتلازمة جيانوتي كروستي أو الطفح الحطاطي الطفلي على النهايات الذي يتظاهر بحطاطات على الخدين والركبتين والأليتين والأطراف يدوم ٦-٨ أسابيع.

يرافق التهاب الكبد C غلوبولينات قرّية مختلطة والتهاب أوعية كاسر للكريات البيض وتزرق شبكي وحزاز مسطح وحكة، كما تحدث البرفريا الجلدية الآجلة في (٦٢-٨٢٪) من المرضى المصابين بخمج الفيروس C.

٤- أمراض المعثكلة (البنكرياس):

يحدث التهاب **السبلة الشحمية** panniculitis **المعثكلي** في التهاب المعثكلة أو ورم المعثكلة، وذلك نتيجة التفعيل المبكر للإنزيمات المعثكلية الذي يؤدي إلى تقوض الشحم تحت الجلد مما يؤدي إلى حدوث عقيدات حمامية التهابية قد تكون مؤلمة، تتوضع على الجذع والأطراف، وتدوم ٢-٣ أسابيع ثم ترتشف من دون تندب مع بعض التصبغ. كما تحدث كدمات حول السرة أو الخاصرة في التهاب المعثكلة الحاد.

تشاهد في سرطان خلايا ألفا المعثكلية متلازمة الغلوكاغونوما glucagonoma (ورد ذكرها).

ثامناً- التظاهرات الجلدية في الأمراض الكلوية:

يتأثر الجلد كباقي أجهزة الجسم بأمراض الكلى على نحو مباشر أو غير مباشر، وقد يكون التظاهر الجلدي كاشفاً لمرض كلوي.

١- يتبدل مظهر الجلد في القصور الكلوي المزمن فيصبح جافاً شاحباً بسبب فقر الدم، كما يبدو مصفراً بسبب توضع الكاروتين والصباغ اليوريميائي، ويصطبغ باللون البني في المناطق المعرضة للضياء بسبب فرط إفراز الميلانوكورتين B.

٢- تحدث الحكة على نحو عام في المصابين بالقصور الكلوي المزمن وقد يكون السبب جفاف الجلد الناجم عن تناقص التعرق وخلل استقلاب الفيتامين أ. كما تتهم في حدوث الحكة زيادة الهستامين وارتفاع كلس الدم بسبب فرط نشاط مجاورات الدرق الثانوي. يؤدي الحك إلى حدوث تسحجات وتحزز. وتحدث الحكة بنسبة أعلى في مرضى التحال (٦٠-٩٠٪) وقد تكون مستمرة، وقد تحدث في أثناء إجرائه أو بعده بقليل وقد تشتد بعد جلسة التحال مباشرة.

العلاج: يعالج هذا النمط من الحكة بالمطريات ومضادات الهيستامين والستيروئيدات الموضعية، وقد يفيد الإريثروبويتين أو UVA أو استئصال مجاورات الدرق تحت التام. ذكر أيضاً الليدوكائين الوريدي والهبارين والكولسترامين والتاكروليموس الموضعي، وزرع الكلية.

٣- الأدواء الثاقبة المكتسبة: تتظاهر بحطاطات مسررة متقرنة مغطاة بجلبة في مركزها، تتوضع على الجذع والأوجه الانبساطية للأطراف. تحدث هذه الأدواء في القصور الكلوي المزمن وفي السكري وهي أكثر شيوعاً في السود، كما تشاهد في ١٠٪ من مرضى التحال.

السبب مجهول ويعتقد أنه اعتلال أوعية دقيقة سكري المنشأ أو أنه الرض الخفيف الناجم عن الحك أو أنه خلل كولاجيني أو التهاب موضعي أو خلل في استقلاب فيتامين أ أو د.

يقوم **العلاج** على تخفيف الحك بإعطاء الستيروئيدات موضعياً أو ضمن الآفة أو باستعمال الرتينوئيدات موضعياً أو فموياً أو بتطبيق العلاج القري أو الأشعة فوق البنفسجية.

٤- الداء الفقاعي المرافق للتحال bullous disease of dialysis: يحدث الداء الفقاعي في ٨-١٨٪ من مرضى التحال إذ تظهر أفواج من فقاعات صغيرة على الأوجه الانبساطية للذراعين وعلى ظهر اليدين، وقد تشاهد دخنيات وندبات وفرط تصبغ تالٍ. علماً بأن هذا الداء هو برفيريا جلدية آجلة أو برفيريا كاذبة (يكون البرفيرين طبيعياً) وقد يرافقه التهاب كبد C. تقوم الوقاية على تجنب التعرض للضياء والعوامل المحرضة. أما العلاج فيكون بالإريثروبويتين والفصادة للبرفيريا الآجلة المرافقة.

٥- وتحدث كذلك في المصابين بالقصور الكلوي المزمن المهمل **فرفريات وكدمات** بآلية صفيحية. كما يشاهد الظفر المتناصف الذي يصبح فيه النصف القريب أبيض كامداً أما النصف البعيد فبلون أحمر بني (ظفر Lindsay).

٦- تحدث **تكلسات جلدية** نقائلية في القصور الكلوي المزمن بسب خلل استقلاب الكلس، إذ تترسب بلورات الكلس في الجلد مشكلة عقيدات (الكلاس الجلدي) على المفاصل ورؤوس الأصابع، وقد تخرج منها مادة طباشيرية. وهذه العقيدات غير خطرة وتزول بإصلاح كلس الدم، ويمكن استئصالها جراحياً.

٧- اعتلال الشرينات اليوريميائي المكلس calcific uremic arteriolopathy أو فرط الحساسية الجهازية للكلس،

(**الكالسيفيلاكسيس**) **calciphylaxis**: حالة نادرة خطرة في المصابين بالقصور الكلوي المزمن تشاهد في ١-٤٪ منهم، وتسبب نسبة وفيات عالية. يظهر فيها التزرق الشبكي ولويحات فرفرية مؤلمة متناظرة لا تلبث أن تتنخر بعد ذلك، وتتوضع على البطن والأليتين والفخذين خاصة في السيدات (الشكل ٢٠). **وآليتها** حدوث تكلس أوعية وما حولها وتشكل خثرات وبالتالي تنخرها. لا علاقة لهذه الحالة



الشكل (٢٠) فرط الحساسية الجهازية للكلس (الكالسيفيلاكسيس)

بالتحال، وقد يرافقها التليف الجهازي كلوي المنشأ. تؤهب لحدوث هذا الاعتلال عوامل متعددة هي: فرط مجاورات الدرق الثانوي وارتفاع كلس وفوسفور الدم وارتفاع الألمنيوم في المصل والسكري والبدانة وأمراض الكبد والعلاج بالكورتيزون والوارفرين وعوز البروتين C أو S.

العلاج: يقوم على تنضير الآفات الجراحي، وينصح المحول للأنجيوتنسين ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد، وحديثاً عزي إلى الـ gadolinium الوسيط المستعمل في التصوير بالرنين المغنطيسي التسببُ في إحداث هذا المرض في مرضى مصابين بقصور كلوي (٤,٢٪)؛ لذا ينصح بتفادي استعماله فيهم. لا يوجد علاج مجدٍ معروف، ويفيد كل من الستيروئيدات الموضعية والجهازية والسيكلوسبورين وكابتات المناعة وفصد البلازما خارج الجسم مع الأشعة فوق البنفسجيةA والتاليدوميد في الحالات الحديثة.

٩- الأعراض الجلدية في حاملي الكلى المزروعة: يشفي زرع الكلية معظم أعراض القصور الكلوي المزمن ولكن تناول كابتات المناعة يؤدي إلى زيادة حدوث أخماج جلدية فيروسية





الشكل (٢١) التليف المجموعي كلوي المنشأ



الشكل (٢٢) التليف المجموعي كلوي المنشأ

وجرثومية وفطرية، كما يزداد ظهور الثآليل والتقرنات السفعية والسرطانة حرشفية الخلايا وساركوما كابوزي. ويجب أن يستعمل هؤلاء المرضى واقيات الشمس الخاصة توخياً للإقلال من حدوث هذه السرطانات.

تاسعاً- الأعراض الجلدية في الأمراض الدموية:

للأمراض الدموية تظاهرات في الجلد وملحقاته والمخاطيات قد تكون مشخصة لها.

يظهر شحوب جلدي حين يحدث فقر الدم ويتدنى الخضاب إلى أقل من ٩غ/دل.

١- **فقر الدم بعوز الحديد:** تحدث حكة معممة وتقصف الأظفار، وقد تتقعر (أظفار ملعقية) ويحدث التهاب الصوارين والتهاب اللسان الضموري، كما يجف الجلد ويتقصف الشعر ويتساقط.

٢- **فقر الدم بالخلايا العرطلة:** يحدث التهاب لسان ضموري والتهاب شفة، وقد يرافق فقر الدم الخبيث أمراض جلدية أخرى كالبهق أو أمراض درقية أو داء أديسون حيث تشاهد تصبغات جلدية.

٣- وتحدث قرحات الساق في **فقر الدم المنجلي** كما يتلون الجلد بالهيموسيدرين.

ومما يجدر ذكره حدوث فقر الدم التالي لأمراض جلدية مثل الأحمرية، أو التالي لمعالجة بعض هذه الأمراض بالدابسون الذي يؤدي إلى الانحلال.

٤- **احمرار الدم الحقيقي polycythemia vera أو كثرة الكريات الحمر الحقيقية:** له عدة تظاهرات جلدية منها احمرار الجلد واحمرار النهايات المؤلم وتنخر الأصابع والحكة وخاصة بعد ملامسة الماء، وتكون مفاجئة وشديدة، مستمرة ومترقية ولا تبدو فيها على الجلد أي تغيرات. ويجب تمييزها من الحكة العابرة التي تحدث بعد الاستحمام. وقد تستجيب هذه الحكة للعلاج بالأسبيرين أوالكولسترامين، ومضادات الهيستامين ٢ والبوفا والحديد الفموي.

٥- **تزداد الكريات البيض** في الأخماج والأحمرية والصداف البثري والدخنية البثرية والحمامى عديدة الأشكال والعلاج بالستيروئيدات، وقد ترتفع المعتدلات في داء سويت الذي قد يرافقه الورم اللمفي (لمفوما) أو ابيضاض الدم (لوكيميا).

٦- **أمراض الصفيحات:** يسبب نقص الصفيحات الفرفريات حين ينخفض تعدادها إلى أقل من ٢٠ ألفاً/ملم^{3}.

ويهيئ فرط الصفيحات لخثارات أو نزوف وفرفرية مع تنخر أو من دون ذلك وتزرق شبكي وزرقة نهايات وظاهرة رينو والأباخس الزرق واحمرار النهايات المؤلم، وقد تحدث مواتات.

عاشراً- التظاهرات الجلدية المواكبة للخباثة:

هناك بعض الحالات الجلدية تحدث بوصفها تظاهرات لأورام خبيثة داخلية، تسمى التظاهرات المواكبة للخباثةparaneoplastic، وهي تظهر مع نشوء الورم وتسير موازية له أو قد تسبقه في بعض الحالات، مع بقاء الأورام الخبيثة خفيةً لسنوات، ويسمح الإلمام بهذه المظاهر وكشفها بالكشف المبكر عن السرطان وينبه أحياناً إلى نكس الورم أو حدوث نقائل له.

١- **الشواك الأسود acanthosis nigricans:**

تطلق تسمية الشواك الأسود على مجموعة أربعة أنماط من الأمراض: يتصف النمط الأول منها بمواكبته الخباثات في حين تتصف الأنماط الثلاثة الأخرى بسلامتها وسيرها الحميد. وتشترك الأنماط السليمة بمعظم التظاهرات الجلدية التي غالباً ما تشير إلى مقاومة الإنسولين التي تعني عدم تناسب قيم سكر الدم الصيامي مع قيم الإنسولين الصيامي في المصل؛ مما يؤدي إلى ارتفاع إنسولين الدم. يحدث هذا المرض في كل الأعمار ويصيب الجنسين، ونسبة حدوثه أعلى في السود، ويتظاهر بشكل لويحات مخملية بنية إلى رمادية اللون توحي بمنظر الجلد المتّسخ إضافة

إلى فرط التصنع المترافق وتصبغ وتحلم (الشكل ٢٣-أ). تتوضع هذه اللويحات على مناطق العنق (ثنية خلف العنق وجانبيه) والإبط والأعضاء التناسلية والمغبن وإنسي الفخذين وثنية المرفق والمأبض والسرة وحول الشرج وقد تصيب المخاطيات. ويرافق المرض كذلك البدانة (٢٨٪) والداء السكري ومتلازمات غدية مثل متلازمة كوشنغ، وحالات ارتفاع الهرمون الذكري في النساء الذي يرافقه فرط إفراز دهني وشعرانية وحاصة ذكرية ومقاومة للإنسولين أو متلازمة المبيض متعدد الكيسات. وقد ينجم عن تناول بعض الأدوية (مثل حمض النيكوتيني ومانعات الحمل والتستوستيرون...).



الشكل (٢٣- أ) شواك أسود



الشكل (٢٣-ب) شواك أسود مواكب للخباثة

والشواك الأسود المواكب للخباثات أقل مشاهدة من الشكل السليم، وهو سريع الظهور واسع الانتشار ويكون المصابون به أكبر سناً، يصيب المخاطيات (الشفتين والصوارين) (الشكل ٢٣-ب) وقد ترافقه مؤشرات أخرى مثل علامة ليزر تريلا Leser-Trelat (تشير إلى ازدياد عدد التقرنات المثية وحجمها على نحو مفاجئ) والتحلم الفلوريدي وفرط التقرن الراحي أو الراحات المعوية tripe palms. آلية حدوثه غير محددة وقد تكون بسبب إفراز الخلايا الورمية بعض العوامل الخلطية.

والأورام التي ترافق الشواك الأسود غالباً ما تقع ضمن البطن (٧٠٪) وأكثرها من نوع السرطانة الغدية في المعدة (٥٠-٦٠٪) تليها الرحم والرئة والثدي والمبيض والكبد. وقد تسبق هذه الأورام الشواك الأسود أو ترافقه أو تتلوه ومعظمها شديدة الخبث أو غير قابلة للاستئصال حين كشفها. وذكر أن الشواك الأسود يزول باستئصال الورم أو علاجه ويعود للظهور حين حدوث النكس أو حدوث الانتقالات.

وحين تشخيص الشواك الأسود يجب البحث عن العوامل المؤهبة مثل: البدانة والقصة العائلية والأمراض الغدية مع مقاومة الإنسولين، كما يجب تحري الأورام حين يكون حديث الظهور بعد سن الأربعين أوحين يكون شديداً أو متوضعاً على المخاطيات.

٢- تقرن النهايات المواكب للخباثة acrokeratosis paraneoplastica:

أ- متلازمة بازكس Bazex syndrome: هو مرض نادر، يصيب الرجال أكثر من النساء، ويتصف بظهور اندفاعات حمامية بنفسجية وسفية صدافية الشكل متناظرة على الأطراف واليدين والقدمين والأنف والأذنين، وقد يمتد للوجه والمرفقين والركبتين، قد تكون حاكة، كما يحدث فرط تقرن راحي أخمصي. وتصبح الأظفار مفرطة التقرن إضافة إلى حدوث فرط تقرن تحت الظفر الذي يكون سطحه مفتتاً وقد يفقد الظفر بالكامل.

تترافق متلازمة بازكس مع سرطان خبيث هضمي أو تنفسي، غالباً ما يتوضع في الحنجرة أو البلعوم أو اللسان أو الرئة، ونادراً في الموثة (البروستات) والمثانة، وتسبق هذه المتلازمة ظهور السرطان في ٦٧٪ من الحالات، وتزول بعلاجه وتعود للظهور حين نكسه. يمكن علاجها بالرتينوئيدات الفموية.

ب- متلازمة الأورام العابية المتعددة multiple hamartoma syndrome (أو **متلازمة كاودن Cowden's syndrome**): مرض وراثي يورث وراثة جسدية سائدة، ينجم عن طفرة في المورثة PTEN1 على الصبغي العاشر. العرض الجلدي الأساسي فيه



الشكل (٢٤) متلازمة كاودن، حطاطات على المخاطيات.

هو أورام غمد الشعرة (تريكوليموما) المتعددة، وهي حطاطات بلون الجلد قد تتجمع كالحجارة المرصوفة حول الفم والأنف والأذنين والعينين ولا تصيب الجذع. وقد تصيب المخاطيات الفموية أيضاً (الشكل ٢٤)، كما تظهر حطاطات تشبه الثآليل المسطحة على نهايات الأطراف، إضافة إلى حطاطات مسررة على الراحتين والأخمصين. ومن الأعراض الجلدية الأخرى لهذه المتلازمة: ورم شحمي وورم وعائي وورم عصبي وبقع قهوة بحليب وتملن النهايات.

قد تظهر الأعراض في الطفولة أو منذ الولادة حتى العقد الثالث أو الرابع.

ولدى المرضى المصابين تأهب أعلى للإصابة بسرطانات الثدي (٣٠-٧٥٪ من النساء) والدرق، وسرطانة الخلية الكلوية والرحم، وقد تحدث أحياناً مرجلات هضمية متعددة قد تؤهب للسرطانات.

ج- متلازمة غاردنر Gardner's syndrome: مرض يورث وراثة جسدية سائدة يتوضع الخلل فيه على الصبغي الخامس وتحدث فيه مرجلات غدية معوية، يجب تشخيصه باكراً ما أمكن إذ يرافقه سرطان قولون قبل سن الأربعين لذلك يجب إجراء تنظير قولون لكشف الحالات باكراً. أما الأعراض الجلدية فيه فتتضمن كيسات بشرانية متعددة - تظهر في الطفولة على الوجه والعنق - وأوراماً ليفية وورم أم الشعرة، وتحدث أورام عظمية وتشوهات سنية وتصبغات عينية وقد تحدث أورام أخرى مثل سرطان العفج أو أورام صماوية وسرطان الدرق وورم الأرومات الكبدية.

د- متلازمة هاول إيفانز Howel-Evans syndrome مرض وراثي بنمط جسدي سائد، يحدث فيه التقرن الراحي الأخمصي الذي يظهر في البالغين وسرطان المريء قبل عمر ٦٥ سنة.

هـ- الحمامى الهاجرة المتنخرة necrolytic migratory erythema: مرض جلدي التهابي يدخل ضمن متلازمة الغلوكاغونوما لسرطانة خلايا ألفا المعثكلية المفرزة للغلوكاكون، ويرافق هذا المرض أيضاً نقص التوتياء (الزنك) أو الحموض الدسمة الأساسية أو الحموض الأمينية.

يتظاهر **سريرياً** ببقع وحطاطات حمامية حلقية أو مقوسة قد تكون متوسفة أو عليها فقاعات لا تلبث أن تتسحج وتتنخر تاركة فرط اصطباغ (الشكل ٢٥)، وهي مؤلمة وحاكة، تتوضع على المغبنين والطرفين السفليين والجذع والوجه. لكنها أوضح ما تكون على ناحية حول الشرج أو حول الفم، وقد يحدث التهاب لسان وصوارين. علماً بأن الآفات الجلدية تزول عند استئصال الورم المعثكلي.

وقد تكون انتقالات السرطانة قد حدثت حين ظهور الحمامى وذلك في ٧٥٪ من المصابين بمتلازمة الغلوكاغونوما؛ لأن تشخيصها غالباً ما يأتي متأخراً في سياق السرطان.



الشكل ٢٥) الحمامى المنخرة الحالة (الغلوكاغونوما).

و- السماك المكتسب acquired ichthyosis: يظهر هذا الشكل المكتسب الذي لا علاقة له بالوراثة في كبار السن، في حين تظهر الأشكال الأخرى من السماكات ذات المنشأ الوراثي منذ الولادة أو بعد الولادة بقليل.

يتظاهر السماك المكتسب بشكل فرط تقرن مع تراكم الوسوف على الجلد مشبهاً جلد السمك. وقد يكون هذا الشكل المكتسب مؤشراً على الخباثة كما أنه يشبه شكل السماك الوراثي سريرياً ونسجياً إذ تتراكم وسوف معينية بنية اللون على الجذع والوجوه الباسطة للأطراف. وغالباً

ما يكون الورم المرافق للسماك المكتسب لمفوما هودجكين في ٧٠-٨٠٪ من الحالات، وقد ترافقه لمفوما لاهودجكينية والابيضاض وترافقه - في حالات أقل - أورام صلبة في كل من الثدي والرئة والعنق. يظهر هذا الشكل من السماك بعد الورم وقد يسبقه وهو عادة يواكبه تماماً.

يرافق السماك المكتسب بعض الأمراض الجهازية كنقص المناعة المكتسب (إيدز) والساركوئيد والجذام إضافة إلى السرطان. الآلية الإمراضية مجهولة والعلاج الأساسي هو علاج المرض الأولي وتقوم المعالجة العرضية على تطبيق مطريات الجلد وحالات التقرن.

٣- فرط التقرن الراحي أو الشواك الأسود الراحي أو الراحة المعوية الشكل:

يصبح الجلد في الراحتين مفرط التقرن وتبرز خطوط الراحتين وتشتد وضوحاً فتشبه بطانة معي البقر (الشكل ٢٦)، وهي تظاهرة مرافقة للأورام في أكثر من ٩٠٪ من الحالات لذا يجب دوماً البحث عن سرطان مرافق وغالباً ما يكون سرطان الرئة حين تكون الحالة مقتصرة على فرط التقرن، وسرطان المعدة حين يرافقها الشواك الأسود. وغالباً



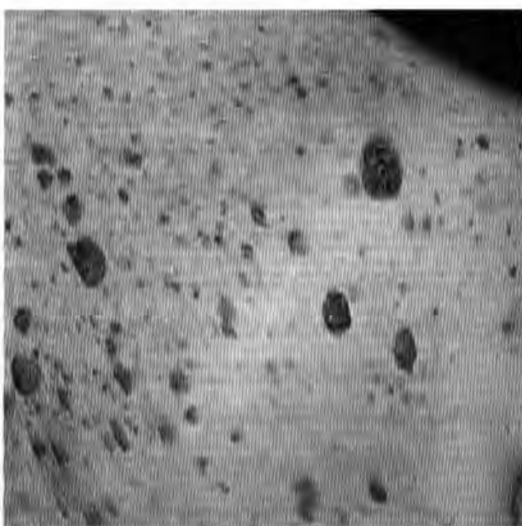
الشكل (٢٦) الراحة معوية الشكل

ما يكون المصابون متقدمين بالسن. ويمكن للآفة أن تسبق ظهور الورم في ٦٠٪ من الحالات أو قد ترافقه وترافق نكسه في ثلث الحالات، أي إنها موازية له في السير.

أ- علامة ليزر تريلا Leser-Trelat sign: هي علامة تشير إلى ازدياد التقرانات المثية في العدد والحجم على نحو مفاجئ (الشكل٢٧)، فالتقرانات المثية تشاهد بنسبة عالية خاصة على الجذع ولا تتطلب علاجاً إلا لغايات تجميلية، لكن هذه الظاهرة تستدعي البحث عن ورم مرافق هو غالباً سرطان غدي معدي معوي وقد يكون سرطاناً لمفاوياً أو سرطان ثدي أو رئة أو مبيض أو رحم. تلك السرطانات التي قد تكون حاكة وقد يرافقها الشواك الأسود وتظهر قبل الورم وأحياناً بعده.

ب- الحمامى الملتفة الزاحفة erythema gyratum repense: هي مثال نموذجي لمواكبة الخباثة، تبدو الحمامى الزاحفة بشكل حلقات متراكزة ملتفة متعددة متداخلة تبدو كمقاطع جذوع الشجر، تتسع وتترقى بسرعة على الجذع والأجزاء الدانية من الأطراف وتكون متوسفة وحاكة بشدة، وتصيب الذكور بمثلي الإناث. والعمر الوسطي للإصابة ٦٣ سنة، كما يرافقها سرطانات في ٨٢٪ من الحالات هي سرطان القصبات (٣٠٪) يليه سرطان البلعوم والرحم والثدي والعنق والبروستات والمجرى الهضمي، والورم النقوي العديد. تسبق هذه الحمامى الورم في ٨٠٪ من الحالات وتسير مواكبة له وتزول بعلاجه. وقد تحدث من دون وجود ورم.

ج- فرط الأشعار الزغبي المكتسب hypertrichosis lanuginosa aquisita: يظهر فيه شعر زغبي ناعم غير مصطبغ على الوجه وقد يظهر على الجسم والأطراف، وقد ترافقه أعراض أخرى مثل الشواك الأسود أو التهاب اللسان.



الشكل (٢٧) تقرانات مثية

يظهر فرط الأشعار الزغبي في مرحلة متأخرة من سير الورم وحين انتشاره وقد يسبقه، ويرافقه سرطان مؤكد هو سرطان الرئة يليه سرطان القولون في الذكور أما في الإناث فهو سرطان القولون يليه سرطان الرئة والثدي ويرافق أيضاً سرطانات الرحم والمرارة والمثانة والبنكرياس والكلية والابيضاض. ويغلب ظهوره في الإناث معظمهن بين ٤٠-٧٠ سنة، وقد تتراجع الشعرانية الزغبية في بعض الحالات مع علاج الورم.

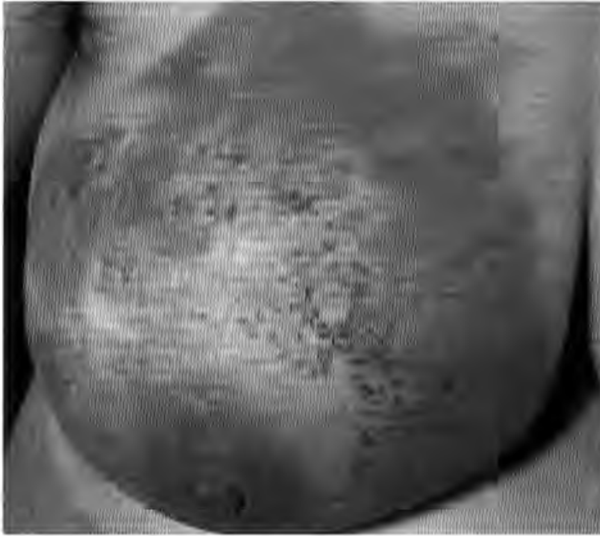
د- داء باجيت (في حلمة الثدي) Paget's disease: يحدث دليلاً على سرطان في الثدي الموافق، ويظهر على الحلمة بشكل آفة مزمنة وحيدة الجانب، واضحة الحدود، متوسفة يمكن أن تكون نازة أو متقرحة، وقد تكون حاكة. تمتد للهالة وتشبه الأكزيمة التماسية أو التأتبية لكنها لا تستجيب للعلاج ولذا يجب فحص الثدي وأخذ خزعة من الآفة لفحصها، والموجودات النسجية مشخصة كما تجب مراقبة الثدي الآخر.

يحدث داء باجيت خارج الثدي الذي هو سرطانة أقنية الغدد المفترزة وهو أكثر شيوعاً لدى النساء وقد يكون مؤشراً على خباثة داخلية، يشاهد في الجزء السفلي من جدار البطن والمنطقة المغبنية والعجان. يشبه هذا الشكل سريرياً داء باجيت في الثدي وقد يرافق السرطانات البولية التناسلية أيضاً. وربما لا يتفق سير السرطان مع سير الداء الجلدي، وفي حال عدم كشف السرطان في تشخيص داء باجيت خارج الثدي فإن ذلك يعني إنذاراً حسناً.

هناك **أمراض جلدية أخرى تثير الانتباه لاحتمال ترافقها وأورام خبيثة** في أعضاء أخرى يجب البحث عنها، أهمها: التهاب الجلد والعضلات والفقاع المواكب للخباثات والحاصة المخاطينية ومتلازمة سويت وتقيح الجلد المواتي والتهاب الأوردة السطحية المتنقل والوذمة المخاطية الصلبة والأحمرية والغلوبلينات القرية والداء النشواني.

الانتقالات الورمية للجلد:

تنتقل الخلايا الورمية للجلد بالامتداد المباشر أو بالغزو المباشر من النسج تحت الجلد أو عبر الطريق اللمفاوي أو الدموي أو بانزراعها الجراحي. تنتقل ١-٤,٥٪ من الأورام إلى الجلد، وأهمها سرطان الثدي والمعدة والرئة والرحم والكلية والمبيض والقولون والمثانة والبروستات. وقد تكون النقائل الجلدية عرضاً كاشفاً للورم كما أنها تدل غالباً على سوء الإنذار. أما المواقع المألوفة لتوضع النقائل الجلدية فهي الفروة وتأتيها من سرطان الثدي والرئة وجهاز الهضم، وجدار



الشكل (٢٨) سرطان انتقالي من الثدي

الصدر من الثدي، وجدار البطن حول السرة من سرطان المعدة والجهاز الهضمي، وفي أسفل البطن من الطرق البولية وتتظاهر بعقيدات مرتشحة قاسية قد تكون متقرحة أو نازة وقد تتخذ أشكالاً غير مألوفة (الشكل ٢٨). وتتوزع نقائل سرطان البروستات توزعاً شبيهاً بداء المنطقة على الخاصرة ويتظاهر بشكل حطاطات حمامية وتوسع وعائي. وقد يظهر انتقال سرطان الكلية بشكل بثعة (ورم لثوي epulis) في المخاطية الفموية.

- **النقائل الجلدية من سرطان الثدي**: تتظاهر بما يسمى الكارسينوما الحمروية التي تعد واسمة وتبدو بشكل منطقة التهابية محددة مرتفعة الحواف مع ارتفاع حرارة ومضض، وغالباً ما تبدأ في ندبة استئصال الثدي، تلتبس هذه الكارسينوما الحمروية بالحمرة ولا تستجيب للصادات.
- **الساركوم الوعائي اللمفاوي**: يظهر في مناطق الوذمة اللمفاوية المزمنة كتلك التي تتلو استئصال العقد في سرطان الثدي، يتظاهر بشكل عقيدات حمر بنفسجية قاسية تنتشر ببطء على الطرف.

وقد يحدث في الملانوم الخبيث فرط تصبغ معمم في الجلد والمخاطيات، يكون بنياً رمادياً وقد تكون نقائل الملانوم لاملانية وأحياناً بهقية.

والخلاصة:

إن التظاهرات الجلدية للخباثات الداخلية مهمة جداً ويجب أن يلم بها الطبيب ويدخلها في التشخيص التفريقي للحالات الجلدية المشتبهة خاصة منها المعندة على العلاج؛ لأن ذلك قد يسهم في كشف الورم وعلاجه المبكر.

أورام الجلد

حميد سليمان

أورام الجلد كثيرة ومختلفة المنشأ، إذ يمكن نشوء ورم متميز من كل خلية من خلايا الجلد البشروية أو الأدمية، والوحمات والأورام الوحمية تنشأ كذلك من خلايا الجلد وعناصره المختلفة. وهناك أورام ووحمات جلدية حميدة (سليمة)، وأورام جلدية ما قبل السرطانية أو مهيأة لنشوء السرطانات، وأورام جلدية خبيثة. وفيما يلي ذكر للشائع من هذه الأورام والوحمات.

أورام الجلد الحميدة:

أولاً- الأورام البشروية:

١- التقران المثّي keratosis seborrheic أو الثؤلول المثي:

آفة شائعة، وكثيراً ما تكون متعددة، تظهر غالباً نحو الخمسينيّات من العمر في الجنسين، وفي أماكن الجسم الغزيرة بالإفراز الدهني كالوجه والصدر والظهر، كما تظهر على جدار البطن وفي الثنيات الإبطية. تبدو الآفة بحطاطة مرتفعة قليلاً عن سطح الجلد بلون مصفر أو مسمر ومظهر مثي، ثم تبرز تدريجياً، ويأخذ لونها بالتبدل ليصبح رمادياً أو بنياً أو أسود، وتظهر عليها في مرحلة النضج تبارزات متقرنة سهلة الاقتلاع يكون السطح تحتها حليمياً ناعماً. تكون الآفة محددة بدقة ومن دون ارتشاح داخل الجلد (الشكل ١).

التشريح المرضي: حليمومات وتكاثرات ظهارية فوق سطح الجلد تحوي خلايا متقرنة من دون وجود أي ميل إلى الخبث. ترافقها تصبغات ميلانينية على المستوى القاعدي أو فوق القاعدي في بعض الأحيان.



الشكل (١) التقران المثي.

العلاج: التجريف والتخثير الكهربائي، والمعالجة بالبرودة بتطبيق غاز الآزوت السائل.

٢- الشوكوم القرني (الورم الشائكي المتقرن) keratoacanthoma:

يصنف مع السرطانات الكاذبة؛ لأنه مع سلامة سيره خبيث المظهر، وهو ورم سريع التشكل والسير، يظهر على الجلد المعرض للشمس، وينشأ من جريب الشعرة، يكون مفرداً أو متعدداً، وغالباً ما يتراجع تلقائياً.

يصيب السكان البيض على وجه الحصر ولاسيما الرجال فوق الستين عاماً، ويشير ظهوره المبكر إلى وجود عوامل وراثية.

المظاهر السريرية: يتظاهر الورم في البداية على شكل حطاطة مدورة قاسية على جلد طبيعي، لا تلبث أن تكبر بسرعة، وتصبح متقرنة في المركز، تتحول بعد بضعة أسابيع أو بعد شهرين على الأكثر إلى عقيدة ممتلئة بمادة قرنية رمادية مصفرة، ويأخذ مركز الورم الشائكي بالتقعر، فيشبه حين كبره فوهة البركان، ويكون لون جلد الورم وردياً شاحباً أو بنفسجياً، يبدأ الورم الشائكي بالتراجع بعد بضعة أشهر مخلفاً ندبة مثلمة غير منتظمة في أغلب الأحيان، ويتم الشفاء خلال ٤-٦ أشهر (الشكل ٢).

التشريح المرضي: يحتاج لتمييزه من السرطان إلى أخذ



الشكل (٢) الشوكوم القرني.

خزعة تمر عبر المنطقة المركزية بكاملها، وتصل حتى الجلد السليم. يشاهد في المرحلة الأولى ورم ظهاري في الجزء العلوي لواحد أو لأكثر من واحد من الجريبات مفرطة التنسج، والمركز مملوء بمادة قرنية سوية التقرن إضافة إلى وجود شواك شديد غني بالغليكوجين.

٣- الظهاروم الشعري (الورم الظهاري الشعري) trichoepithelioma:

هو ورم عابي **hamartoma** يميل للتمايز إلى بنية شبيهة بالشعر، وهو ذو علاقة وثيقة بالأورام العابية الأخرى - مثل الغدوم العرقي- التي قد توجد في المريض نفسه.

المظاهر السريرية: يتظاهر بحطاطات وعقيدات صغيرة قاسية غالباً ما تشكل تجمعات بلون لحمي أو أصفر مائل إلى البياض. تظهر الاندفاعات الورمية على الوجه (الشكل٣)، ولاسيما على زوايا العينين والطية الأنفية الشفوية ومنطقة ما حول الحجاج؛ وأحياناً أعلى الجذع والفروة. المرض عائلي يبدأ ظهوره في الطفولة، وتتطور الاندفاعات في سن البلوغ، ثم تهجع الآفات نسبياً في الكهولة، ولم تُشاهد لهذا الورم تحولات خبيثة.

التشريح المرضي: يظهر الشكل النمطي كيسات مؤلفة من طبقات كثيفة من خلايا متقرنة أو من جزر من خلايا ظهارية (كخلايا المطرق الشعري) أو خلايا غمد الجذر الخارجي.

التشخيص التفريقي: يفرق من الغدوم الزهمي والغدوم العرقي والورم الأسطواني.

العلاج: تستأصل الأورام المحدودة جراحياً، أما الآفات الواسعة فتعالج بالليزر الذي يؤدي إلى نتيجة جيدة؛ لكنها مؤقتة.

٤- الورم الغدي العَرَقي syringoma:

هو ورم شائع في القنوات العرقية الناتحة داخل البشرة، يحدث في النساء ولاسيما المسنات. وله شكلان شكل متوضع حول الحجاج وشكل منتثر. يتوضع الورم الغدي العرقي حول الحجاج على الأجفان السفلية (الشكل ٤)، يبدو بحطاطات متعددة بلون الجلد أو أفتح قليلاً بقطر ١-٢ مم، أما الورم الغدي العرقي المنتثر فيظهر بشكل مجموعات أماكنها المفضلة هي: الأجفان ومقدمة العنق والصدر، والمنطقة الشرسوفية، وقد تظهر أحياناً على القضيب والفرج، أو على الأصابع. تحدث الآفات حيثما توجد الغدد العرقية الناتحة، وتتجلى بحطاطات ملس قاسية بلون الجلد غير حاكة، وقد تتوضع الاندفاعات نادراً بشكل خطي.

التشريح المرضي: يشاهد في أعلى الأدمة العديد من الفراغات الكيسية المستديرة أو بشكل الفاصلة (شرغوف الضفدع). أما جدار الفراغات فيتركب من طبقة مضاعفة من الخلايا الظهارية.

المعالجة: غالباً غير ممكنة، تعالج بالجراحة الكهربائية حين تكون محدودة العدد، أو تعالج بالليزر.

ثانياً- أورام النسيج الضام:

١- الجُدرة keloid:

وهي طفوح ضخامية محددة وحميدة من تليف الجلد، تحدث بعد الرضوح أو على آفات جلدية أخرى، وتختلف الجدرات عن الندبات الضخامية بأنها تمتد بعيداً خارج حدود الآفة الأساسية. تصيب الأطفال والشباب خاصة، وهنالك عوامل وراثية وعرقية تؤثر في حدوثها. تُشاهد



الشكل (٣) الظهاروم الشعري.



الشكل (٤) الورم الغدّي العرقي.

الجدرة بعد الحروق وبعد إعطاء اللقاح الواقي من الجدري، وبعد آفات العد الشائع الضخامية وبعد السحجات الشديدة، وأندر من ذلك بعد الآفات الجلدية المخربة كالذأب الشائع والإفرنجي الثالثي.

سريرياً: تُشاهد بعد أسابيع أو شهور من حدوث الأذية جسوءات ورمية أو مسطحة وصلبة نموها أسرع من نمو الندبة الحقيقية. تكون حواف الآفة مرتفعة وشديدة الانحدار، وذات سطح أملس لامع، تغيب فيه التضاريس الجلدية والأشعار والغدد الزهمية، أما الجدرات الحديثة فتبدو بلون فاتح يتحول إلى زهري شاحب، وأخيراً تصبح بلون المرمر (الشكل ٥).

نسيجياً: حزم غير متجانسة مع عدد كبير من الأرومات الليفية في الجدرات حديثة التشكل، أما في الجدرات القديمة فيلاحظ طغيان ألياف الغراء؛ وغياب الألياف المرنة وبقية العناصر الأدمية.

المعالجة: لا ينصح بالاستئصال الجراحي بسبب النكس الذي يحدث بعده عادة بشكل أكبر من السابق. ومن الوسائل العلاجية الأخرى المستخدمة الكي البارد، وحقن الستيروئيدات داخل الآفة، والاستئصال الجراحي داخل الآفة، والرباط الضاغط. وحقن الجدرة بـ ٥ فلورويوراسيل.

٢- الليفوم الجلدي (الورم الليفي الجلدي) dermatofibroma:

يتوضع داخل الأدمة حصراً، وهو ورم جلدي شائع يظهر على شكل عقيدة بقطر ٥-٦مم بارزاً قليلاً عن سطح الجلد.



الشكل (٥) الجدرة

وأكثر ما يشاهد على الطرفين السفليين، ملمسه قاس، يصعب التقاطه بالملقط، ويهرب حين ضغطه بين الإصبعين، وهو غير مؤلم؛ لكنه قد يزعج المريض إذا وافق توضعه سطحاً عظمياً (الشكل ٦).

نسيجياً: يشاهد تكاثر صانعات الليف والناسجات داخل الأدمة ومن دون غلاف، مع وجود ارتكاس التهابي لمفاوي بسيط يحيط به على السطح مع فرط تصنع بشروي.

٣- المليساء المعنقة (الزنمات) skin tags:

تدعى أيضاً الطغوات الجلدية، والورم الليفي الرخو، والورم الليفي المعنق، وهي زوائد جلدية خيطية رخوة صغيرة معلقة بالجلد بسويقة دقيقة، وبلون الجلد وقد تكون مطوية عليه (الشكل ٧). تتوضع الطغوات في الثنيات ناحية العنق وتحت الإبط ولاسيما في البدينين. تفرق من الوحمة الرخوة



الشكل (٦) الليفوم الجلدي.



الشكل(٧) المليساء المعنقة (الزنمات).

ولاسيما المتوضعة تحت الإبطين والمغبنين؛ ومن الثآليل المثية المعنقة. وتعالج بالاستئصال بقطع ذنب الطغوات.

ثالثاً- أورام الأوعية الدموية وأورام النسيج الشحمي:

١- الحبيبوم المقيّح (الورم الحبيبي المقيِّح) granuloma pyogenicum:

هو عقيدة وعائية شعرية مكسيّة بلون أحمر تتشكل سريعاً، ولاسيما عقب الرضوح، وتتصف بسهولة نزفها. يرتكز هذا التشكل أولاً على أورام وعائية شعرية طفحية تتكاثر بسرعة، وتصاب بخمج ثانوي لتصبح ورماً حبيبياً.

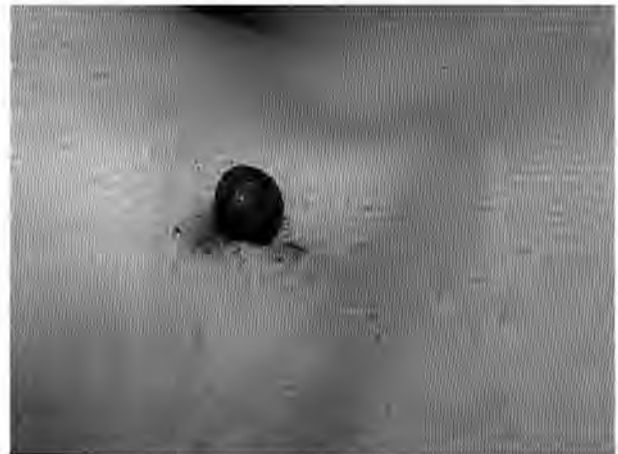
سريرياً: تبدو الإصابة بتشكل حليمومي أو كروي الشكل يصل حتى ١٠ملم بلون أحمر لامع أو مزرق. يتوضع هذا الورم فوق الجلد بقاعدة مسوقة، ويبدو سطحه لامعاً مرقطاً ورطباً أو متجلباً عليه مفرزات (الشكل ٨). والمواضع التي يرى فيها هي الشفتان، والوجه، والأصابع، وأغشية الفم المخاطية خاصة.

نسيجياً: يتألف الورم من سدى رخو يشاهد ضمنه شعيرات دموية متسعة، متعرجة حديثة التشكل. وتكون العقيدة الوعائية النامية للخارج مغطاة بطبقة رقيقة من الظهارة.

المعالجة: يعالج الورم بالتخثير الكهربائي، وشوهدت حالات من السواتل الوعائية الصغيرة عقب استئصاله.

٢- الشحموم "الورم الشحمي" lipoma والورام الشحمي lipomatosis:

الورم الشحمي هو تكاثر شبيه بالورم محدد جيداً، يصيب النسيج الشحمي تحت الجلد، ويكون مفرداً أو متعدداً، وأهم أماكن توضعه: الأكتاف والظهر والذراعان والجبهة، وتبدو هذه الأورام بالجس مرنة، صلبة مفصصة، محددة جيداً.



(الشكل ٨) الحبيبوم المقيّح.

يبدو في معظمها تموج؛ لأن متنها محاط بمحفظة. هذه الأورام لا عرضية سوى أنها مؤلمة بالجس أحياناً، وهي حميدة دوماً. أما الورام الشحمي فيتميز بظهور أعداد كبيرة جداً من هذه الأورام الشحمية.

نسيجياً: هناك فصيصات صغيرة من نسيج شحمي ناضج منقسم بحواجز وله محفظة على الأغلب.

المعالجة: استئصال الورم مع المحفظة، أو التفريغ الذي يليه استئصال للمحفظة.

رابعاً- الأورام العصبية:

١- العصبوم (الورم العصبي) neuroma:

ينشأ على حساب الألياف العصبية في الجلد، ويكون رضياً، وليس من النادر مشاهدة الأورام العصبية الصغيرة المؤلمة في جَدَعات stumps البتر (عصبونات البتر)، أما الأورام العصبية التلقائية الحقيقية فما زال منشؤها موضع جدل.

٢- الورام الليفي العصبي المعمم neurofibramatosis generalisata:

ويعرف أيضاً بداء **ريكلنهاوزن**. هو من الأدواء العصبية الجلدية المجموعية عديدة الأعراض، وللوراثة الطافرة تلقائياً شأن مهم في إحداثها.

سريرياً: يتظاهر المرض بتبدلات في الجهاز العصبي والعضلات والعظم والكبد. تتظاهر الآفات الجلدية فيه بشكل الأورام الليفية العصبية وبقع القهوة بحليب، والنمش الإبطي، والجلد البرونزي، والوحمة الفقرمية والوحمات المصطبغة المشعرة العملاقة وفرط الأشعار العجزي، وجلد الرأس المتلفف cutis verticis gyrata، وضخامة اللسان.

الورامات الليفية العصبية الجلدية (الشكل ٩)، هي أورام سطحية أدمية، أحجامها مختلفة تراوح بين رأس الدبوس حتى الكتل الضخمة المترهلة التي قد تزن عدة كيلو غرامات، والكثير من الأورام الطرية هذه قد تكون منغلفة وبادية كأنها تمر من حلقة، فإذا ما ضغطت بالإصبع غاصت لترتد حين يفلت عنها الضغط "عروة الزر". تشاهد إضافة إلى ذلك أورام أكثر قساوة مدورة أو بيضوية.

التشخيص: العلامات النموذجية هي الورامات الليفية العصبية الجلدية، والأورام الليفية العصبية تحت الجلد، وبقع القهوة بحليب؛ "التي إذا ما وجد أكثر من خمس بقع منها يجب التفكير بالورم الليفي العصبي"، والنمش الإبطي وغيرها من الظواهر.

المعالجة: لا يوجد علاج مقبول سوى استئصال الآفات الكبيرة الحجم أو التي تهدد الوظائف الحيوية.



الشكل (٩) الورام الليفي العصبي المعمم.

٣- العضلوم (الورم العضلي الأملس) leiomyoma:

هو تنشؤات حميدة تبدو على شكل عقيدات ذات لون لحمي في أي مكان من الجسم، ويُعدّ الألم الناجم عن الضغط بالجس الجانبي أو باللمس بالبرودة مميزاً للآفة، تنشأ هذه الأورام على حساب العضلات الملس الناصبة للأشعار، أو العضلات الملس الوعائية، أو تنشأ على حساب اللفافة المتوضعة تحت جلد الصفن - أو الشفر الكبير- أو في ناحية الحلمة.

المعالجة: يفضل الاستئصال الجراحي في الأشكال الموضعة.

خامساً- الكيسات:

١- الكيسة البشروية epidermal cyst:

تظهر بشكل عقيدات غير مؤلمة نصف كروية وبارزة ومرنة ومتوترة بلون الجلد. يراوح قطرها بين عدة مليمترات إلى بضعة سنتيمترات، تصيب أيّ ناحية من نواحي الجلد حيث توجد جريبات الغدد الزهمية والأشعار الانتهائية والزغبية. يكثر شيوعها على الوجه والجذع والأجزاء الدانية من الأطراف. تفضي الكيسات البشروية الكبيرة إلى تمطط الجلد الذي يعلوها بحيث تبدو أوعية النسيج الضام وكأنها توسعات أوعية شعرية (الشكل ١٠).



الشكل (١٠) الكيسة البشروية.

الإمراض: تبدأ الكيسات البشروية بفرط تقرن احتباسي في قمع الجريبات حيث تحتبس الخلايا القرنية، ولا تستطيع الوصول إلى الوسط الخارجي، ولما كانت الجريبات تنفتح على سطح الجلد بوساطة المسامات؛ فإنها كثيراً ما تكون مُستعمرة بالجراثيم، وإذا زاد حجم الكيسات مع الزمن؛ فقد تتمزق أو تلتهب مؤدية إلى تشكل الخراجات.

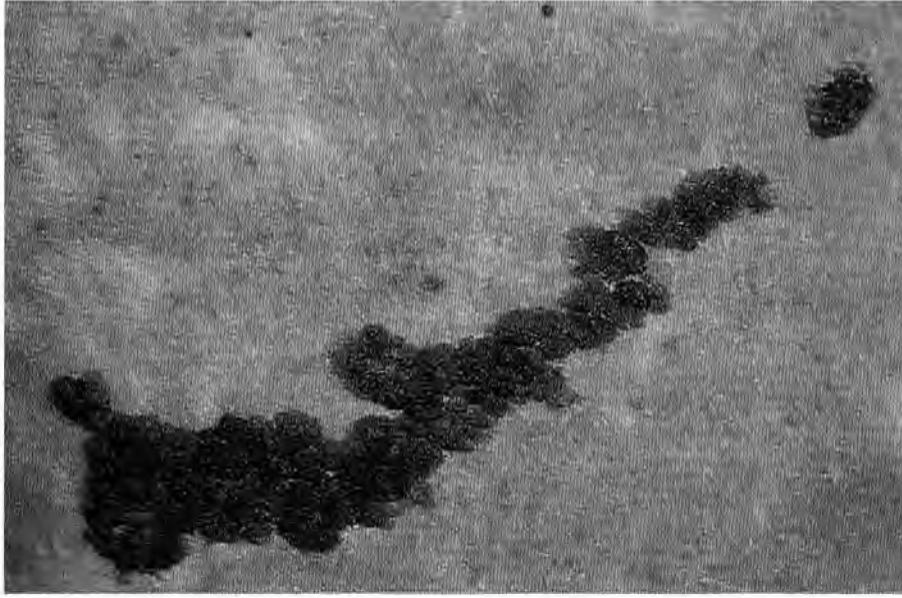
العلاج: استئصال الكيسة بالتسليخ الكليل، أو بشق الكيسة وتفريغ محتواها الجبني ثم سحب جدار الكيسة منعاً لحدوث النكس، ويتم تدبير الكيسات الملتهبة في البدء بمعالجتها بالصادات الحيوية ثم استئصالها بعد زوال الخمج.

٢- كيسات غمد الشعرة trichilemmal cysts:

هي كيسات كروية تظهر على فروة الرأس (الشكل ١١). تمتلئ بكتل كثيفة من الخلايا القرنية في غمد الشعرة



الشكل (١١) كيسات غمد الشعرة.



الشكل (١٢) الوحمة البشروية الثؤلولية

الخارجي: وهو الجزء الواقع بين بصلة الشعرة وفتحة عنيبة الغدة الزهمية الملحقة بالجريب الشعري.

تكون الكيسات مدورة متوترة يراوح قطرها بين ٥ و١٠ مم، كما يكون الجلد المغطي للكيسة الكبيرة ضامراً ضموراً خفيفاً، ويميل بعض المرضى إلى الإصابة بكيسات كثيرة العدد على الفروة بسبب عائلي.

العلاج: استئصال الكيسة مع كامل الجدار منعاً لحدوث النكس.

سادساً- الوحمات البشروية epidermal nevi:

هي أورام عابية جلدية ظهارية سليمة خالية من الخلايا الوحمية تأتي أهميتها من أنها تشوه يرافقه تشوهات أخرى جلدية وحشوية وأورام خبيثة، وهي ولادية أو تتطور في أثناء الطفولة، وتنمو على سطح الجلد. حدودها واضحة، وقد تكون مفردة أو على شكل مجموعات بشروية حليمومية طرية بلون الجلد، غالباً ما تشبه الوحمة وحمية الخلايا الحليمومية أو التقران المثي الحليمومي، وهي تمثل فرط تصنع المكونات الاعتيادية للبشرة. تذكر منها:

١- الوحمة البشروية الثؤلولية verrucous epidermal nevus:

وهي ولادية أو تتطور في سن الطفولة الأولى، وتبدو بشكل نتوءات حطاطية ثؤلولية خشنة الملمس بلون بني متسخ (الشكل ١٢)، مرتفعة عن سطح الجلد، وقد تنتظم بشكل خطي وحيد الجانب؛ وتسمى حينئذ الوحمة الثؤلولية الخطّية وحيدة الجانب. أما على الفروة فيكون المظهر أملس.

وإذا ما أصابت هذه الوحمة الأغشية المخاطية يصبح لها مظهر يشبه الأورام القنبيطية المقممة.

التشريح المرضي: شواك حليمي مختلف الشدة يعلوه فرط تقرن مستقيم من دون ارتكاس التهابي.

٢- الوحمة الزهمية sebaceous naevus:

تصيب الوحمات الزهمية فروة الرأس على نحو انتقائي ومفضل، وتبدو على شكل لويحة مرتفعة قليلاً طرية ومرنة وذات سطح لماع ولون مصفر، سطحها ناعم حليمومي قليلاً عليه أخاديد (الشكل ١٣).



الشكل (١٣) الوحمة الزهمية.

التشريح المرضي: المظهر النموذجي فصيصات من الغدد الزهمية في الأدمة العلوية والمتوسطة وتزايد البنى الظهارية الأخرى، مثل الغدد المفترزة والجريبات الشعرية المجهضة أو البشرة الشواكية، وكثيراً ما تشاهد الأورام الكيسية المفترزة والناتجة ضمن الوحمة.

الإنذار: تتطور بنسبة ٣٠٪ من الحالات لسرطانة قاعدية الخلايا، كما قد تترافق الوحمة الزهمية وتشوهات عصبية وهيكلية.

المعالجة: استئصال الوحمة في سني اليفع الباكرة بسبب احتمال حدوث الأورام.

سابعاً- الوحمات الوعائية vascular nevi:

هي فرط تصنع الأوعية الدموية المتوضعة في الأدمة والنسيج تحت الجلد. وهي خلقية، وليست وراثية. تظهر وحدها أو مترافقة وتشوهات أخرى. تصنف سريرياً إلى:

١- الوحمة الشعلية nevus flammeus أو الورم الوعائي الدموي المسطح:

تبدو بشكل لويحات واضحة الحدود بلون أحمر نبيذي أو بنفسجي، ولادية أو تتطور باكرًا بعد الولادة، تزول بالضغط (الشكل ١٤)، يراوح قياسها بين عدة مليمترات إلى مساحات كبيرة تغطي أجزاء من الجسم. تكبر هذه الوحمات عادة مع ازدياد حجم الطفل المصاب، ولكنها لا تنمو نمواً تلقائياً، ولا تميل إلى التراجع أبداً. ويوجد منها أشكال خاصة مثل:

أ- الوحمة الشعلية المتناظرة symmetrical: قد تظهر هذه الوحمة أحياناً على نحو عائلي، وهي تتوضع في خطوط الانغلاق المضغية مثل منتصف الجبهة وفوهتي الأنف، والعجز. يكون لونها أحمر داكناً، إنذارها حسن، إذ يتراجع ٧٠-٨٠٪ منها تلقائياً خلال الأشهر أو السنوات الأولى من العمر.



الشكل (١٤) الوحمة الشعلية.

ب- وحمة أونا - بوليتزر Unna - Politzer في مؤخرة العنق: لا تبدي هذه الوحمة أي ميل إلى التراجع، لكنها لا تسبب أي انزعاج؛ لأنها تتوضع عادة مخبأة فوق مستوى خط الشعر.

ج- الوحمة متوسعة الشعريات telangiectasia nevus: قد تعدّ نوعاً من الوحمة الشعلية، ولكن عوضاً عن الاحمرار المنتشر تبدو شبكة كثيفة من الشعريات المتسعة الرقيقة والكبيرة، وكثيراً ما تتوضع على الوجه، وهي لا تبدي أي نموّ فعلي. يبدي التشريح المرضي توسع الأوعية الشعرية في أسفل الأدمة، ولا يوجد أي مسوّغ لاستخدام مصطلح "الورم الوعائي الدموي الشعيري البسيط" لوصف هذه الحالة؛ لأنه لا يوجد أي ورم وعائي حقيقي.

المعالجة: يجب أن تترك الوحمات الوعائية المتناظرة لسنوات وذلك لاحتمال حدوث التراجع التلقائي، وهو شائع، وللمعالجة بالليزر نتائج جيدة، ويجب ألا تجرى قبل سن البلوغ للتندب الذي قد تحدثه.

د- متلازمة ستورج - ويبر Sturge- Weber syndrome: هي وحمة شعلية على الوجه وحيدة الجانب، في منطقة توزع الفرعين الأول والثاني من العصب مثلث التوائم، يرافقها في نحو ٢٠٪ من الحالات ورام وعائي في العين في الجهة نفسها وزَرَق قد ينتهي بالعمى، أو تصحب بتشوهات وعائية داخل القحف. تؤدي إلى مظاهر دماغية من نوب صرعية وتبدلات نفسية وتخلف عقلي وتكلسات سحائية.

٢- الورم الوعائي الدموي الكهفي cavernous hemangioma:

يظهر بعد الولادة بأيام، ويزداد حجمه سريعاً خلال الأشهر الأولى، يختلف حجم الورم، فقد يكون بقدر ١سم أو قد يكون كبيراً يشغل نصف الوجه (الشكل ١٥). يتوضع هذا الورم في أي جزء من الجسم، وغالباً ما يتوضع في منطقة الرأس، وقد يتوضع على الأغشية المخاطية، وقد يسبب ضخامة اللسان أو ضخامة الشفاه إذا توضع بها. يكون مفرداً أو متعدداً، ويصنف بحسب موقعه من الجلد إلى جلدي، جلدي - تحت جلدي، وتحت جلدي صرف.

التشريح المرضي: أفضية وعائية واسعة مملوءة بالدم ومستورة بخلايا بطانية تحتوي جدرها عضلات ملساً، ويشغل الورم الأدمة والنسيج تحت الجلد.

السير والإنذار: يتراجع الورم تلقائياً في ٧٠٪ من المرضى ويبدأ التراجع من السنة الأولى حتى السنة السابعة.

المضاعفات: قد يتضاعف بالنزف والخمج ولاسيما حين



الشكل (١٥) الورم الوعائي الدموي الكهفي.

يكون على الألية أو على أي منطقة معرضة للتخريش.

التوضعات الخطرة: كالبلعوم والشفة واللسان والحجاج والأجفان إذ يهدد بتأثيره في وظيفة هذه الأعضاء.

المعالجة: القاعدة هي الامتناع عن العلاج في الحالات العادية والتريث، ويلجأ إلى المعالجة في حالة النمو السريع أو التوضعات الخطرة والمضاعفات. وتكون المعالجة جراحية أو بالكي البارد أو بالأشعة، وقد تؤدي المعالجة بالبردنيزولون ٣ ملغ/كغ/يوم بالطريق العام إلى تراجع هذه الأورام.

ثامناً- وحمات الخلايا الصباغية:

١- بقع القهوة بحليب café-au-lait spots:

هي بقع جلدية مدورة أو بيضوية بلون القهوة بحليب، يراوح سطحها بين سطح الأظفار وراحة اليد (الشكل ١٦)، تنجم عن الميلانين المتوضع عميقاً في البشرة، وهي غير شائعة وغير ضارة. ويشير وجود أكثر من خمس بقع كبيرة منها في مريض واحد إلى الإصابة بالورام الليفي العصبي لريكلنهاوزن.

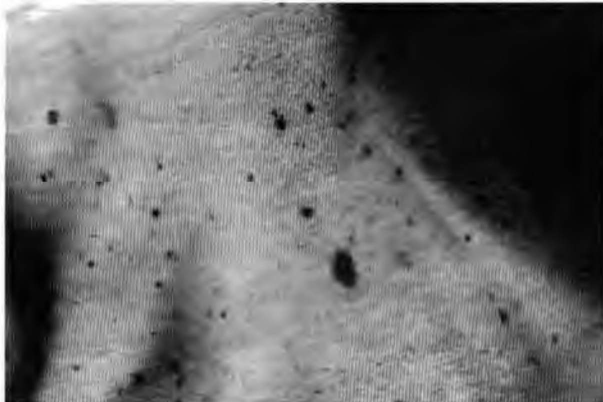
٢- الشامات lentigo:

تبدو سريرياً ببقع مفرطة التصبغ ذات حجم صغير (١-٣ملم)، وتتميز بلونها القاتم (بني أو أسود)، وتنجم عن ازدياد عدد الخلايا الميلانية ووجود حبيبات عرطلة من الميلانين. قد ترى الشامات بشكل بقع معزولة على المناطق المعرضة للشمس أو آفات متعددة على أي سطح جلدي، ومن ضمنه الراحتان والأخمصان، وتصيب الأغشية المخاطية أحياناً.



الشكل (١٦) بقع القهوة بحليب.

للشامات عدة أنماط، منها الشامة البسيطة: وهي بقع مصطبغة بشدة صغيرة معزولة تتوضع في أي مكان من الجسم لا علاقة لها بالتعرض للشمس (الشكل ١٧)، ومنها نمط موضع أو قطاعي يتناول قطاعاً جلدياً وحيد الجانب. وهناك شكل من الشامات ينجم عن المعالجة (بالبوفا)، ويصيب ٢٪ من المرضى المعالجين مدة ٣ سنوات أو أكثر. كما تدخل الشامات أحياناً في نطاق بعض المتلازمات المعقدة مع



الشكل (١٧) الشامات.

أعراض حشوية؛ مما يسمح بتشخيص تلك المتلازمات، مثل **متلازمة ليوبارد** (الشامات المتعددة) التي تترافق وشذوذات قلبية وتباعد العينين وقصور الغدد التناسلية وصمم استقبالي وتأخر النمو وتضيق الشريان الرئوي.

٣- وحمة بيكر Becker s nevus:

تظهر غالباً في العقد الثاني من العمر ولاسيما في الذكور أكثر من الإناث بنسبة 5:1، وتصيب كل الأعراق بالتساوي. تشاهد أول مرّة غالباً بعد تعرض شديد للشمس، وسجلت منها حالات عائلية. وأكثر الأماكن إصابة الكتف ومنطقة تحت الثدي والظهر، وقد تصيب البطن والذراعين والساقين. تكون الآفة النموذجية بمساحة ١٢٥سم[٢] وذات لون بني فاتح، أو بني، وحيدة الجانب، وقد تكون ثنائية الجانب ذات حواف واضحة، ومن النادر أن يخف اللون أو يزول مع الوقت. تبدو أولاً ببقعة بلون القهوة بحليب وبعد عدة سنوات تنمو أشعار طويلة غامقة في المنطقة المصطبغة. قد تترافق وحمة بيكر وشذوذات أخرى مثل نقص تنسج الثدي وحيد الجانب ونقص تنسج الزنار الكتفي وخلل الفقرات وضمور شحمي موضع وغيرها.

٤- وحمات الخلايا الميلانية الأدمية dermal melanocytes nevi:

تنجم أسواء التشكل هذه عن الخلايا الميلانية المتوضعة في النسيج الأدمي، ويفترض أن هذه الخلايا لم تحقق غايتها في أثناء الحياة الجنينية بالهجرة من القترعة العصبية إلى البشرة والجريبات الشعرية، بل بقيت في الأدمة، ونضجت هناك، **وأمثلة عليها:** البقعة المنغولية، ووحمة أوتا، ووحمة إيتو، وكثرة الخلايا الميلانية الأدمية المعمم، والوحمة الزرقاء.

أ- وحمة أوتا nevus of Ota (تدعى داء الخلايا الميلانية العيني الجلدي): تكون عادة ولادية، ولكنها قد تظهر في الطفولة الباكرة أو في البلوغ. تظهر على الجلد ببقع وحيدة الجانب، مسطحة، زرق أو سود أو(أردوازية) أو رمادية متمازجة. وقد تصيب الصلبة والملتحمة والجلد حول العين في المناطق المعصبة بالفرع الأول والثاني لمثلث التوائم (الشكل ١٨). لا تتحسن مع الوقت، وقد ينشأ الورم الميلاني الخبيث (الميلانوم) على هذه الوحمة في بعض الحالات.

ب- وحمة إيتو nevus of Ito تدعى كثرة الخلايا الميلانية الدالي الأخرمي: تتوضع الإصابة في منطقة توزع العصبين فوق الترقوة الوحشي والعضدي الجلدي الوحشي لتشمل الكتف وجانب العنق والمنطقة فوق الترقوة، وهي مشابهة لوحمة أوتا إلا أن الإصابة أكثر انتشاراً وأقل ترقطاً.



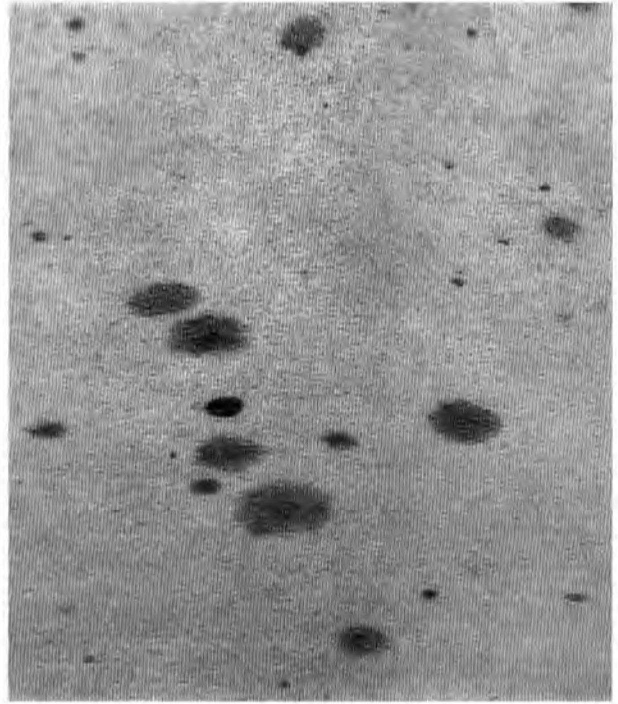
الشكل (١٨) وحمة أوتا (داء الخلايا الميلانية العيني الجلدي).

ج- متلازمة الوحمات مختلّة التنسج الوراثية hereditary dysplastic nevus syndrome أو متلازمة الشامة B-K (اشتق المصطلح B-K من اسمي مريضين شابين ظهرت فيهما سبعة أورام ميلانية خبيثة معاً).

تتظاهر الوحمات مختلة التنسج بعدد يراوح بين ١٠و١٠٠ وحمة في أفراد العائلات المصابة، تتوزع على كامل الجسم مع ميل إلى إصابة الجزء العلوي من الجذع (الشكل ١٩). لم تحدد المورثة المسؤولة بدقة، ويفترض أنها مورثة جسدية سائدة من أمثال المورثات 1p36"9p21 ومن الشائع تطور ورم ميلاني خبيث على واحدة أو أكثر من هذه الوحمات. لذا يجب مراقبة هؤلاء المرضى مراقبة دائمة مدى الحياة مع تجنب التعرض للشمس، واستئصال الآفات المشبوهة.

٥- وحمات الخلايا الوحمية nevocytic nevi:

الخلايا الوحمية هي خلايا ذات علاقة وثيقة بالخلايا الميلانية، وهي تشتق مثلها من القترعة العصبية. وهي قادرة على تصنيع الصباغ الميلانيني، مع أنها لا تعدّ من مكونات الجلد السوي: فإنها توجد في جلد جميع الناس تقريباً بأعداد صغيرة أو كبيرة على شكل تجمعات موضعية. وهي دائرية الشكل ليس لها تغصنات. تسبب تجمعات خلاياها في البشرة أو في الأدمة أو في كليهما آفات بقعية أو حطاطية أو حليمومية بلون الجلد، أو تكون ذات اصطباغ مختلف الشدة، هي وحمات الخلايا الوحمية. تتوضع هذه الوحمات في أي مكان من سطح الجلد والأغشية المخاطية القريبة منه.



الشكل (١٩) متلازمة الوحمات مختلّة التنسج الوراثية.

التشريح المرضي النسيجي: تصنف الوحمات وحمية الخلايا بحسب توضع الخلايا الوحمية ضمن طبقات الجلد إلى:

أ- وحمة الموصل junctional nevus: تتوضع الخلايا الوحمية فيها في الطبقة القاعدية أو في منطقة الموصل الأدمي البشروي على شكل أعشاش من الخلايا المدورة، أو المضلعة ذات النوى الكبيرة والتشكل الصباغي الواضح (الشكل ٢٠).

ب- النمط البشروي الأدمي dermoepidermal type: تدعى أيضاً **الوحمة المختلطة** compound nevus، تصادف الخلايا الوحمية فيه في طبقة الخلايا القاعدية، وفي ناحية



الشكل (٢٠) وحمة الموصل (الشكل السريري).



الشكل (٢١) الوحمة المختلطة (الشكل السريري).

الموصل الأدمي البشروي، وفي ناحية الأدمة (الشكل ٢١).

ج- النمط الأدمي dermal nevus: وهنا تتوضع الخلايا الوحمية جميعها ضمن الأدمة.

السير والإنذار: الوحمات وحمية الخلايا سليمة على نحو عام، ويندر حدوث الورم الميلاني الخبيث فيها قبل البلوغ، ويجب عدم تعريض الوحمات وحمية الخلايا المصطبغة للتخريش المزمن كالاحتكاك بالملابس وتطبيق المواد الكاوية والنتف الآلي. والمظاهر السريرية التي تدعو للاشتباه بالتبدلات الخبيثة فيها هي:

(١)- زيادة مساحة الوحمة أو ارتفاعها.

(٢)- زيادة كثافة الصباغ وخاصة إذا لم يكن متجانساً.

(٣)- علامات التراجع البؤري.

(٤)- تشكل هالة صباغية مرتفعة قليلاً حول وحمة مصطبغة وحمية الخلايا.

(٥)- وجود تفاعلات التهابية في الوحمات المصطبغة وحمية الخلايا.

(٦)- حدوث الحكة والنزف والتآكل في وحمة وحمية الخلايا.

وانذار الوحمة وحمية الخلايا جيد بوجه عام ويرى من جهة أخرى نشوء ما بين ٢٠-٣٠٪ من الأورام الميلانية الخبيثة على وحمات وحمية الخلايا، وقد دلت بعض الدراسات على أن هذه الحالات كانت في الحقيقة أوراماً ميلانية منذ البداية شُخِّصت خطأ على أنها وحمة وحمية الخلايا. وعلى كل فإنه من المستحيل أن يُتنبأ عن احتمال التحول المستقبلي باتجاه الورم الميلاني في كل وحمة، لذا يفضل استئصال الوحمات وحمية الخلايا مع حواف نسيجية سليمة حولها.

الآفات الجلدية قبل السرطانية:

هناك آفات جلدية محتملة التسرطن الإجبارية obligate precancerous وآفات جلدية محتملة التسرطن الاختيارية مثل قرحات الساق المزمنة والحزاز المسطح الضموري على المخاطيات وندبات الحروق وندبات الذأب الشائع... إلخ. وأهم الآفات المؤدية إلى التسرطن هي:

١- التقران السفعي (الشيخي) actinic keratosis:

آفة ما قبل سرطانية قد تكون وحيدة أو متعددة، خشنة الملمس حرشفية، ملتصقة بالجلد. تحدث عادة في البالغين على الجلد بعد التعرض للشمس مدة طويلة.

الوبائيات: يصيب الأعمار المتقدمة والمتوسطة، ولكنه قد يرى في أشخاص في عمر الثلاثين في بعض المناطق كأستراليا وجنوب غربي الولايات المتحدة، وهو أكثر شيوعاً في الذكور وذوي نمط الجلد ١و٢ وأقل مشاهدة في ذوي نمط الجلد ٤، ويندر عند ذوي النمط ٥ و٦، يؤدي التعرض المديد للأشعة فوق البنفسجية إلى التأذي على مستوى الدنا.

العلامات الجلدية: اندفاعات حمامية وسفية لصوقة بالجلد قد تكون حاكة على المواقع المعرضة للشمس (الشكل ٢٢).

التشريح المرضي: يرى فيه خطل تقرن وخلايا قرنية شاذة عسيرة التقرن ورشاحة التهابية.

التشخيص التفريقي: يجب تفريقه من الذئبة الحمامية الجلدية المزمنة والتقران الزهمي الحاكّ والثآليل المسطحة والسرطانة شائكة الخلايا وداء بوين Bowen والسرطانة قاعدية الخلايا النمط المنتشر السطحي.

السير والإنذار: السير مزمن، ويحدث التحول إلى سرطانة شائكة الخلايا بنسبة ١٪.

العلاج:

أ- المعالجة القرِّية.

ب- المعالجة باستخدام ٥ فلورويوراسيل مرتين يومياً مدة ٢-٤ أسابيع.

ج- إيميكويمود موضعياً مرتين أسبوعياً مدة ١٦ أسبوعاً.

د- ثلاثي كلور حمض الخل بتركيز (٥-١٠٪).

هـ- المعالجة بالليزر CO_2.

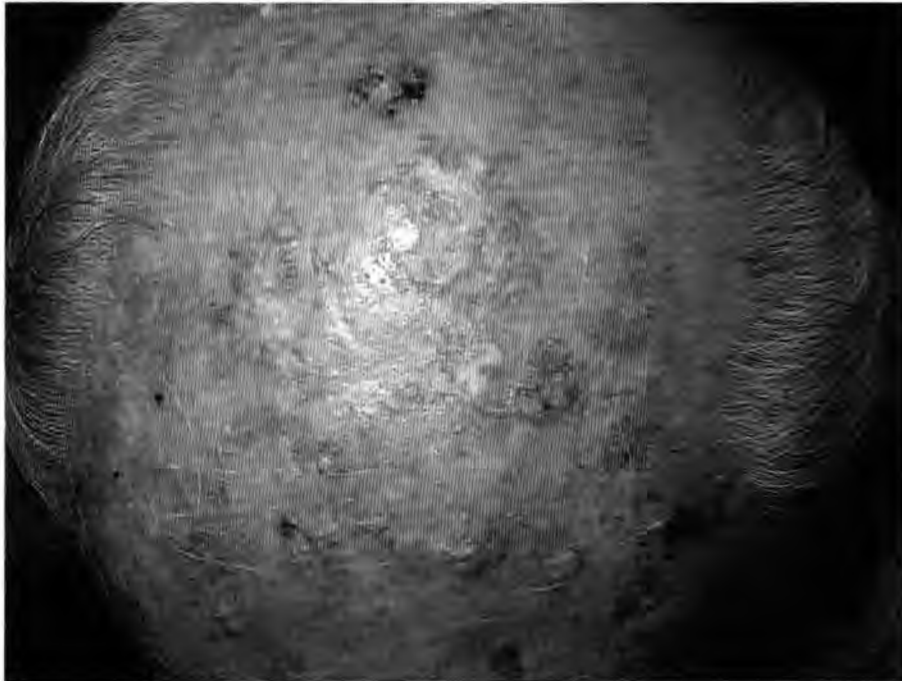
و- المعالجة الدينمية الضوئية.

ز- المعالجة الجهازية بالأستريتين والإيزوتريتينوئين.

الوقاية: باستخدام الواقيات الشمسية عالية الفعالية؛ ولاسيما في ذوي البشرة الفاتحة.

٢- التقرانات في جفاف الجلد المصطبغ:

جفاف الجلد المصطبغ xeroderma pigmentosum هو مرض جلدي وراثي ينجم عن عوز إحدى الخمائر التي تساهم في ترميم الدنا DNA. تظهر اندفاعات هذا المرض على المناطق المكشوفة (الوجه وظهر اليدين) بعد الأذية الشعاعية، وتتجلى بنقص تصبغ أو فرط تصبغ وتوسع الشعريات ومران سافع وتقرانات سافعة (الشكل ٢٣) تتحول إلى سرطانة



الشكل (٢٢) التقران السفعي (الشيخي).

يتسم بأخماج فيروس الحليموم البشري، [ر. الأمراض الجلدية الفيروسية المنشأ].

٥- داء باجيت في الثدي:

هو تنشؤ خبيث وحيد الجانب يصيب الحلمة أو اللعوة يشبه التهاب الجلد الأكزيمائي المزمن، وهو يعبر عن الانتشار الجلدي لسرطانة بشروية داخل الأقنية الثديية.

يحدث في النساء بعد سن الخمسين من العمر، وسجلت حالات نادرة في الرجال.

سريرياً: يبدأ داء باجيت بشكل مخاتل قد يكون لاعرضياً، أو قد توجد بعض الأعراض مثل حس الحرق والحكة والألم أو النز أو التقرح أو غؤور الحلمة. أما الآفات الجلدية فتتظاهر ببقعة حمراء أو لويحات متقشرة، تؤدي إزالة القشور إلى كشف سطح ناز ورطب. يراوح حجم الآفات بين ٠,٣-١٥سم (الشكل ٢٤). ولا يحدث تصلب وارتشاح في المراحل الباكرة، لكنهما يظهران في المراحل المتأخرة وقد تجس العقد في الثدي.

وقد يصيب داء باجيت مواقع أخرى غير الثدي كالإبطين وجوار الأعضاء التناسلية الخارجية. ويدعى عندها داء باجيت خارج الثدي.

التشخيص: يعتمد على الدراسة النسيجية وتصوير الثدي (ماموغرافي).

التشخيص التفريقي: تفرق الآفة من: التهاب الجلد الاكزيمائي الذي غالباً ما يكون ثنائي الجانب، والصداف والغدوم الحليمومي القنوي في الثدي (داء باجيت الكاذب) وفرط التقرن الاحتباسي في الحلمة والهالة والقوباء والسرطانة الحرشفية اللابدة والفقاع العائلي.

المعالجة: يفضل إجراء استئصال الثدي مع تجريف العقد اللمفية.



الشكل (٢٤) داء باجيت في الثدي.



الشكل (٢٣) تقرانات سافعة في جفاف الجلد المصطبغ.

حرشفية الخلايا وإلى أورام ميلانية في سن مبكرة، ولهذا فهي تؤدي إلى موت مبكر.

٣- التنسج الأحمر لكيرات erythroplasia of Queyrat:

مرض شبيه بداء بوين يصيب الحشفة والقلفة والشرج، وهو سرطانة حرشفية الخلايا لابدة (موضعة in situ). من الشائع تحوله إلى سرطانة غازية حرشفية الخلايا.

سريرياً: يتصف التنسج الأحمر لكيرات بظهور سطح أحمر عبق، ناعم، أملس، رطب، حمامي واضح الحدود، وإذا ما ارتفعت الآفة فوق مستوى الجلد دل ذلك على التسرطن.

وأكثر من يصاب الذكور غير المختونين (فوق عمر الأربعين).

يضم **التشخيص التفريقي:** التهاب الحشفة الناحي وداء المبيضات وصداف القضيب والتهاب الحشفة المثار وداء باجيت خارج الثدي.

تستطب الخزعة عادة لتأكيد التشخيص.

المعالجة:

أ- (٥) فلوروبوراسيل (٥٪) مرة يومياً تحت ضماد كتيم.

ب- (إيميكويمود ٥٪).

ج- الجراحة.

د- الليزر.

هـ- المعالجة الدينمية الضوئية.

و- المعالجة الشعاعية.

٤- تدن البشرة الثؤلولي epidermodysplasia verruciformis:

هو اضطراب موروث نادر يورث بصفة جسدية متنحية،

٦- الطلوان leukoplakia:

آفة ما قبل سرطانية تصيب المخاطيات، وهو مقدمة للسرطان، بيد أن هناك حالات من الطلوان ذات إنذار حميد نسبياً. [ر. أمراض اللسان والشفتين والأغشية المخاطية] (الشكل ٢٥ أ و ب).

٧- سرطانة الخلية الشائكة الموضعة (داء بوين):

مرض التهابي مزمن ذو شكل صدافي أحياناً، ويدل على وجود سرطانة داخل بشروية (لابدة) ذات قدرة على الغزو. غالباً ما ينجم داء بوين Bowen عن الأشعة فوق البنفسجية أو الأخماج بالفيروسات الحليمومية البشرية، وهو يظهر



الشكل (٢٥ أ)



الشكل (٢٥ ب)

الشكل (٢٥ أ و٢٥ ب) الطلوان على حافة اللسان وباطن الخد.

بشكل شائع في آفات خلل التنسّج الظهارية مثل التقرانات السفعية أو الآفات داخل الظهارية الشائكة الناجمة عن الفيروسات المذكورة.

الإمراضية:

- تسبب الأشعة فوق البنفسجية هذه الأذيات التي تبدأ على مستوى الدنا.
- الخمج بالفيروسات الحليمومية البشرية التي تسبب بعسر تصنع الظهارة.
- حمض الأرسينيك والقطران والتعرض الحراري المزمن.
- التهاب الجلد الشعاعي المزمن.
- قصة تناول محلول فوفلر Fowler أو الحبوب الآسيوية المركّبة من الزرنيخ (التي كانت تستعمل سابقاً).

سريرياً: يتظاهر داء بوين على شكل لويحة أو بقعة حطاطة وحيدة أو متعددة واضحة الحدود متوسفة أو مفرطة التقرن. الآفات الوحيدة أو المتعددة ذات لون زهري أو أحمر، سطحها متوسف قليلاً مع تآكلات صغيرة، وقد تكون مغطاة بجلب (الشكل ٢٦).

أما داء بوين الشرجي التناسلي الناجم عن الفيروسات الحليمومية البشرية: فيتظاهر بلون أسمر أو بني أو بني مسود. وترافق الإصابةُ بداء بوين الجلدي في بعضهم الإصابةَ بسرطانة داخلية.

التشخيص: يعتمد على الدراسة النسيجية.

التشخيص التفريقي: يجب تفريقها من الأكزيمة المدنرة والصداف والتقران الزهمي والتقران الضيائي والثؤلول الشائع والثؤلول المسطح والقموم المؤنف وسرطانة قاعدية الخلايا النمط السطحي والميلانوما عديمة الميلانين وداء باجيت.



الشكل (٢٦) داء بوين.

الإنذار: يتطور داء بوين إلى سرطانة حرشفية الخلايا غازية تؤدي إلى انتقالات إلى العقد اللمفية.

التدبير: المعالجة الكيميائية الموضعية: ٥- فلوروبوراسيل كريم أو الإيميكويمود والجراحة القرية فعالة جداً، والمعالجة الدينمية الحركية فعالة؛ لكنها مؤلمة، والاستئصال الجراحي.

٨- الورم الظهاري الليفي محتمل الخباثة لبنكوس premalignant fibroepithelioma Pinkus:

يتظاهر هذا الورم بآفة لاطئة، من لون الجلد، مرتفعة قليلاً تتوضع على القسم السفلي للجذع، والآفة سطحية تشبه الورم الليفي أو الورم الحليمي، وقد ترافقها السرطانات القاعدية السطحية.

المعالجة: الاستئصال الجراحي والدراسة النسيجية و٥- فلوروبوراسيل موضعياً وإيميكويمود موضعياً والمعالجة القرّية والتخثير الكهربائي والليزر CO_2.

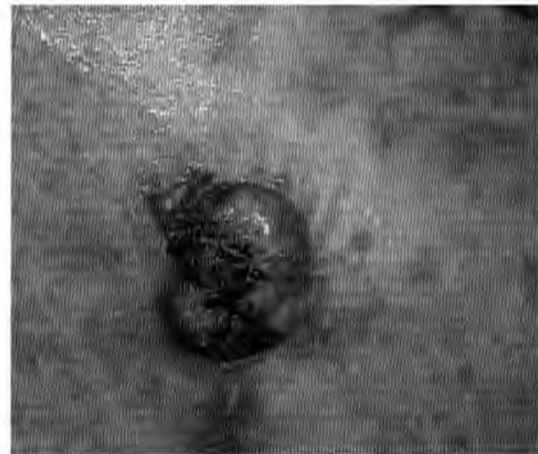
أورام الجلد الخبيثة:

قد تنشأ أورام الجلد الخبيثة على حساب ظهارة epithelial الجلد، أو تنطلق من خلايا ميلانية أو من خلايا وحمية، أو تكون انتقالات إلى الجلد من أعضاء أخرى (أورام ظهارية خبيثة انتقالية أو ثانوية).

١- السرطانة قاعدية الخلايا basal cell carcinoma:

ورم خبيث، نادر النقائل، يتألف من خلايا شبيهة بالخلايا الموجودة في الطبقة القاعدية للبشرة وملحقاتها.

الوبائيات: هو أكثر أورام الجلد الخبيثة شيوعاً، ويعدّ في بعض البلدان مثل الولايات المتحدة وأستراليا وسورية أكثر السرطانات شيوعاً على الإطلاق، وهو ينجم عن تعرض السكان من ذوي البشرة الفاتحة لكميات عالية من الأشعة الشمسية.



الشكل (٢٧) سرطانة قاعدية الخلايا ذات الشكل العُقيدي.

غالباً ما يتوضع الورم قاعدي الخلايا على الوجه، ويندر حدوثه على ظهر اليدين خلافاً لما هو في الورم شائك الخلايا، وهو يعف عن إصابة الأغشية المخاطية.

يصيب الرجال أكثر من النساء، وذوي البشرة البيضاء أكثر من السمراء. معظم هذه الأورام يظهر في سن متقدمة.

الأشكال السريرية:

أ- الشكل العقيدي: يشكل هذا النمط ٥٠-٨٠٪ من مجمل الإصابات. ويتكون من عقيدة أو عدة عقيدات، نصف كروية، شمعية، عليها توسعات وعائية (الشكل ٢٧).

غالباً ما تظهر العقيدات على الوجه بنسبة (٨٥-٩٠٪ من الحالات) كما تظهر على الرأس والعنق؛ ولاسيما على الأنف.

ب- السرطانة قاعدية الخلايا كيسية الشكل: هي عقيدات كيسية رمادية - مزرقة، لها شكل القبة تشبه سريرياً أورام الغدد العرقية الناتحة والمفترزة. وأكثر ما تتوضع على الأجفان أو الوجنتين.

جـ- السرطانة قاعدية الخلايا قشيعية الشكل morphea like- أو الندبية: يتظاهر هذا النمط على شكل لويحة بيضاء تصلبية، وتتوضع الإصابة على الرأس والعنق في ٩٥٪ من الحالات. أما المظاهر النسيجية المميزة للتشخيص فهي



الشكل (٢٨) سرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة.



الشكل (٢٩) سرطانة قاعدية الخلايا (نموذج القرحة القارضة).

حلقات أو أطواق من الخلايا القاعدية منتشرة بين ألياف النسيج الضام المجتمعة بغزارة والقليلة الخلايا.

هذا النمط قليل الشيوع، ويشكل ما نسبته ٢-٦٪ من مجموع الأشكال السريرية.

د- السرطانة قاعدية الخلايا المرتشحة: نمط ذو طبيعة غازية.

هـ- السرطانة قاعدية الخلايا السطحية: وتدعى أيضاً متعددة المراكز، تشكل ما نسبته ١٥٪ من أشكال الورم القاعدي الخلايا. تبدو غالباً على الجذع والأطراف السفلية.

و- السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة: يشبه النمط الأول لكنه يتميز بتصبغ أسود أو بني (الشكل ٢٨). ومن المهم تمييزه من الورم الميلانيني الخبيث، والوحمة وحمية الخلايا المصطبغة.

ز- القرحة القارضة rodent ulcer: وتعرف أيضاً باسم **قرحة Jacob**، لهذا النموذج حافة قاسية لها هامش محيطي خيطي الشكل، ترتفع الحافة فوق مستوى سطح الجلد في حين ينخفض قاع القرحة تحت مستوى هذا السطح (**الشكل ٢٩**).

تبدو القرحة لحمية المظهر، وليست كثيرة التوعية. يبدأ المرض على شكل تآكل أو تسحج. لا يلبث أن ينتشر إلى العمق محدثاً تخريباً شديداً قد يصل إلى عظام الوجه والجمجمة وأحياناً إلى السحايا.

٢- السرطانة حرشفية (وسفية) الخلايا squamous cell carcinoma (SCC):

ورم خبيث ينشأ على حساب الخلية المقرنة البشروية، وهو ثاني أكثر سرطانات الجلد شيوعاً.

الحدوث والوبائيات: تغيرت وبائيات المرض خلال الخمسين سنة الأخيرة، إذ نقصت أهمية التعرض المهني للعوامل الكيميائية المسرطنة، وازدادت أهمية الحالات الناجمة عن التعرض المديد لأشعة الشمس، فقد أصبح التعرض المزمن والطويل لأشعة الشمس - ولاسيما الجرعة التراكمية من الأشعة فوق البنفسجية - عامل خطورة رئيساً، وكذلك التدخين.

كما أن ظهور أمراض جديدة مثل عوز المناعة المكتسب والتقدم العلاجي المتمثل باستخدام مثبطات المناعة في مزدرعي الأعضاء والعلاج الضوئي المتمثل بالبوفا؛ كل هذا زاد من خطورة الإصابة عدا عوامل الخطورة الأخرى، ويُذكر منها: القرحات المزمنة والتهاب الغدد العرقية المقيح والتعرض المسبّق للأشعة المؤينة وانحلال البشرة الفقاعي المورث بالصفة المقهورة وندبات الذأب الحمامي القرصاوي والحزاز المسطح التآكلي وثدن البشرة الثؤلولي، وندبات الحروق.

التظاهرات السريرية: يظهر الورم في مواقع الأذيات الضيائية حيث يكون: المران الشمسي وفرط تقرن البشرة

وعدم انتظام الصباغ الجلدي الطبيعي وتوسع الشعيرات الدموية والتقران الأبيض والجفاف والجُلَب والتشققات على الشفة. كما يظهر هذا الورم على الأغشية المخاطية أيضاً.

الدلالة الأولى على الخباثة هي القساوة التي تتجاوز حدود الآفة. تكون الآفة في البدء سطحية خشنة الملمس، قاسية، تنشأ على قاعدة دائرية مرتفعة بلون أحمر باهت يلاحظ عليها توسع الشعيرات الدموية.

والأورام الأكثر تمايزاً تكون حليمومية تغطى بجلب متقرنة في المراحل الأولية - تشاهد بعد إزالتها قاعدة حليمومية واضحة الحدود وقاسية الملمس- ثم تكبر وتنتشر خلال أشهر كما تظهر عليها عقيدات لا تلبث أن تتقرح (الشكل ٣٠).

أما البنيات المتحركة بكثرة مثل الشفاه أو المناطق التناسلية، فالعرض الأولي فيها قد يكون شقاً أو تقرحاً صغيراً نازفاً ومعنداً على العلاج. يكون الورم في المراحل الباكرة متحركاً بحرية، لكنه يصبح فيما بعد مرتشحاً، ويتثبت على النسج التي تحته، بعد أن يبدأ بغزوها تدريجياً، وقد يأخذ الورم على سطح الجلد شكلاً مدوراً كالقبة مع مركز شبيه بنواة الثمرة، يتقرح في المراحل اللاحقة، وقد يصبح بشكل يشبه زهرة القنبيط مؤلفاً من بروزات خيطية متجمعة بكثافة، تمتلئ الفراغات فيما بينها بنضح قيحي كريه الرائحة، أما حواف القرحة فقد تكون دائرية، ولكنها غالباً غير منتظمة.

أكثر أماكن الجسم إصابة بهذا الورم هي الأكثر تعرضاً للشمس، فتشاهد على ظهر اليدين والساعدين وعلى القسم العلوي من الوجه وعلى صيوان الأذن والشفة السفلى (في المدخنين خاصة والمصابين بالتهاب الشفة السفعي). وقد يتوضع الورم على مواقع الآفات الالتهابية المزمنة.



الشكل (٣٠) سرطانة وسفية الخلايا متقرحة على الشفة السفلى.

التشريح المرضي النسيجي: تنشأ السرطانة وسفية الخلايا على أي بشرة. وبسبب سهولة الوصول إلى الجلد ومراقبته، يمكن متابعة التغيرات ما قبل السرطانية التي تسبق ظهور الورم. النقطة التي يبدأ فيها التحول إلى سرطانة هي حين تخترق الخلية المقرنة الشاذة الغشاء القاعدي، وتغزو الأدمة، والعلامة التشخيصية المجهرية الفارقة هنا هي الترتيب الهندسي؛ أكثر من الدراسة النمطية للخلايا ذاتها. وقد استخدمت درجة التمايز الخلوي لتصنيف الورم - إذ يترافق التمايز الأعظمي وقلة الميل للغزو- إلى إنذار أفضل. فالمستوى الأول تكون فيه معظم الخلايا متمايزة بصورة جيدة، في حين تكون معظم الخلايا غير متمايزة أو عسيرة التنسج في المستوى الرابع، ويكون من الصعب تمييز النمط غير المتمايز من غيره من الأورام الأخرى مثل الورم الميلانيني الخبيث أو اللمفوما أو الأورام الميزانشيمية، وفي هذه الحالة يكون للتلوين المناعي النسيجي بالبيروكسيداز للكيراتين أهمية كبرى في التشخيص التفريقي.

التشخيص والتشخيص التفريقي: لا تبدي السرطانة حرشفية الخلايا- ذات الشكل القاسي المتمايز التي تنمو على جلد متأذي ضيائياً- أي مشكلة في التشخيص، وتمييزها من الشوكوم القرني أمر سهل عادة إذا لوحظ سرعة النمو والمظهر المقبب ذو الشكل البركاني المميز للورم الشائكي المتقرن، أما حين يكون المريض مثبطاً مناعياً فإن وجود اندفاعات جلدية تشبه الأورام الشائكة المتقرنة لديه يجب أن تعامل على أنها سرطانة حرشفية الخلايا، ويستطب الاستئصال الجراحي البسيط في جميع اندفاعات هذه الأورام. قد يشخص الورم خطأً في مراحله المبكرة على أنه تقران سفعي مفرط التقرن، ذلك أنه من الصعب سريرياً تمييز المرضين أحدهما من الآخر؛ وتصبح الخزعة هنا ضرورية لوضع التشخيص.

النقائل: تراوح نسبة النقائل من مواقع الإصابات الجلدية بين ٥,٠-٢,٥٪، وينبغي الانتباه على نحو خاص للعقد اللمفية التي ينزح إليها لمف المنطقة المصابة، فتفحص حين التقييم الأولي للإصابة، ثم تفحص بانتظام في كل الزيارات التي تتلو معالجة الورم.

المعالجة: هدف العلاج إزالة الورم الأولي إزالة تامة من كل المناطق المتأذية من الجلد على نحو يمنع حدوث الانتقالات والنكس لاحقاً. ويعتمد اختيار المعالجة على طبيعة الورم التي تحدد مستوى المعالجة؛ فقد يكون التجريف مع الصعق

الكهربائي؛ أو الكي البارد مستطباً في الآفات الصغيرة الباكرة، وتبقى الجراحة الخيار المفضل في الآفات عالية نسبة الخطورة. ويستطب العلاج الشعاعي في الآفات الكبيرة الحجم جداً وسريعة النمو أو في المرضى الذين لا يتحملون خطورة العمل الجراحي. لجراحة موس Mhos (وتقوم على إزالة الورم جراحياً وبشكل تدريجي وإجراء الفحص النسجي على المقاطع مباشرة في أثناء العمل الجراحي والتوقف في حدود الخلايا السليمة) فائدة كبيرة في الآفات عالية الخطورة من وجهة الوقاية من النكس الموضعي ومنع الانتقالات الورمية، وتعتمد نتيجة هذه الجراحة على خبرة المعالج أكثر من اعتمادها على طريقة العلاج، علماً بإمكان الوصول إلى معدل شفاء لأكثر من ٥ سنوات في ٩٠٪ من الحالات بالأيدي الخبيرة مهما كانت طريقة العلاج المستخدمة.

الوقاية: ينصح المرضى الذين أصيبوا بسرطانة حرشفية الخلايا بسبب أذية ضيائية باجتناب التعرض للشمس، واستخدام دارئات ضوئية عالية. أما مزدرعو الأعضاء والمصابون بجفاف الجلد المصطبغ الذين يكون العمل الجراحي فيهم صعباً؛ فيفكر بعلاجهم الجهازي بالريتينوئيدات.

٣- الورم الميلاني الخبيث:

ينشأ الورم الميلاني (الميلانوم) melanoma من التحول الخبيث للخلايا الميلانية البشروية بمستوى الوصل البشروي الأدمي أو من الخلايا الميلانية الوحمية في بعض الآفات الطليعية للورم الميلاني.

أ- الوبائيات وعوامل الخطر:

الورم الميلاني أكثر أمراض الجلد والأغشية المخاطية تهديداً للحياة، وقد ازدادت نسبة وقوعه في العالم لتصل أعلى معدلاتها في كل البلدان المشمسة كأستراليا ونيوزيلاندا، وبلغت نسبة الوقوع في البيض ثلاثة أضعاف وقوعها في غيرهم في العشرين سنة الأخيرة. ويعد الميلانوم حالياً سادس أكثر السرطانات في الولايات المتحدة.

(١)- الوفيات وعوامل الخطر: يرتبط حدوث الميلانوم بعوامل خطورة متعددة تتضمن لون الجلد الفاتح والتعرض الشديد لأشعة الشمس في الطفولة والحروق الشمسية ووجود عدد كبير من الوحمات الشائعة وعسيرة التصنع ووجود قصة عائلية للميلانوم ووجود وحمة متبدلة أو آفة تطورت حديثاً على الجلد والتقدم بالسن. وأظهرت دراسات وبائية دولية أن أشعة الشمس هي السبب الرئيس لحدوث الميلانوم الجلدي في البيض.

هناك أربعة عوامل رئيسية على الأقل تدعم هذه العلاقة، وهي: اختلاف التوضع التشريحي للميلانوم بحسب الجنس والهجرة، والاختلاف بحسب البعد عن خط الاستواء والاختلافات العرقية.

إن نمط التعرض للشمس مهم؛ إذ تحدث الإصابة في المناطق المعرضة لأشعة الشمس على نحو متقطع، وتحدث الإصابة في الرجال على الجذع وأعلى الظهر خاصةً في حين تصاب الساقان في النساء. وإصابة الرأس والعنق أقل شيوعاً في كل أنماط الميلانوم باستثناء ميلانوم الشامة الخبيثة الذي يرتبط ظهوره بالتعرض طويل الأمد للشمس.

(٢)- يتناسب معدل وقوع الميلانوم في البيض عكساً مع البعد عن خط الاستواء؛ وبالتالي مع جرعة الأشعة فوق البنفسجية. ذلك أن التعرض للأشعة فوق البنفسجية في المعالجة الضوئية يؤدي إلى ارتفاع خطر حدوث الميلانوم.

يعدّ التعرض الشديد والمتقطع لأشعة الشمس وحدوث حروق شمسية في ذوي النمط الجلدي الفاتح عامل خطورة كبيراً في حدوث الميلانوم.

(٣)- تكون خطورة الإصابة بالميلانوم عالية في أنماط الجلد اللونية التالية: الجلد ناقص التصبغ والشعر الأشقر أو الأحمر والعيون الزرق أو الخضر، النمش والقابلية لحدوث حرق الشمس. ويرتبط نمط ارتكاس الجلد لأشعة الشمس إلى درجة كبيرة بخطر حدوث الميلانوم؛ إذ يزداد بوجود قابلية الجلد لظهور الحمامى أو لحرق الشمس الحاد أو عدم قابليته للتسفع بالتعرض طويل الأمد.

(٤)- أظهرت عدة دراسات وجود علاقة بين ارتفاع مستوى الحالة الاقتصادية والاجتماعية وخطر حدوث الميلانوم، وقد يكون سبب ذلك الاختلافات العرقية وقضاء أوقات استجمام طويلة في الأماكن المشمسة.

(٥)- تقدر نسبة وجود قصة عائلية في المصابين بالميلانوم بـ ١٠-١٥٪، فمن المهم لذلك استجواب المريض حول وجود هذه القصة، وإن إصابة أحد أقارب الدرجة الأولى يضاعف خطر الإصابة. كما يميل الميلانوم إلى الظهور باكراً في الميلانوم العائلي والإصابة الأولية المتعددة وإلى ظهور وحمات عسيرة التصنع بدرجة أكبر من الميلانوم غير العائلي.

(٦)- تترافق الوحمات وزيادة خطر الميلانوم؛ ذلك أن وجود أكثر من ١٠٠ وحمة نموذجية في بالغ أو أكثر من ٥٠ وحمة في الأطفال أو وجود وحمات لانموذجية يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالميلانوم. وتعدّ الوحمات الخلقية الكبيرة طلائع لحدوث الميلانوم، وتختلف درجة الخطورة باختلاف حجم

الآفة علماً أن ٧٠٪ من حالات الميلانوم تتطور فيها قبل سن الـ ١٠ سنوات، أما في الوحمات صغيرة الحجم إلى متوسطة الحجم؛ فيكون الخطر أقل، ويحدث عادة بعمر متأخر.

ب- مراحل التحول الخبيث:

للتحول الخبيث وتطور حدوث الورم في الخلايا الميلانية خمس مراحل اعتماداً على مميزات نسيجية مناعية ومورثية، وهي:

(١)- الوحمات ميلانية الخلايا الحميدة.

(٢)- الوحمات اللانموذجية.

(٣)- الميلانوم الأولي الخبيث طور النمو الأفقي.

(٤)- الميلانوم الأولي الخبيث طور النمو العمودي.

(٥)- الميلانوم النقيلي.

والخطوة الحاسمة في تطور الميلانوم هي الانتقال من الطور الأفقي إلى الطور العمودي.

ج- الأشكال السريرية للورم الميلاني الخبيث:

(١)- ورم الشامة الخبيثة lentigo maligna melanoma (LMM): يحدث هذا الميلانوم على نحو ملحوظ في النساء المسنات نحو العقدين السابع والثامن، ابتداء من شامة خبيثة موجودة فيهن منذ عدة سنوات أو حتى عدة عقود؛ أي إنها تحدث بعمر أكبر مما تحدث فيه الأنماط الأخرى للميلانوم. يترافق ورم الشامة الخبيثة ومعدل أعلى للنمو على مستوى الوصل؛ مما ينجم عنه معدل نكس عالٍ وفشل استئصال الآفة استئصالاً كاملاً. وتحدث هذه الآفة مع وجود الوحمات بنسبة ٣٪ فقط، ولكنها تحدث بأعلى نسبة مع وجود الميلانوم عسير التصنع.

يدل حدوث عقيدة مركزية مرتفعة ضمن الشامة الخبيثة على الانتقال إلى مرحلة النمو العمودي، وقد يحدث نزف أو زيادة في الصباغ، وكثيراً ما يكون النمو غير متناظر.

التشخيص التفريقي: يفرق من التقران السفعي المصطبغ، والنمط المسطح للتقرانات المثية.

(٢)- الشكل المنتشر السطحي superficial spreading melanoma (SSM): أكثر أنماط الميلانوم شيوعاً عند البيض؛ إذ يشكل نحو ٧٠٪ من كل أنماط الميلانوم، وغالباً ما يحدث في العقدين الرابع والخامس. يتوضع على نحو خاص على الأطراف السفلية في النساء وأعلى الظهر في الرجال. وقد يحدث في أي مكان من الجسم (الشكل ٣١).

تظهر الآفة الباكرة بشكل اندفاع بقعي بني غير متناظر حوافه غير منتظمة، وحجمه أكبر من ٦ملم، مع احتمال وجود تدرجات متباينة من الألوان (البني والأسود والرمادي

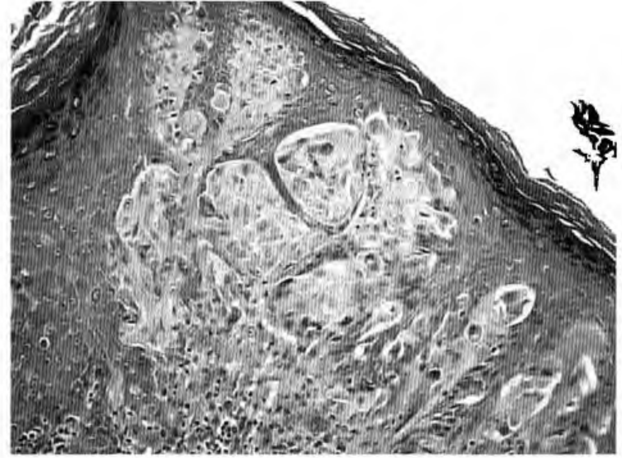


الشكل (٣١) ورم ميلاني سطحي على الوجه.

والأزرق والأحمر والأبيض)، قد يؤدي تراجع الآفة الجزئي إلى زوال الصباغ في المركز. وتترافق الآفات المتقدمة وعقيدات مرتفعة ونزف.

هذا النمط من الميلانوم هو الأكثر مرافقة للوحمة الموجودة سابقاً (في ٥٠٪ من الحالات)، ويغاير مظهر الميلانوم غير المنتظم بشدة المركّب الوحمي المتبقي الأكثر انتظاماً لوناً وحدوداً.

تترقى الآفة ببطء غالباً على مدى أشهر أو سنوات. ويترافق النمو الأفقي وانتشار الخلايا الميلانية للبشرة كما تصبح الآفة محسوسة باستمرار النمو؛ مما يدل أنها ترقت باتجاه مرحلة النمو العمودي. ويختلف نشوء هذا الميلانوم عن الشامة الخبيثة بأنه لا يتعلق بأذية الجلد الضيائية المزمنة المرتبطة بنشوء الشامة الخبيثة.



(الشكل ٣٢) الموجودات التشريحية المرضية للورم الميلاني الخبيث (وفيه نموذج باجيتاني).



الشكل (٣٣) ميلانوم عقيدي

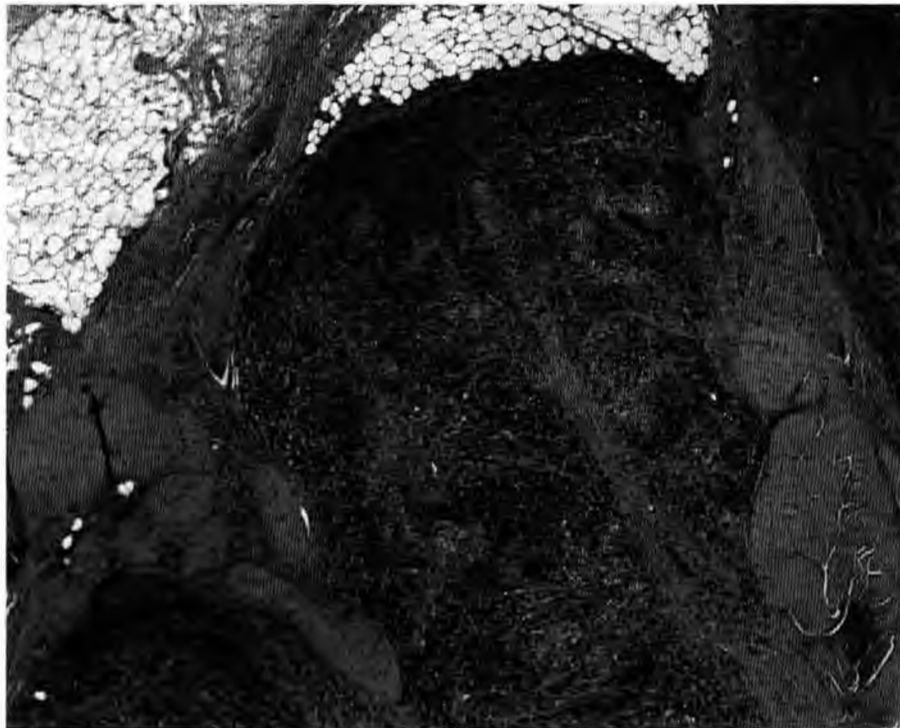
التشخيص التفريقي: يجب تفريقه من التقران المثي والتقران السفعي المصطبغ والسرطانة حرشفية الخلايا المصطبغة، وقد يلتبس هذا النمط من الميلانوم الباكر بالوحمة ميلانية الخلايا الحميدة اللانموذجية.

نسيجياً: يتميز بوجود تجمع خلايا ميلانية لا نموذجية وحيدة الشكل. نموذج (باجيتاني pagetoid) لانتشار الخلايا الميلانية ضمن البشرة إما مفردة وإما ضمن أعشاش (الشكل ٣٢). ووجود بؤر من الخلايا الميلانية الخبيثة الغازية للأدمة.

(٣)- الميلانوم العقيدي nodular malignant melanoma:

هو ثاني أكثر أنماط الميلانوم شيوعاً إذ يشكل نسبة ١٥-٣٠٪ من كل أنماط الميلانوم. وغالباً ما يشخص في العقدين الخامس والسادس بعمر وسطي ٥٣ سنة. ويصيب الذكور أكثر من الإناث بنسبة ٢ : ١.

يتوضع هذا النمط من الميلانوم غالباً على المناطق المعرضة للشمس والجذع أكثر من بقية الأماكن. ويتميز بالتطور السريع على مدى أسابيع إلى أشهر. كما يميل إلى نشوئه التلقائي أكثر من ظهوره على وحمة موجودة سابقاً (الشكل ٣٣).



الشكل (٣٤) الموجودات التشريحية المرضية في ميلانوم عقيدي.

سريرياً: لا يمر الورم بمرحلة نمو أفقية. ويبدو عادة آفة مرتفعة وحيدة الشكل مرجلية، قبية، وحتى معنقة، بلون بني داكن أو أسود، غالباً ما تتقرح أو تنزف لأقل رض، وهي في ٥٪ من الحالات لا ميلانية؛ أي إنها لا تحتوي على الصباغ. لذا فإن هذا النمط من الميلانوم اللاميلاني كثيراً ما يلتبس بالآفات الوعائية كالورم الحبيبي المقيح أو الورم الوعائي أو ورم المنسجات بسبب نموه السريع وفقدان صباغه، وقد يلتبس بالسرطانة قاعدية الخلايا في حين تلتبس الآفات المصطبغة بالوحمات الزرق أو السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة.

ويبدو بالتشريح المرضي (الشكل ٣٤) ميل قليل للنمو ضمن البشرة، في حين توجد بؤرة لخلايا ميلانية لا نموذجية غازية في الأدمة. وغالباً ما يفتقر إلى علامات ABCD المنبئة بالتشخيص والتي تعني: A= asymmetry (عدم التناظر)، B= border (الحدود)، C= color (اللون)، D= diameter (القطر).

الإنذار: سيئ بسبب نموه السريع ولعمقه حين استئصاله.

(٤)- ميلانوم شامات النهايات acral lentiginous melanoma (ALM): تختلف نسبة حدوث هذا الورم كثيراً بين المجموعات العرقية. إذ يؤلف ٢-٨٪ من الميلانوم في القفقاس، وهو النمط الأكثر شيوعاً في ذوي الجلد الداكن ٦٠-٧٢٪ في السود و٢٩-٤٦٪ في الآسيويين. ويدخل في هذه المجموعة ٥٠٪ من مجموع الميلانومات التي تصيب القدم.

يشخص هذا الميلانوم في كبار السن (العمر الوسطي للإصابة ٦٥ سنة) وبنسبة متساوية في الجنسين، وأكثر ما يتوضع في الأخمصين ثم في الراحتين وتحت الأظفار (٦٠٪) (الشكل ٣٥).

سريرياً: آفة مصطبغة بقعية كبيرة تحيط بورم مرتفع بلون بني مسود، يُبدي نموذجَ نمو وصلياً، حوافه غير محددة بدقة.

ويشيع فيه غزو النقائل للعقد اللمفية المجاورة؛ لأن تشخيصه يغلب أن يتأخر. وقد يلتبس بثؤلول أخمصي أو ورم دموي؛ مما يؤدي إلى التأخر في تشخيصه ليصل إلى مراحل متقدمة؛ وبالتالي لنتائج سيئة. لا يتعلق نشوء هذا الميلانوم بالتعرض للشمس.

تعدّ علامة هتشنسون (الشكل ٣٦) - وهي وجود اصطباغ في طية الظفر الخلفية - علامة إنذارية سيئة لهذا الورم.

د- نقائل الورم الميلاني الخبيث metastatic melanoma:

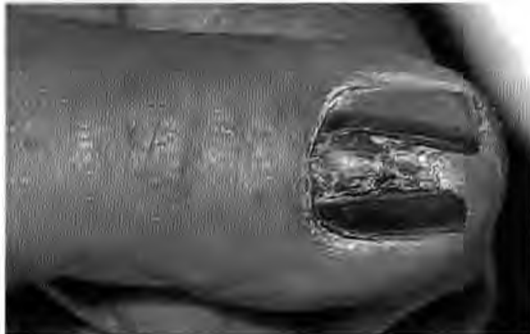
يحدث الانتقال في المرحلة الباكرة على نحو نموذجي عبر اللمف وقد يكون اعتلال العقد اللمفية الناحي العلامة الأولى، وينتقل لاحقاً عبر الجريان الدموي مؤدياً إلى انتشاره الواسع.

أما نقائل السواتل فتبدو كعقيدات مصطبغة حول مكان الاستئصال.

التوضع الرئيس للميلانوم النقيلي هو الجلد، لكن جميع الأعضاء عرضة للانتقالات. ونقائل الجملة العصبية المركزية أكثر الانتقالات تسبباً في الوفاة. ويحدث في الحالات الشديدة ميلان معمم مع وجود الميلانين في البالعات والخلايا الإندوتليالية والناسجات.



الشكل (٣٥) ميلانوم أخمص القدم.



الشكل (٣٦) ميلانوم طية الظفر (علامة هتشنسون).

وفي حالات نادرة يراجع المرضى أطباء الجلد فيشخص لديهم ميلانوم نقيلي لورم أولي لم يعرف مكانه، أو تلاحظ بعد فحص كامل الجسم بقعة ضمورية زائلة الصباغ ناجمة عن ورم ميلاني متراجع.

معدل البقيا لخمس سنوات في المصابين بهذا النمط من الورم هو ٤٠٪ من الحالات.

هـ- تشخيص الورم الميلانيني الخبيث سريرياً:

التشخيص المبكر هو أهم عوامل تحسين الإنذار، ويستند إلى:

(١)- قرائن كبيرة: أو المظاهر السريرية التي تدعو للاشتباه بالتبدلات الخبيثة للوحمة وحمية الخلايا، وهي: تبدل الأبعاد أو الاتساع، وتبدل الشكل، وتبدل اللون.

(٢)- قرائن صغيرة: وهي: القطر أكبر من ٥ مم، الخمج، النزف. أو باستخدام قاعدة A-B-C-D المتقدم ذكرها.

و- التشريح المرضي:

هو أهم دليل تشخيصي للورم الميلانيني الخبيث، ويجب أن يتضمن التقرير النسيجي ما يلي:

ثخانة الورم وتقييم العمق، والهوامش المحيطية، ووجود التقرح، ووجود السواتل: وهو دليل إنذاري مهم، ومعدل الانقسام والغزو الوعائي اللمفي والرشاحة اللمفاوية حول الورم.

ز- الدراسة النسيجية المناعية الكيميائية immunohistochemistry:

- البروتين S-100 protein.
- إيجابية [HMB-45].
- إيجابية melan-A/Mart-1.
- واسمات التكاثر proliferating cell nuclear antigen Ki67.

ح- الإنذار والتصنيف:

(١)- التصنيف الدقيق للميلانوم أساسي لتحديد المعالجة المثالية ولتقدير الإنذار (المآل).

عدلت اللجنة الأمريكية للسرطان تصنيف الميلانوم في عام ٢٠٠٢ عدة تعديلات تمثل أهم عوامل الخطر المؤثرة في الإنذار، وتشمل فروق هذا التصنيف عن التصانيف السابقة عام ١٩٩٧ما يلي:

- ثخانة الورم تعدّ المحدد الأول في التصنيف أكثر من مستوى الغزو.
- التقرح في الورم الأولي عامل كثير الأهمية ومؤشر لسوء الإنذار.
- تصنف السواتل والنقائل المجاورة معاً، وتعدّ تظاهرات للإصابة العقدية الورمية أكثر منها امتدادات من الورم الأولي.
- عدد النقائل العقدية أكثر أهمية وتأثيراً في الإنذار من حجم العقد المصابة، وتستخدم لتقييم المرضى في المرحلة الثالثة.
- تفصل النقائل الرئوية عن بقية النقائل الحشوية الأخرى؛ لأنها ذات معدل بقاء أعلى في المرضى المصابين بنقائل بعيدة.
- أضيف مستوى LDH المصل (ارتفاعه مؤشر لسوء الإنذار).

(٢)- مستوى الغزو أو مستويات كلارك:

- المستوى **الأول:** توجد الخلايا الورمية في البشرة فقط أعلى الغشاء القاعدي.
- المستوى **الثاني:** تغزو الغشاء القاعدي والأدمة الحليمية.
- المستوى **الثالث:** تملأ الأدمة الحليمية.
- المستوى **الرابع:** تغزو الأدمة الشبكية.
- المستوى **الخامس:** تغزو النسيج الشحمي تحت الجلد.

(٣)- معدل الانقسام الفتيلي: هناك علاقة مهمة بين معدل الانقسام الفتيلي وسوء الإنذار.

(٤)- الإصابة العقدية: عامل مهم جداً مؤثر في الإنذار.

ط- تدبير الورم الميلانيني الخبيث:

العلاج الوحيد الشافي للميلانوم هو الاستئصال الجراحي الكامل والباكر. ويمكن اللجوء حين لا تستطب الجراحة في بعض المرضى إلى معالجات غير جراحية مثل الايميكويمود الموضعي والإنترفيرون وحقن BCG موضعياً والعلاج الشعاعي وليزر CO_2.

ويستعمل دينتروكلوربنزين DNCB لعلاج نقائل الورم الميلانيني الخبيث.

ي- الوقاية:

(١)- تجنب التعرض الشديد للشمس واتخاذ تدابير الحماية من أشعتها منذ الطفولة وتجنب الحروق الشمسية؛ ولاسيما في ذوي البشرة البيضاء إما بالملبوسات التي تحمي الرأس والوجه والجسم واما باستعمال مستحضرات الوقاية الشمسية في المواسم المناسبة.

(٢)- الكشف المبكر للورم ونشر الثقافة الصحية الخاصة بالأورام المصطبغة.

أغران اللحمة المتوسطة mesenchymal sarcomas:

١- غرن كابوزي Kaposi's sarcoma:

هو تنشؤ وعائي عديد البؤر، يتظاهر بآفات جلدية

مخاطية بنفسجية اللون مع وذمة، إضافة إلى احتمال إصابة أي عضو آخر.

والعديد من المصابين بغرن كابوزي هم من المضعفين مناعياً؛ ولاسيما المصابون بفيروس الـHIV.

الإمراضية: تم تعرف الـ DNA لفيروس الحلأ الإنساني HHV8 في نماذج الأنسجة بجميع أشكال غرن كابوزي؛ مما يدل على أن لهذا الفيروس شأناً في الإمراضية.

سن الإصابة:

- **الشكل النموذجي أو المدرسي:** ذروة الحدوث بعد العقد السادس.
- **النمط المتوطن في إفريقيا:** هناك مجموعتان عمريتان: الشباب بعمر متوسط ٣٥ سنة، والأطفال بعمر متوسط ٣ سنوات.
- **النمط المترافق والإيدز:** البالغون اليافعون.

الجنس: أكثر شيوعاً في الذكور بجميع أنماطه، لكن النمط المترافق والـ HIV يحدث حصراً في الذكور المثليين، ونادراً ما تصاب به النساء؛ وذلك إذا انتقل إليهن الخمج بالاتصال الجنسي مع ذكر ثنائي الجنس.

الحدوث:

- النمط النموذجي: شائع في الشرقيين وفي اليهود الأشكيناز.
- النمط المتوطن في إفريقيا: نسبته ٨,١٢ - ٩ ٪ من كل الخباثات في زائير.
- النمط المترافق والتثبيط المناعي دوائي المنشأ: نادر.
- النمط المترافق والـ HIV: خطر الإصابة به في المصابين بالإيدز أعلى منه في الأشخاص الطبيعيين.

الأنماط السريرية:

أ- النمط النموذجي أو المدرسي: يحدث في الذكور المتقدمين بالعمر من منطقة البحر الأبيض المتوسط واليهود الأشكيناز، يظهر على نحو رئيس على القدمين وأسفل الساقين. حيث تحدث وذمة على نحو أولي وآفات بقعية جاسئة بلون أحمر بني إلى بنفسجي مزرق، وقد تصاب العقد اللمفية والأحشاء البطنية، ويترقّى ببطء.

ب- النمط المتوطن في إفريقيا: هذا المرض أكثر شيوعاً في الأطفال في إفريقيا المدارية. ويصاب به الذكور أكثر من الإناث بنسبة ١٠:١، ويمكن تمييز ٤ أنماط سريرية منه: العقيدي والمتنبت والمرتشح ونمط اعتلال العقد اللمفية.

ج- النمط المترافق والتثبيط المناعي دوائي المنشأ: يحدث في مزدرعي الأعضاء (الكلية خاصةً)، وفي المصابين بالسرطان الخاضعين للمعالجة الكيميائية السامة للخلايا. يشفى هذا النمط حين إيقاف التثبيط المناعي.

د- النمط المترافق والإيدز: سريع الترقي مع إصابة جهازية واسعة. يشاهد في نحو ثلث المرضى الذكور الجنوسين المصابين بالإيدز.

الآلية المرضية: تشتق خلايا غرن كابوزي من بطانة الجملة الوعائية المجهرية الدموية/اللمفية، وهو داء لا يتصف بخباثة حقيقية بقدر ما هو تكاثر خلوي؛ استجابة لعوامل وعائية المنشأ، ومن غير المعروف كيف يُحدث أو يحرُض الخمج بفيروس HHV٨ على تكاثر الخلايا البطانية.

سريرياً:

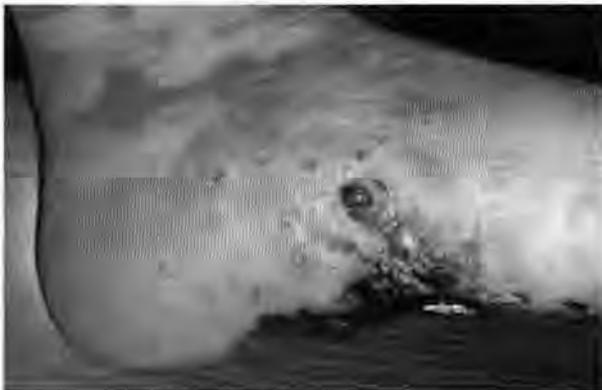
الآفات الجلدية: يبدأ غرن كابوزي غالباً بشكل بقعة أو بقعات كدمية المظهر، تتطور اللطخات إلى لويحات وعقيدات، وأورام بنفسجية اللون أو حمر أو سمر، كما تصبح مع الوقت أرجوانية بنية (الشكل ٣٧).

تتصف آفات غرن كابوزي بأنها مجسوسة، وهي صلبة قاسية حتى حين تكون بالمرحلة البقعية، وقد تظهر الآفات في البدء على مواقع الرضوح (في مناطق الأطراف عادةً)، ويزداد حجمها، وتتلاقى لتشكل كتلاً ورمية مع مرور الوقت، ترافقها وذمة لمفية في الطرفين السفليين نتيجة لإصابة الأوعية والعقد اللمفية.

التوزع: واسعة الانتشار أو موضعة. تحدث آفات النمط النموذجي دائماً على القدمين والساقين إلى حد ما، وتنتشر ببطء نحو المركز، كما قد تصاب ذروة الأنف وما حول الحجاج، والأذنان، والفروة، أما إصابة الجذع فنادرة.

أما في غرن كابوزي المرافق للإيدز: فهناك إصابة مبكرة للوجه مع انتشار واسع على الجذع.

المخاطيات: الآفات الفموية هي التظاهرة الأولى للإصابة في ٢٢٪ من الحالات، وأكثر ما تتوضع على الحنك الصلب.



الشكل (٣٧) غرن كابوزي على القدم.



الشكل (٣٨) الغرن الليفي الجلدي الناشز

الفحص العام: مع شيوع الإصابة الحشوية فإنها غالباً لاعرضية (خاصة بالنسبة إلى النمط النموذجي).

الفحص النسيجي: لابد من إثبات التشخيص بالخزعة التي تظهر وجود عقيدات مبعثرة داخل الأدمة مع قنوات وعائية مبطنة بخلايا بطانية لا نموذجية ضمن شبكة من الألياف إضافة إلى تسرب الكريات الحمر خارج الأوعية وترسب الهيموسيدرين.

السير والإنذار:

- معدل البقيا الوسطي في النمط النموذجي ١٠-١٥ سنة.
- أما النمط المتوطن في إفريقيا فمعدل البقيا فيه في البالغين ٥-٨ سنوات، وفي الأطفال ٢-٣ سنوات فقط.
- ويشفى النمط المحرض بالعلاج المثبط للمناعة بعد إيقاف العلاج.

يسير النمط المترافق وHIV ببطء على مدى عدة سنوات، حين يكون تعداد الخلايا +TCD4 مرتفعاً، أما حين انخفاض تعدادها: فيصبح السير سريعاً.

التدبير: هدف المعالجة السيطرة على أعراض المرض: وليس شفاءه، وهناك عدة علاجات موضعية وجهازية.

يستجيب النمط النموذجي جيداً للمعالجة الشعاعية.

أما النمط المتوطن في إفريقيا: فإنه يستجيب جيداً للمعالجة الكيميائية الجهازية حين يكون عرضياً.

ويستجيب النمط المرافق للإيدز لمجموعة متنوعة من العلاجات الموضعية التي تشمل: التشعيع، والكي البارد والليزر، والاستئصال الجراحي.

ويوصى بالمعالجة الكيميائية للإصابة الجلدية المخاطية الواسعة أو للإصابة الحشوية.

٢- الغرن الليفي الجلدي الناشز dermatofibrosarcoma protuberance:

هو ورم نسيج ضام جلدي - تحت جلدي نادر وناكس وعدواني يظهر على شكل لويحة قاسية مع عقيدات ملس ناتئة، يتفاوت لونها بين لون مشابه للجلد إلى لون بني محمر، وتقيس نحو عدة سنتيمترات، تبدو الآفة الأولية ضمورية تندبية تتطور إلى كتل عقدية قاسية وشاذة، والمكان الانتقائي لهذا الورم هو الجذع (الشكل ٣٨).

الدراسة النسيجية: تشكلات ليفية حلقية بشكل العجلة، تتألف من أرومات ليفية مغزلية متراصة بشدة، وتشاهد بشكل عناقيد قصيرة.

الدراسة الكيميائية النسيجية المناعية تظهر على نحو دائم تقريباً وجود +CD34.

التدبير: الاستئصال الجراحي مع تطعيم جلدي، والنكس شائع، ويتطلب جراحة ثانية.

٣- الغرن الليفي العصبي neurofibrosarcoma:

ورم خبيث ينشأ على حساب غمد العصب، في مرضى مصابين بورم ليفي عصبي neurofibroma عادة، ويُعدّ غرن النسيج الرخو: إذ إنه يشكل (٥-٧٪) من كل أغران النُّسُج الرَّخوة.

الآلية الإمراضيّة: مع أن المرض يظهر عادةً في المُصابين بورام ليفي عصبي متعدِّد (فون ريكلنغهاوزن): فإن ذلك ليس القاعدة في جميع الحالات، أما الأشكال الجلديَّة الأولية منه: فعلى الرغم من ندرتها يلاحظ حدوثها على نحو متزايد.

الحدوث: غير شائع، يحدث في البالغين الشباب، أو حتى الأطفال حين يكون مُضاعفة لداء فون ريكلنغهاوزن: أو تطوراً للأورام الليفية العصبية.

تُشاهد نصف حالات هذا الورم في مرضى فون ريكلنغهاوزن، ويتطور ٥٪ من آفات هؤلاء المرضى إلى غرن ليفي عصبي في مرحلة ما من حياتهم كما أن احتمال هذه الاستحالة لديهم هو أعلى بمئة ألف مثل مُقارنةً بالأشخاص الأسوياء.

المظاهر السريرية: نظراً لتأثير الورم في النُّسُج المرنة والمتحرِّكة بسهولة: فإنه قد يكون موجوداً منذ وقت طويل قبل أن يُكتشَف. والمواضع الأكثر شيوعاً للإصابة به هي: السطوح الانعطافيَّة للأطراف.

الأعراض: تتفاوت بشدة تبعاً لحجم الورم وموضعه وانتشاره، وتتضمن: تورُّم الذراعين أو الساقين تورماً غير مؤلم، والألم أو الإيلام والعرَج أو صعوبة استخدام الذراعين أو الساقين.

التشريح المرضي: غالباً ما يكون المظهر النسيجي لأورام غمد شوان الخبيثة غير نوعي إلى حدٍ ما، وهو مظهر غرن مغزلي الخلايا مع وجود أثر بسيط لليفات الدقيقة المتموِّجة الوصفيَّة للورم الليفي العصبي.

الواسمات المناعيَّة: تكون الواسمات البروتينية الأساسية - وهي myelin, S-100 ‏-١٠٠- إيجابيَّة في الغرن الليفي العصبي. ويجب التوجُّه للتشخيص حين يبدأ الورم - الموجود بالأصل بحالة استقرار في مصاب بوُرام ليفي عصبي - بالازدياد حجماً أو قساوةً، أو حين يصبح مؤلماً؛ لإجراء الخزعة التي تُعد الإجراء المُشخِّص الحاسم.

العلاج والإنذار: من الضروري اللَّجوء إلى الاستئصال الجراحي الواسع أو حتى البتر؛ بسبب طبيعة هذا الورم العدوانيَّة، وميله للنُّكس وإحداثه النَّقائل، لذا فالإنذار مُحتَفَظٌ به، أما معدَّل البقيا لخمس سنوات؛ فيبلغ نحو ١٥-٤٥٪.

ويجدر بالذكر أن سرطانات غمد شوان الجلديَّة الأوليَّة (غير الناشئة ضمن ليفوم عصبي) قد يكون إنذارها أفضل.

٤- الغرن الوعائي angiosarcoma:

هو ورم نادر عالي الخباثة، ينشأ على حساب الخلايا البطانية للأوعية الدموية، ويتظاهر بشكل بقع أو حطاطات أو كلتيهما معاً وبشكل عقيدات ذات لون أحمر ساطع أو بنفسجي أو حتى بلون أسود (الشكل ٣٩). تتميز العقيدات بأنها قاسية تنزف وتتقرح بسهولة. وقد تحدث على الجلد الطبيعي وعلى الفروة وأعلى الجبهة، أو على وذمة لمفاوية موضعة كما في الوذمة اللمفاوية المحدثة بعد استئصال الثدي (متلازمة Stewart-Treves) أو في الوذمة اللمفاوية المحدثة بعد التشعيع.

نسيجياً: يتميز بقنوات مبطنة بخلايا بطانية عديدة الأشكال مع عدد كبير من الانقسامات الشاذة.

معدل البقيا لـ ٥ سنوات نحو ١٠٪.

اللمفومات الجلدية cutaneous lymphomas:

هي تكاثر في الأنسجة اللمفية لا تصيب أولياً نقي العظم بعكس ابيضاضات الدم التي تنشأ وتنطلق من داخل النقي. وهي نوعان: سليمة تسمى لمفومات كاذبة، وخبيثة تسمى لمفومات الجلد الخبيثة. وقد تكون الأخيرة ذات انجذاب بشروي تؤدي إلى تشكل أعشاش كما في الفطار الفطراني ومتلازمة سيزاري. وتنتمي خلاياها إلى اللمفاويات التائية التي قد تكون عميقة في الأدمة كما في اللمفومات ذات الخلايا البائية.



الشكل (٣٩) الغرن الوعائي.

١- لمفوما الخلايا التائية الجلدية (الفطار الفطراني):

سريرياً: يتظاهر الفطار الفطراني mycosis fungoides ببقع أو لويحات حمامية محددة بوضوح قد تكون سطحية غير مرتشحة تشبه الأكزيمة أو السعفات، ثم تصبح أكثر ثخانة ليصبح شكلها بيضوياً أو دائرياً، لكنها تصبح بعد مضي فترة من الوقت عقيدية أو ورمية مع تقرح أو من دون تقرح (الشكل ٤٠). ويبدي توضعها على الوجه سحنة الوجه الأسدي، أما حين تتوضع على مساحات واسعة فتبدو بشكل الأحمرية الجلدية.



الشكل (٤٠) لمفوما الخلايا التائية الجلدية (الفطار الفطراني).

أكثر ما تلاحظ هذه اللمفومات ذات الشيوع القليل بعد سن الخمسين.

سير المرض: يتطور المرض على **ثلاث مراحل نسيجية وسريرية:**

أ- المرحلة الحمامية قبل الفطارية: تتظاهر بلويحات حمامية وسفية محددة جيداً، حاكة ليس لها توضع مفضل. تدوم هذه المرحلة عدة سنوات، وتتصف بأنها لا تكون وصفية لا سريرياً ولا نسيجياً كما أن تشخيصها صعب حتى بالخزعات الجلدية المتكررة. تلتبس هذه المرحلة بجلادات عديدة كالأكزيمة النميّة والتأتبية والصداف الشائع ونظير الصداف اللويحي.

ب- مرحلة الارتشاحات: غالباً ما تبدأ اللويحات بالارتشاح من حوافها في هذه المرحلة.

ج- المرحلة الورمية: تتظاهر بعقيدات ورمية إما على جلد سليم وإما في مستوى الآفات الحمامية قبل الفطارية أو اللويحات المرتشحة.

وتكون الأورام ذات قاعدة عريضة دائرية أو نصف كروية كما أنها قد تتقرح ثانوياً. تحدث هذه المرحلة الورمية بعد فترة مختلفة قد تبلغ سنوات غالباً.

تنتقل الإصابة في المراحل المتقدمة إلى العقد اللمفاوية وإلى الأحشاء (الكبد والرئة والطحال).

التشخيص:

أ- الدراسة النسيجية والمناعية تظهر الرشاحة بالخلايا الفطارية، وهي وحيدة النسيلة من نمط CD_4 وأحياناً CD_8. المرحلة المتطورة من المرض تكون متزامنة مع وجود انتشار



الشكل (٤١) متلازمة سيزاري (الرجل الأحمر).



الشكل (٤٢) لمفوما الخلايا البائية الجلدية

للمفاويات التائية.

ب- فحص الدم:

- ارتفاع الحمضات وخلايا سيزاري؛ وهي خلايا غير نموذجية جوالة في الدم.
- ارتفاع عدد الكريات البيض حتى ٢٠٠٠٠.



الشكل (٤٣) الداء الحطاطاني اللمفاني (في الناحية الأليوية الفخذية).

ج- **فحص نقي العظم:** غير مفيد في المراحل المبكرة.

٢- متلازمة سيزاري Sezary syndrome:

هي شكل خاص من اللمفوما الجلدية التائية تتميز باحمرار جلد معمم في الجذع والأطراف، واعتلال العقد اللمفية المحيطية. وتوجد الخلايا اللمفية الشاذة في الجلد والدم.

التظاهرات السريرية: احمرار وتوسف معمم مع ترفع حرارة الجلد. وسمي المرض متلازمة الرجل الأحمر (الشكل ٤١). بسبب منظر الجلد الأحمر اللماع.

٣- اللمفوما الجلدية البائية (لمفوما الخلايا B):

هي تكاثر نسيلي للمفاويات B يصيب الجلد، وقد يشترك واللمفوما B المعممة.

هذه اللمفوما مرض نادر يظهر بعد سن الخمسين بشكل لويحات أو عقيدات لاعرضية وبلون أحمر وردي وسطح أملس وحواف واضحة محددة (الشكل ٤٢).

التشريح المرضي: تبدو فيه رشاحة كثيفة من الخلايا اللمفاوية تحت البشرة، تفصلها عنها منطقة من ألياف الغراء.

٤- الداء الحطاطاني اللمفاني lymphomatoid papulosis:

هو طفح مزمن، لا عرضي متعدد الأشكال محدد لذاته، أسبابه غير معروفة، ويتميز بمجموعات ناكسة من الآفات التي تتراجع تلقائياً مع تظاهرات نسيجية تبدي لمفاويات لا نموذجية.

يتميز الحطاطاني اللمفاني بأنه لمفوما تائية الخلايا، منخفضة الدرجة محددة لذاتها، كما يتصف بنسبة خطر منخفضة للتطور نحو لمفومات أخرى أكثر خباثة (الشكل ٤٣).

الأدوية والمعالجات الجلدية

عبد الرحمن القادري

للمعالجات الموضعية local therapy في طب الجلد مكان بارز؛ ذلك أن لتطبيق المادة الدوائية مباشرةً على الآفة الجلدية ميزتين: الأولى أن تركيز العلاج على الآفة يكون مثالياً، والثانية إنقاص التأثيرات الجانبية غير المرغوب فيها باستعمال الدواء داخلياً، وكثيراً ما يكتفى بمعالجة الأمراض الجلدية معالجة خارجية فقط.

يبلغ سطح الجلد كما هو معروف ١,٥-٢م٢، وبما أن خاصة الامتصاص قوية في الجلد؛ فإنه يعدّ عضواً مهماً في امتصاص المستحضرات الدوائية التي تطبق عليه، وقد يؤدي ذلك إلى تأثيرات مجموعية من جراء تسرب الأدوية للأوعية اللمفية والدموية، كما يحدث في التسمم بحمض الصفصاف حين تطبيقه بشكل وذلين حمض الصفصاف على مساحات واسعة من الجلد.

تزداد خاصة الجلد الامتصاصية في المناطق المؤوفة والمتأذية منه، كما في الصداف؛ إذ يزداد امتصاص الدواء المتوضع على البقعة الصدفية عدة مرات عما هو عليه في امتصاص الجلد الطبيعي، وكثيراً ما يؤدي تطبيق الإنترالين (ديترانول) لمعالجة الصداف على المناطق المذحية إلى فعل انسمامي على الرغم من حسن تحمله وعدم إحداثه لذلك الفعل حين يطبق على مناطق الجسم الأخرى، كما تختلف درجة الامتصاص باختلاف المنطقة التي يطبق عليها الدواء، فمنطقة جلد الصفن مثلاً تبلغ نسبة الامتصاص فيها مئة ضعف مقارنةً بمناطق الجسم الأخرى، ويزداد امتصاص الدواء كذلك في المناطق كثيفة الأشعار أو كثيفة الجريبات الزهمية، وعلى العكس من ذلك فإن امتصاص الدواء واختراقه للجلد يكون قليلاً نسبياً في المناطق الجلدية مفرطة التقرن كما في الراحتين والأخمصين. ويجب الانتباه إلى أن درجة امتصاص الأدوية ونفوذها خلال جلد الأطفال أكبر مما هي عليه في الكهول بكثير، لذلك يسهل مرور السموم من خلالها أسرع مما تمر خلال جلد الكبار كما يحدث حين معالجة مناطق واسعة من الجسم بكمادات مرطبة من حمض البوريك.

إضافة إلى المعالجات الموضعية تستعمل في أمراض الجلد معالجات جهازية أو داخلية ومعالجات قرية وحرورية ومعالجات فيزيائية وجراحية يُعرض لها جميعاً فيما يلي:

أولاً- الأدوية والمداواة الخارجية:

تحتوي جميع الأدوية التي تطبق خارجياً على الجلد على **مكونين رئيسين، هما:**

١- **الأساس base**؛ ويدعى أيضاً السواغ أو الحامل carrier.

٢- **المادة الفعالة أو المؤثرة active ingredient**؛ وكلاهما مهمان في المعالجة.

١- الأساس أو السواغ vehicle:

هو المادة الحاضنة للمادة المؤثرة، يقوم بوظيفة حمل المواد الفعّالة وإيصالها إلى المنطقة المتأذية من الجلد، والسواغ ليس مادة عاطلة تضاف لملء الفراغ، وإنما هو مادة قد يكون لها شأن علاجي بمفردها كالمراهم المطرية للجلد. ولا يقل انتقاء السواغ أهمية عن انتخاب المادة الفعالة في معالجة الآفة الجلدية؛ ذلك لأن للأساس الذي ينتقى على نحو صحيح فعلاً شافياً بعكس الأساس الذي لا يحسن انتقاؤه، فقد يؤدي إلى تفاقم الآفة.

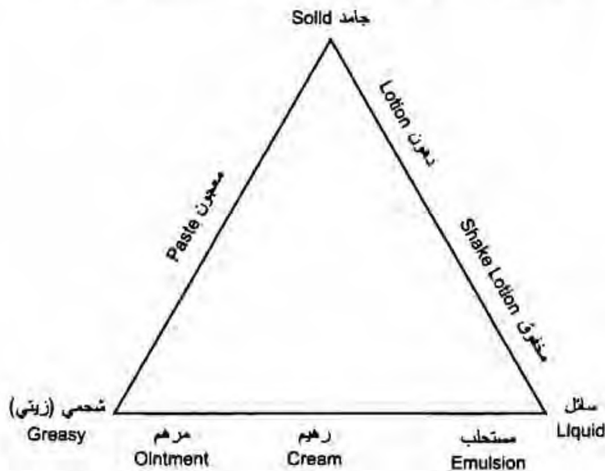
وللأساس أشكال مختلفة:

أ- **شكل جامد:** (كالمساحيق) مثل أكسيد الزنك وكربونات الزنك وأكسيد الحديدي.

ب- شكل **سائل:** مثل الماء والكحول والمذيبات الأخرى.

ج- شكل **شحمي أو زيتي:** مثل البارافين السائل والبارافين الطري الأبيض أو الأصفر واللانولين (كحول الصوف) وبروبيلين غليكول propylene glycol.

وتتركب الأشكال الصيدلانية المهمة للأسس من معاجين ومراهم ورهيمات ودهونات، وذلك بمزج شكلين أو أكثر من السواغات كما هو ظاهر في الشكل الترسيمي التالي:



٢- المادة أو المواد المؤثرة:

هي المادة أو المواد المنتخبة للتأثير في الآفة الجلدية، وقد تكون مطهرة أو مضادة للالتهاب أو مضادة للفطور أو مضادة للحكة أو مضادة للطفيليات أو حالة للتقرن...إلخ. وفيما يلي ذكر أهم الأشكال الصيدلانية لأسس الأدوية الخارجية، ثم أهم الأشكال الصيدلانية الدوائية بعد إضافة المواد المؤثرة إليها.

أهم الأشكال الصيدلانية لأسس الأدوية الخارجية:

١- المساحيق powder: يكثر استعمال المساحيق خارجياً لتأثيراتها المجففة - بزيادة امتصاص النتوح من سطح الجلد - والمبردة - بتوسيع جزئياتها سطح التماس الجلدي ومن ثم تبخرها- والمضادة للالتهاب والحكة - نتيجة فعلها المبرد الناجم عن التبخر والمؤدي بطريق الفعل الانعكاسي إلى تقبض أوعية الجلد.

قد يستعمل المسحوق بمفرده أو مع مسحوق آخر، وهناك مساحيق خاملة inert؛ أي ليس لها تأثير دوائي، ومساحيق فعالة ذات تأثير دوائي مثل أكسيد الزنك وآكسيد المغنزيوم وثاني أكسيد التيتانيوم وتحت نترات البزموت، كما يمكن إضافة العديد من الصادات أو مضادات الفطور أو المطهرات إلى المساحيق.

مضادات استطباب المساحيق: جفاف الجلد والجلادات المتآكلة النازة والمتجلبة بشدة لخطر حدوث خمج ثانوي.

ومثالاً على المساحيق المسحوق التالي القابض الذي يستعمل لمعالجة التهاب الحشفة التآكلي.

حمض التنّيك (حمض الدبغ) ٣غ tannic acid 3g.

طلق talc.

أكسيد الزنك/مم ٥٠غ zinc oxide aa to 50g.

٢- الدهونات lotions أو الدهونات المخفوقة shake lotions:

هي معلقات مواد صلبة في سائل قد يكون ماء أو كحولاً.

يتصف الدهون بتبخر سائله بعد تطبيقه على سطح الجلد؛ مما يؤدي إلى التصاق المسحوق على الجسم، أي التصاق المادة الدوائية بالجلد بشكل طبقة رقيقة، ويشتد التصاق الدهونات بإضافة الغليسيرول أو الغول الصوفي إليها.

التأثير الدوائي: للدهونات تأثيرات مبردة وقابضة ومجففة ومضادة للالتهاب السطحي كما تستخدم عوضاً عن المراهم حين يكون الجلد متهيجاً وحساساً.

التأثيرات الجانبية: الدهونات غير ملائمة في معالجة الآفات المتجلبة والنازة؛ ذلك لأن طبقة المسحوق الملتصقة على سطح الجلد تؤدي إلى إعاقة المفرزات وإلى تقبل الأخماج الثانوية. ونذكر **مثالاً** على الدهون المخفوقة الشائعة الاستعمال دهن الكالامين.

كالامين ١٥غ calamine 15g.

أكسيد الزنك ٥غ zinc oxide 5g.

غليسرين ٥غ glycerin 5g.

ماء مقدار كافٍ لـ ١٠٠غ.

٣- المراهم ointments:

مستحضرات طرية تتلين وتذوب في حرارة الجسم، ولها شأن مهم؛ لأنها أكثر حوامل الدواء استخداماً في المعالجات الجلدية، وهي **لا** تحتوي على الماء، أو تتضمن القليل منه. تتكون الأسس الرئيسية المستخدمة حالياً في المراهم من مركّبات دهنية مثل الوذلين واللانولين والبارافين السائل وشحوم تركيبية أخرى، مثل بولي إيتلين غليكول polyethylene glycol ومثبتات stabilizers كالحافظات ومضادات الأكسدة. ويطلق مصطلح المرهم المحب للدهن على المستحلبات المحبة للدهن من نمط الماء في الزيت، وهو سواغ شحمي القوام يتصف بقلة انتشاره، ويستخدم في الوقت الحاضر لصنع المراهم.

الاستطبابات: تستخدم المراهم في إزالة الوسوف (مثل وذلين حمض الصفصاف) وفي معالجة فرط التقرن، ومعالجة جفاف الجلد في المصابين بانعدام الزهم (السماك) وفي معالجة التهاب الجلد المزمن (الصداف).

التأثيرات الجانبية: تعوق المراهم الدهنية تحرر كل من الماء والحرارة؛ مما قد يؤدي إلى زيادة الالتهاب ولاسيما في حالات التهاب الجلد الحادة، كما أنها تحض على إحداث خلل التعرق حين تطبيقها على الراحتين والأخمصين بسبب سدّها قنوات الغدد العرقية الناتحة. وقد يحدث خمج ثانوي إذا ما انسدت الجريبات.

٤- الرهيمات creams:

تطلق على المراهم التي تحتوي الماء. يتركب الرهيم في الأساس من مستحلب ومواد دهنية. أما المستحلب من نمط زيت في الماء فهو قطيرات من الزيت أو الدهن موزعة في الماء، ويؤدي انحلال قطيرات الزيت في الماء (ز/م) إلى إحداث مركّب من السهل التصاقه بالجلد، كما يتصف بقابليته للغسل، وبعدم تلويثه الثياب وبسرعة انتشاره وبتأثيره المبرد. وكمثال على مستحلبات من نمط الزيت في الماء حليب البقر والعديد من المزوقات المرطبة أو الرهيمات النهارية. وقد تكون الرهيمات من نمط آخر هو نمط الماء في الزيت (م/ز)؛ وهو

قطيرات الماء الموزعة في الزيت على نحو متجانس، وكمثال عليها الزبدة ورهيمات المزوقات الليلية ويدعى هذا النمط - بحسب أساسه - الرهيم محب الدهن، وتمتلك هذه الرهيمات خواص منفرة للماء.

التأثيرات الجانبية للرهيمات: للرهيمات تأثيرات مجففة، وذلك بسبب ميلها إلى التبخر.

الاستطبابات: يوصى بتطبيق الرهيمات في الجلادات الالتهابية الحادة أو النازة وفي جميع حالات الإصابة بالمث.

مضادات الاستطباب: لا يوصى باستعمال هذه الرهيمات في المصابين بجفاف الجلد الشديد مثل السماك والحزاز المحصور البسيط، حيث يفضل فيها استعمال المراهم.

٥- المستحلبات المائعة liquid emulsions (الدهونات):

ليست هذه المستحلبات سوى مزوقات شديدة الميوعة، وهي ذات أساسات سائلة، حليبية اللون، تتكون في الأساس من ماء مع عوامل محدثة للاستحلاب: أي إنها مستحلبات محبة للماء من نمط ز/م. كما لها أهمية كبيرة في المزوقات؛ لأنها منظفة، وتستخدم دهونات للجسم، أما في الطب فتستخدم أساسات للسيترونيدات القشرية، ومن الضروري إضافة الحافظات إلى هذه المستحلبات.

التأثير الدوائي: تملك هذه الأساسات فعلاً سطحياً في الجلد: إذ لها تأثير زيتي مبرد نتيجة تحرر الماء من المستحلب؛ محدثاً تأثيراً مضاداً للالتهاب، وتمتاز بالتصاق جيد على الأغشية المخاطية.

التأثيرات الجانبية: لهذه الدهونات فعل مجفف للجلد حين استعمالها مدة طويلة.

الاستطبابات: تطبق على الآفات الالتهابية الحادة والناتحة كالتهاب الجلد بالتماس وخلل التعرق وأكزيمة خلل التعرق، وتصلح لمعالجة المناطق المذحية.

٦- المعاجين pastes:

(مراهم المسحوق) تتكون من مزيج من الدهن مع المسحوق وبمقادير متساوية عادةً، وقد تزاد كمية الدهن على كمية المسحوق بغية الحصول على معاجين طرية، أو تزاد كمية المسحوق على كمية الدهن بغية الحصول على معاجين قاسية، وهنالك معاجين معيارية كمعجونة لاسار المستخدمة في معالجة بعض الأمراض الجلدية لفعلها المبرد والمضاد للالتهاب والحافظ للحرارة، **وتركيبها:**

أكسيد الزنك ٢٥غ zinc oxide 25g.

نشاء الحنطة ٢٥غ wheat starch 25g.

وذلين أبيض لتشكيل ١٠٠غ white petrolatum to make 100g.

استطباب المعاجين: للمعاجين تأثيرات مبردة وماصة للمفرزات، وتطبق لتغطية حواف القرحات الركودية على نحو خاص (المعاجين القاسية) كما تفيد في معالجة الآفات الجلدية تحت الحادة والمزمنة، وهي تلائم المرضى الذين لا يعانون من انعدام الزهم (المعاجين الطرية).

التأثيرات الجانبية: للمعاجين الصلبة خصوصاً تأثير حافظ للحرارة، لذلك فهي لا تستعمل في حالات التهاب الجلد الحاد وحالات الجلد التقرحية أو التآكلية. كما يحسن ألا تستعمل المعاجين على الرأس بسبب التصاقها بالأشعار وصعوبة إزالتها.

٧- الشرائط اللاصقة plasters:

هي في الأساس مواد لدينة plastic، وتحتوي عناصر دوائية فعالة، وقابلة للالتصاق بالجلد. تتصف هذه الشرائط اللاصقة بتأثيرها العميق والمُطرّي، ويستعمل بعضها في معالجة التقرانات الراحية الأخمصية؛ لاحتوائها على حمض الصفصاف.

٨- الصبغات الجلدية dermatological tinctures:

هي محاليل غولية لمادة دوائية، ويكون معظمها على شكل محاليل سائلة في حرارة الغرفة. تستعمل الصبغات في معالجة الآفات الجلدية الموضعة فقط وفي معالجة الثآليل، تُذكر من الصبغات صبغة البودوفيلين podophyllin التي تستخدم في معالجة الورم اللقمي المؤنف وصبغة اليود التي تمتلك خواص مطهرة، ولا يطبق أيّ من الصبغتين للحوامل.

محلول اليود ٢غ Iodine solution 2g.

إيتانول ٦٠٪ لتصنيع ١٠٠مليلتر Ethanol 60% to 100 ml.

٩- المحاليل المائية aqueous solutions:

هي محاليل بعض الأدوية في الماء كمحلول برمنغنات البوتاسيوم المطهر (١:٢٠٠٠ في الماء) والمستخدم بكثرة في معالجة الأمراض الجلدية، إما لغمس الضمادات الرطبة بغية الحصول على تبخر سريع وإما لإجراء المغاطس الجزئية أو الكاملة للجسم.

١٠- الحمامات baths:

القصد من هذه الحمامات المداواة، وذلك بإضافة مواد دوائية كبرمنغنات البوتاسيوم أو بيكربونات الصوديوم أو زيوت أو معقمات لمياه الحمام الدافئة (٣١°-٣٥°) أو الساخنة (٣٦-٤٠°). وقد تكون الحمامات جزئية بغطس جزء من الجسم كالقدمين واليدين أو المقعد أو تكون شاملة لكل الجسم.

التأثير الدوائي: للحمامات تأثيرات منظفة ومطرية، تزيل التراكمات كالجلبات والوسوف والمفرزات وبقايا المراهم؛ لذا فإنها تستعمل لمعالجة الآفات الجلدية النازة والتقرحات الجلدية.

١١- الضمادات الرطبة wet dressing:

تحضر بغمس قطع نسيجية من الموصلين أو الشاش المطوي بمحاليل مائية مطهرة، ثم تعصر قبل تطبيقها على الأماكن الجلدية المتأذية.

التأثير الدوائي: تخفف الضمادات الرطبة الباردة التورم، كما أنها مضادة للالتهاب ومخففة للحكة نتيجة البرودة المحدثة بالتبخر، وتستخدم الضمادات الرطبة كذلك لإزالة التراكمات، مثل الجلبات والوسوف أو المفرزات بغية تنظيف التقرحات المغطاة بالمفرزات كما أنها تساعد على حدوث التظهرن، ويجب إعادة ترطيب الضمادات بانتظام كلما جفت القطع النسيجية المستعملة.

التأثيرات الجانبية: قد تؤدي إلى إحداث التعطن وزيادة نمو الجراثيم.

الاستطبابات: يستطب تطبيق الضمادات الرطبة في معالجة الآفات الجلدية الفقاعية - الحويصلية السطحية والمتجلبة والنازة والملتهبة، كما تستخدم في تنظيف القرحات.

١٢- الضمادات الرطبة الكتيمة occlusive wet dressing:

تطبق الضمادات الرطبة كالعادة، ثم يمنع التبخر بتغطيتها بمواد كتيمة كالمواد اللدينة.

التأثير الدوائي: للضمادات الرطبة الكتيمة فعل مهم في إحداث التبيغ وفي زيادة حرارة الجلد بحصرها للدفء والماء المنطلقين من سطح الجلد. أما فرط التبيغ فيؤثر في الأمراض التي تتوضع في العمق مثل التهاب الأوردة أو خمج الهلل العميق.

التأثيرات الجانبية: خطر التعطن إذا ما استعملت الضمادات الرطبة الكتيمة بكثرة، عدا ما لها من خطر كبير في حدوث الأخماج ونمو الفطور تحتها.

ثانياً- الأدوية الموضعية الأكثر استخداماً في طب الجلد:

تصنف الأدوية الفعالة موضعياً في الآفات الجلدية في زمر؛ ليسهل على الطبيب الرجوع إليها وانتقاء الزمرة المناسبة لمعالجة ما يعرض له من أمراض في ممارسته.

١- الستيروئيدات القشرية corticosteroids:

تعدّ الستيروئيدات القشرية من أكثر الأدوية المستعملة في الطب الجلدي لما لها من شأن في معالجة أمراض الجلد الأرجية والالتهابية، وتماثل آلية تأثيرها آلية تأثير الستيروئيدات التي تعطى داخلياً.

وهناك مجموعة كبيرة من المستحضرات الستيروئيدية التي تطبق خارجياً، لبعضها فعالية ونفوذ جلدي قويان مثل بروبيونات الكلوبتازول في حين تكون فعالية بعضها الآخر ونفوذه الجلدي ضعيفين مثل الهيدروكورتيزون، وبينهما ستيروئيدات قشرية معتدلة الفعالية لذلك صنفت الستيروئيدات القشرية في سبع زمر بحسب فعاليتها المضادة للالتهاب. الزمرة الأولى- I أشدها فعالية، والزمرة السابعة VII أضعفها. وينتخب الدواء اعتماداً على نوع المرض الجلدي وتوضعه وعلى عمر المريض وحالته المادية، فالآفات المحددة مثل الأكزيمة الدينارية والذأب الحمامي القريصي تعالج بالزمر الستيروئيدية I -II، في حين يعالج التهاب الجلد المثي والتهاب الأجفان بالزمر V-VII. وتعالج المناطق المذحية (تحت الإبط - حول الشرج) بالزمرة VII؛ ذلك لأن رطوبة تلك الأماكن تزيد من شدة امتصاص الدواء. أما مناطق الأخمصين فتعالج بالزمرة I-II لثخن جلدها. كما ينتبه للستيروئيدات المفلورة التي تتصف بفعاليتها القوية الناجمة عن إضافة جزيء الفلورين إليها، وتكون تأثيراتها الجانبية أكثر من الستيروئيدات غير المفلورة. ويجب أن ينتبه الطبيب حين يصف ستيروئيداً موضعياً يعود لزمرة ذلك الدواء ألا يتجاوز مقدار الستيروئيدات الموضعية ذات الفعالية القوية (زمرة I) أكثر من ٤٥-٦٠ غراماً أسبوعياً، كما يجب الانتباه لدورة المعالجة بالستيروئيدات الموضعية؛ ذلك أنه يجب التوقف عن تطبيق الدواء الستيروئيدي ذي الفعالية الشديدة مدة أسبوع بعد فترة أسبوعين من التطبيق، وذلك لتجنب حدوث التأثيرات الجانبية، وعدا هذا فإن الستيروئيدات الموضعية تمتص بسرعة في مناطق الجلد الملتهبة، كما أن تطبيق ضماد كتيم فوق الآفة المطبق عليها الستيروئيد الموضعي لأكثر من ثماني ساعات يومياً يؤدي إلى إماهة الطبقة القرنية؛ مما يؤدي إلى تسهيل نفوذ الستيروئيدات أيضاً إضافة إلى أنه كثيراً ما يؤدي إلى ظهور أخماج والتهابات الأجربة الشعرية بالمكورات العنقودية كما يؤدي إلى نمو الخمائر.

التأثيرات الجانبية للستروئيدات القشرية هي: التهاب الجلد بالتماس والحكة وحس اللسع والتهيج وجفاف الجلد (غالباً ما ينجم عن السواغ) ونمو الأشعار ونقص التصبغ والتهاب الأجربة الشعرية والفزر الجلدية وضمور الجلد وتوسع الأوعية الشعرية والفرفرية ووردية الوجه والتهاب جلد ما حول الفم وابيضاض الجلد من جرّاء تقبّض الأوعية

الدموية. كما قد يكون لها تأثير جهازي لامتصاصها ولاسيما إذا طبقت الستيروئيدات ذات الفعالية القوية على الجلد، وتتجلى تلك التأثيرات بالساد والزرق والقرحات المعدية أو العفجية مع احتمال الانثقاب والتهاب المعثكلة والتأثيرات النفسية. والرضع أكثر تعرضاً للتأثيرات الجانبية الجهازية باستعمال الستيروئيدات القشرية بسبب زيادة نسبة سطح أجسامهم إلى أوزانهم. بيد أن استعمال هذه الستيروئيدات استعمالاً رشيداً يجنب حدوث هذه التأثيرات الجانبية غير المرغوبة. ولتفادي التأثيرات الجانبية للستيروئيدات الموضعية المذكورة يمكن حديثاً استعمال مثبطات الكالسينورين الموضعية (وهي معدلات مناعة غير ستيروئيدية) كمرهم tacrolimus (٠,٠٣٪ و ٠,١٠٪) أو رهيم primecrolimus (١٪)، وتستعمل لدى الأطفال خاصة.

٢- مضادات الهستامين الموضعية:

ليس لها سوى شأن ثانوي واستطباباتها محدودة حين تطبق خارجياً لفعاليتها الموضعية الضعيفة، عدا أن المستحضرات الدوائية الموضعية لهذه المضادات قليلة في الأسواق، ولكن لا يستغنى عن استعمالها داخلياً.

٣- المطهرات:

هي مواد قادرة على تدمير العضويات الدقيقة أو كبح نموها، تأثيرها سريع، لكنه قصير الأمد؛ لذا يجب استخدامها عدة مرات يومياً. تستعمل المطهرات في معالجة العديد من الجلادات الخمجية كما تستعمل في الوقاية من الأخماج خاصة. **ومن المطهرات المستعملة:** الإيوزين المائي أو الكحولي بنسبة ٢٪ والمحاليل اليودية التي لها فعالية مضادة للفطور إضافة إلى فعلها المضاد للجراثيم والماء الأكسجيني وبرمنغنات البوتاسيوم وتطبيق نترات الفضة بشكل محلول مائي بنسبة ١-٢٪.

٤- المضادات الحيوية الموضعية:

توجد على شكل محاليل أو رهيمات أو مراهم أو هلامات gel، وأكثر المضادات الحيوية الموضعية التي تستخدم في معالجة الأمراض الجلدية **هي:**

الجنتامايسين والنيومايسين وفوسيدات الصوديوم والكليندامايسين والأوكسي تتراسكلين، والإرتيرومايسين. ويضاف إلى ما تقدم الماكروليدات الحديثة كالموبيروسين mupirocin. تفيد المضادات الحيوية في معالجة الجلادات المتقوبئة ثانوياً في سياق الجلادات المعروفة بسرعة استعمارها، كما في التهاب الجلد التأتبي. كما تفيد في معالجة الحمرة والتهاب الجلد بالعقديات والعنقوديات.

وأهم التأثيرات الجانبية للصادات الموضعية هي: إحداث بعضها تحسساً موضعياً كالنيومايسين.

أما **السلفاميدات** فقد بطل استعمالها موضعياً في الوقت الحالي بسبب قدرتها المحسسة ضيائياً وقدرتها الأرجية العالية موضعياً.

٥- المضادات الفطرية:

توجد مستحضراتها على شكل مساحيق ومراهم ورهيمات وسوائل. توجد حالياً مستحضرات فطرية جديدة ذات طيف واسع وتأثير جيد في كلٍ من المبيضات البيض وبقية الفطور الأخرى كالنخالية المبرقشة، تُذكر منها الأميدازولات -التي ينضوي تحتها كل من الكيتوكونازول والميكونازول والإيكونازول والتيابندازول والكلوتريمازول...إلخ- والأليلامين التي ينضوي تحتها كل من النافتيفين naftifine والتيربينافين terbinafine.

٦- المضادات الفيروسية الموضعية:

تعالج الأخماج الفيروسية حالياً مثل الحلأ البسيط وداء المنطقة والحماق **بكلٍ من المركّبات التالية:** الأسيكلوفير والأوكسي أوريدين، كما يستعمل موضعياً البودفيلين بوصفه موقفاً للنمو الخلوي في معالجة الثآليل واللقموم القنبيطي المؤنف؛ ولكن هذه المادة مضادة للاستطباب في الأطفال والحوامل.

٧- مضادات الطفيليات الموضعية:

تعالج بها الآفات الطفيلية الإنسانية مثل الجرب والقمال، **ومن المستحضرات** المتوافرة في السوق **لمعالجة هذه الأمراض:**

- **بنزوات البنزيل:** ويتصف بتخريشه الموضعي الخفيف.
- **الليندان:** ويستعمل لمعالجة الجرب بشكل رهيم ١٪، ولمعالجة القمال على شكل مسحوق، ولهذا المستحضر محاذير سمية عصبية، يفضل عدم وصفه للأطفال والمرأة الحامل.
- **البيريتيوئيدات:** وهو مستحضر قليل التخريش وغير محسس إلا أن فعاليته أقل من بنزوات البنزيل.
- **الكروتاميتون:** وهو مضاد طفيلي ضعيف كما أنه مضاد للحكة.
- **الميترونيدازول:** مضاد جهازي للطفيليات كما يفيد في معالجة الجراثيم اللاهوائية، يستعمل موضعياً لمعالجة وردية الوجه لتأثيره في الدويدة الجرابية التي قد تكون أحد مثيرات هذا المرض.

٨- موقفات التكاثر الخلوي الموضعية:

تؤثر بتخفيف فرط تكاثر الخلايا البشروية. ويجب على

الطبيب قبل أن يصفها أن يكون ملماً بتأثيراتها الجانبية، **وهي:** جفاف الجلد والتهيج وتفاقم الأعراض العابر، وتوصف المعالجة مساءً دوماً للوقاية من الشمس.

وأهم أصنافها المستخدمة في طب الجلد هي:

• **فلورويوراسيل:** ويستخدم في معالجة التقرانات الضيائية وبعض أشكال فرط تنسج الجلد وداء بوين.

• **محلول الميكلوريتامين** mechlorethamine: وهوخردل آزوتي، يستعمل خارجياً كمحلول مائي بتركيز ٠,٠٢٪ في معالجة الفطار الفطراني.

• **البودوفيلين:** مضاد انقسام يوقف الانقسام الخلوي في الطور التالي metaphase، ويستعمل في معالجة الأورام القنبيطية الحموية التناسلية.

٩- الواقيات الشمسية:

أوضحت التجارب والملاحظات ضرر التعرض طويل الأمد لأشعة الشمس، وحتى التعرض قصير الأمد ولاسيما المتكرر الذي يؤدي إلى تأثيرات تراكمية، سواء أكان التعرض بداعي الاستجمام أم بدواعي المهنة، وقد أصبحت الوقاية من الأشعة الشمسية في الوقت الحاضر مفيدة لكل إنسان ولاسيما الأطفال؛ وذلك من جراء ما حدث من العبث بالبيئة، وأدى إلى نقص طبقة الأوزون حتى نفاذها من فوق بعض المناطق من الأرض، هذه الطبقة الموجودة في طبقات الجو العليا، وتقوم بحماية الجسد من بعض إشعاعات الطيف الشمسي الضارة، وهي الإشعاعات التي تؤدي إلى حدوث أذيات ضيائية شديدة. ذكر منها أكثر من ٤٠ حالة مرضية، منها السرطانات الجلدية. وتوفر الواقيات من الأشعة الشمسية حماية الإنسان من الأذيات الضيائية حين يستحيل تجنب التعرض لأشعة الشمس؛ ولاسيما في فصلي الربيع والصيف ولاسيما الأشخاص الذين لديهم قابلية للإصابة بالحرق الشمسي.

تقوم الوقاية من أشعة الشمس على ارتداء الثياب الواقية المناسبة، واستعمال المستحضرات الواقية من الضياء التي تعكس الأشعة أو تشتتها أو تمتصها وتحتفظ بها وتمنعها من اختراق الجلد. علماً بأن الملابس العربية التي تغطي الرأس والأطراف سواء ما يرتديه الرجال منها أو النساء ذات فائدة كبيرة في الوقاية من الأذيات الضيائية.

هنالك المئات من المستحضرات التجارية الواقية من أشعة الشمس، والمهم اختيار الواقي الملائم لمن يستعمله وفقاً للشروط المتعلقة بنمط جلده، وما إذا كانت بشرته جافة أم دهنية، أم مفرطة التقرن، وما إذا كان يريد تطبيق الواقي بغرض الاستجمام أو السباحة وما إذا أُريد تطبيق الواقي لكهل أم لطفل.

فعلى سبيل المثال: تحتاج البشرة الفاتحة الشقراء إلى واقٍ عامل الوقاية فيه أعلى مما تحتاج إليه البشرة السمراء.

دواعي استخدام الواقيات الشمسية: تستخدم الواقيات الشمسية للأغراض التالية:

أ- الوقاية من الحروق الشمسية.

ب- الوقاية من التصبغات الجلدية.

ج- الوقاية من سرطانات الجلد.

د- الوقاية من شيخوخة الجلد المبكرة.

هـ- في المصابين بآفات جلدية يخشى تفاقمها بالتعرض لأشعة الشمس كالمصابين بالذأب الحمامي والشرى الشمسي والبورفيريا.

كيفية اختيار الواقي الشمسي: يجب حين اختيار الواقي الشمسي الأخذ بالعوامل التالية:

أ- **عامل الحماية أو الوقاية من أشعة الشمس:** وهو نسبة أصغر جزء من جرعة أشعة الشمس (الأشعة ما فوق البنفسجية ب) المحدث لحمامى (احمرار) في منطقة الجلد المطبق عليها الواقي إلى جرعة أشعة الشمس المحدثة للاحمرار الجلدي دون أن يطبق عليه الواقي، فمثلاً إذا طبق على الجلد واقٍ عامل حمايته ١٥؛ فهذا يعني أن الفرد الذي طبق عليه هذا الواقي يستطيع أن يتعرض للشمس مدة أطول بـ ١٥ مرة من المدة التي يتعرض لها الجلد غير المغطى بواقٍ. وبشكل آخر:

$$\text{عامل الوقاية} = \frac{\text{جرعة الحمامى الصغرى على الجلد المغطى بالواقي}}{\text{جرعة الحمامى الصغرى على الجلد غير المغطى بالواقي}}$$

فمثلاً إذا استغرق احمرار البشرة المطبق عليها مدة ٣٠٠ دقيقة، في حين استغرق احمرارها دون تطبيق الواقي مدة ١٠ دقائق؛ فإن عامل الوقاية هو ٣٠٠/١٠ = ٣٠.

وبتعبير آخر: إن الفرد الذي يتعرض لحرق شمسي بعد ٣٠ دقيقة من التعرض للشمس؛ لا يتعرض للحرق نفسه إلا بعد ساعتين من استخدام واقٍ عامل الوقاية فيه ٤. بيد أن جدوى المستحضرات الواقية التي لها عامل وقاية يزيد على ٣٠ لا تقل كثيراً عن جدوى المستحضرات التجارية التي لها عامل وقاية ١٠٠ الغالية الثمن، وتحدث الكثير من التحسسات الجلدية، فحاجب أشعة عامل وقايته ٤٠ مثلاً يحجب مقدار ٩٧,٥٪ من الإشعاعات الشمسية فوق البنفسجية، أي ما يزيد بمقدار ٠,٨٪ فقط عما يوفره حاجب أشعة شمسية آخر عامل وقايته ٣٠؛ لذلك تنصح منظمة

الغذاء والدواء الأمريكية FDA بالاقتصار على تسويق الواقيات التي لا يزيد عامل الوقاية فيها على ٣٠.

ب- تركيب الواقي الشمسي: للواقيات الشمسية نوعان بحسب تركيبها:

(١)- حاجبات الشمس الفيزيائية physical sun blocker: يشبه فعلها فعل المرآة في عكس طيف الأشعة فوق البنفسجية المؤذي للجلد أو تشتيته، وقلما تسبب تفاعلات تحسسية. وتحتوي حاجبات الشمس الفيزيائية أكاسيد الحديد وأكسيد التوتياء وثنائي أكسيد التيتانيوم والبنتوميت bantomit. وتستعمل موضعياً بتطبيقها على المناطق الحساسة للشمس، وتعتمد فعاليتها على ثخانة الطبقة الجلدية، ويأخذ الرجال على هذه الحاجبات وضوحها على سطح الجلد؛ إذ تبدو بطبقة واضحة البياض، في حين تتقبل النساء هذا النوع من الحاجبات؛ لأنها تغطى بالمزينات (المكياجات).

(٢)- حاجبات الشمس الكيميائية: هذه الحاجبات أكثر انتشاراً من الحاجبات الفيزيائية لأنها أكثر قبولاً من الوجهة التجميلية وتقوم آلية تأثيرها على امتصاص مختلف أطوال أمواج الضوء والاحتفاظ بها ومنعها من اختراق الجلد. وهناك حاجبات شمسية كيميائية تمتص الأشعة ما فوق البنفسجية B، وحاجبات تمتص الأشعة ما فوق البنفسجية A وحاجبات تمتص الاثنتين. وأكثر المواد الكيميائية المستخدمة في هذا النوع من الحجب هي: حمض بارا أمينوبنزوئيك (PA.B.A)، باديمات، وبنزوفينونات، وساليسلات، وبارسول، وانترانيلات، وفينيل بنزايميدازول، وسلفونيك أسيد، ومركّبات الكافور.

ولبعض المواد الكيميائية التي تدخل في تركيب هذه الحاجبات تأثيرات محسسة، كما أن لبعضها تأثيراً سمياً ولاسيما في الأطفال حتى سن العاشرة؛ لأنهم أقل إطراحاً للمواد الداخلة في تركيبها. وقد تؤدي إلى التأثير في فعل الغدد الصم أيضاً.

وإن إضافة مضادات الأكسدة مثل فيتامين C لهذه المركّبات الحاجبة يزيد من عامل الوقاية، ويعمل على التخلص من الجذور الحرة، ويمنع ظاهرة التثبيط المناعي المؤدي إلى التسرطن كما يزيد في ابيضاض البشرة وتجانس لونها.

الطريقة المثلى لتطبيق الواقي من الشمس:

● يجب وضع الواقي على بشرة نظيفة قبل ١٥ دقيقة من التعرض للشمس.

● يعاد وضع الواقي كل ساعتين كما يعاد وضعه بعد السباحة أو التعرق الشديد.

● يوضع الواقي في الأيام الغائمة أيضاً؛ لأن بعض الإشعاعات الشمسية تنفذ من خلال الغيوم.

● يوضع الواقي حين تسلق الجبال والتزلج على الثلج؛ لأن المرتفعات الشاهقة تزيد مخاطر التعرض لحرق الشمس ولقلة نسبة الغلاف الجوي الذي يمتص أشعة الشمس.

ويفضل استشارة الطبيب قبل استعمال الواقيات ولاسيما للأطفال وفي الحمل والإرضاع، ولا تسمح بعض الدول الأوربية بتطبيق المستحضرات الواقية من الشمس المتضمنة أوكسي بنزون أو الكافور للأطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٢ سنة.

المعالجة الجهازية للأمراض الجلدية sytemic treatment of dermatoses:

للمعالجات الجهازية شأن أساسي في معالجة كثير من الجلادات، وكثيراً ما تستعمل مع الأدوية الموضعية، ومقاديرها الدوائية وتأثيراتها الجانبية لا تختلف اختلافاً جوهرياً عما هي عليه في معالجة الأمراض الداخلية.

وأهم الأدوية الجهازية التي يكثر وصفها في معالجة الأمراض الجلدية هي:

١- الستروئيدات القشرية:

للستيروئيدات القشرية فعالية قوية مضادة للالتهاب ولاسيما الأرجي منه؛ وذلك بمنعها تشكيل البروستاغلاندينات التي تعدّ من أهم العوامل الوسيطة في إثارة الالتهابات.

الاستطبابات: تعالج بالستيروئيدات القشرية الحالات الأرجية المصحوبة بإصابة مجموعية (مثل الصدمة التأقية والشرى الحاد والوذمة العرقية العصبية) ومتلازمة لايل المحدثة بالدواء والاندفاعات الدوائية الشديدة. وأمراض المناعة الذاتية (فقاع شائع - فقاعاني فقاعي)، والذأب الحمامي المجموعي والتهاب الجلد والعضلات وأدواء النسيج الضام والساركوئيد واللمفوما الجلدية الخبيثة.

التأثيرات الجانبية: بما أن الستيروئيدات القشرية تثبط الالتهاب؛ فإنها تؤدي إلى تناقص قدرة الجسم على السيطرة على الأخماج الجرثومية، والفيروسية، والفطرية إلى جانب تفاقم الأخماج الكامنة كالسل، كما أنها تضعف شفاء الجروح، وتنقص إنتاج ACTH الذي تفرزه النخامى مؤديةً إلى ضمور غدة الكظر.

كيفية تناول الستيروئيدات: تعطى بطريق الفم (الحبوب والأشربة)، وتعطى المستحضرات المنحلة في الماء بطريق

العضل أو الوريد في الحالات الإسعافية. يستحسن إعطاء الجرعة الفموية كاملةً في الصباح حتى الساعة الثامنة؛ وذلك لتقليد الإفراز الكظري، كما يفضل البدء بجرعات هجومية عالية، ثم تخفض تدريجياً.

٢- الصادات:

توقف نمو الجراثيم، أو تقتلها، وتستعمل لمعالجة الأخماج الجرثومية في الجلد والأغشية المخاطية، وينتخب الصاد بحسب الجرثوم المحتمل إحداثه للآفة. وأكثر الصادات المستعملة في الطب الجلدي:

أ- البنسلينات: تنتمي هذه الزمرة من الصادات إلى مجموعة الصادات المحتوية على حلقة البيتالاكتام. ولعلها من أهم الصادات المستخدمة في معالجة الالتهابات الجلدية لقلة سميتها. وللبنسلينات أنواع عديدة يختلف بعضها عن بعض بسعة طيف تأثيرها وبنفوذها عبر النسج.

• **البنسلين المبلر penicillin G**: يعطى عضلياً أو وريدياً، يصل تركيزه الأعلى في المصل بعد ١٥-٣٠ دقيقة من حقنه في العضل، وهو سريع الانطراح؛ لذا يجب إعادة حقنه كل ست ساعات.

• **بنسلين G مع البروكائين:** تؤدي الأسترة إلى تأخير إطراح البنسلين؛ لذلك يمتد تأثيره لمدة ٢٤ ساعة، ويحقن عضلياً.

• **بنزاثين بنسلين benzathine penicillin**: هو بنسلين مديد التأثير، يعطى حقناً عضلياً، ويستمر تأثيره في الجسم خمسة عشر يوماً، يوجد في حبابات تحتوي ١,٢ مليون وحدة دولية أو ٢,٥ مليون وحدة دولية.

• **البنسلينات الفموية:** تتصف بأنها ثابتة في الحمض، ولكنها ليست مقاومة للبنسليناز.

أهم الاستطبابات الجلدية للبنسلينات: الإفرنجي، والسيلان البني، والحمرة، والتهاب الهلل، والتهاب جلد النهايات المزمن المضمر، والحمامى المزمنة الهاجرة، وبوريليا بورغدورفيري المؤدية إلى حدوث اللمفومات الكاذبة.

وتنتمي إلى مجموعة الصادات المحتوية على حلقة البيتالاكتام السيفالوسبورينات التي تستطب خصوصاً في معالجة الأخماج بالعنقوديات المقاومة للبنسلين.

ب- السيكلينات: تأتي بعد البنسلينات من حيث تواتر الاستعمال، وتعطى بطريق الفم. ومن مستحضراتها المتوافرة في السوق:

• **التتراسكلين الأساسي tetracycline**: يعطى بمقدار ١-٢ غرام/يوم.

• **المينوسكلين Minocin**: ويعطى بمقدار ٥٠-٢٠٠ ملغ/يوم

• **دوكسي سيكلينات:** ويعطى بمقدار ١٠٠-٢٠٠ ملغ/يوم

ويعدّ الشكلان الأخيران من سيكلينات الجيل الثاني التي تمتاز بإعطائها جرعة واحدة يومياً. وأهم الاستطبابات الجلدية للسيكلينات: العد الشائع ووردية الوجه والمفطورات واللولبيات (الملتويات) والمتعضيات سلبية الغرام والكلاميديا.

التأثيرات الجانبية للسيكلينات: أهم التأثيرات الجانبية للسيكلينات الاضطرابات الهضمية الناجمة عن تخرش المخاطية المعدية المعوية، واضطراب نبيت الأنبوب الهضمي مع تكاثر المبيضات البيض، واصفرار الأسنان؛ لذا فإنها لا تعطى للأطفال تحت سن الثامنة من العمر وحين وجود قصور كلوي وتفاعلات ضيائية سمية كما لا تعطى للحوامل. ويجب عدم تناول الدواء مع تناول الحليب أو مضادات الحموضة أو أملاح الحديد؛ لأن ذلك ينقص من امتصاص الدواء.

ج- الإريتروميسين erythromycin: طيفه أوسع من طيف البنسلين G، وينتشر بسرعة في النسج، ويطرح عن طريق الكلية. الجرعة العادية ٥٠٠ ملغ ٢-٤ مرات يومياً، وهو الدواء البديل في معالجة الإفرنجي إذا ما كان المريض مصاباً بأرجية للبنسلين، لا يتأثر النبيت المعوي الطبيعي بالإريتروميسين، ويفيد في معالجة المكورات والمستدميات والبروسيلة والمفطورات واللاهوائيات. ويدخل في عداد هذه الزمرة: الأزيثروميسين والكلاريثروميسين.

د- زمرة الأمينوغليكوزيدات: أهمها الجنتاميسين الذي له طيف واسع مضاد للجراثيم ولاسيما المتعضيات سلبية الغرام، ويستثنى من تأثيره المكورات المعوية واللولبيات واللاهوائيات. وسيئات المعالجة بهذه الزمرة التأثيرات السمية الكلوية والسمعية، لذا يجب الاحتراس حين المعالجة بمستحضراتها.

هـ- السلفوناميدات، الكوتريموكسازول، السلفون:

(١)- السلفوناميدات: يعتمد تأثيرها الموقف لتكاثر الجراثيم على تثبيط اصطناع حمض الفوليك، وتزيد مشاركة السلفاميتاكسازول والتري ميتوبريم (الكوتريموكسازول) من فعالية السلفوناميدات، ومن أهم استطبابات الكوتريموكسازول القرح اللين. كما تؤثر السلفوناميدات في المتعضيات المتكاثرة تأثيراً قوياً.

التأثيرات الجانبية للسلفوناميدات: الاضطرابات المعدية المعدية، وتغيرات الصيغة الدموية. والتفاعلات الجلدية

الأرجية، وإحداثها متلازمة لايل الدوائية.

مضادات الاستطباب: القصور الكلوي والكبدي، كما يتعارض تناولها مع الميتوتركسات.

(٢)- السلفون: دي أمينودي فنيل سلفون (دابسون) فعال ضد المتفطرات خاصة؛ وبالتالي فهو دواء مهم في معالجة الجذام والتهاب الجلد الحلئي الشكل كما يعطى في معالجة تقيح الجلد المواتي والعد المكبب وبعض الأمراض ذات الارتشاح بالعدلات.

التأثيرات الجانبية: تغير الصيغة الدموية والتهاب الأعصاب والطفوح الأرجية. ويجب أن يوجه الانتباه إلى تشكل الميتموغلوبين المرتبط بالجرعة وإلى المرضى المصابين بنقص خميرة غليكوز ٦ فوسفات دي هيدروجيناز، لذا يجب معايرة هذه الخميرة قبل الشروع بإعطائه.

٣- مضادات الهيستامين:

تؤثر مضادات الهيستامين على نحو أساسي في مستقبلات H1 بسبب التشابه الجزئي بالهيستامين. وتعطى هذه المضادات بشكل حبوب أو حقن وريدية أو عضلية للاستعمال الإسعافي. تستطب مضادات الهيستامين في معالجة الأدواء الجلدية الأرجية والحاكة ولاسيما التهاب الجلد الأرجي والشرى والأكزيمة بالتماس والأكزيمة التأتبية وأشكال التأتب الأخرى مثل حمى العلف والربو الأرجي.

أهم التأثيرات الجانبية لهذه المركّبات التأثير المركن، فهي تؤثر في الوعي في أثناء قيادة السيارة أو الطائرة ولاسيما حين تؤخذ مع تناول الكحول أو الأدوية النفسية، ولها كذلك تأثيرات مضادة للفعل الكولينرجي أو مضادة للسيروتنين؛ لذا فإنها قد تؤدي إلى جفاف الفم واضطرابات الرؤية وهبوط التوتر الشرياني واضطرابات التبول. وقد صنِعت مضادات هيستامين تأثيرها المركن شبه معدوم تقريباً لإخفاقها في عبور الحاجز الوعائي الدماغي مثل: desloratadine - loratadine، و cetirizine و fexofenadine. وقد أدت مشاركة مضادات الهيستامين الحاصرة للمستقبلات H1 (التي ذكرت) مع حاصرات مستقبلات H2 مثل cimetidine إلى نتائج أفضل في بعض الحالات كما في الشرى المزمن.

٤- المضادات الفطرية الجهازية: يُذكر منها ما يلي:

أ- الغريزوفولفين griseofulvin: يتصف بتأثيره الموقف للفطور، ويعطى بمقدار ١٠ملغ/كغ، يستخدم لمعالجة الفطور ولاسيما البشروية التي تسبب السعفات، لكنه عديم التأثير في معالجة النخالية المبرقشة والآفات المحدثة بالمبيضات البيض. يمتص جيداً عن طريق الفم ولاسيما إذا أخذ مع الطعام.

مضادات الاستطباب: المرضى المعروفون بحساسيتهم للغريزوفولفين والحمل والقصور الكبدي الشديد.

ب- الإميدازولات imidazoles: ينضوي تحت هذه الزمرة مضادات فطرية كثيرة، أهمها الكيتوكونازول، الفلوكونازول، الاتراكونازول.

تتصف مشتقات الإميدازولات بفعاليتها ضد الفطور البشروية والخمائر ولاسيما التي تصيب الأغشية المخاطية، كما تستعمل في الآفات الفطرية المقاومة للأدوية الموضعية أو الجهازية مثل الغريزوفولفين، وتعطى هذه المركّبات بشكل حبوب أو شراب وبمقدار دوائي يراوح بين ٥٠-٢٠٠ملغ يومياً. يستعمل الاتراكونازول لمعالجة تفطر الأظفار.

مضادات استطباب مركبات الاميدازولات هي: التحسس لتلك المركبات والحمل والإرضاع والقصور الكبدي.

● **التيربينافين:** هو أليل أمين فعال ضد الفطور، ولاسيما فطور الأظفار، ويؤخذ بطريق الفم، يستخدم في معالجة السعفات، مقداره الدوائي ٢٥٠ملغ يومياً. مضادات استطبابه القصور الكبدي الشديد، ولم يقر بسلامة استخدامه في أثناء الحمل.

● **النيستاتين:** مضاد فطري فعال ضد الخمائر والفطور الشبيهة بالخمائر، ويوجد بشكل حبوب ومعلق فموي، ولم يقر استخدامه في أثناء الحمل بعد.

٥- الريتنوئيدات retinoids:

تشتق كيميائياً من ڤيتامين A أو ڤيتامين A الحامضي.

تبين أن الريتنوئيدات تقلل تمايز أنماط خلايا متعددة؛ لذا فإنها تؤثر في تثبيط نموّ الأورام. يوجد في الوقت الحاضر مستحضران للاستعمال الجهازي يوصفان في معالجة الأدواء الجلدية، وهما إتريتينات الريتينوئيد العطرية وإيزوتريتينوئين.

أ- الإتريتينات etretinate (Tegison): تستعمل في معالجة الأشكال الشديدة للصداف ولاسيما الأحمرية الصدفية وفي معالجة اضطرابات التقرن الأخرى مثل السماك وأدواء التقرن الراحي الأخمصي وداء داريه والطلوان كما تعطى للوقاية من بعض الآفات السرطانية. الجرعة الدوائية ١ملغ /كغ من الوزن.

ب- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin(roacccutane): أحدث هذا الدواء ثورة في معالجة الأشكال الشديدة من العد والعد الكيسي والعد المكبب والعد المقاوم للمعالجات الأخرى وبعض حالات وردية الوجه وفيمة الأنف. آلية تأثير هذا الدواء إنه

مضاد للالتهاب ومثبط لصنع الزهم، والجرعة الدوائية منه تماثل الجرعة الدوائية للإترتينات.

التأثيرات الجانبية للريتنوئيدات: جفاف الجلد والأغشية المخاطية، والتهاب الشفة الجاف، وارتفاع الدسم الدموية (كولستيرول وتري غليسريد) فرط التعظم، تعرق زائد. وله تأثير ماسخ للجنين، لذا لا يستعمل في أثناء الحمل كما يجب منع الحمل سنتين بعد إيقاف الإتريتينات في حين يكفي منع الحمل مدة شهرين بعد المعالجة بالإيزوتريتينوئين؛ لأن هذا الدواء لا يختزن بالجسم لفترة طويلة كما في الإتريتينات.

مضادات الاستطباب: الحمل ووجود آفة كلوية أو كبدية كما لا تعطى الريتنوئيدات مع التتراسكلين أو للمرضى الذين يستخدمون عدسات عينية لاصقة.

٦- **مضادات الفيروسات:** هنالك أدوية متعددة مضادة للفيروسات، يُذكر **منها:**

أ- **الإنترفيرون والـ Zidovudine** الذي تعالج به فيروسات retrovirus، لذا فإنه يستخدم لمعالجة الإيدز؛ إذ يقوم بتثبيط تركيب سلسلة الـ DNA الفيروسية؛ وبالتالي يمنع ترقي المرض.

ب- **الأسيكلوفير acyclovir والفالسيكلوفير valacyclovir** اللذان يؤثران تأثيراً قوياً في فيروسات الحلأ (الهربس) البسيط نمط ١ ونمط ٢، كما يؤثر في فيروس الحماق والحلأ النطاقي وفي فيروس ابشتاين بار.

الاستطبابات: يفيد الأسيكلوفير على نحو فعال في معالجة كل من الحلأ البسيط نمط I-II وفي داء الحماق وداء المنطقة، واقترح بعضهم إعطاءه باستمرار وبمقادير زهيدة لمنع نكس الحلأ البسيط.

ثالثاً- المعالجة بالأقلمة:

تعدّ المعالجة بالأقلمة climatotherapy؛ أي الإقامة في إقليم معيّن وسيلة مهمة في معالجة الكثير من الأمراض الجلدية عدا ما لها من تحسين حالة المريض النفسية. وأكثر الأقاليم التي ينصح بها في معالجة الأدواء الجلدية هما الإقليمان الجبلي والبحري.

١- **الإقليم الجبلي:**

يتصف الإقليم الجبلي بضغط هوائه المنخفض والنقي، وشمسه الغنية بالإشعاعات ما فوق البنفسجية، وخفة الأليرجينات المحمولة بهوائه؛ لذلك ينصح به في معالجة التهاب الجلد التأتبي، والصداف.

٢- **الإقليم البحري:**

يتصف بشمسه الساطعة وبرطوبته وباحتوائه على كميات جيدة من اليود والكلور وبمياهه الغنية بالأملاح المعدنية، كالتي توجد على نحو كثيف في البحر الميت الذي يقصده كثير من الأوربيين لمعالجة الصداف والتهاب المفاصل الرثوي وأمراض أخرى.

رابعاً- المعالجات الفيزيائية والجراحية في الأمراض الجلدية:

يجابه الأطباء الجلديين يومياً العديد من الآفات التي لا تفيد فيها المعالجات الدوائية، وتتطلب معالجات فيزيائية أو جراحية.

١- **المعالجات الفيزيائية:**

أهم الوسائل الفيزيائية المستخدمة في معالجة الأمراض الجلدية هي:

أ- **المعالجة الضوئية phototherapy:** تستعمل الإشعاعات الضيائية في المعالجات الجلدية، وتجرى على كامل الجسم أو على أجزاء منه، **وهي:**

● **ضوء الشمس heliotherapy:** لاحظ كثير من المصابين بالصداف تحسن جلدهم بعد التعرض لأشعة الشمس خلال قضاء إجازاتهم على الشواطئ، وقد يكون سبب هذا التحسس تثبيط تركيب الدنا في البشرة الصدافية المتكاثرة بالتشعيع بالأشعة ما فوق البنفسجية. ولتجنب الحروق الشمسية ولاسيما في الأشخاص الذين تكون جلودهم من النمط١ - والنمط٢ (ذوي البشرة البيضاء) يجب على هؤلاء التعرض لأشعة الشمس مدة لا تزيد على عشر دقائق في البدء، ثم تزاد المدة تدريجياً.

● **التشعيع بالأشعة ما فوق البنفسجية الصنعية:** تجرى الأشعة فوق البنفسجية A أو B على كامل الجسد أو على جزءٍ منه، ويتم التشعيع ضمن حجرات أو حجيرات صغيرة مزودة بأنابيب فلورية. وتُصدرُ أنابيب أشعة الحجرات الأشعة فوق البنفسجية؛ إما UVA وإما UVB وإما كلتيهما معاً بحسب نمط المصابيح المزودة بها، ويجب على المريض والطبيب وضع النظارات الواقية من الإشعاعات فوق البنفسجية حين تطبيق هذه المعالجة.

الاستطبابات: الصداف ونظير الصداف والعد واللمفومات الجلدية الخبيثة والحكة الكبدية المنشأ أو اليوريمية المنشأ.

ب- **المعالجة الكيميائية الضوئية photochemotherapy:** تقوم هذه المعالجة على استخدام إشعاع فوق البنفسجي في تفعيل الدواء المحسس ضوئياً مثل الأشعة فوق البنفسجية

uva الذي تبلغ طول موجته بين ٣٢٠ و٤٠٠ نانو متر. وأكثر المواد أو الأدوية المحسسة ضيائياً هي (٨ ميتوكسي بسورالين) الذي يطبق محلوله المخفف (٠,١٥) على البقع المؤوفة، ثم يجري التشعيع بعد ساعة من تطبيقه، ويمكن المعالجة بهذه الطريقة جهازياً (بوفا Puva)، وذلك بإعطاء المريض المحسس الدوائي بشكل حبوب عن طريق الفم بمقدار (٠,٦-٠,٨ مغ/كغ من الوزن)، ثم يجري التشعيع بالأشعة فوق البنفسجية بعد ساعتين من تناول العقار.

الاستطبابات: الصدف والأحمرية الصدافية والصداف البثري واللمفومات الجلدية الخبيثة والشرى الصباغي والنخالية الحزازانية المزمنة.

ج- المعالجة الدينمية photodynamic therapy (PDT): تطورت هذه المعالجة بعد عام ١٩٧٠، وتقوم على تطبيق مادة محسسة ضيائياً مثل امينوليفولينيك على المنطقة المستهدف علاجها، وبعد ساعتين من تطبيق تلك المادة تعرض المنطقة المستهدفة إما للأشعة الحمراء وإما للضوء النابض المكثف (IPL) والذي تراوح أطوال موجاته الضوئية بين ٥٠٠ و١٣٠٠ نانومتر.

دخلت هذه الطريقة من معالجة الأورام في مجالات عديدة من الاختصاصات الطبية كالعينية والبولية والعصبية. أما في أمراض الجلد فتستخدم في معالجة كل من السرطانات القاعدية الخلايا السطحية وداء بوين والتقرانات السفعية والصداف وثآليل اليدين والقدمين المعندة على المعالجة وفي داء اللايشمانيا الجلدية.

د- الليزرات Lasers: إن عبارة ليزر هي اختصار للكلمات التالية light amplification by stimulated emission of radiation أي تضخيم الضوء بالبث المنشط للإشعاع، حيث يؤدي إمرار فوتون (كمّ وجمعها كمات) ضوئي ذي الطاقة الكهربائية المغنطيسية عبر الوسط الفعال الليزري الذي قد يكون صلباً (كريستال الياقوت) أو سائلاً (كصباغ الرودامين) أو غازياً (كالأرجون أو ثاني أكسيد الفحم) إلى بث فوتون مكافئ إضافي من الذرات والجواهر، له طول الموجة نفسها، ويحوّله إلى حالة مثارة ذات طاقة أعلى.

ويصدر الليزر ضوءاً وحيد اللون عرض حزمته الضوئية لا تتجاوز الـ ٠,٠٠٢ نانو متر، وتتحرك الفوتونات الصادرة عن الليزر على نحو متوازٍ، وتهتز بطريقة متماثلة، حيث يؤدي تركيز ضوء الليزر بوساطة عدسات خاصة إلى إنتاج قدرات أكبر.

وتمتص حاملات اللون طاقة الليزر على نحو أفضل



الشكل (١) جهاز ليزر CO_2.

وبأطوال موجات محددة تحولها إلى حرارة تسخن الهدف لدرجة كافية لإتلافه.

هنالك أنواع كثيرة من الليزرات التي تستخدم في المعالجات الجلدية، يختار الطبيب المعالج النوع المناسب للمعالجة بحسب حامل اللون المستهدف الذي قد يكون الميلانين (الموجود في الآفات الصباغية والأشعار والوشم)، ويستخدم الطبيب من أجله ليزر الأرغون argon حيث تُمتص إشعاعاته بشدة من قبل الميلانين. أو يكون الهيموغلوبين (الموجود في الشعيريات المتسعة، والوحمة الشعلية والأورام الليفية الوعائية والبحيرات الدموية)، ويستعمل لمعالجته ليزر الصباغ dye laser. أما في عمليات قطع الأنسجة (المبضع الضوئي) وتبخيرها، فيستخدم ليزر ثاني أكسيد الكربون CO_2 laser كما في تسوية الجلد وفي معالجة الأورام الحليمومية الفيروسية مثل الورم اللقمي.

هـ- المعالجة بالإشعاعات المؤينة ionizing radiation: تراجع العلاج بالإشعاعات المؤينة تدريجياً بعد أن كان يستعمل في معالجة الكثير من الجلادات السليمة والخبيثة؛ وذلك نتيجة ظهور الأدوية الحديثة التي أفادت في شفاء تلك الجلادات، ونتيجة تطور الجراحة التجميلية والتصنيعية التي باتت تسيطر على معالجة معظم الأورام الخبيثة والمترقية إضافة إلى ازدياد المعرفة بخطورة النتائج الجسدية والوراثية التي تنجم عن هذه الإشعاعات. وأكثر الإشعاعات المؤينة التي يستخدمها الجلديون هي الأشعة السينية اللينة والمسرعات الخطية والمعالجة بالنظائر المشعة الاصطناعية.

(١)- الأشعة السينية اللينة: هناك عديد من أجهزة الأشعة السينية. وكلما كان فرق كمون (فولتاج) الأشعة السينية أعلى؛ كانت أشعتها أقسى وأطوال موجاتها أقصر وطاقتها أكبر ونفوذها أعمق، وتمتاز الأشعة السينية اللينة التي يستعملها الأطباء الجلديون بفرق كمون منخفض، وتأثيرها في الطبقات العليا من الجلد فقط.

الاستطبابات: تعالج بالأشعة السينية اللينة كل من سرطانات الجلد القاعدية والوسفية، وداء بوين واللمفوم الجلدي الخبيث كما تعالج بها بعض **الجلادات السليمة** مثل: حثل الأظفار الصدفي والتهاب الغدد العرقية المقيح تحت الإبط، والثآليل الأخمصية. وتتفاعل المنطقة المعالجة من الجلد بهذه الأشعة بعد ١٠-٢٠ يوماً من المعالجة، ويبدو احمرار وتسحج ونز، لكنه لا يلبث أن يتراجع، ويتم الشفاء.

(٢)- المسرعات الخطية: حزمة إلكترونية تنتج إشعاعاً دفعياً ذا شدة عالية، تعالج به الأورام الجلدية الخبيثة - ولاسيما المتوضعة فوق عظم أو غضروف - واللمفومات الجلدية.

(٣)- النظائر المشعة الاصطناعية: تستخدم النظائر المشعة الاصطناعية مثل الكوبالت - ٦٠ واليود ١٢٥ بشكل إبر أو خرزات تزرع ضمن الأنسجة المصابة بالأورام الخبيثة: كالأورام الجلدية السطحية والأورام الوعائية الدموية والملانوما الخبيثة في العين.

و- الأمواج فائقة الصوت ultrasound waves: تفيد المعالجة بهذه الأمواج ذات التأثير الاهتزازي العالي التي لا يمكن للأذن أن تتلقاها في معالجة كلٍ من تصلب الجلد الموضعي (القشيعة) وتصلب الجلد المنتشر وقرحات الساق.

٢- الجراحة الكهربائية:

تقوم المعالجة بالجراحة الكهربائية على إتلاف النسج المؤوفة حرارياً نتيجة مقاومتها لتيار كهربائي متناوب عالي التوتر منفذ للحرارة. وتتوقف درجة التخرب النسجي على درجة تواتر التيار وشدته وكمية الطاقة الكهربائية، كما تتوقف على شكل المسرى الكهربائي. أما شوط المعالجة الجراحية الكهربائية فيختلف باختلاف تأثيرها الذي يراوح بين صعق النسيج fulguration أو تجفيفه desiccation أو تخثيره coagulation أو قطعه section.

تستطب المعالجة بالجراحة الكهربائية في معالجة التنشؤات الورمية السطحية؛ إذ تعدّ إحدى المعالجات الفعالة في السرطانة قاعدية الخلايا وداء بوين والتقرانات السفعية وإزالة الأشعار غير المرغوب فيها إزالة دائمة وتوسع الأوعية الشعرية. وتمتاز الجراحة الكهربائية بسرعة إنجاز العمل، وإرقاء الأوعية الدموية إرقاءً فورياً، وتجنب مرور الشدف الورمية عبر الأوعية الدموية؛ ونتائجها التجميلية.

التحفظ: يجتنب القيام بهذه الجراحة للمرضى الذين يحملون ناظماً خطياً قلبياً (pacemaker)؛ لأنها قد تؤدي إلى إيقافه.

أما **الكاوي الكهربائي electrocautery:** فهو شكل خاص لأجهزة الجراحة الكهربائية، ذلك أن تياره الكهربائي لا يمر عبر المريض عن طريق المسريين الكهربائيين (ثنائي القطب) التي تتصف بهما أجهزة الجراحة الكهربائية؛ وإنما هو جهاز وحيد القطب ذو مسرى واحد يتدفق عبره التيار الكهربائي عند تقريبه من الآفة المراد علاجها، فيخثرها.

الاستطبابات: تعالج بأجهزة الجراحة الكهربائية كل من: التقرانات السفعية والتقرانات المثية واللويحات الصفراء والثآليل والليفومات والحبيبوم المقيح والسرطانة قاعدية الخلايا.

الكهرلة (التحليل الكهربائي) electrolysis: تقوم على غرز مهبط بشكل إبرة رفيعة متصلة بتيار كهربائي مستمر لا تزيد شدته على ٠,٥-٢ ميلي أمبير في منطقة الجلد المراد معالجته في حين يمسك المريض المصعد بإحدى يديه، ثم يمرر التيار الكهربائي الذي يؤدي إلى تفكك السوائل النسيجية تفككاً كيميائياً. تستخدم هذه الطريقة في إزالة الأشعار وتخريب الشعريات الدموية والعنكبوتات الوعائية.

الرحلان الكهربائي electrophoresis: يستخدم الرحلان الكهربائي للمرضى الذين يعانون من فرط تعرق اليدين والقدمين. يتم عمل الرحلان باستخدام حوض يملأ بماء الصنبور، تغطس فيه اليدان أو القدمان بعيدتين إحداهما عن الأخرى، ثم يمرر تيار كهربائي مستمر شدته ١٥-٢٠ ميلي

أمبير عبر الحوض مدة ٢٠-٣٠ دقيقة. وتحتاج عملية لجم التعرق ما بين ٥-١٠ جلسات. وهناك أجهزة متوافرة تجارياً لهذه الطريقة من المعالجة.

خامساً- المعالجة بالبرودة cryotherapy:

أحدثت المعالجة بالبرودة حقلاً جديداً في طب الجلد لأنها إجراءات بسيطة غير راضة وغير نازفة وغير خطرة. إنها لا تحتاج إلى التخدير في أغلب الأحيان، ويمكن إجراؤها للطاعنين في السنّ والمقعدين والذين يعانون من أمراض داخلية لا يخلو تخديرهم من خطورة.

أما **آلية تأثير البرودة**؛ فتقوم على إحداث تجمد المسافات خارج الخلوية مشكلاً وسطاً فائق التوتر يسبب تمزق الخلايا وموتها، ومن بين ما تضمنه الوسائل المستخدمة في هذا المجال:

١- ثلج ثاني أكسيد الفحم carbon dioxide snow:

يؤدي انطلاق هذا الغاز - المضغوط، والمتحول إلى سائل، من أسطوانات خاصة - إلى تشكيل ثلج كربوني تبلغ حرارته ٧٩ْ تحت الصفر. وهو يطبق عن طريق أجهزة خاصة على الناحية المراد معالجتها مدة ٦-٦٠ ثانية تبعاً لنوع الآفة، ويمكن زيادة التأثير المبرد لهذا الغاز بمزج كراته مع الأسيتون. يستعمل ثلج ثاني أكسيد الكربون في معالجة بعض الجلادات مثل الثآليل المنبسطة الفتوية والذئبة الحمامية القرصاوية وبعض أشكال اللايشمانيا الجلدية.

٢- الأزوت السائل liquid nitrogen:

تبلغ درجة حرارته ١٩٥ْ تحت الصفر، ويمكن تطبيقه مباشرةً على الآفة الجلدية بغمس حامل قطن في القارورة المملوءة بالأزوت السائل، ثم يُطبق على الآفة الجلدية المراد معالجتها مع الضغط الخفيف مدة تراوح بين ٥ و٥٠ ثانية، بحسب درجة التفاعل المرغوب به. وهناك أجهزة خاصة لهذا الغاز تسمح برذه مباشرةً على المكان المراد علاجه. وأهم الجلادات التي تعالج بغاز الأزوت السائل هي: اللايشمانيا الجلدية والتقرانات المثية والورم الحبيبي المقيح والورم اللقمي المؤنف والمليساء السارية والتقرانات السفعية وداء بوين.

سادساً- المعالجة بالحرارة:

تطبق المعالجة بالحرارة موضعياً على الآفة مباشرة، وذلك باستخدام الأشعة تحت الحمراء؛ بغية تنشيط التفاعلات النسيجية الالتهابية الموضعية. وتؤدي الحرارة المطبقة على ناحية ملتهبة أو متقرحة أو جرح واهن إلى تبيغ فاعل مع زيادة العود الوريدي وزيادة الإمداد بالأكسجين عن طريق زيادة التروية الدموية؛ وبالتالي زيادة الاستقلاب الموضعي وتخفيف الألم.

الاستطبابات: الدمال والجمرة الحميدة والجروح بطيئة الالتئام والآلام العصبية.

سابعاً- المعالجات الجراحية:

الأعمال الجراحية الجلدية جزء رئيس في ممارسة معظم الأطباء الجلديين، وتجرى غالبيتها تحت التخدير الموضعي. وأهم الأعمال الجراحية التي يقوم بها الأطباء الجلديون هي:

١- **الخزعة الجلدية:** هنالك أمراض جلدية يلجأ الطبيب لخزعها، **إما:**

أ- للمساعدة على التشخيص وتأكيده.

ب- **وإما** للتوجيه إلى الدواء المناسب لمعالجة الآفة.

ج- **وإما** لمراقبة التأثيرات العلاجية في الآفة.

د- **وقد** تكون علاجية يستأصل بها - مثلاً- ورم ثبت تشخيصه بخزعة سابقة. تؤخذ الخزعة بعد تخدير الآفة أو الورم موضعياً بوساطة المشرط العادي أو الخرامة - وهي أسطوانة بقطر ٢-٨ ملم - وذلك من محيط الآفة مع جزء من النسيج السليم لمقارنة التبدلات النسجية مع النسيج السليم. ثم توضع في زجاجة صغيرة نظيفة تحتوي مثبتاً؛ غالباً ما يكون الفورمالين، وترسل للتشريح المرضي. ولما كانت الخزعة عملية جراحية صغرى؛ وجب أن تراعى في أخذها شروط التعقيم والطهارة.

أما **أهم المعالجات الجراحية الجلدية الأخرى** التي يقوم بها الطبيب الجلدي؛ فهي:

شق الخراجات واستئصال الكيسات والأورام الشحمية وتصحيح شقوق شحمة الأذن الناجمة عن الأقراط الثقيلة واستئصال بعض الأورام السليمة والخبيثة واستئصال الوحمات ومعالجة قرحات الساق بالطعوم ومعالجة فيمة الأنف جراحياً ومعالجة الندبات وزرع الأشعار.

٢- المعالجة ضمن الآفة:

تقوم هذه المعالجة على حقن المادة الدوائية ضمن الآفة، وتتم **بطريقتين** هما:

أ- المحقن العادي المجهز بإبرة رفيعة قياس ٢٧ مثلاً.

ب- المحقن النفاث Derm-Ojet: الذي تحقن به المادة الدوائية بطريق الضغط؛ مما يساعد على نفوذها في الجلد والنسج المتليفة كالجدرات. والمادة الدوائية التي كثيراً ما تحقن بالمحقن النفاث هي التريامسينولون المبلر الذي يستخدم في معالجة الجدرات والحاصات البقعية والحزاز

المحصور والحزاز المسطح الضخامي.

ثامناً - مواد التجميل والجراحة التجميلية:

أ - مواد التجميل:

كثرت في العقدين الأخيرين مراجعة الاختصاصيين بأمراض الجلد لأغراض تجميلية، وكان ذلك نادراً في الماضي، وربما كان السبب ارتفاع المستوى الاقتصادي والاجتماعي وطول الأعمار وتنامي الشدات والحالات النفسانية في كثير من الناس، وقد أشارت دراسة Ishigook وزملائه أن نسبة ٤٧,٧٪ من ٤١٥ مريضاً: راجعوا العيادات من أجل مداخلات تجميلية كانوا يعانون من اضطرابات عقلية. وقد تكون بعض المداخلات الجراحية التي يطلبونها غير مستطبة أو لا تحوز رضاهم، ولا ترضي مبتغاهم ولو كانت ناجحة، فهم لا يعرفون ماذا يريدون، ومع هذا ومع تطور فرع فن التجميل ولصق جانب كبير منه باختصاص الأمراض الجلدية: بات لزاماً التعرف إلى هذا الفن ولو على نحو مختصر جداً.

تقسم الإجراءات التجميلية المتطلبة من الطبيب الجلدي **قسمين**، يتناول الأول **العلاجات التجميلية**، ويتناول الثاني **الجراحات التجميلية**.

١- العلاج التجميلي cosmetic therapy:

يشمل الوسائل أو المستحضرات التي يصفها الطبيب بغرض تجميلي؛ وتسمى المزوقات، وتتضمن كلاً من مستحضرات العناية بالبشرة والأشعار والأظفار وأحمر الشفاه والمواد اللاجمة لفرط التعرق والمزيلة للروائح.

أ- مستحضرات العناية بالبشرة: الانتقاء الصحيح للمنتجات التجميلية والمنظفات مهم جداً بغية تحسين إماهة البشرة وتطريتها **وتتضمن:** المنظفات والمراهم والرهيمات والدهونات lotions.

(١)- المنظفات: إن لتنظيف الجلد اليومي بالماء الفاتر والصابون أو بالمنظفات الصنعية قيمة واضحة بذاتها؛ وذلك بغرض إزالة الأوساخ والمفرزات الدهنية وبقايا العرق والجراثيم، لكن استعمال الصابون والمنظفات القلوية والمحتوية على شوارد كلسية قد يؤدي إلى أذية البشرة؛ ذلك أن عوامل التوتر السطحي لتلك المواد قد تؤدي إلى إتلاف البنيات البروتينية والدهون الطبيعية للبشرة وإلى تخريب غطاء الجلد الحامضي؛ وبالتالي إحداث التهاب جلد تخريشي وأكزيمائي. إضافة إلى ذلك فإن الصابون الذي يدخل في تركيبه العطور أو المطهرات أو الإضافات الأخرى قد يؤدي إلى التهاب جلد أرجي بالتماس. لذا من المستحسن الاستغناء عن تلك المنظفات والاستعاضة عنها بصابون خاص ومنظفات حامضة تتمتع بتأثيرات منظفة وذات حموضة تعادل حموضة الجلد.

(٢)- المراهم والرهيمات والدهونات المزوقة: هناك كثير من هذه المستحضرات المطروحة في الأسواق تستخدم لتطرية الجلد أو تقشيره أو لإصلاح التجاعيد أو أساساً للتزيين (المكياج) أو لمعالجة البقع مفرطة التصبغ أو البقع الناقصة التصبغ، وبعض هذه المستحضرات مموهة تستخدم لتغطية الندبات أو الوحمات.

تتركب معظم هذه المستحضرات من بعض المواد التالية: لانولين، بارفين، بولي إتيلين غليكول، وأغوال مثل الغليسرول والسوربيتول اوسيرين Eucerin ومستحلبات الزيت في الماء، وعطورات، ومواد مؤكسدة وحافظات مثل بارابين paraben والبوتيل هيدروكسي إنيزيد butyl hydroxyaniside وأملاح الزئبق.

التأثيرات الجانبية للمراهم والرهيمات والدهونات المزوقة: كل هذه المستحضرات مفيدة إذا ما طبقت على النحو الصحيح، ولكنها كثيراً ما تطبق على نحو عشوائي لا يتناسب وطبيعة البشرة، ولا يستند إلى القاعدة التي تقضي بانتخاب المستحضر ذي الفعالية المغايرة للبشرة؛ أي إن البشرة الدهنية يجب أن تعالج بمستحضرات خالية من الدهن كالمساحيق والمستحلبات أو الرهيمات المحبة للماء في حين يوصى بتطبيق المراهم الدهنية على البشرة الجافة. ثم إن كثيراً من المواد الداخلة في تركيب المستحضرات المزوقة مثل المواد الحافظة والعطورات تؤدي إلى إحداث تحسسات جلدية تتجلى بالتهاب جلد بالتماس بنسبة ٥٠٪ من مجموع التحسسات المحدثة من جراء تطبيق هذه المستحضرات، كما أن المواد الأخرى الداخلة في تركيب المستحضرات لا تخلو من إحداث التحسس لذا يجب الحد من تطبيقها قدر الإمكان وإزالتها بالمنظفات من فور انتهاء المناسبة التي طبقت من أجلها؛ ولاسيما إزالتها قبل النوم، وعدا ذلك فإن هذه المستحضرات مواد كتيمة تسد المسامات الجلدية، وتزيد من تخريش الجلد، وتساعد على تشكل الزؤان. وبعض الحافظات التي تدخل في تركيب هذه المستحضرات مثل أملاح الزئبق قد تؤدي إلى انسمام زئبقي مع اعتلال عصبي، كما أن مادة إيترمونوبنزيل الهدروكينون التي لها فعل قاصر والتي تدخل في بعض المستحضرات كثيراً ما تتلف الخلايا الميلانية؛ إضافة إلى فعلها المؤرج. وأخيراً فإنه من الصعب تقييم نسب الارتكاسات الجلدية للمستحضرات السابقة؛ ذلك لأن مستهلكيها لا يراجعون الطبيب ولا يخبرون المنشأة التي

أصدرتها إذا حدثت نتيجة استعمالها ارتكاسات خفيفة أو عابرة. وقد أظهرت دراسات ألمانية وسويدية أن نسبة التحسسات التي حدثت من تطبيق هذه المستحضرات بلغت ١٢٪ من مستعمليها.

ومما يجب ذكره بهذا الصدد أن هنالك بعض المستحضرات يجب عدم تطبيقها في أثناء الحمل كالتي تحوي الـ rea أو المواد الريتنوئيدية.

ب- مستحضرات مزينات الأشعار:

(١)- صبغ الشعر: هنالك أصبغة معدنية أو نباتية أو كيميائية. والصبغات المعدنية التي تحتوي على النيكل أو الكوبالت أو الكروم أو الرصاص كثيراً ما تؤدي إلى التهاب جلد بالتماس، والأصبغة الكيميائية كثيراً ما تؤدي إلى التهاب جلد أرجي بالتماس من جراء احتوائها على البارافينيلين ديامين أو الأزو أوالـ nigrosin أو كربونات الأمونيوم. وإن محاولة إزالة لون الشعر بعد صبغه قد تخرب الأشعار، وبعض أنواع الشامبو المحتوية على أملاح الكادميوم قد تؤدي إلى تغيير لون الشعر.

(٢)- تجعيد الشعر: حلت الطريقة الحديثة بالتجعيد البارد محل الطريقة القديمة بالتجعيد الحار، ويقوم مبدأ التجعيد البارد على كسر الجسور ثنائية السلفيد إلى مجموعات سلفهيدريلية باستعمال محلول تيو غليكولات الأمونيوم (المحلول المظهر)، ثم يثبت الشعر بعد تجعيده بإعادة أكسدة المجموعات السلفهيدريلية بفوق أكسيد الهدروجين (المحلول المثبت). وقد تؤدي هذه الطرق الكيميائية إلى تأذي الأشعار؛ حتى قد تؤدي إلى تساقط كامل أشعار الرأس إذا ما كانت التراكيز الكيميائية السابقة عالية عدا إحداثها فرط حساسية أرجية عند بعض المستعملين؛ ولاسيما ذوي الشعر الأشقر الناعم.

(٣)- إزالة لون الشعر: يستخدم لإزالة لون الشعر فوق أكاسيد مثل فوق أكسيد النشادر أو فوق أكسيد الهدورجين اللذين يؤديان إلى تأكسد ميلانين الأشعار ثم تحوله إلى مركَب عديم اللون، كما تشطر تلك المواد الجسور ثنائية السلفيد في قراتين الأشعار ذات الأهمية في ثبات الأشعار، وعدا هذا فإن فوق الأكاسيد مخرشة، وقد تحدث شرى موضعاً.

(٤)- مسبطات الشعر: تؤدي مادة التيوغليكولات المستخدمة لسبط الأشعار إلى تقصفها كما أن العطر الداخل في تركيبها قد يؤدي إلى التحسس.

(٥)- مزيلات الشعر الكيميائية: تستخدم لإزالة الأشعار ولاسيما أشعار الوجه، ومنها المخرش مثل مركَبات السلفيدات ذات الرائحة الكريهة، ومنها المؤثر في روابط ثنائية الكبريت مؤدية إلى سقوط سقيبة الشعرة. أما نازعات الأشعار الآلية الميكانيكية التي يدخل في تركيبها الراتينات؛ فقد تؤدي إلى التهاب جلد أرجي.

(٦)- رذاذ الشعر: الشيلاك - والراتينات التركيبية كلها محسسة، وتؤدي إلى تفاعلات أرجية.

(٧)- دهونات الشعر ومقوياته: يحتوي كثير منها على الريزورسين وسلفات الكينين والعطور، وهي مواد قد تؤدي إلى تفاعلات تحسسية.

إن غسل الأشعار المتكرر بمنظفات تحل الدهن والتغسيل الاعتيادي كل ٤ أيام والتمشيط المتكرر يؤدي إلى انشطار طولاني في النهاية الحرة للأشعار وإلى هشاشتها.

الأشعار المستعارة wigs: للأشعار المستعارة نماذج متعددة، وكثيراً ما تؤدي الشرائط اللاصقة التي تتضمنها إلى آفات أكزيمائية حادة.

ج- المستحضرات المستخدمة للإبطين:

● **مضادات التعرق الإبطي:** تحتوي على كلور الألمنيوم، وكلور هيدروكسيد الألمنيوم وأملاح التوتياء، وهي مواد ذات فعل مخرش.

● **مزيلات رائحة الإبطين:** قد تسبب أملاح الألمنيوم والهكساكلورفين الداخلتان في تركيبها تحسساً أرجياً، كما قد يدخل في تركيبها مادة النيومايسين المعروف إحداثها لالتهاب جلد أرجي بالتماس.

د- مستحضرات مزينات الأظفار:

● **طلاء الأظفار:** يحتوي على السلفوناميدات وراتينات الفورمالدهيد، وهي من أكثر الأسباب المؤدية إلى التهاب جلد الأجفان والعنق من جراء ملامسة الأظفار المطلية تلك الأماكن.

● **مزيلات طلاء الأظفار:** كالأسيتون الذي قد يسبب تقصف الأظفار.

● **الأظفار الصنعية:** تتركب من مواحيد الأكريليك الذي يسبب حساسية أرجية.

● **مقسيات الأظفار:** المادة الأكثر شيوعاً لمقسيات الأظفار هي الفورمالدهيد الذي قد يحدث تحسساً أرجياً أو داحساً أو سقوط الأظفار.

هـ- مستحضرات تزيين الشفاه:

أحمر الشفاه: يتركب من ثنائي ورباعي بروم الفلورسئين وعطور كما يحتوي بعضها على الإيوزين ومركَبات

الالونتوئين، وهي مواد قد تؤدي إلى تفاعلات تحسسية وأرجيه ضوئية.

و- مزينات العين:

وهي (المسكرة) للأهداب وظل العيون وقلم التخطيط، وقد تؤدي جميعها إلى ارتكاسات تحسسية لاحتوائها على الأساس الشمعي الحافظ والعطور.

ز- العطور:

معظم المستحضرات التجميلية تحتوي على العطور وعلى مادة ٥ ميتوكسي بسورالين (عطر الشاليمار وعلى زيت البرغاموت)، وهذه المواد تؤدي إلى أرجية ضوئية أو إلى التهاب جلد عطري.

٢ - الجراحة التجميلية:

قد تؤدي المعرفة التامة للمضاعفات الناجمة عن إجراءات الجراحات التجميلية للوجه والجسم إلى التردد وإلى عدم القيام بها.

تتضمن الجراحات التجميلية كثيراً من الإجراءات، اهمها:

١- تنظيف البشرة:

وتقوم على فتح البثور والخراجات وتفريغ محتواها وعلى استخراج الزؤان بوساطة نازع الزؤان، ويستحسن قبل تنظيف البشرة ترطيب الوجه بتعريضه لبخار منطلق من وعاء يحتوي على ماء البابونج بغية تليين الزؤانات لتسهيل عصرها واستخراجها.

٢- تقشير البشرة الكيميائي peeling:

الغاية منه إحداث كشط سطحي قابل للشفاء من دون عقابيل. ويقوم التقشير على تطبيق واحد أو أكثر من المواد المقشرة للجلد لإضفاء الحيوية والصفاء عليه مع تحسين ما يتضمنه من تصبغات وندبات سطحية وتجاعيد وأذيات ضيائية وعيوب أخرى، وأهم المواد المقشرة المستخدمة حمض الفواكه بتركيز ٢٠-٧٠٪ أو حمض الخل بتركيز ١٠-٣٥٪، وهنالك ثلاث درجات من التقشير: السطحي والمتوسط والعميق، تختلف درجات تركيز الحموض المقشرة بحسب درجة الأذيات وعمق الندبات المراد معالجتها.

الاستطبابات: يستطب تقشير الوجه في كل من الأذيات التالية: التصبغات والتقرانات الضيائية والمران الشمسي والندبات السطحية والعد الشائع إذ يساعد على التخلص من الزؤان.

المضاعفات: قد تحدث المضاعفات التالية: الحمامى طويلة الأمد لأكثر من ٣ أشهر وتفعيل الحلأ البسيط والخمج الجرثومي السطحي والمشاكل الحدودية والتندب والتصبغ.

٣- المواد المالئة:

تتصف شيخوخة الجلد بحدوث تبدلات مورفولوجية مترافقة وتجاعيد من جراء ضعف الأنسجة الرخوة وضمورها بما فيها العضلات والشحم تحت الجلد، إضافة إلى نقص الكلاجين والإيلاستين في الأدمة. انتشرت عملية الحقن بالمواد المالئة بالنمو تدريجياً، وبدأت مستحضراتها تغزو الأسواق بأسماء تجارية مختلفة مثل Zyderm (كلاجين بقري) وحمض الهيالوريني Hylaform والسيليكون بعد أن كانت عمليات شد البشرة جراحياً هي العلاج الوحيد لشيخوخة الجلد، والتي كان يجب تكرارها بعد مضي بضع سنوات. وعلى الطبيب اختيار المادة المالئة التي تختلف بمدة استمرارها الذي لا يدوم أكثر من بضعة أشهر، وبعدم تسرطنها وعدم تشويهها للأجنة وذات الحساسية الضعيفة؛ إضافة إلى عدم هجرتها من المكان الذي حقنت فيه.

الاستطبابات: التجاعيد الناجمة عن الهرم والرضوح والندبات.

مضادات الاستطبابات: الحمل والإرضاع، وقد تؤدي بعض المواد المالئة مثل الكلاجين البقري إلى ارتكاسات أرجية وعمى وحيد الجانب، وقد تسبب المعالجة بالسيليكون syplast حبيبوم السيليكون وهجرة المواد المحقونة من مكانها.

٤- معالجة التجاعيد:

تعالج التجاعيد بذيفان البوتولينوم A (بوتوكس) botulinum toxin A (Botox)، وينجم الذيفان البوتوليني عن جراثيم لاهوائية تدعى المطثيات الوشيقية.

أحدث استعمال البوتولينوم نمط A ثورة في فن التجميل بسبب فعاليته في معالجة التجاعيد وإعادة الشباب للوجه. وسم البوتولينوم نمط A أحد أمصال الذيفانات العصبية السبعة المثبطة لتحرر الناقل العصبي للأستيل كولين عند اللويحة الانتهائية للعصبون المحرك؛ مما يؤدي إلى شلل عضلي مؤقت، وآلية إزالته للتجاعيد هي أن عضلات تعابير الوجه السطحية مرتبطة ارتباطاً مباشراً بالأدمة والنسيج تحت الجلد، فهي حين تتقلص تسحب معها الجلد مؤديةً إلى التجاعيد. ولما كان البوتوكس يشل هذه العضلات شللاً مؤقتاً؛ فإن التجاعيد لا تحدث فوق العضلات المعالجة. فهو إذن يفيد في محو التجاعيد المرتبطة بتقلص العضلات أكثر مما يفيد في التجاعيد خاصةً، ولاسيما التجاعيد المتمركزة في النصف العلوي للوجه (تجاعيد الجبهة، والمقطب وحول العين «خطوط اللحاظ الوحشي»، وقدم الغراب).

ويعالج بالبوتوكس أيضاً فرط التعرق الراحي الأخمصي؛ إذ إنه يؤدي إلى شلل الأعصاب الودية الحاثة لإفراز العرق.

مضاعفات البوتوكس: أهم مضاعفات البوتوكس الإطراق وتفاعلات التحساس الذاتي idiosyncrasy وجفاف الفم والألم وتفاعلات موضعية (شرى وحمامى ووذمة) والكدمات والصداع وتكوّن أضداد حاصرة تؤدي إلى فشل المعالجة.

٥- زرع الأشعار:

يعتمد مبدأ الزرع على نقل بصيلات الأشعار من المنطقة القفوية إلى المنطقة الصلعاء من الرأس بعد إجراء التخدير الموضعي لكلٍ من المنطقتين المعطية والآخذة. ولا بد من جني عدد كبير من بصيلات الأشعار يصل وسطياً حتى ٢٠٠٠ شعرة لتغطية مساحة صغيرة من المنطقة الجرداء. إن استخدام التقنيات المتقدمة للوحدة الشعرية وزرع الشعر المجهري أو بالطعوم الأصغرية قد قلل من التأثيرات الجانبية لهذه الزراعة إلى الحد الأدنى.

تزرع الأشعار بطريقتين تقوم الأولى على أخذ شريحة شريطية مشعرة بعرض ١,٥سم تقريباً من المنطقة القفوية تقطع إلى طعوم صغيرة يحتوي كل منها بصلتين حتى ست بصلات، تزرع هذه الطعوم في المنطقة الصلعاء الأمامية للفروة بعد إجراء ثقوب صغيرة بوساطة رأس إبرة مقياس ١٩-٢٠ تتناسب واتساع الطعوم الصغيرة التي ستغرس فيها. وتقوم الطريقة الثانية على الاستعانة بجهاز كهربائي ميكانيكي omnigraft يحوي قبضتين: الأولى تقطف الطعوم، والثانية تزرعها. تمتاز هذه الطريقة بسرعة الإنجاز وقلة النزف وخفة الألم وبندباتها غير الواضحة. وقد قلل استخدام هذه التقنيات المتقدمة لزرع الوحدات الشعرية الصغيرة من التأثيرات الجانبية لهذه الزراعة، وعملية زرع الأشعار ولو أنها تنبت أشعاراً طبيعية؛ فهي لا تعطي شعراً كثيفاً. ولا ينصح بإجرائها للنساء المصابات بحاصة أندروجينية، ولا في بدء الصلع ولا لصغار السن ولا للمرضى النفسانيين.

التأثيرات الجانبية لزراعة الأشعار: يُذكر منها: النزف والخمج والتورم الشديد والصداع والخدر المؤقت والتندب حول الطعم والكيسات الناجمة عن نمو الشعر نحو الداخل والجدرات والفشل التام في نمو الشعر المزروع وألم الفروة والتفاعلات الأرجية.

الميزوثيرابي mesotherapy:

هي طريقة علاجية تعتمد على حقن جرعات أصغرية من دواء أو مجموعة أدوية - تبعاً للاستطباب - في الطبقة المتوسطة للمكان المستهدف، قادرة على البقاء ضمن الموقع المحقون فترة طويلة؛ مما يجنب جريان الدواء أو الأدوية في الدوران العام، كما يقلل من أذية الأعضاء الأخرى للجسم من تلك الأدوية إضافة إلى توفيره كميات من الدواء.

يستخدم في هذه الطريقة محقن آلي يدعى مسدس الحقن mesogun مزود بإبر متعددة من قياس ٣٠، يحقن من خلالها الدواء أو الأدوية مكان الهدف رشاً، يماثل هذا المحقن جهاز الديرموجيت (المحقن النفاث) الذي تحقن الأدوية من خلاله بالضغط عبر الأنسجة المتليفة.

أهم استطبابات هذه الطريقة معالجة الهلل (السيلوليت cellulite) وشيخوخة الجلد وتساقط الأشعار وتجديد البشرة ومعالجة التراكمات الشحمية الموضعة (تحت الشحوم). والأدوية المستعملة كثيرة، وما يستعمل منها من أجل الهلل مثلاً: الفوسفاتاديل كولين الذي يستخدم في علاج التراكمات الشحمية، والأمينوفيلين الذي يثبط إنزيم الفوسفودي استراز؛ مما يمنعه من التداخل في AMP الحلقي ويعطله عن حرق الشحوم والهيالورونيداز، وهو إنزيم طبيعي يحطم حمض الهيالوريني مؤدياً إلى حل حزم النسيج الضام التي تحتجز الشحوم.

مضادات الاستطباب: لا تستطب هذه الطريقة لمعالجة الأشخاص المتحسسين تجاه أحد المكونات الدوائية المراد حقنها والمرضى الذين يعانون من نوب الاختلاج والذين يتناولون مميعات الدم والمثبطين مناعياً. كما يحظر استخدام الميزوثيرابي في حقن الستيروئيدات.

شفط الشحوم ونقل الشحم الذاتي:

ليس الغرض من شفط الشحوم فقد الوزن، إنما الغرض منه تجميل شكل الجسم وتحسين وظيفته. يجرى شفط الشحوم تحت تخدير موضعي يؤدي إلى إحداث انتباج في المكان المراد شفطه بوساطة جهاز شفط الشحوم، أما الأمكنة التي تشفط منها الشحوم فهي: أثداء الرجال المصابين بالتثدي والعنق وأسفل الفك والذراعان والبطن والورك والأوجه الخارجية للفخذين.

مضاعفات شفط الشحوم: تقبض الجلد المشوه وتندب منطقة المداخلة وعدم انتظام سطح الجلد والأرج الدوائي والسمية والنزوف الشديدة والأورام الدموية وخمج الجرح والنخر الشحمي والصمامة الرئوية والوذمة الرئوية وخثار الأوعية العميق واختراق داخل الصفاق والتهاب الأوعية

النخري وتوقف القلب. ويجب أن يدرك المريض أن شفط الشحوم لا يحسن التهاب الهلل cellulite ولا الفزر الجلدية.

أما نقل الشحم الذاتي فيقوم على استخدام شحم الإنسان بعد قطعه من مكان مستور وحقنه كمادة مالئة في الأنسجة الرخوة كالخد أو أي منطقة أخرى للإنسان نفسه.

كان Fouriner أول من ابتدع طريقة الحقن الشحمي الذاتي المجهري كمادة مالئة؛ ذلك أن الشحم الذاتي المنقول للإنسان نفسه لا يؤدي إلى ارتكاسات أرجية. تؤخذ الشحوم من الألية غالباً بتخدير للنسيج الخلوي تحت الجلد تخديراً موضعياً، ثم يحصد الشحم بوساطة محقن مجهز بإبرة قاطعة ثخينة مقياس ١٤ ينحت بها الشحم، ثم يمتص ويحقن بعدها في المكان الهدف مثل ملء غؤور في الوجه ناجم عن ضمور شحمي أو ملء الوجنات أو الطية الأنفية الشفوية أو الشفة أو انخساف الذقن.

وتتفاوت مدة بقاء الشحم المنقول بشدة، وتعتمد على الكثير من العوامل، بما فيها نوع الشحم المحقون (طازج أو مجمد) وكمية الشحم المحقون ومكان الحقن.

مضاعفات نقل الشحوم: نادرة وتشبه المضاعفات الناجمة عن المواد المالئة، وهي: الكدمات وتكون العقيدات والخمج والوذمة ونخر النسيج المأخوذ، وينجم عن حقن كمية فائضة من الشحم ضمن منطقة محدودة انسداد وعائي يؤهب للنخر، وهجرة الشحم الذي ينجم عن حقن كمية شحم زائدة في مكان ضيق.

سنفرة الجلد dermabrasion:

هي إحداث تآكل في الطبقات السطحية للجلد بوساطة آلة ساحجة، كاشطة سريعة الدوران (تدور ٣٥٠٠٠ دورة في الدقيقة)، وقد صممت بأداة تحكّم قدمية. للكاشطة رؤوس كالفرشاة مصنوعة من معدن صلب أو رؤوس مسننة بشكل دواليب صغيرة، قطر الدولاب نحو ٢سم ومختلف بعمق تسننه. يتوقف انتقاء الدولاب الجالخ على توضع الآفة ونوعها. غالباً ما تجرى السنفرة على الوجه تحت التخدير العام تجنباً لأي أذى في أثناء عملية السنفرة إذا قام المريض بحركة غير مرغوب فيها، يمكن إجراء السنفرة تحت التخدير الموضعي حين سنفرة الوشوم أو سنفرة مساحات محدودة على الوجه.

تكشط المنطقة المراد علاجها طبقة طبقة حتى الحدود البشروية الأدمية؛ خشية حدوث تندب دائم إذا ما تجاوز الكشط هذه الحدود. ثم يستر الجرح السطحي بعد عملية السنفرة بشاش يحتوي على الصادات.



الشكل (٢) جهاز سنفرة الجلد

الاستطبابات: ندبات العد وندبات الحوادث والوشوم وحروق البارود (الناجمة عن الألعاب النارية) والوحمات الصغيرة الحجم والوحمات الولادية العملاقة في الرضيع وفيمة الأنف والتقرانات المثية والتقرانات الضيائية والوحمة الثؤلولية وتفطر الأظفار.

التأثيرات الجانبية: النزف عقب العملية والحمامى ونقص التصبغ وفرط التصبغ والخمج الثانوي والتندب والجدرات.

ويجب على المريض المعالج بالسنفرة تطبيق دارئات الشمس على المناطق المعرضة للضياء مع تجنب التعرض للضياء.

السنفرة المجهرية microdermabrasion:

أصبحت سنفرة الجلد المجهرية من أكثر الإجراءات التجميلية التي تجري في الوقت الحاضر بعد حقن البوتوكس. ذلك لأن إجراءها سهل غير مؤلم وغير نازف، وينجز بسرعة وخالٍ من المخاطر تقريباً. تجرى السنفرة المجهرية بوساطة جهاز يستخدم مسحوق كريستالات أكسيد الألمنيوم ذات الأطراف الحادة والقاسية. وللجهاز خطان: أحدهما المقبض اليدوي الذي يمرر على السطح المراد سنفرته؛ وبوساطته يتم قذف ذرات الكريستال الناعمة بقوة على الجلد في حين يتكون الخط الآخر للجهاز من محجم يقوم بشفط ذرات الكريستال المستخدمة مع حطام وفضلات الخلايا البشروية التي أحدثتها تلك الذرات.

الاستطباب: شيخوخة الجلد وشيخوخة الجلد الضيائية وعسر التصبغ وندبات العد.

اختلاطات المعالجة: الحمامى؛ ولكنها سريعة الزوال والفرفرية التي تنجم عن المعالجة العنيفة، والشرائط المصطبغة تعرض القائم بالعمل لتليف رئة من جراء استنشاق ذرات الكريستال الناعمة؛ لذا يجب ارتداء قناع يوضع على الأنف والفم في أثناء المعالجة.

الموسوعة الطبية المتخصصة

البحث	الصفحة

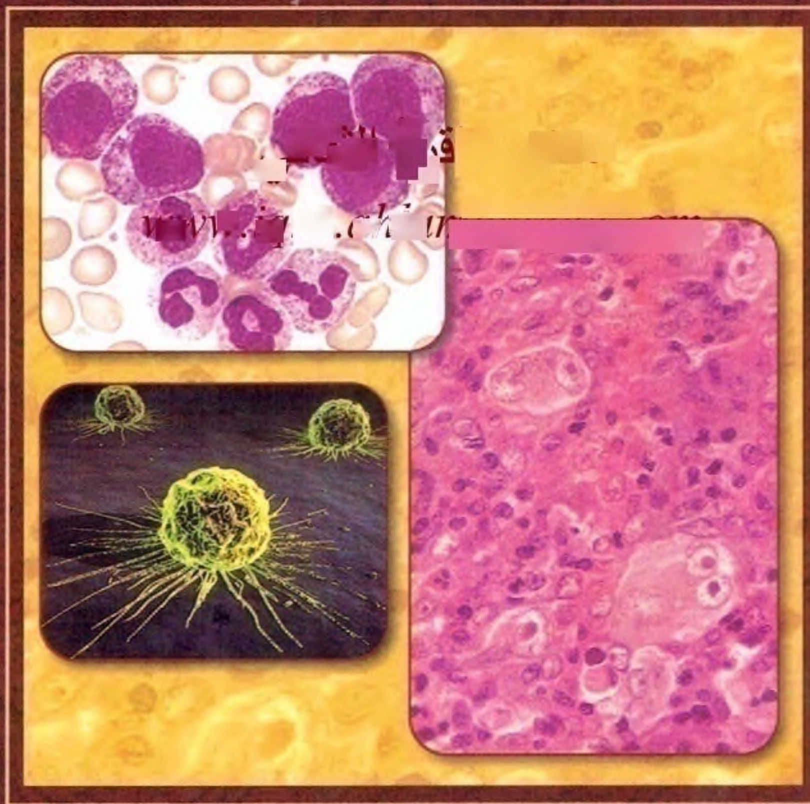


الجمهورية العربية السورية

رئاسة الجمهورية

هيئة الموسوعة العربية

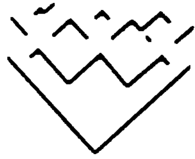
الموسوعة الطبية المتخصصة



المجلد الثامن

أمراض الدم والأورام

الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية



الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد الثامن

أمراض الدم والأورام

الأقسام العلمية

دمشق - الروضة - شارع قاسم أمين - رقم ٣٩ - ص.ب ٧٢٩٦
هاتف ٣٣١٥٢٠٥ و٣٣١٥٢٠٤ - فاكس ٣٣١٥٢٠٧

الإدارة العامة

دمشق - مزة - فيلات غربية - شارع الغزاوي - ص.ب ٩٢٦٨
هاتف ٦١٣٠٥٨٢ و٦١٣٠١٩٨ - فاكس ٦١٣٠٥٨٣

البريد الإلكتروني

ARAB-ENCY@MAIL.SY

الموقع الإلكتروني

www.arab-ency.com

الطبعة الأولى

٢٠١١

بسم الله الرحمن الرحيم

السيد الزميل الكريم

يسعد القائمين على الموسوعة الطبية المتخصصة أن يقدموا لك المجلد الثامن منها وهو أول مجلد يصدر بعد انتقال رئيسها الأستاذ الدكتور عدنان تكريتي إلى رحمته تعالى، ومن الواجب الإشادة بجهده الكبير وعمله الدءوب في وضع أسس هذه الموسوعة والإشراف على الأجزاء السبعة الأول منها وقد لقيت التقدير والاستحسان ممن قرأها أو أطلع عليها، ونأمل ألا يكون هذا المجلد أقل شأناً من سابقيه وأن يستمر إصدار المجلدات القادمة بالروح نفسها والإتقان نفسه بفضل ما بذله المدير العام لهيئة الموسوعة العربية الأستاذ الدكتور عزيز شكري من جهد وما يقدمه من دعم وتشجيع للعاملين في الموسوعة الطبية المتخصصة وغيرها.

تشمل أبحاث هذا المجلد موضوعين مهمين هما أمراض الدم وعلم الأورام وقد أصبح لكل منهما شأن كبير في الممارسة بما أحرزه من تقدم في السنوات الأخيرة.

أما أمراض الدم فقد وجدت لكثير مما كان منها عصياً على المعالجة أدوية فعالة خففت من أخطارها بعد أن تحسنت وسائل تشخيصها ولاسيما الوسائل الجينية منها، عدا ما طرأ من تطورات على استعمال مكونات الدم وطرائق تحضيرها.

وأما علم الأورام فقد تطورت كذلك وسائل تشخيص أنواع الأورام في كل أجهزة الجسم تشخيصاً مبكراً ساعد على معالجتها قبل استفحال خطرها والإقلال بذلك من الوفيات والمرضات الكثيرة التي كانت تنجم عنها، عدا ما طرأ على وسائل العلاج نفسها من تقدم بعد إدخال المعالجات الجينية والحيوية والمناعية وتحسن الوسائل القديمة الجراحية والشعاعية والكيميائية التي كانت تستعمل لذلك.

كتب أبحاث هذين الموضوعين نخبة من الأطباء المتخصصين ودقق الأستاذ الدكتور عدنان سومان الأبحاث المتعلقة بأمراض الدم ودقق الأستاذ الدكتور مروان بشور الأبحاث المتعلقة بعلم الأورام، وراجع الأبحاث جميعها بعد ذلك الأستاذ الدكتور زياد درويش والأستاذ الدكتور إبراهيم حقي ثم عرضت كالعادة على المدققين اللغويين لتجنب ما قد يكون فيها من أخطاء لغوية.

لقد شارك جميع العاملين في هيئة الموسوعة العربية كل باختصاصه في إصدار هذا المجلد وبذلوا جهداً مشكوراً، ونأمل أن يفيد منه زملاؤنا الممارسون الذين وضعت هذه الموسوعة من أجلهم، راجين الله السداد والتوفيق.

رئيس الموسوعة الطبية المتخصصة
الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي

أمراض الدّم

تكون الدم

سعد الدين جاويش

الجهاز المكون للدم hemopoietic system:

يتصف تكون الدم بالتجدد المتكرر خلال الحياة. وتعد الخلية الجذعية متعددة القدرات pluripotent hemopoietic stem cell طليعة خلايا الدم.

١- تتضمن الخلايا التي تنشأ من الخلية الجذعية: كريات الدم الحمر، كريات الدم البيض، والصفيحات. وتتألف الكريات البيض من المحببات والوحيدات واللمفيات والحمضات (اليوزينيات) والأسسات.

٢- يتولد من الخلايا الجذعية قسم من الجهاز اللمفي؛ لذا فإن علم الدمويات يتضمن دراسة العقد اللمفية والنسيج اللمفي أيضاً.

٣- لا يوجد عضو محدد ترافقه اضطرابات دموية، فقد تنشأ الأمراض في نقي العظم، أو العقد اللمفية، أو داخل الأوعية. ويتضمن الحيز داخل الأوعية الخلايا البطانية (الاندوثليالية) للأوعية الدموية وبروتينات بلازما الدم.

لمحة عامة عن عناصر الدم:

١- الكريات الحمر: هي خلايا متخصصة، غير منواة تخزن الهيموغلوبين، وهو البروتين الذي يحمل الأكسجين إلى الأنسجة ويحمل ثاني أكسيد الكربون منها.

أ- تنشأ الكريات الحمر من خلال تكوين الحمر، من نضج الخلايا الطليعية النقوية، لتصبح قرصاً مقعر الوجهين بلا نواة. يتم تنظيم تكوين الحمر من قبل عامل نمو هو الاريتروبويتين erythropoietin، ويستغرق تكونها ٤ أيام، تدخل الكريات الحمر الفتية إلى الدوران الدموي مع وجود بقايا من RNA في هيولاها وتسمى الشبكيات.

ب- يكون حجم الشبكية في الدوران أكبر قليلاً من الكرية الحمراء. تفقد الكريات الحمر الهرمة قدرتها على توليد الطاقة ويصبح غشاؤها حساساً وتزيلها من الدوران البالعات وحيدات النوى الموجودة في الطحال، ويعاد استخدام الحديد في الجهاز الشبكي البطاني.

ج- يعبر عدد الشبكيات عن نسبة الكريات الحمر الباكرة إلى العدد الكلي للكريات الحمر في الدوران، ويبقى RNA في الكرية الحمراء الشبكية مدة يوم واحد، ولذا يكون عدد الشبكيات السوي أقل من ٢٪.

د- فترة بقيا الكريات الحمر ١٢٠ يوماً. يوجد في الحالة الطبيعية نحو ٥ ملايين كرية حمراء/مكروليتر من الدم الكامل عند الرجل البالغ، و٤,٥ مليون كرية حمراء/مكروليتر من الدم الكامل في المرأة البالغة.

٢- العدلات neutrophils: تسمى أيضاً المعتدلات متعددة النوى، أو المحببات، تحتوي على نواة ذات ٣-٤ فصوص، وتتلون باللون الأزرق بملون غيمزا رايت، وهناك شكل باكر من العدلة هو الشريطية band تكون نواتها غير منقسمة. تقوم العدلات ببلعمة الجراثيم والبقايا الخلوية والنسج الميتة وهضمها.

تحتاج العدلة إلى ١٢-١٣ يوماً لكي يتم إنتاجها في نقي العظم، وفترة حياتها في الدوران ١٢ ساعة، وقد تعيش في النسج عدة أيام، يتجمع في النقي من العدلات الناضجة نحو ٣٠-٤٠ ضعفاً ما هو موجود في الدوران. وفي الدوران يكون نصف العدلات هامشياً (ملتصقاً بالخلايا البطانية) ونصفها الآخر جائلاً في المسيل الدموي.

٣- الحمضات (اليوزينيات): تتصف بوجود حبيبات برتقالية محمرة كبيرة تشاهد بتلوين غيمزا-رايت، يكون لها نواة ذات فصين.

تزداد الحمضات استجابة لبروتينات غريبة، وبالتالي تشاهد في حالات الأخماج الطفيلية ولاسيما الديدان، والحالات الأرجية، والسرطان، وبعض الأدوية.

تحتوي الحبيبات على بروتينات مختلفة.

تشكل اليوزينيات ١-٤٪ من تعداد الكرات البيض WBC في الحالة السوية.

٤- الأسسات: خلايا تحتوي حبيبات كبيرة بتلوين رايت غيمزا، زرقاء قاتمة بشدة.

تحتوي الحبيبات على الهيستامين، والهيبارين وحمض الهيالورونيك. وإن تحرر الهيستامين هو جزء من الارتكاسات الأرجية.

تشكل الأسسات عادة ٠-١٪ من WBC، ويرتفع عددها على نحو خاص في المصابين بابيضاض الدم النقوي المزمن وآفات النقي التكاثرية الأخرى.

والخلايا البدينة mast cells- التي تشترك مع الأسسات في المنشأ- تحتوي على الهيستامين، ولها حبيبات كبيرة ولها شأن في المقاومة ضد الطفيليات.

٥- اللمفاويات: تشكل اللمفاويات نحو ٢٠-٣٠٪ من الكريات البيض في الدوران ولها نوعان رئيسان:

● النوع الأول: صغيرة الحجم يبلغ قطرها نحو ٩ ميكرون

هي اللمفاويات البائية، تشكل ٢٠٪ من اللمفاويات في الدوران، وهي مسؤولة عن المناعة الخلطية ويمكن تمييزها من خلال تعبيرها عن السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية كابا أو لامبدا.

● النوع الثاني: كبيرة الحجم يصل قطرها إلى ١٣ مكروناً نواتها كبيرة ومستديرة، وهي اللمفاويات التائية، تشكل ٨٠٪ من اللمفاويات في الدوران، وهي مسؤولة عن المناعة الخلوية ويمكن تمييز قسمين رئيسين لها هما: الخلايا المساعدة (CD4) والخلايا المثبطة (CD8).

٦- الوحيدات monocytes: هي خلايا كبيرة وحيدة النواة، نواتها مطواة (بشكل الطليعة) تشكل القسم الجائل في الدوران من جهاز البلاعم وحيدة النواة، خلال وجودها في الدوران تقوم بدور مشابه لدور العدلات.

١)- تمضي الوحيدات ١-٣ أيام في نقي العظم، و٨-٧٢ ساعة في الدوران الدموي.

٢)- تتمايز إلى بلاعم في النسج، ويمكنها أن تعيش في النسج مدة طويلة (حتى ٨٠ يوماً). وتسمى البلاعم بحسب النسج التي تعيش فيها (مثلاً: البلاعم السنخية في الرئتين، خلايا كوبفر في الكبد، البلاعم الطحالية في الطحال، الخلايا قليلة التغصنات في المخ) تقوم البلاعم ببلعمة الجراثيم والبقايا الخلوية، والنسج الميتة.

٧- الصفيحات: هي أجزاء خلوية غير منواة تحتوي بقايا RNA المرسال، تشتق من هيولى النواءات في نقي العظم، ينظم الثرومبوبويتين نمو النواءات وتكوين الصفيحات.

تعيش الصفيحات ٨-١٠ أيام، تمضي اليوم الأول والثاني من حياتها في الطحال، ولكن قد تحتجز الصفيحات في الطحال المتضخم كما يحدث في الاضطرابات الاحتقانية والالتهابية.

للصفيحات شأن مهم في الإرقاء لأنها تحتوي ضمن حبيباتها كثيراً من التمائم الداخلة في الإرقاء والعوامل المثبطة له، كما تحتوي الصفيحات كثيراً من عوامل النمو.

الحالة الفيزيائية للدم:

● الدم هو سائل معلق مكون من خلايا ضمن محلول مكون من الماء والبروتينات المنحلة بالماء وشوارد.

● تعادل لزوجة الدم ١,١-١,٢ سنتي بواز centipoise، وتتأثر لزوجة الدم بتركيز الكريات الحمر والبروتين.

● قد تزداد لزوجة الدم بسبب زيادة مكون خلوي (مثل: احمرار الدم) أو بروتين (الورم النقوي، العدوى بسبب ارتفاع IgG، أو داء والدنستروم بسبب ارتفاع IGM)، تتأثر اللزوجة أيضاً بحجم الكريات الحمر (الأحجام الصغيرة تزيد اللزوجة) وسرعة جريان الدم في وعاء معين (مثلاً لزوجة الدم في الأبهر أقل بكثير منه في الشرينات الصغيرة).

● متوسط حجم الدم: ٧٠ مل/كغ من وزن الجسم، وحجم الدم في الإنسان نحو ٧٪ من وزن الجسم، فالشخص الذي وزنه ٧٠ كغ يكون حجم الدم لديه نحو ٥ ليترات.

● تشكل المكونة الخلوية للدم نحو ٣٨٪-٤٢٪ عند المرأة، و٤٠٪-٤٤٪ عند الرجل. تدعى النسبة الحجمية للكريات الحمر بالهيماتوكريت.

● البلازما: هي الجزء السائل من الدم - المضاف إليه مانع تخثر - المتبقي بعد إزالة المكون الخلوي (الكريات البيض والكريات الحمر، والصفيحات) كما تحتوي على بروتينات التخثر.

● المصل serum: هو المكون السائل للدم الذي يتم الحصول عليه من دون إضافة مانع تخثر إلى الدم، حيث تتجلط بروتينات التخثر وتترسب مع المكونات الخلوية للدم.

تكون الدم hematopoiesis:

هو نشوء العناصر المكونة للدم وتطورها من خلايا وغيرها.

أولاً- الجهاز المكون للدم:

يتألف من طلائع الخلايا المكونة للدم، والأجزاء البروتينية، والنسج الداعمة (مثل السدى stroma) الضرورية لتطور الدم، كما يتضمن مجموعة من الأعضاء التي تعمل بوصفها مواضع لتوليد الدم.

١- تكوين الدم خلال مراحل تطور الإنسان:

أ- خلال الأسابيع الثمانية الأولى للحياة الجنينية يتم إيصال العناصر الغذائية والأكسجين إلى الجنين بوساطة خلايا تنشأ من الجيب المحي yolk sac خارج الجنين، تحتوي هذه الخلايا نواة وتستخدم سلاسل غلوبين (مختلفة عن التي توجد في الشخص البالغ).

ب- حين تتطور الكبد، تصبح الموضع الرئيس لتكوين الدم، إضافة إلى الطحال.

ج- في المراحل الأخيرة من الحياة الجنينية يصبح نقي العظم هو الموقع الحصري لإنتاج خلايا الدم.

د- خلال الحياة يقوم نقي العظم الموجود في القسم المحوري للجسم بتوليد الدم، إضافة إلى العظام الطويلة.

٢- الخلية الجذعية:

أ- نظرة عامة: توجد الخلايا الجذعية بأعداد صغيرة في أي وقت وتحت تأثير عوامل النمو والسيتوكينات، تتطور هذه الخلايا وتصبح ملتزمة بتكوين صنف محدد من

العناصر الدموية.

يعتقد أن الخلايا الجذعية تنشأ من أرومات العروق الدموية hemangioblasts التي هي خلايا طبيعية داخل منطقة الأقناد ولب الكلية والأبهر (A-G-M) في الجنين بعمر ٣٠-٣٧ يوماً من الحياة الجنينية.

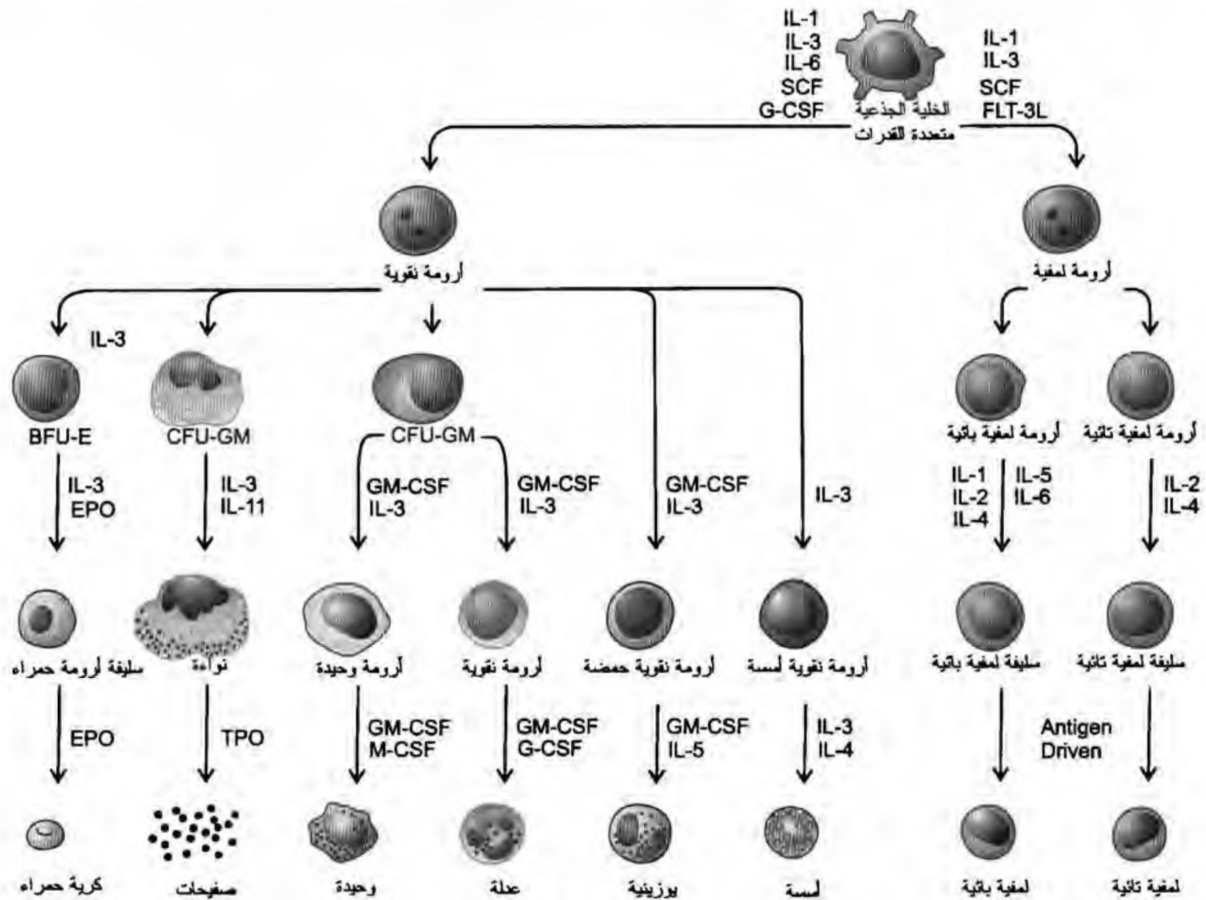
ب- العوامل المؤثرة في تطور الخلية الجذعية: يعتمد تطور الخلية الجذعية والتزامها بسلسلة معينة على فعالية عدد من عوامل النسخ transcription ، تقوم عوامل النسخ هذه بإيجاد برامج تعبير جيني نوعية لكل سلسلة من سلاسل الخلايا الدموية. تقوم عوامل النمو كالإريثروبويتين، والعامل الحاث لنمو مستعمرات العدلات والوحيداتGM-CSF والسيتوكينات مثل الانترلوكين -٣ (IL-3) و(IL- 6) بخلق وسط ملائم لاستمرار تكوين الدم بسماحها بالعيش أو منعها للموت الخلوي، يؤثر تعبير عوامل نسخ معينة وتركيزها في توجيه الخلية الجذعية إلى سلسلة خلوية معينة، وهناك خلال تطور الخلية الجذعية تداخل أدوار بين عوامل النسخ المنظمة ذات التأثير الإيجابي والعوامل ذات التأثير السلبي.

ثانياً- تكون الحمر erythropoiesis:

١- نظرة عامة: يحدث الفصل الأول لمكونات الدم الخلوية حين تمايز الخلايا النقوية والخلايا اللمفية (الشكل ١). تتمايز الخلية الطليعية النقوية المشتركة إلى خلايا تنتج سلسلة العدلات، والسلسلة الحمراء وسلسلة النواءات، حين الوصول إلى مرحلة كل نوع تصبح الخلية ذات قابلية محددة أكثر لتكوين خلايا الدم والانقسام.

٢- تطور السلسلة الحمراء:

أ- يبدأ تكوين الحمر عندما تصبح الخلية الطليعية النقوية المشتركة common myeloid progenitor ملتزمة بوحدة تكوين هبة الحمرburst- forming unit'erythrocyte (BFU-E)، ويتم تمييز هذه الوحدة بتقنيات الزرع بأنها خلية تعطي المنشأ خلال ١٤-١٦ يوماً لمستعمرات حمراوية عند الإنسان، تؤثر عوامل أخرى (مثل: GM-CSF، والثرومبوبويتين، وعامل الخلية الجذعية) في قابليتها للتكاثر.



الشكل (١) تكون كريات الدم

● (BFU-E) هي طليعة لوحدة إنشاء مستعمرات الحمر colony-forming unit erythrocyte (CFU-E) التي يمكنها توليد مستعمرات حمر بالزرع خلال ٦-٧ أيام بعد مرورها بـ (٣-٥) انقسامات.

● يبدأ الاعتماد على الإريثروبويتين للتطور إلى كريات ناضجة منذ نهاية مرحلة (BFU-E)، ويبقى عاملاً مهماً لتطور الخلايا الحمراوية في المراحل اللاحقة.

ب- يعتمد توصيف الطلائع الحمراوية على قابليتها لإنشاء مستعمرات في أجهزة الزرع، تطرأ تغيرات مورفولوجية خلال نضج الخلايا الحمر يمكن تعرّف هذه التغيرات بعدة مراحل هي:

● سليفة الأرومة الحمراء proerythroblast، هي أول سليفة حمراوية مميزة يمكن مشاهدتها.

● مرحلة الأرومة الحمراء المحبة للأساس basophilic erythroblast.

● مرحلة الأرومة الحمراء متعددة الاصطباغ polychromatic erythroblast.

● مرحلة الأرومة الحمراء سوية الاصطباغ orthochromatic erythroblast: وخلال هذه المرحلة يكتمل إنشاء الهيموغلوبين تماماً، وتبدأ النواة بالتكثيف.

● مرحلة الشبكية reticulocyte: وتعرف هذه المرحلة بخروج النواة من الخلية. تنضج الشبكية بعد بضعة أيام في الدوران متحولة إلى قرص مقعر الوجهين هو الكرية الحمراء.

إنشاء الهيموغلوبين hemoglobin synthesis:

١- يتكون معظم الكرية الحمراء من الهيموغلوبين، ويتضمن تكوين الهيموغلوبين إنتاج سلاسل الغلوبين وإنتاج البروتوبورفيرين (الهيم) بارتباطه بجزء الهيم.

٢- تقوم أكسجة النسج وتدخل هرمون الاريثروبويتين المنتج من قبل الكلية بالمحافظة على مستويات هيموغلوبين سوية، ويتفاعل الإريثروبويتين مع مستقبلات متنوعة خاصة على سطح طلائع الكريات الحمر.

٣- هناك جينات تنتج ٥ أنواع من الغلوبين ألفا وبيتا وغاما ودلتا وابسيلون، ويتم تنسيق عمل الجينات على نحو منظم، ويتم التعبير عنها في فترات محددة من التطور.

٤- من عمر شهرين من الحمل حتى الولادة يكون الخضاب F هو المسؤول الأكبر عن نقل الأكسجين.

٥- ومع نهاية فترة الحمل - في الحالة السوية - يبدأ إنتاج السلاسل B ومن ثم يتناقص تركيز الخضاب F.

٦- بعد الولادة يستمر تزايد الخضاب A، وبعد ثلاثين أسبوعاً من الولادة يهبط تركيز خضاب F الى ما دون ١٠٪.

ثالثاً- تطور العدلات development of neutrophils:

١- نظرة عامة: تتشابه الحمضات والأسسات والعدلات في أنها جميعاً كريات بيض تحوي حبيبات، وهي تتشارك مع الوحيدات في الخلية الطليعية لها، وجميعها مشتقة من الخلية الطليعية النقوية المشتركة (CMP).

٢- نضج العدلات في الشخص السوي: إن ظهور الحبيبات المهمة لوظيفة المعتدلات هو المحدد الرئيسي لمرحلة تطورها.

أ- CFU-GM هي الطليعة المشتركة للعدلات والوحيدات، ولابد من وجود IL-3 وGM-CSF لتطور CFU-GM.

ب- الأرومة النقوية، هي أول خلية يمكن تمييزها من هذه العائلة، توجد على نحو رئيسي في نقي العظم، يشاهد في هذه المرحلة وجود الحبيبات الأولية الحاوية على الليزوزيم lysozyme إضافة إلى بروتينات أخرى قاتلة للجراثيم، تمتاز هذه الخلية بقدرتها على الانقسام الذي يستمر حتى مرحلة الخلية النقوية myelocyte.

ج- تمتاز المرحلة اللاحقة وهي سليفة النقوية promyelocyte بظهور الحبيبات الأزورية azurophilic.

د- تتصف مرحلة الخلية النقوية myelocyte بظهور الحبيبات الثانوية الحاوية على الليزوزيم، والفوسفاتاز القلوية وبروتينات أخرى قاتلة للجراثيم.

هـ- في مرحلة خليفة النقوية metamyelocyte يتوقف الانقسام الخلوي تماماً، وتبدأ النواة بالتطوي، وتبدأ السيتوبلازما بأخذ لون العدلات الناضجة.

و- حين تنقسم النواة قسمين أو أكثر موصولة بخيط رفيع تدخل الخلية مرحلة المعتدلة neutrophil (عديدة أشكال النواة).

رابعاً- تكون الوحيدات monocytopoieses:

١- تكوّن وحدة تكوين مستعمرات العدلات والوحيدات أيضاً الخلية الطليعية لأرومة الوحيدات التي يتشكل عنها وحيدات ناضجة بالزرع.

٢- مراحل التطور:

أ- سليفة الوحيدة promonocyte: هي أبكر خلية يمكن تميزها من هذه العائلة، والوحيدات monocytes هي الخلية الناضجة من هذه العائلة.

تستطيع الوحيدات ابتلاع الجراثيم، وتحتوي حبيبات تساعد على قتلها، يؤثر M-CSF في بقيا الوحيدات وتمايزها.

ب- البالعات الكبار macrophages هي الشكل الموجود في النسج من الوحيدات.

خامساً- تطور الحمضات، الأسسات، الخلايا البدينة :development of eosinophils, basophiles and mast cells

تشتق أفراد هذه العائلة من الخلية الجذعية المشتركة، الخلية الطليعية النقوية المشتركة CMP التي تتمايز إلى خلايا حمضة وخلايا أسسة.

تتطلب المراحل الباكرة من الحمضات والأسسات وجود GM-CSFوIL3 وIL5 لتطورها ونموها وتمايزها.

سادساً- تكون النواءات megakaryocytopoiesis:

١- الخلية الطليعية النقوية المشتركة CMP هي الخلية الطليعية الباكرة، وهي **تتمايز** إلى وحدة تكوين هبة النواءات (BFu- Mk) التي تصبح أكثر تحديداً بالتطور إلى وحدة تشكيل مستعمرات النواءات (CFU-MK) حين يتوقف التكاثر فإن الخلايا الطليعية تصبح ملتزمة بأن تتحول الى نواءات. إن الخلية الطليعية الأولى التي تظهر واسمات صفيحية نوعية هي سليفة أرومة النواء promegakaryoblast ولكن لا يمكن تمييزها عيانياً.

٢- مراحل التطور: تتميز النواءة megakaryocyte بقدرتها على الانقسام الداخلي endomitosis أو قدرتها على انقسام النواة من دون انقسام السيتوبلازما، بحيث يتضاعف DNA في كل دورة انقسام.

يمكن تمييز ثلاث مراحل للنواءة بحسب نوعية السيتوبلازما وكميتها، وحجمها، والتفصص النووي وهي:

أ- أرومة النواءة.

ب- سليفة النواءة.

ج- النواءة megakaryocyte المكتملة النضج، وتمتاز بمظهرين شكليين:

- النواءة الناضجة الباكرة (وتشكل نحو ٥٠٪ من مجموع النواءات).
- المرحلة المتأخرة أو الثانوية وتتضمن إنتاج صفيحات ناضجة.

تنظيم إنتاج الصفيحات: يتم تنظيم إنتاج الصفيحات من قبل مجموعة من السيتوكينات والترومبوبويتين الذي يحث على تكاثر الخلايا الطليعية (الشكل ٢).

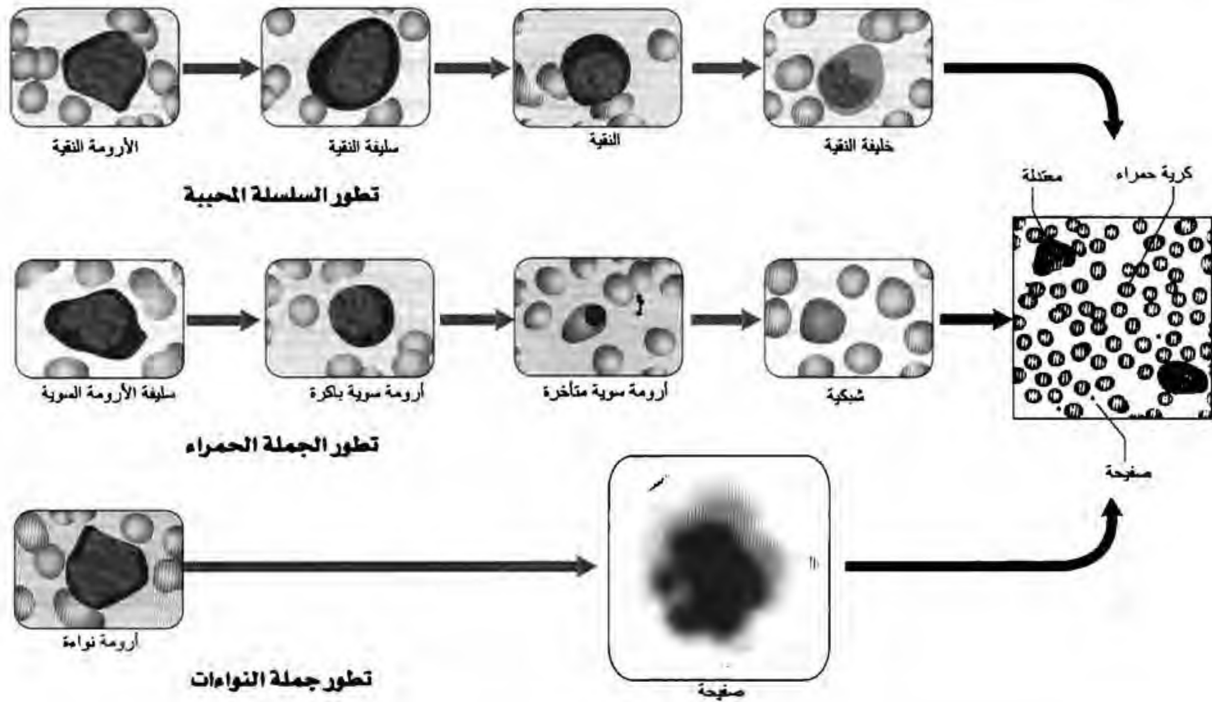
سابعاً- تكون اللمفاويات lymphopoiesis:

يبدأ تكوينها كفرع مبكر من الأرومة الدموية اللمفية، وهي مجموعة متنوعة من الخلايا التي تنشأ من خلية طليعية لمفية مشتركة common lymphoid progenitor في نقي العظم، يبدو أن لبعض الخلايا الجذعية فعالية نقوية - لمفية ثائية، أو فعالية نقوية - لمفية بائية.

إن التطور مختلف لكل زمرة من اللمفاويات:

١- تطور اللمفاويات البائية B- cell:

- تنشأ اللمفاويات البائية في نقي العظم. تتدخل السيتوكينات المشتقة من سدى نقي العظم ومن التأثرات الخلوية في تطور اللمفاويات. إن ظهور الغلوبولينات المناعية



الشكل (٢)

على سطح الخلايا البائية مهم جداً لوظيفتها وهو يبدأ منذ مرحلة سليفة البائية.

● للإنترلوكين IL7 شأن أساسي في تطور الخلية البائية من مرحلة سليفة البائية Pro-B إلى مرحلة سابقة البائية Pre-B عن طريق حث التكاثر مباشرة.

● يرافق تطور الخلية البائية خلال نضجها حتى مرحلة سابقة B ظهور الغلوبولينات المناعية ظهوراً متزايداً على سطحها. يظهر IgM أولاً ثم يتلوه IgD وأخيراً IgG أو IgA.

● يحدث التمايز النهائي للخلايا البائية في الأعضاء اللمفاوية المحيطية (كالعقد اللمفية).

● تتميز حياة اللمفاوية البائية الناضجة بقدرتها على الانتقال من النسج إلى الدم وبالعكس.

● أخيراً تتمايز الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية لديها القدرة على إنتاج الأضداد.

٢- تطور الخلايا التائية T- cell:

● يمر تطور الخلايا التائية بعدة مراحل:

أ- إن مرحلة تأثر الخلايا اللمفاوية مع السدى هي مرحلة مهمة لتطور اللمفاوية التائية في غدة التوتة thymus، تهاجر الخلايا الجذعية إلى التوتة وتبدأ بالنضج في منطقة القشرة تحت المحفظة.

ب- حين تنضج الخلايا التائية تهاجر نحو اللب، وتتصف مراحل تطورها بظهور بروتينات نوعية على سطح الخلية، وبظهور مستقبل الخلية التائية على سطحها كذلك.

ج- تتطور الخلية الطليعية المشتركة إلى خلايا انتهائية تعمل إما بصفة تائية سامة للخلايا cytotoxic وإما تائية مساعدة helper.

● خلال تطور الخلايا التائية: يمكن الاستعانة بقائمة من الأضداد التي تميز جزئيات على سطح الخلايا تدعى مجموعة التمايز cluster of differentiation (CD)، وقد أمكن تحديد الكثير من جزئيات CD، وترقيم الخلايا التائية بأرقام من ٢-٩.

وكما في تطور الخلايا البائية، فإن تطور الخلايا التائية وتمايزها يعتمد على IL9، IL7، IL2 و IL4.

الخلاصة: تكوين الدم منظم على نحو دقيق، تنشأ خلايا الدم من خلية جذعية مشتركة وتحت تأثير عوامل النسخ وعوامل النمو تصبح ملتزمة بتطوير نوع محدد من خلايا الدم.

الكيمياء الحيوية وفيزيولوجيا كريات الدم الحمر:

١- تكون الكريات الحمر: تشتق الكريات الحمر من الخلية الجذعية متعددة القدرات، ولذلك فإن الشذوذات الموروثة أو المكتسبة التي تصيب الخلايا الجذعية أو طلائع الخلايا النقوية قد ترافقها عيوب وظيفية أو كمية في أنواع مختلفة من خلايا الدم.

٢- الهيموغلوبين (خضاب الدم): بنيته ووظائفه:

أ- البنية (الشكل ٣):

(١)- **الهيموغلوبين** هو البروتين الأكثر وجوداً في الكريات الحمر، يتألف جزيء الهيموغلوبين من أربع سلاسل غلوبين ويرتبط كل جزيء غلوبين بشطر هيم يحوي الحديد.

تشتق سلسلتا غلوبين من الموضع A غلوبين على الصبغي ١٦، وتشتق سلسلتا الغلوبين الباقيتان من موضع B غلوبين على الصبغي ١١.

يتم إنشاء سلاسل غلوبين مختلفة خلال الحياة الجنينية وبعد الولادة، ويمكن تمييز جزيئات الهيموغلوبين الحاوية على سلاسل مختلفة من الغلوبين بعضها من بعض بإجراء الرحلان الكهربائي.

(٢)- **الخضاب الجنيني F: fetal Hb**: يحتوي على سلسلتين ألفا غلوبين وسلسلتين غاما غلوبين، وهو الخضاب المسيطر خلال المراحل المتأخرة من الحمل.

● يتثبط تعبير الغلوبين غاما حول الولادة. ويصبح الغلوبين بيتا هو المسيطر بعد الولادة في البالغين، على الرغم من استمرار إنتاج كميات قليلة جداً من غاما غلوبين ودلتا غلوبين.

● يشكل الهيموغلوبين A المكون من سلسلتين ألفا غلوبين وسلسلتين بيتا غلوبين أكثر من ٩٥٪ من هيموجلوبين الكريات الحمر في البالغ.

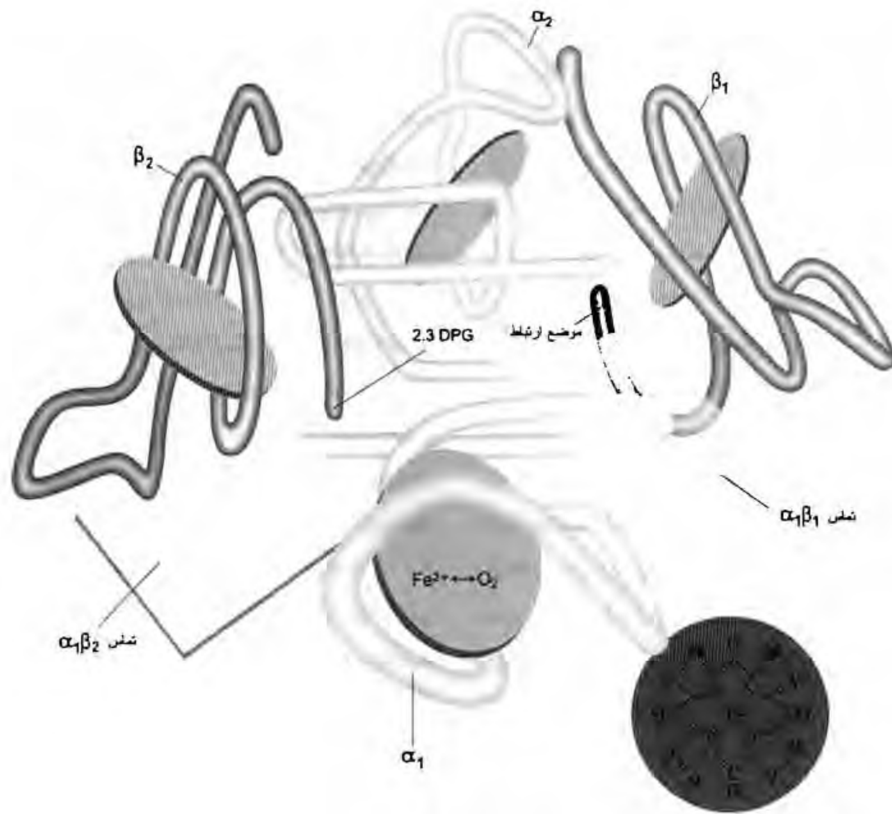
● يتكون الهيموغلوبين A2 من سلسلتين ألفا وسلسلتين دلتا.

(٣)- تؤدي **الطفرات الجينية** التي تصيب السلسلة ألفا غلوبين أو السلسلة بيتا غلوبين إلى ظهور هيموغلوبين شاذ (اعتلال الهيموغلوبين) مع اختلاف تركيب السلسلة من الحموض الأمينية واختلاف نمط رحلان الهيموغلوبين. قد تكون الخصائص الفيزيولوجية للهيموغلوبين الناتج مختلفة تماماً عن الهيموغلوبين السوي.

(٤)- هناك **شكل آخر** للطفرات الجينية يتصف بنقص كمي في إنتاج سلاسل الغلوبين A أو B كما في التالاسيميا.

ب - الوظيفة function:

(١)- يقوم الهيموغلوبين بدور فيزيولوجي عظيم هو **نقل الأكسجين من الرئتين إلى النسج**. يرتبط الأكسجين



الشكل (٣) شكل ترسيمي لبنية الخضاب

بالهيموغلوبين في الوسط الغني بالأكسجين في السرير الشعري السنخي ويفترق عن الهيموغلوبين في الوسط الفقير نسبياً بالأكسجين في السرير الشعري للنسج. يتم تسهيل حمل الأكسجين وإفراغه عن طريق تغيرات شكلية في جزيء الهيموغلوبين تغير من ألفته للأكسجين.

(٢)- غشاء الكرية الحمراء red cell membrane: تبدو الكرية الحمراء الناضجة بشكل قرص مقعر الوجهين، وحين ينظر إليها من الأعلى في لطاخة دم محيطية تظهر فيها منطقة شحوب مركزي سببها تقارب السطوح الغشائية العليا والسفلى للكرية الحمراء على نحو كبير، يتم تكيف شكل الكريات الحمر لتسهيل عبورها خلال السرير الوعائي الشعري الضيق جداً وأشباه الجيوب الطحالية.

تكون الكريات الحمر الشابة والسليمة قادرة على تغيير شكلها والعودة إلى الشكل الأصلي بسرعة بعد عبور السرير الشعري. تصبح الكريات الحمر أكثر صلابة وأقل قدرة على تغيير شكلها مع تقدم عمرها، مما يؤدي إلى شيخوخة الكريات الحمر، ويقوم الطحال بإزالتها من الدوران. إن متوسط عمر الكريات الحمر ١٢٠ يوماً.

يتكون هيكل الكرية الحمراء من شبكة معقدة من **البروتينات البنيوية**، أهم هذه البروتينات **هي:** السبكترين spectrin والأنكيرين ankyrin وband3. يرافق العوز الخلقي الكمي أو الوظيفي لأي من هذه البروتينات شذوذات شكلية في الكريات الحمر (تكور الكريات أو الكريات المتطاولة) وقصر عمر الكريات الحمر بسبب الانحلال.

- يتم تنظيم حجم الكريات الحمر ومحتواها من الشوارد على نحو فاعل عن طريق مضخات معتمدة على الطاقة. تعتمد هذه المضخات على مصدر ثابت من الـ ATP يتولد من تحلل السكر داخل الكريات الحمر، يترافق خلل توليد ATP مع نقص حجم الكرية وزيادة صلابتها ونقص عمرها.

بنية نقي العظم:

يحتل نقي العظم الفراغات بين الترابيق trabecula في العظم التربيقي، ويحتوي طيفاً من طلائع الخلايا المكونة للدم غير الناضجة وبركة تخزين من الخلايا الناضجة ليتم تحريرها في أوقات الحاجة إليها.

يوفر نقي العظم وسطاً مناسباً لنمو الخلايا الجذعية وتطورها حيث تتآثر الخلايا المكونة للدم على نحو وثيق مع لحمة النسيج الضام المكونة من الخلايا الشبكية والبالعات والخلايا الشحمية والأوعية الدموية والألياف العصبية.

للنقي الطبيعي تنظيم خاص (الشكل ٤)، إذ تتوضع أعشاش من طلائع الكريات الحمر حول خلية بالعة مركزية هي التي تقوم بتزويد هذه الطلائع بالحديد وتقوم ببلعمة النوى المنبثقة منها. تكون طلائع الكريات البيض متوضعة بشكل عناقيد محاذية للترابيق العظمية، حيث تهاجر الخلايا الناضجة من الفراغات النقوية إلى الجيوب الوعائية.

عوامل النمو المكونة للدم والسيتوكينات الخلوية:

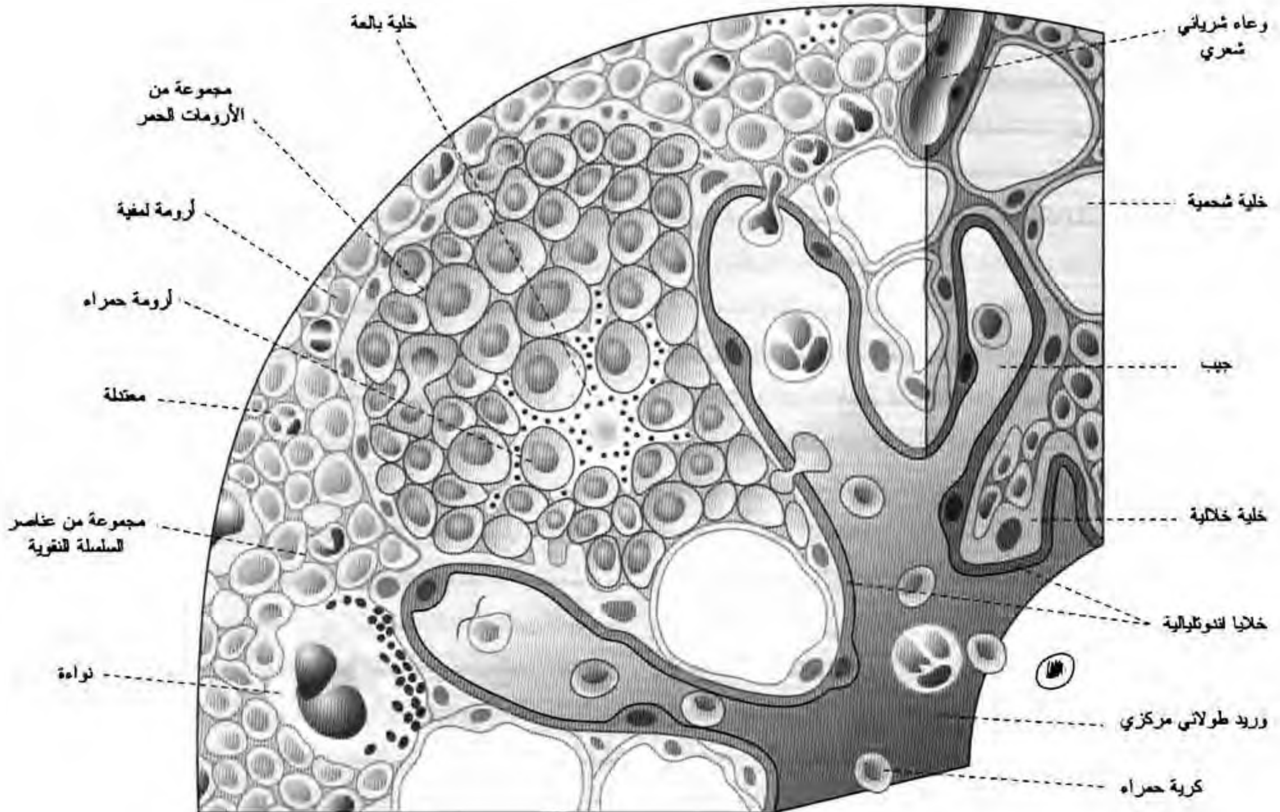
معظم عوامل النمو المكونة للدم هي هرمونات بروتينية سكرية تقوم بتنظيم تكاثر طلائع الخلايا المكونة للدم وتمايزها، وذلك عن طريق تفعيل مستقبلات خاصة موجودة على الخلايا المستهدفة، تتمتع هذه العوامل بخواص مشتركة وتؤثر في مراحل مختلفة من عملية تكون الدم.

تعد الخلايا التائية والوحيدات (والبلاعم) والخلايا السدوية stromal المصادر الرئيسة لتشكيل عوامل النمو هذه ما عدا الإريثروبويتين الذي يصنع ٩٠٪ منه في الكلية، والثرومبوبويتين الذي تقوم الكبد بتصنيعه على نحو رئيس.

تقوم المستضدات أو الذيفانات الداخلية بتفعيل الخلايا التائية أو البلاعم لتقوم بدورها بتحرير الانترلوكين ١ (IL-1) وعامل نخر الورم TNF، وهذه بدورها تنبه الخلايا الأخرى كالخلايا البطانية والأرومات الليفية والخلايا التائية والبلاعم لإنتاج عوامل النمو المختلفة مثل GM-CSF والعامل المنبه لمستعمرة المحببة G-CSF، والعامل المنبه لمستعمرة الوحيدات M- CSF والانترلوكين -٦ (IL-6) وعوامل نمو أخرى تعمل جميعاً في شبكة متفاعلة.

والشيء المميز في تأثير عوامل النمو هو التآزر في التأثير على نحو يشترك فيه اثنان أو أكثر منها في تنبيه تكاثر خلايا معينة أو تمايزها.

تحافظ هذه العوامل مجتمعة على جميعة pool من الخلايا الجذعية والسليفات المكونة للدم والتي تتأثر في مراحل لاحقة بالعوامل الفاعلة الأخرى لكي يتم إحداث زيادة في إنتاج نوع معين من السلالات الخلوية بحيث تلبي احتياجات الجسم، كما في حالة العدوى أو النزف أو قلة الصفيحات.



الشكل (٤) بنية النقي

إن عوامل النمو هذه إضافة لما لها من شأن في تكاثر الخلايا فإنها أيضاً تنبه عملية التمايز الخلوي والنضوج وتمنع حدوث الاستماتة الخلوية apoptosis، وتؤثر في وظيفة الخلايا الناضجة.

اللطاخة المحيطية:

هي إجراء تشخيصي فعال وغير مكلف، تفيد المعلومات التي تُجنى منها (إضافة إلى القصة المرضية والفحص السريري) في الوصول إلى تشخيص العديد من الأمراض الدموية.

١- الكريات الحمر:

يعادل قياسها نواة اللمفاوية ويبلغ نحو ٨ مكرومتر. يسمى اختلاف أحجام الكريات الحمر anisocytosis واختلاف أشكالها poikilocytosis.

شذوذات الكريات الحمر:

● **الكريات الحمر صغيرة الحجم:** (حجم الكريات < ٧ مكرون) يتضمن التشخيص التفريقي: فقر الدم بعوز الحديد، وفقر الدم المرافق للمرض المزمن، والتلاسيميا، وفقر الدم الأرومي الحديدي.

تكون الخلايا عادة ناقصة الصباغ وذات مركز شاحب واسع.

● **الكريات الكبيرة الحجم:** حجم الكريات > ٨ مكرون. تشاهد في المرض الكبدي، والكحولية، وفقر الدم اللا تنسجي، وخلل التنسج النقوي.

تكون الكريات كبيرة بيضاوية في حالات فقر الدم عرطل الأرومات megaloblastic (عوز B12، عوز الحمض الفولي).

● **الشبكيات** هي كريات حمر كبيرة غير ناضجة.

تنجم الخلايا المنشقة وخلايا الخوذة helmet cellsوالخلايا المجزأة عن تحطم الخلايا الآلي (الميكانيكي) في الدوران الشعري من قبل خيوط الفيبرين أو بسبب دسامات قلب صنعية.

يتضمن **التشخيص التفريقي:** التخثر المنتشر داخل الأوعية، ومتلازمة HELLP (انحلال دم، ارتفاع أنزيمات الكبد مع نقص صفيحات)، وفرط الضغط الشرياني الخبيث.

● **الخلايا الشائكة echinocytes:** خلايا ذات استطالات سيتوبلازمية قصيرة، قد تنجم عن سوء تحضير الشريحة، أو تشاهد في القصور الكلوي واليوريميا.

● **الخلايا المهمازية acanthocytes أو spur:** خلايا ذات استطالات متفاوتة الطول، تشاهد في المرض الكبدي.

● **الخلايا المعضوضة bite cells:** (اقتلاع نصف دائرة من الكرية الحمراء)، تنجم عن البالعات الطحالية التي تزيل جسيمات هانيز الحاوية على خضاب مرجع، تشاهد في فقر الدم الناجم عن عوز G6PD.

● **الكريات المكورة spherocytes:** (خلايا مستديرة كثيفة، مع غياب الشحوب المركزي). تشاهد في فقر الدم الانحلالي المناعي وداء فرط الكريات المكورة الوراثي.

● **الخلايا المنجلية sickle cells:** تنجم عن بلمرة الخضاب S في داء الخلايا المنجلية وليس في حالة الخلة المنجلية.

● **الخلايا الهدفية target cells:** هي خلايا يشاهد فيها الخضاب في مركز الخلية محاطاً بحلقة شاحبة تشبه بؤبؤ العين، تنجم عن زيادة redundancy الغشاء الخلوي. تشاهد في المرض الكبدي، وبعد استئصال الطحال، واعتلالات الخضاب، والتالاسيميا.

● **الخلايا الدمعية tear drops:** تشاهد في تليف النقي، وحالات فقر الدم الناجم عن ارتشاح النقي.

● **الخلايا الإهليلجية:** تنجم عن شذوذ في غشاء الخلية، تشاهد في داء الكريات الإهليلجية elliptocytosis الوراثي.

● **جسيمات هاول جولي Howell-Jolly:** (مكتنفات هيولية وحيدة صغيرة أرجوانية) تمثل بقايا DNA نووي، تشاهد بعد استئصال الطحال، أو غياب وظيفة الطحال.

● **الترقط الأساسي basophilic stippling:** (مكتنفات أرجوانية قاتمة، متعددة عادة) هي RNA مترسب، تشاهد في التسمم بالرصاص، وفي التالاسيميا.

● **الكريات الحمر المنواة nucleated red cells:** لا تشاهد في الحالات السوية في الدم المحيطي. تشاهد في انحلالات الدم الشديدة، ونقص الأكسجة، وتليف النقي وارتشاح النقي.

● **جسيمات هاينز Heinz bodies:** (مكتنفات تكشف فقط حين التلوين بزرقة الكريزيل) هي خضاب مرجع، تشاهد في G6PD.

● **الطفيليات:** قد يشاهد طفيلي الملاريا.

● **جسيمات بابنهيمر Pappenheimer:** (جسيمات زرق قاتمة)، حبيبات تحوي الحديد تشاهد في فقر دم الأرومات الحديدية.

● **حادثة نضيدة rouleaux:** (تجمع الكريات الحمر على شكل قطع عملة معدنية مصفوفة)، تحدث بسبب غياب الشحنة الكهربائية الساكنة التي تنفر الكريات الحمر بعضها من بعض بسبب تغليفها ببارابروتين paraprotein شاذ كما في الورم النقوي المتعدد.

● **وجود عناصر فتية بيضاء وحمراء:** (كريات دمعية، وكريات حمر منواة وكريات بيض فتية) تشاهد في تليف

النقي وارتشاح النقي.

٢- الصفيحات:

تبدو بشكل قطع هيولية بنفسجية تحتوي حبيبات حمراً/ زرقاً، يبلغ قطر الصفيحة ١-٢ مكرون، تمثل الصفيحات كبيرة الحجم استجابة متسارعة للنقي، قد ترافقها زيادة تحطم الصفيحات كما في فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب ITP.

يمكن تقدير عدد الصفيحات خلال قراءة اللطاخة المحيطية بأن تُعد الصفيحات في كل ساحة بالتكبير الكبير ويضرب بـ٢٠ ألفاً فيكون الناتج هو العدد التقريبي للصفيحات في كل مكرو ليتر، وبطريقة أخرى يجب وجود صفيحة لكل ١٠-٢٠ كرية حمراء.

يشاهد نقص الصفيحات الكاذب بسبب تجمع الصفيحات في عينات الدم المسحوبة بوجود (EDTA)، ويمكن تجنب هذه الظاهرة باستعمال السيترات كمانع تخثر.

٣- الكريات البيض:

في الحالة السوية تشاهد العدلات، واللمفاويات، والحمضات، والوحيدات، والأسسات.

ووجود خلايا غير ناضجة نقوية أو لمفاوية أمر غير طبيعي.

● **العدلات:** تحتوي نواها ٣-٤ فصوص، هيولاها محببة تحتوي العدلات زائدة التفصص أكثر من ٥ فصوص وهي تشاهد في فقر الدم ضخم الكريات. قد تشير زيادة وضوح الحبيبات الهيولية إلى وجود خمج جهازي أو معالجة بحاثات النمو (ويدعى التحبب السمي toxic granulation).

يمكن مشاهدة العدلات والعدلة الشريطية band في الدم المحيطي فقط في الحالة السوية، قد توجد خلائف النقوية والنقوية في حالات الحمل، والأخماج، والارتكاس الابيضاضي.

ووجود أشكال أقل نضجاً في الدم المحيطي قد يشير إلى وجود خباثة دموية.

● **اللمفاويات:** تحتوي نواة مكتنزة وهيولى قليلة زرقاء بشكل الخاتم، تشاهد اللمفاويات اللانموذجية (أو الارتكاسية) في الأخماج الفيروسية، وهي تحتوي هيولى مرنة ممتدة قد تغطي الكريات الحمر المحيطة بها.

● **الحمضات:** خلايا كبيرة تحتوي حبيبات كبيرة حمراء/ برتقالية ونواة ذات فصين. يزداد عددها في حالات الأخماج الطفيلية والاضطرابات الأرجية.

● **الوحيدات monocyes:** هي أكبر نوع من الكريات البيض، تمتاز باحتواء هيولاها حبيبات زرقاً قاتمة (سوداء)، يزداد عددها في آفات النقي التكاثرية chronic myelocytic (CML) leukemia.

شذوذات الكريات البيض:

● **شذوذ بلغريهوت Pelger Huet:** (وفيه تكون نواها ذات فصين موصولين بخيط رفيع مع نقص تحبب)، تشاهد في خلل تنسج النقي.

● **فرط تفصص العدلات:** تتألف النواة من أكثر من ٥ فصوص، تشاهد في عوز الفيتامين B12 أو الفولات.

● **الأرومات النقوية أو اللمفاوية:** هي خلايا كبيرة تحوي نوى كبيرة ونويات بارزة تشاهد في الابيضاض الحاد.

● **عصيات أور:** (حبيبات متجمعة بشكل عصية داخل هيولى الأرومة)، وهي واسمة للابيضاض النقوي الحاد.

● **الخلايا المشعرة hairy cells:** خلايا لمفاوية ذات حواف غير منتظمة، تشاهد في ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة.

● **خلايا سيزاري:** خلايا لمفاوية لا نموذجية ذات نوى ملفلفة تشاهد في اللمفوما التائية الجلدية.

دراسة نقي العظم:

يتطلب تشخيص مرحلة معظم الأورام الدموية وتحديدها دراسة نقي العظم. الموضع المفضل لإجراء خزعة العظم هو الشوك الحرقفي الخلفي العلوي. يمكن إجراء الخزعة تحت التخدير الموضعي وقد نحتاج إلى تهدئة بعض المرضى القلقين. تستعمل إبرة جامشيدي في معظم الحالات لإجراء كل من الخزعة والبزل.

كما يمكن سحب كمية أخرى من عناصر النقي لإجراء التنميط الخلوي المناعي والدراسة الجينية والزراعة. يكون البزل في بعض الحالات جافاً بسبب خطأ تقني أو بسبب وجود تليف نقي، وفي مثل هذه الحالات تُفحص الطبعة المجراة من ملامسة الخزعة للشرائح الزجاجية.

فحص نقي العظم bone marrow exam: يفحص نقي العظم أولاً **تحت التكبير المنخفض**، يتم فيه تكوين انطباع عن الخلوية الكلية للنقي ومسح أولي لأي تجمعات خلوية شاذة أو تكتلات من الخلايا، وتقييم وجود حبيبات النقي أو غيابها. تشاهد النواءات عادة بالتكبير المنخفض على شكل خلايا كبيرة متعددة النوى.

يجب تقدير خلوية النقي بمشاهدة نسبة الخلايا الشحمية إلى الخلايا المكونة للدم. تكون الخلوية سوية إذا كانت النسبة ما بين ٣٠-٦٠٪ وتنخفض مع تقدم العمر، ويمكن تقدير الخلوية على نحو أكثر مصداقية من خلال دراسة خزعة العظم نظراً لإمكانية تمدد النقي بالدم المحيطي.

تشاهد زيادة خلوية النقي في الخباثات الدموية. في حين يكون نقص الخلوية من مظاهر فقر الدم اللاتنسجي أو بعد معالجة شعاعية.

تقدر **النسبة M/E** أيضاً **بالتكبير الصغير** وهي عادة ٣-١/٤. تزداد هذه النسبة في chronic myelocytic leukemia (CML) خاصة بسبب زيادة طلائع المعتدلات وفي مرض لا تنسج الحمر الصرف بسبب نقص طلائع السلسلة الحمراء، وتنقص النسبة M/E في الأمراض الانحلالية حيث تزداد طلائع الجملة الحمراء، كما تنقص بسبب نقص تصنيع المعتدلات التالي لمعالجة كيميائية أو دوائية أخرى مثبطة.

تحت التكبير الكبير: تشاهد مراحل تطور خلايا السلسلة النقوية بدءاً من الأرومة ثم سليفة النقوية - النقوية - خليفة النقوية - العدلة الشريطية - العدلة الناضجة. عندما تنضج هذه الخلايا يتكثف الكروماتين النووي مع تناقص نسبة النواة إلى الهيولى وتتطور الحبيبات تدريجياً داخل الهيولى.

طلائع السلسلة الحمراء: تتطور من سليفة الأرومة الحمراء.

بعض التغيرات المشاهدة في نقي العظم:

● **الابيضاض الحاد:** وجود أرومات بنسبة > ٢٠٪ أو خلايا غير ناضجة في نقي العظم يثبت تشخيص الابيضاض الحاد، وتصنف الابيضاضات إلى نقوية أو لمفاوية. وهي تصنف مورفولوجياً بحسب تصنيف FAB، فيصنف الابيضاض اللمفاوي الحاد إلى L1 -L2- L3 ويصنف الابيضاض النقوي الحاد من M0 إلى M7.

● **متلازمات عسر تنسج النقي myelodysplasia syndrome:** تتصف بوجود خلايا غير ناضجة من السلسلة الحمراء، مع غياب التوافق بين نضج النوى ونضج الهيولى، يلاحظ نقص تفصص العدلات الناضجة (خلايا بلغر يهوت)، كما يبدي تلوين الهيموزيدرين وجود أرومات حديدية خاتمية وحلقية.

● **ابيضاض الدم النقوي المزمن chronic myelocytic leukemia:** يكون النقي مفرط الخلوية مع زيادة نسبة M/E، وتكون الأرومات بنسبة أقل من ٥٪، ويلاحظ في النقي سيطرة النقويات وخليفات النقوية والعدلات الناضجة.

● **ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia:** النقي زائد الخلوية، مع وجود لمفاويات ناضجة صغيرة مدورة ذات هيولى قليلة.

● **تليف النقي:** النقي جاف غالباً، وتبدي الخزعة وجود الارتشاح بألياف الكولاجين والنسيج الليفي.

● **كثرة الكريات الحمر الحقيقي:** يتميز بفرط نشاط شامل للنقي.

● **الورم النقوي المتعدد multiple myeloma:** النقي مرتشح بعدد كبير من الخلايا البلازمية الشاذة، وغالباً غير الناضجة، نواتها جانبية وتحتوي كروماتين موزعاً بشكل دولاب العجلة.

● **داء والدنستروم:** النقي مرتشح بلمفيات شبيهة بالبلازمية، تشبه اللمفاويات الصغيرة ولكن هيولاها أغزر ونواها جانبية.

● **فقر دم ضخم الأرومات megaloblastic:** النقي زائد الخلوية، تشاهد أرومات حمراء ضخمة غزيرة الكروماتين، كما تشاهد خلائف النقوية العملاقة، هناك عدم توافق بين نضج الهيولى ونضج النواة.

● **أدواء الخزن:** تشاهد بالعات كبيرة تتراكم فيها السيريبروزيدات cerebroside في داء غوشر، وأما في داء نيمان بيك فتبدو البالعات بمنظر رغوي بسبب ما تحويه من السفنغوميلين sphingomyelin.

مقاربة المريض الدموي

فيصل أبو النعاج

أمراض الدم من أكثر الاختصاصات التي تتطور بسرعة فائقة، وهي تشمل مجموعة كبيرة من الأمراض يصعب على الطبيب الممارس أو المختص أن يلم بكل جوانبها، فهناك أمراض وراثية وأخرى مكتسبة وأمراض سليمة وأخرى خبيثة. ومن أجل سهولة مقاربة المريض الدموي **تصنف الأمراض الدموية في أربعة أقسام رئيسية:**

- فاقات الدم.
- الاضطرابات النزفية.
- اضطرابات النقي التكاثرية وعسرات تصنع النقي.
- الخباثات الدموية.

ويُكتفى في البحث في القسمين الأولين وهو مقاربة المريض الدموي المصاب بفاقة الدم أو فقر الدم وقد أفردت أبحاث خاصة للقسمين الآخرين:

أولاً- فقر الدم:

هو نقص مقدار الخضاب في الدم المحيطي وقد يكون خفيفاً أو متوسطاً أو شديداً.

والسؤال الأول الذي يجب الإجابة عنه: هل المريض مصاب بفقر دم، وهل لدى المريض أعراض وعلامات توجه نحو الإصابة بفقر الدم؟

أهم الأعراض التي يراجع من أجلها المريض هي:

الوهن العام والتعب والضعف والزلة التنفسية والشحوب. وينتبه أن هذه الأعراض قد تشاهد في أمراض أخرى وأن الشحوب قد لا يشاهد عند ذوي البشرة السمراء (السوداء)، وقد يكون ناجماً عن أسباب أخرى (الخوف مثلاً). يكون الشحوب واضحاً في الجلد والأغشية المخاطية ولاسيما الملتحمة وغشاء باطن الفم وسرير الأظفار والراحتين.

السؤال الثاني: ما هو نوع فقر الدم؟ ويكون الجواب بعد معرفة القيم المطلقة للكريات الحمر (المشعرات الكروية) وفحص اللطاخة الدموية المحيطية.

المشعرات الكروية:

١- حجم الكرية الحمراء الوسطي mean cell volume (MCV) الطبيعي من ٧٧-٩٣ FL.

٢- مقدار الخضاب داخل الكريه mean cell hemoglobin (MCH) الطبيعي من ٢٧-٣٢ PG.

٣- تركيز الخضاب الوسطي في الكرية mean cell hemoglobin concentration (MCHC) الطبيعي ٣١-٣٥ G/DL.

٤- سعة انتشار الكريات الحمر red cell distribution width (RDW).

وتعطي دراسة اللطاخة الدموية المعلومات التالية:

١- حجم الكريات الحمر: سوية أو كبيرة أو صغيرة.

٢- شكل الكريات الحمر: سوية أو مكورة أو بيضاوية.

٣- تركيز الخضاب داخل الكرية: عادي أو ناقص.

٤- الكريات الحمر غير الناضجة: كريات حمر منواة.

٥- الأجسام الاندخالية: أجسام هاول جولي، أجسام بابنهايمر.

٦- ترتيب الكريات الحمر: صف الدنانير.

٧- عدد الكريات البيض: سوي أو ناقص أو زائد.

٨- الأشكال الشاذة: وجود عناصر غير ناضجة بأشكالها المختلفة.

٩- عدد الصفيحات: سوي أو ناقص أو زائد أو وجود أشكال مختلفة.

السؤال الثالث: ما هو سبب فقر الدم ويكون الجواب بالاستناد إلى:

١- شكوى المريض.

٢- الموجودات السريرية.

٣- الفحوص الدموية.

٤- بعض الاستقصاءات الأخرى.

شكاية المريض والموجودات السريرية:

تبرز هنا أهمية أخذ قصة مرضية دقيقة فيسأل المريض عن بدء الأعراض والعلامات:

١- البدء الحاد:

بدء ظهور الأعراض خلال أيام أو أسابيع يشير إلى: وجود نزف حاد، أو انحلال دم، أو وجود آفة خبيثة حادة.

أ- النزف الحاد: حين وجود النزف يبحث عن سببه فقد يكون ناتجاً من:

- سبب هضمي (قرحة نازفة أو سرطان أو بواسير أو دوالي مريء).
- سبب رحمي (دورة طمثية غزيرة أو ورم ليفي).
- أسباب أخرى: رعاف أو نزف اللثة أو نزوف الجلد (فرفريات وكدمات).

ب- العلامات الانحلالية: تصنف فاقات الدم الانحلالية في مجموعتين كبيرتين:

انحلال ينجم عن خلل داخل الكريات الحمر intracorpuscular، وانحلال ينجم عن خلل خارج الكريات الحمر extracorpuscular.

(١)- أسباب الانحلال داخل الكريات قد تكون:

× الخلقية congenital وهي تشمل:

● شذوذات غشاء الكرية (كريات مكورة أو إهليلجية أو مشقوقة).

● شذوذات الخضاب (فقر دم منجلي، تلاسيميا).

● شذوذات الإنزيمات -G.6.P.D- بيروفات كيناز.

× المكتسبة acquired من أهم أسبابها:

● بيلة الخضاب الليلية الانتيابية paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

● بيلة الخضاب البردية الانتيابية paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH).

● داء الراصات الباردة (CHAD).

(٢)- الانحلال بسبب خارج الكريات الحمر: يكون **مكتسباً** مثل:

● انحلال مناعي ذاتي ويتصف بوجود أجسام ضدية حارة أو باردة.

● انحلال غير مناعي (دوائي أو أخماج أو حروق أو تسمم بالرصاص أو ميكانيكي).

ويُقرّر وجود فقر الدم الانحلالي استناداً إلى المعطيات التالية:

(أ)- وجود علامات تدل على تخرب الخضاب مثل:

● زيادة البيليروبين غير المباشر ولا تتناسب الأرقام دوماً مع درجة فقر الدم، وغياب اليرقان لا ينفي وجود آفة دموية انحلالية.

● انخفاض الهابتوغلوبين في المصورة.

● زيادة نازعة هدروجين اللاكتات LDH.

● زيادة اليوروبيليونوجين في البول.

● زيادة اليوروبيليونوجين في البراز.

(ب)- وجود علامات تدل على تخرب الكريات الحمر مثل:

● تغير شكل الكريات الحمر في اللطاخة المحيطية (تكور الكريات الحمر).

● وجود جسيمات هاينز.

● وجود الكريات الحمر المجزأة.

(ج)- وجود علامات تدل على ترمم النقي:

● زيادة عدد الشبكيات.

● كريات حمر كبيرة macrocytes في اللطاخة الدموية.

● فرط تنسج السلسلة الحمراء في النقي erythroid hyperplasia.

● التبدلات الشعاعية في الهيكل العظمي.

٢- البدء التدريجي:

وتفيد هنا القصة المرضية والسوابق العائلية، فالقصور الكلوي المزمن مثلاً سبب شائع لفقر الدم، ووجود الأعراض العصبية كالخدر والنمل في الأطراف وحس الحرق في اللسان يوجه نحو الإصابة بفقر الدم بعوز فيتامين B12، وظهور كدمات أو فرفريات في الجلد والأغشية المخاطية يشير إلى آفة نزفية قد تكون سبباً لفقر الدم. كما أن الآلام العظمية المعممة قد تكون ناجمة عن ارتشاحات نقوية (ورم نقوي عديد أو ابيضاض دم).

إن قصة تناول أدوية واحتمال وجود نزف هضمي خفي أمر مهم، وإن التعرض لمواد كيميائية في العمل أو المنزل أو التعرض للأشعة والوجبات الغذائية الناقصة في مختلف الأعمار والوضع الاجتماعي والعادات الاجتماعية (الكحولية) من الأسباب المهمة لفقر الدم.

وأخيراً القصة العائلية التي يجب أن تؤخذ بدقة لأنها قد توجه نحو بعض الأمراض الوراثية (فقر دم منجلي، تلاسيميا).

بعد معرفة ما سبق يجب الانتقال إلى الفحص السريري فحصاً كاملاً يشمل الجلد والأظفار والملتحمة والفم والأطراف والعقد اللمفاوية المحيطية في الرقبة وتحت الإبط والمغبن ثم فحص البطن لتحري وجود ضخامات حشوية (طحال أو كبد)، كما تتحرى الآفات النازفة على الجلد والأغشية المخاطية.

يتم التشخيص وفق معطيات القصة المرضية والفحص السريري واللطاخة الدموية والفحوص الدموية الأخرى الضرورية لحالة كل مريض فمثلاً:

أ- تطلب الفحوص الدموية المنوالية: تعداد عام للكريات CBS، وسرعة التثفل لكل المرضى الدمويين.

ب- تطلب معايرة الحديد والسعة الرابطة للحديد TIBC والفريتين ferritin حين الشك بوجود فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ.

ج- تطلب معايرة فيتامين B12 أو الفولات حين الشك بوجود فقر دم كبير الكريات (ضخم الأرومات).

د- يطلب عيار البيليروبين الكلي والمباشر واللامباشر والشبكيات واختبار كومبس المباشر واللامباشر ونازعة هدروجين اللاكتات LDH حين الشك بوجود فاقة دموية انحلالية.

هـ- تطلب معايرة اليوريا والكرياتينين حين وجود قصة كلوية.

و- يطلب رحلان خضاب كهربائي إذا كانت القصة العائلية توجه نحو آفة خضابية وراثية.

ز- يطلب تعداد الصفيحات الدموية ووظائفها حين وجود قصة نزف يصيب الجلد والأغشية المخاطية، كما تطلب معايرة عوامل التخثر حين وجود قصة نزفية تصيب الأعضاء العميقة، ويُبدأ بمعايرة العوامل التي تسبب الأمراض النزفية الأكثر شيوعاً مثل العامل الثامن والتاسع وعامل فون ويلبراند، ويجب أن تكون الفحوص الدموية المطلوبة موجهة وليست عشوائية كي لا يُرهق المريض بفحوص لا ضرورة لها.

وبزل النقي استقصاء مهم حين يشك بوجود اضطراب أولي في النقي كفقر الدم ضخم الأرومات، وخلل تنسج dysplasia النقي، وابيضاض الدم.

وخزعة نقي العظم ضرورية حين الشك بوجود آفة ارتشاحية في العظم كاللمفومات والسرطانات ويجب الانتباه دائماً أن هنالك نسبة لابأس بها من فاقات الدم العرضية symptomatic anemias التي ترافق الأمراض المزمنة.

اعتبارات عامة في معالجة مريض فقر الدم:

أ- معالجة السبب الذي أدى إلى حدوث فقر الدم.

ب- إعطاء المرمم الدموي المناسب.

ج- معالجة الأعراض الأخرى المرافقة.

ثانياً- الاضطرابات النزفية haemorrhagic disorders:

الاضطرابات النزفية هي مجموعة من الاضطرابات ذات الآلية الإمراضية الشديدة الاختلاف؛ إذ يحدث ميل غير طبيعي إلى النزف يعود إلى خلل في آلية (ميكانيكية) الإرقاء.

تتصف الاضطرابات النزفية سريرياً ب:

١- النزوف العفوية في الأغشية المخاطية والجلد والأنسجة الداخلية.

٢- النزوف الشديدة بعد الرض.

٣- النزوف من أماكن متعددة (سطحية أو عميقة).

وهنالك ثلاثة عوامل كبرى لها علاقة بالإرقاء الطبيعي هي:

١- الأوعية.

٢- الصفيحات.

٣- عوامل التخثر.

وهي تعمل متضافرة من أجل إيقاف النزف، وإن أي خلل في إحداها يؤدي إلى حدوث اضطراب نزفي.

أمراض الكريات الحمر

- فيزيولوجيا الكريات الحمر
- فقر الدم صغير الكريات بعوز الحديد
- فقر الدم كبير الكريات
- فقر الدم اللاتنسجي
- فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن عيب في غشاء الكرية الحمراء
- فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن شذوذ الخضاب
- فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن خلل في إنزيمات الكريات الحمر
- فقر الدم الانحلالي المكتسب
- فقر الدم الانحلالي المكتسب السمي
- فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة

فيزيولوجيا الكريات الحمر

غسان عزيز

الكريات الحمر: هي أقراص مقعرة الوجهين قطرها نحو ٧ ميكرون، وحجمها ٨٠-٩٠ فيمتوليتر، يسمح غشاؤها المرن ونسبة كبر سطحها إلى حجمها بتبدل شكلها: مما يسهل مرورها في الأوعية الشعرية وأشباه الجيوب الوريدية الطحالية من دون أن تتحطم.

تتولد الكريات الحمر السوية في النقي ثم تطلق إلى الدوران، ويقدر عمرها بنحو ١٢٠ يوماً في الدوران حيث تلتقطها الجملة الشبكية البطانية فتتحطم ويتقوض الخضاب داخلها. ويتعلق حجم كتلة الكريات الحمر الدائرة بنسبة ما ينتج منها وما يتخرب، وتتوازى هذه النسبة في الناس الأسوياء، لذلك يكون حجم كتلة الكريات الحمر عندهم ثابتاً، ويتحكم في هذه الآلية الأريترون erythron (جملة الحمر) وإنتاج الكريات الحمر خاصة.

تركيب الخضاب haemogloblin synthesis:

الوظيفة الأساسية للخضاب في الكريات الحمر هي حمل الأكسجين من الرئتين إلى النسج وحمل ثاني أكسيد الكربون من النسج إلى الرئتين. يتألف جزيء الخضاب الطبيعي (وزنه الجزيئي ٦٨٠٠٠) في البالغ من سلسلتي α وسلسلتي β ($2\alpha - 2\beta$)، وتتكون السلسلة α من ١٤١ حمضاً أمينياً، في حين تتكون السلسلة β من ١٤٦ حمضاً أمينياً.

يؤلف الخضاب A قرابة ٩٧٪ من مجموع الخضاب في البالغ، وهناك نوعان آخران من الخضاب؛ الأول هو الخضاب A2 المؤلف من سلسلتي α وسلسلتي δ ($2\alpha - 2\delta$)، ويكون ١,٥-٣٪ من الخضاب في البالغ، والثاني هو الخضاب F المؤلف من سلسلتي α وسلسلتي γ ($2''-2\gamma$)، ويكون أقل من ١٪ من الخضاب في البالغ. يتم تصنيع الخضاب في المتقدرات، والخطوة الرئيسية الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين glycine وحمض السوكسنيك succinic acid إلى حمض δ أمينولافيولينيك δ aminolevulinic acid (ALA)، ويعدّ الفيتامين B6 تميماً إنزيمياً لهذا التفاعل الذي يتثبط بالهيم ويتحرض بالاريتروبيوتين، وينجم عن اجتماع سلسلتي δ-ALA تكون حلقة البيرول (مولد البورفوبيلين porphobilinogen) التي تتجمع في رباعيات فتتشكل البروتوبورفيرينات protoporphyrins، وفي النهاية ينضم الهيم إلى سلسلة الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.

وظائف الخضاب:

يسهم الشكل المقعر للكريات الحمر في توفير سطح واسع لقنص الأكسجين وثاني أكسيد الكربون وتحريرهما، ويصبح الهيموغلوبين مشبعاً بالأكسجين في الشعريات الرئوية حيث يكون الضغط القسمي للأكسجين عالياً وألفة الخضاب للأكسجين زائدة، ويتحرر الأكسجين في النسج حيث يكون الضغط القسمي للأكسجين منخفضاً وألفة الخضاب للأكسجين ناقصة.

تقتنص وحدات الهيم الأربع في الخضاب الأكسجين في الرئتين، حتى يصبح مشبعاً.

يسهل ٢-٣ دي فوسفوغليسريد 2,3- (2,3-DPG) diphosphoglyceride تحرر الأكسجين في النسج (يزداد تركيز 2,3-DPG في داء المرتفعات حتى قبل ارتفاع الاريتروبويتين والخضاب) وكذلك ارتفاع ثاني أكسيد الكربون وانخفاض PH.

يرتبط الخضاب المنزوع الأكسجين في الأنسجة بشوارد الهدروجين المتحررة من تفاعل غاز ثاني أكسيد الكربون مع الماء مما يزيد من تركيز البيكربونات، وفي الرئتين يفقد الخضاب شوارد الهدروجين عندما يتحد مع الأكسجين ويطرح غاز ثاني أكسيد الكربون الذي يترك المحلول عبر الرئتين.

يستطيع الخضاب أيضاً الارتباط بثاني أكسيد الكربون ولكن بكمية قليلة.

استقلاب الكرية الحمراء:

بما أن الكرية الحمراء لا تحتوي نواة أو ريباسات ribosome فإن جميع الإنزيمات الضرورية لاستمرار حياتها يجب أن تكون موجودة داخلها وبكمية كافية من لحظة ولوجها في الدوران، حتى توفر لها دوام البقاء مدة ١٢٠ يوماً، إذ إن العامل الرئيسي والجوهري لبقائها حية هو هذه الإنزيمات المنظمة والمنتجة لمصدر الطاقة الضرورية للحفاظ على الكرية الحمراء بحالةٍ فعالة والتي تصون غشاءها المرن وتحافظ على ثبات السوائل والشوارد داخلها وخارجها على السواء وتحميها من المؤكسدات الداخلية والخارجية.

تنجم معظم القدرة التي تستخدمها الكرية الحمراء (٨٥-٩٠٪) عن استقلاب الغلوكوز إلى لاكتات بالمسلك اللاهوائي، إذ ينجم عن ذلك جزيئان من مركب عالي القدرة هو

الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) من كل جزيء غلكوز، وتتوفر بقية القدرة من تحويلة الهكسوز إحادي الفوسفات.

لبنية غشاء الكرية الحمراء الخاصة شأن في المحافظة على ما فيها من سوائل وشوارد كهربائية، بمساعدة الطاقة المتوافرة التي شرحت آنفاً. يتألف غشاء الكرية الحمراء من بروتينات بنيوية (٤٠-٥٠٪)، وشحوم مؤلفة من الكولستيرول الحر والفسفوليبيد تتبادل بحرية مع شحم البلازما (٣٥-٤٥٪) وسكريات (٧-١٥٪)، ولهذه المكونات - زيادةً أو نقصاً- شأن في الحفاظ على شكل الكرية الحمراء ونفوذيتها. ويتميز غشاء الكرية بخاصية نفوذية انتقائية تسهل مرور الهوابط مقابل الإيونات المنحدرة بآلية المضخة التي تقايض الصوديوم داخل الخلوي بالبوتاسيوم خارج الخلوي وبوجود الـ(ATP).

أما المكونات الأساسية للجملة التي تحمي الكرية من الأكسدة فهي الغلوتاتيون ثلاثي فسفوبيريدين المرجعة (NADPH)، وإنزيم الغلوكوز -٦- فوسفات دي هيدروجيناز (G6PD)، والكلوتاتيون ريدكتاز والكلوتاتيون بيروكسيداز. وكل اضطراب في عناصر مكونات الكرية الحمراء التشريحية أو الفيزيولوجية المذكورة أعلاه سواء كان خلقياً أم مكتسباً يؤدي إلى حالة مرضية تضطرب فيها وظيفتها ويقصر عمرها وتتحطم.

تخرب الكرية الحمراء:

عندما ينتهي عمر الكرية الحمراء تلتقطها جملة الوحيدات البالعة في الجملة الشبكية البطانية ولاسيما في الطحال. ولا تعرف العوامل التي تميز الكريات الحمر الهرمة وتلتقطها، والمعروف أن صمل الكرية الحمراء يزداد تدريجياً بتقدم عمرها مما يصعب عليها اجتياز الدوران الدقيق بما فيه الجيوب الطحالية، إضافة إلى أن الشحنة السلبية السطحية للكريات الحمر تسهم في احتجازها في الجملة الشبكية البطانية حيث يتم تقويض الهيموغلوبين، فيتحرر الحديد من ذرة الهيم ليعاد استخدامه في تركيب هيمو غلوبين جديد. يتفكك الغلوبين المتحرر إلى الحموض الأمينية التي يعاد استخدامها من جديد في البدن. وينجم عن استقلاب البروتوبورفيرين في الهيم البيليروبين اللامباشر عبر سلسلة من التفاعلات، وينقل الأخير بوساطة الألبومين إلى الكبد ليتحد مع حمض الغلوكورونيك مؤلفاً البيليروبين المباشر الذي يفرز عن طريق الصفراء إلى الأمعاء. وهناك كمية ضئيلة من الهيموغلوبين الحر ضمن المصورة (٣-١٠ملغ/ل)، ترتبط مباشرة مع الهابتوغلوبين، وتقوم الكبد باقتناص هذا المعقد وتقويضه مما ينقص من مستوى الهابتوغلوبين في الانحلال ولاسيما في الانحلال داخل الأوعية.

المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية:

تتغير مقادير الكريات الحمر السويّة في الأشخاص الأصحاء تغيرات كبيرة، تتعلق بعاملين أساسين:

أولهما- عمر المريض وجنسه.

ثانيهما- تموّجات يومية خلال ساعات اليوم الواحد.

تختلف هذه المقادير اختلافاً بسيطاً لا يعبأ به خلال ساعات النهار، فهي أعلى قليلاً في الصباح منها في المساء، فالهيموغلوبين إذا عوير عدة مرات في اليوم الواحد في شخص واحد وجد أن المقدار الصباحي قلما يزيد على ١٪ عن مقداره المسائي، وغالباً ما يكون أقل من ذلك.

القيم والمشعرات الدموية:

للمخبر أهمية في تشخيص أمراض الدم المختلفة، ومتابعة العلاج، وتقدير الإنذار. وعلم أمراض الدم هو علم سريري ومخبري في الوقت نفسه. وفيما يلي أهم الفحوص الدموية التي يمكن إجراؤها بشكل منوالي للوصول إلى تشخيص المرض، مع ذكر القيم والمشعرات الدموية في الشخص السوي.

تؤخذ عينات الدم من أجل الفحوص الدموية على مادة مانعة للتخثر، وقد وجد أن أفضل هذه المواد هي الـ EDTA أو سترات الصوديوم، وأحياناً الهيبارين.

١- تعداد الكريات الحمر:

تعد الكريات الحمر يدوياً بتمديد العينة ووضع نقطة منها في عدادات خاصة تدرس تحت المجهر بالعين المجردة، ونسبة الخطأ في هذه الطريقة عالية لذلك استبدلت بها حديثاً طريقة التعداد بالاعتماد على أجهزة آلية دقيقة جداً. وكذلك الأمر لتعداد الكريات البيض والصفيحات الدموية.

٢- قياس الهيماتوكريت (الرسابة):

وهو أسهل الفحوص الدموية وأكثرها دقة من الناحية العملية. يعرّف بنسبة حجم الكريات الحمر المركزة packed red cell volume (PCV) إلى حجم الدم. يقاس الهيماتوكريت باستعمال أنبوب شعري مملوء بالدم، يسد أحد طرفيه، ويثفل بمثفلة خاصة مدة خمس دقائق.

٣- قياس الهيموغلوبين:

يقاس الهيموغلوبين يدوياً أو آلياً، وفي كلتا الحالتين تؤخذ كمية محددة من الدم وتوضع في محلول يفجر الخلايا ويحرر الهيموغلوبين الذي يتحول إلى ميتا هيموغلوبين

	الطفل	الوليد	المرأة	الرجل
الكريات الحمر 10^{12}/ليتر	٣,٢ - ٤	٥,٥ - ٦	٤ - ٤,٥	٤,٥ - ٥,٩
هيماتوكريت (٪)	٣٢ - ٤٠	٥٠ - ٦٤	٣٧ - ٤٥	٤٠ - ٥٤
هيموغلوبين (غ/دل)	١٠ - ١٣	١٤ - ١٩,٥	١٢ - ١٦	١٤ - ١٨
الكريات البيض 10^{9}/لتر	٥ - ١١	١٢ - ٢٥	٤ - ١٠	٤ - ١٠
الصفيحات 10^{9}/لتر	١٥٠ - ٤٠٠	١٥٠ - ٤٠٠	١٥٠ - ٤٠٠	١٥٠ - ٤٠٠

الجدول (١) يبين الحدود السوية لبعض القيم الدموية

يلون السائل بالأحمر، وتقاس شدة اللون بمقياس الطيف الضوئي spectrophotometer. وفي الجدول (١) القيم السوية لكل من الكريات الحمر والبيض والصفيحات والهيموغلوبين والهيماتوكريت.

٤- تعداد الشبكيات:

يجب لتعداد الشبكيات تلوينها بملون خاص يدعى أزرق الكريزيل اللماع الذي يؤدي إلى تلوين بقايا الرنا RNA. تعداد الشبكيات مشعر دقيق لوظيفة النقي يُعتمد عليه لتصنيف فقر الدم بين متجدد regenerative وغير متجدد aregenerative. نسبة الشبكيات السوية عند الكهول ٠,٢-٢٪ من الكريات الحمر. وهي عند الولدان ٢-٦٪. أما تعدادها المطلق فيبلغ ٢٥-٧٥×10^{9}/ل.

٥- المشعرات الدموية:

تعرف أيضاً بالمناسب الدموية blood indices، يمكن استخراجها من تعداد الكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت. وهي تفيد في وصف فاقات الدم المختلفة وتصنيفها. **أهم هذه المشعرات هي:**

أ- حجم الكرية الحمراء الوسطي mean cell volume (MCV): وهو يحسب بتقسيم مقدار الهيماتوكريت (٪) على عدد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ الـ MCV الطبيعي من ٧٥-٩٥ ميكرون مكعب أو فمتولتر (fl). ويقال إن الكرية الحمراء سوية الحجم normocytic إذا كان الـ MCV ضمن الحدود السوية، ويقال إنها صغيرة الحجم microcytic إذا كان MCV أقل من الحدود السوية، وكبيرة الحجم macrocytic إذا كان MCV أكثر من الحدود السوية.

ب- هيموغلوبين الكرية الوسطي mean cell hemoglobin (MCH): ويحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالـ غ/دل على تعداد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ الـ MCH الطبيعي من ٢٨-٣٢ بيكوغرام (pg) وهو يساير على الأغلب اتجاه الـMCV.

ج- تركيز هيموغلوبين الكرية الوسطي (MCHC): ويحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالغرام بالـ دل على مقدار الهيماتوكريت مقدراً بالنسبة المئوية ثم يضرب الناتج بمئة. يبلغ المقدار الطبيعي ٣٠-٣٤٪. إذا كان الـ MCHC ضمن الحدود السوية قيل إن الكريات الحمر سوية الصباغ normochromic، أما إذا كان MCHC أقل من ذلك قيل إن الكريات الحمر ناقصة الصباغ hypochromic.

٦- تبدلات الكريات الحمر على اللطاخة الدموية المحيطية:

تعد دراسة اللطاخة الدموية أو فلم الدم blood film من أهم الاختبارات التي تجرى لتحري أمراض الدم ودراستها، تمد نقطة من الدم على شريحة زجاجية نظيفة ثم تلون بأحد الملونات المعروفة كملون كيمزا أو ملون رايت.

تفيد اللطاخة الدموية في دراسة أشكال الكريات الحمر والبيض وكذلك الصفيحات الدموية. وسيتم بحث ما يتعلق بالكريات الحمر فقط.

أ- تفاوت حجم الكريات anisocytosis: وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمر، فبعضها يبدو صغير الحجم، وبعضها كبيراً، وقد تكون هناك نسبة من الخلايا السوية الحجم. يدل تفاوت حجم الكريات على اضطراب دموي، ولكنه غير نوعي لمرض دموي محدد.

ب- تفاوت شكل الكريات (وجود الكريات البكلية) poikilocytosis: ويقصد بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمر، فبعضها يبدو مكسراً وبعضها الآخر يأخذ شكل الإجاص أو يكون متطاولاً، يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من فاقات الدم العوزية والانحلالية وتليف النقي

الأولي. ولكنه لا يدل على مرض دموي بعينه دوماً.

ج- **نقص الصباغ** hypochromia: لما كانت الكرية الحمراء مقعرة الوجهين فإنها تصطبغ بشدة في المحيط، في حين يكون مركزها شاحباً ولكن قطر هذا الشحوب المركزي لا يتجاوز ثلث قطر الكرية، وتدعى هذه الكرية سوية الصباغ، أما إذا اتسع هذا الشحوب لنقص الهيموغلوبين فتغدو الكرية ناقصة الصباغ وهذا ما يرى في فقر الدم بعوز الحديد، إذ قد تأخذ الكرية الحمراء شكل حلقة رقيقة محيطية لا يوجد شيء بداخلها (الخلية الحلقية (الخاتمية) = annulocyte ring cell).

د- **تعدد الألوان** polychromia: ويعني هذا وجود خلايا حمر في مراحل مختلفة من التطور. فالخلايا التامة النمو يكون قد تم تكون الهيموغلوبين فيها، فتأخذ اللون الوردي الفاتح على اللطاخة الملونة، أما الخلايا التي مازالت في مراحل باكرة من النمو فهيولاها تأخذ اللون الأزرق وما بين المرحلتين هناك تفاوت في اللون بحسب مرحلة النضج والتطور، تسمى هذه الخلايا الشبكيات، وتدل زيادتها على فرط نشاط نقي العظم وهو ما يرى في النزوف الحادة وانحلال الدم وبعد المعالجة بالحديد وفيتامين ب١٢ في الآفات العوزية.

هـ- **الخلايا الهدفية** target cells: هي كريات حمر رقيقة تتصف بوجود الهيموغلوبين في مركزها ليحل محل الشحوب المركزي. توجد نسبة قليلة جداً من هذه الخلايا في الشخص السوي، وتدل كثرتها على بعض فاقات الدم كالتلاسيميا وفقر الدم المنجلي وترى بعد استئصال الطحال وفي الأمراض الكبدية.

و- **جسيمات هاول - جولي** Howell -Jolly: هي بقايا نووية قطرها ١ ميكرون، تتوضع في محيط الكرية الحمراء وتتلون باللون البنفسجي. تلاحظ هذه الأجسام في فقر الدم الخبيث، والتلاسيميا وبعد استئصال الطحال.

ز- **جسيمات بابنهيمر** Pappenheimer: هي ذرة أو أكثر من الحديد تتوضع ضمن الكرية الحمراء ، تأخذ اللون البنفسجي القاتم وتتلون بمحاليل الفيروسيانيد، توجد هذه الخلايا بعد استئصال الطحال وفي فقر الدم بالأرومات الحديدية.

فقر الدم صغير الكريات بعوز الحديد

غسان عزيز

يعدّ فقر الدم صغير الكريات microcytic anaemia أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً في العالم، وسببه الغالب عوز الحديد الذي يعزى إلى قدرة الجسم المحدودة على امتصاص الحديد والضياع المستمر الناجم عن النزف. ومن أشكال فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة وفقر الدم بالأرومات الحديدية والتلاسيميا، ويكمن العيب في المرض الأخير في تركيب الخضاب خلافاً لباقي فاقات الدم صغيرة الخلايا التي يكمن عيبها في تركيب الهيم.

الحديد:

تبلغ كمية الحديد الوسطية في وجبة الشخص البالغ (١٥-٢٠ملغ) يمتص منها ١٠٪ فقط في الحالة الطبيعية، ولكن قد تتزايد نسبة الجزء الممتص حتى ٢٠-٣٠٪ في عوز الحديد والحمل.

يكوّن حديد الهيم الجزء الأساسي من الحديد الكلي، ويوجد في الهيموغلوبين والميوغلوبين (في اللحم الأحمر)، أمّا الحديد غير الهيمي (الذي لا يؤخذ من الهيم) فيأتي من الحبوب الغنية بالحديد، وحديد الهيم أفضل امتصاصاً من باقي أشكال الحديد التي تتأثر بمكونات الطعام الأخرى.

الامتصاص:

يمتص الحديد في العفج والصائم والدقاق بعملية معقدة تتأثر بعدة عوامل كحموضة المعدة التي تحافظ على الحديد ذواباً، ويكون الحديد الثنائي أكثر امتصاصاً من الحديد الثلاثي، ويبقى مستوى الحديد في الجسم ضمن مجال محدد ضيق جداً، وهناك توازن بين وارد الحديد وما يطرحه الجسم منه.

لا تزال آلية امتصاص الحديد ونقله عبر الخلايا الظهارية غير محددة بدقة، ولكن يبدو أن امتصاصه ذو علاقة بمخازن الحديد الكلي في الجسم، ولا يتمكّن الجسم من طرح الحديد بعد امتصاصه، وقد يحدث فرط حمل الحديد نتيجة زيادة امتصاصه كما هو الحال في داء الصباغ الدموي. وتقوم خلايا الأمعاء المخاطية بضبط امتصاص الحديد وتنظيمه تنظيماً دقيقاً، ويقترن الحديد الزائد في الخلايا المخاطية بالإبوفيريتين apoferritin ليشكل الفيريتين ferritin الذي يطرح عبر اللمعة المعوية حين تتوسف الخلايا المخاطية.

تعبر كمية أكبر من الحديد إلى الخلايا حين وجود عوز حديد، وتنتقل نسبة أكبر منه من داخل الخلايا إلى الوريد البابي، أمّا لدى فرط حمل الحديد فإن كمية أقل منه تدخل إلى الخلايا، ويطرح معظم الحديد الداخل بتوسف الخلايا الظهارية إلى لمعة الأمعاء.

العوامل المؤثرة في امتصاص الحديد:

١- امتصاص الحديد الثنائي أفضل من امتصاص الحديد الثلاثي.

٢- امتصاص حديد الهيم أفضل من امتصاص الحديد اللاهيمي.

٣- تساعد حموضة المعدة على إبقاء الحديد بشكل حديد ثنائي ذواب في السبيل الهضمي العلوي.

٤- يُنقص تكوين مركبات غير ذوابة مع الفوسفات أو الفيتات درجة امتصاص الحديد.

٥- يزداد امتصاص الحديد حين نقص مخازن الحديد وفرط نشاط الجملة الحمراء كما يحدث في حالات النزف والانحلال.

٦- ينخفض امتصاص الحديد حين فرط حمل الحديد باستثناء داء الصباغ الدموي الوراثي (داء ترسب الأصبغة الدموية) hemochromatosis الذي يتسم بزيادة امتصاص الحديد باستمرار.

انتقال الحديد في الدم:

يبلغ مقدار الحديد الطبيعي في المصل زهاء (١١-٣٠ مكرومول/ليتر)، ويبدو أن مستوى الحديد في المصل يخضع لنظم نهاري؛ إذ تسجّل أعلى مستويات الحديد في الصباح. وينتقل الحديد في الدوران مرتبطاً مع الترانسفيرين transferrin، والترانسفيرين هو بيتا غلوبين يصنع في الكبد، ويرتبط كل جزيء منه بذرتي حديد ثلاثي. ويكون ثلث الترانسفيرين تقريباً مشبعاً في الحالة الطبيعية، ومعظم الحديد المرتبط مع الترانسفيرين مصدره بالعات الجهاز الشبكي البطاني وليس من الحديد الممتص من الأمعاء.

مخازن الحديد:

يبلغ محتوى جسم البالغ من الحديد ٢,٥-٣ غرام، يوجد ثلثا هذه الكمية في الخضاب ضمن الدوران، ويخزن الحديد في الخلايا الشبكية البطانية والخلايا الكبدية والخلايا العضلية الهيكلية، ويكون ثلثا المخزون بشكل فيريتين وثلثه بشكل هيموسيدرين في الحالة الطبيعية، وتوجد كميات زهيدة من الحديد في المصورة مرتبطة مع الترانسفيرين أو متحدة

النسبة إلى حديد الجسم الكلي (٪)	محتوى الحديد (ملغ)	الجزء
٦٧	٢٠٠٠	حديد الهيموغلوبين
٢٧	١٠٠٠	الحديد المخزون (فيريتين، هيموسيدرين)
٣,٥	١٣٠	حديد الميوغلوبين myoglobin
٢,٢	٨٠	الجميعة القلقة labile pool
٠,٢٢	٨	حديد أنسجة أخرى
٠,٠٨	٣	الحديد المنقول

الجدول (١) يبين توزع الحديد في شخص سوي وزنه ٧٠كغ

مع الميوغلوبين أو الإنزيمات.

الفيريتين مركب ذواب بالماء مؤلف من الحديد والبروتين، وهو أسهل حركة من الهيموسيدرين حين تكوّن الخضاب، ويوجد بكمية ضئيلة في البلازما، أمّا الهيموسيدرين فهو مركب غير ذواب بالماء مؤلف من حديد وبروتين يوجد في البالعات ضمن الجهاز الشبكي البطاني في النقي والكبد والطحال، وعلى عكس الفيريتين يمكن رؤيته بالمجهر العادي في المقاطع النسيجية وشرائح النقي بعد التلوين بملون بيرلز Perls' reaction.

الاحتياجات:

يفقد الشخص البالغ الطبيعي يومياً زهاء (٠,٥-١ملغ) من الحديد عن طريق البراز والبول والعرق، وتفقد المرأة في سن النشاط التناسلي شهرياً قرابة (٤٠مل من الدم)؛ أي بمعدل خسارة حديد قدرها ٠,٧ ملغ يومياً. ويؤدي فقدان أكثر من ١٠٠مل دم في أثناء الطمث إلى عوز حديد غالباً لأنَ زيادة الامتصاص المعوي للحديد لا تكفي لتعويض النقص الحاصل، وتزداد الحاجة إلى الحديد في أثناء النمو وفي أثناء الحمل، ويبقى تركيز الحديد في الجسم لدى البالغ السليم ثابتاً نسبياً.

تصنف زيادة محتوى الحديد في الجسم (داء الصباغ الدموي) في:

١- داء الصباغ الدموي الوراثي.

٢- داء الصباغ الدموي الثانوي (حُداد نقل الدم) الذي يتلو نقل كميات كبيرة من الدم.

عوز الحديد:

يحدث فقر الدم بعوز الحديد iron deficiency حين تكون كمية الحديد غير كافية لتكوين الخضاب، ويبقى مستوى الخضاب ثابتاً مدّة طويلة بعد فقدان الحديد ونفاد مخازنه، ويقال عند ذلك هناك عوز حديد خفي.

الأسباب:

١- **فقد الدم:** كما في النزف الهضمي العلوي من قرحة هضمية أو ورم معدة أو دوالي مري أو نزف هضمي سفلي ناجم عن أورام القولون، والأمراض الالتهابية المزمنة مثل التهاب القولون القرحي وداء كرون، والبواسير النازفة والشق الشرجي، واستخدام الأسبرين، والأورام الوعائية الهضمية السليمة، واحتشار infestation بالشصيات والنزف البولي بأسبابه المختلفة الكلوية وآفات الطرق المفرغة uncinaria، إضافة إلى ذلك في النساء: النزف الطمثي الوظيفي أو النزف الرحمي لوجود ورم ليفي مثلاً أو ورم خبيث، والنزف التالي للولادة والإجهاضات المتكررة.

٢- زيادة الحاجة إلى الحديد كما في الحمل وتعدد الحمول والإرضاع والنمو.

٣- نقص امتصاص الحديد (بعد استئصال المعدة مثلاً) أو الداء البطني (الزلاقي).

٤- نقص الوارد من الحديد ولا سيما عند النباتيين أو الناس المهملين.

٥- ضياع الحديد في الانحلالات داخل الأوعية مثل البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية وسوء الدسامات القلبية الصنعية.

تحدث أغلب حالات عوز الحديد من فقدان الدم من السبيل المعدي المعوي أو الرحم، ويضطّرب توازن الحديد في معظم النساء قبل سن اليأس بسبب فقدان الدم خلال الطمث. ومع شيوع فقر الدم بعوز الحديد في البلدان النامية فإنّه يبقى نادراً في البلدان المتطورة، ويسهم نقص حديد الوجبات

الغذائية الفقيرة ذات النوعية المتواضعة في إحداث عوز الحديد في سكان البلدان النامية.

المظاهر السريرية:

يعتمد ظهور الأعراض على درجة عوز الحديد ومدته وبالتالي درجة فقر الدم وبدئه الحاد أو المزمن التدريجي، فإضافة إلى الأعراض والعلامات العامة لفقر الدم المعروفة (الخفقان، وسرعة التعب، والشحوب، وضيق النفس...) يؤدي فقر الدم بعوز الحديد إلى عوز الحديد في النسج وإحداث تبدلات خلوية بطانية نتيجة نقص الحديد في الخلايا، ومن التبدلات المميزة لعوز الحديد:

١- تقصف الأظفار.

٢- تقعر الأظفار.

٣- ضمور الحليمات اللسانية.

٤- التهاب زاوية الفم.

٥- تقصف الأشعار.

٦- عسر البلع والتهاب اللسان (متلازمة بلومرفينسون Plummer- Vinson أو متلازمة باترسون - براون - كيلي Paterson-Brown- Kelly).

٧- شهوة الطين pica، وأكل الطباشير، والجليد، وحب الروائح كالبنزين وغيرها.

٨- الخداج شائع عند الأمهات المصابات بعوز الحديد.

٩- التهاب المعدة الضموري.

يستند تشخيص فقر الدم بعوز الحديد إلى أخذ قصة سريرية مفصلة تبيّن الوارد الغذائي وتناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (التي قد تزيد النزوف الهضمية) ووجود دم في البراز (الذي قد يكون علامة على نزوف السرطانات المعوية السفلية)، ولدى النساء يجب السؤال بدقة عن مدة الطمث ووجود الخثرات في دم الطمث وعدد الرفادات الصحية أو الدكات المستخدمة في أثناء الدورة.

الاستقصاءات:

● **تعداد الدم الكامل:** ينخفض الخضاب والهيماتوكريت وتكون جميع المناسيب منخفضة كحجم الكرية الوسطي MCV وتركيز الكرية الوسطي MCH.

● **اللطاخة المحيطية:** تبدي اختلافاً في حجم الكريات الحمر وشكلها، وتكون الكريات الحمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود بعض الخلايا العصوية أو الخلايا الهدفية أحياناً، وقد تشاهد الأرومات الحمر السوية المتأخرة ولاسيما في حالات النزف، الصفيحات سوية العدد أو زائدة في حالة النزف.

● **فيريتين المصل:** قد يعكس مستوى الفيريتين المصلي مخزون الحديد على نحو أدق من مستوى الحديد والسعة الرابطة، وتبلغ قيم الفيريتين الطبيعية ٣٠-٣٠٠ ميكروغرام/ل في الرجال و١٥-٢٠٠ ميكروغرام/ل في النساء.

● **حديد المصل والسعة الرابطة ونسبة إشباع الترانسفيرين:** ينخفض مستوى الحديد وترتفع السعة الرابطة للحديد total iron binding capacity (TIBC) في فقر الدم بعوز الحديد وتنخفض نسبة إشباع الترانسفيرين دون الـ ١٩٪.

● **مستقبلات الترانسفيرين المصلية النووية:** تزداد في غياب مخازن الحديد وهي في طور الاستخدام حالياً.

● **بروتوبورفيرين الكريات الحمر:** يزداد في عوز الحديد بسبب قلة اندخال الحديد إلى الهيم فيزداد البروتوبورفيرين في الكريات الآخذة بالتشكل، ولكن قد يزداد بفقر الدم بالأرومات الحديدية والتسمم بالرصاص.

● **بزل النقي وتلوين الهيموسيدرين:** يشاهد فرط نشاط الجملة الحمراء في النقي مع سوء تخضب الأرومات الحمر السوية المتأخرة، ولا يعدّ فحص النقي أساسياً لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد لكنه مفيد في استقصاء حالات فقر الدم المعقدة؛ وتلوين الهيموسيدرين يكون سلبياً في النسج والأرومات الحمر السوية المتأخرة.

استقصاءات أخرى: تبعاً لموجودات القصة المرضية والفحص الفيزيائي، وكثيراً ما يتطلّب الأمر استقصاء السبيل الهضمي بالتنظير العلوي والسفلي أو الاستشارة النسائية والتصوير بالأمواج فوق الصوتية والمسح الشعاعي.

التشخيص التفريقي:

يشاهد فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ في عدة حالات غير فقر الدم بعوز الحديد؛ وأهمها التلاسيميا وفقر الدم بالأرومات الحديدية وفقر الدم في سياق المرض المزمن، ويكون مستوى الحديد في هذه الحالات طبيعياً أو زائداً.

معالجة فقر الدم بعوز الحديد:

يقوم التدبير الصحيح لفقر الدم بعوز الحديد على إيجاد السبب المؤهب ومعالجته وإعطاء الحديد لتصحيح فقر الدم وملء مخازن الحديد، ويمكن تقدير الاستجابة لإعطاء الحديد بإجراء تعداد الشبكيات ومعايرة الخضاب.

المعالجة المفضلة إعطاء مركبات الحديد الفموية المحتوية على حديد عنصري جرعته اليومية الكلية ١٠٠-٢٠٠ملغ مقسمة على دفعات، وكمثال سلفات الحديدي (الحبة ٣٠٠ ملغ تحتوي على ٦٧ ملغ من الحديد الثنائي) الذي يكون امتصاصه أفضل إذا ما أُعطي قبل الطعام، ولدى حدوث

	عوز الحديد	المرض المزمن	خلة التلاسيميا	فقر الدم بالأرومات الحديدية
MCV	ناقص	منخفض قليلاً أو طبيعي	ناقص جداً نسبة لفقر الدم	منخفض في الشكل الوراثي مرتفع في المكتسب
حديد المصل	ناقص	ناقص	طبيعي	مرتفع
السعة الرابطة	مرتفعة	ناقصة	طبيعية	طبيعية
فيرتين المصل	ناقص	طبيعي	طبيعي أو مرتفع	مرتفع
حديد النقي	غائب	موجود	موجود	موجود
حديد الأرومات الحمر	غائب	غائب أو ناقص	موجود	أشكال حلقية

الجدول (٢) التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير الكريات

تأثيرات هضمية كالغثيان أو الإسهال أو الإمساك يمكن أن يُعطى مع الطعام أو تنقص الجرعة باستخدام مستحضرات تحوي كمية حديد أقل مثل غلوكونات الحديدي (الحبة ٣٠٠ ملغ تحوي ٣٦ملغ من الحديد الثنائي).

يجب أن يُعطى الحديد بطريق الفم مدة كافية لتصحيح مستويات الخضاب وملء مخازن الحديد (وقد يتطلب ذلك مدة ٤-٦ أشهر)، أمّا عدم التحسن بالعلاج فقد يكون ناجماً عن:

١- استمرار النزف (النسائي أو الهضمي).

٢- سوء امتصاص شديد لم يعالج.

٣- حالات أخرى مرافقة تسبب فقر الدم مثل (الإصابة بالملويات Helicobacter أو ورم وغيرها).

٤- نقص المطاوعة.

٥- خطأ التشخيص.

٦- إذا رافق عوز الحديد خمجاً، أو قصوراً كبدياً أو كلوياً.

يجب أن توضع هذه الأمور بالحسبان قبل استخدام الحديد العضلي أو الوريدي، وقد يستلزم الأمر استخدام الشكل الأخير في المرضى الذين تظهر فيهم الأعراض الشديدة ولا سيما الذين لا يتحمّلون المستحضرات الفموية حتى الجرعات الصغيرة أو الذين لديهم سوء امتصاص أو أمراض هضمية مزمنة كالتهاب القولون القرحي أو داء كرون، وتمتلئ مخازن الحديد على نحو أسرع حين استخدام الحديد الوريدي أو العضلي، بيد أن ارتفاع الخضاب لا يكون أسرع لأن دورة تكوين الكريات الحمر تحتاج إلى ٥-٧ أيام بوجود الحديد مهما كان مصدره. كما يستطب إعطاء الحديد الوريدي Venofer في القصور الكلوي المزمن تزامناً مع الإريثروبويتين وبجرعة ٢٥-١٥٠ملغ أسبوعياً وبحسب الفيريتين.

الحد الأدنى لارتفاع الخضاب ٢غ/دل كل ٣ أسابيع أو بمعدل ١٥-٢٠ملغ/دل يومياً، ويجب ألا تقل فترة المعالجة عن ٣-٦ أشهر لتعويض عوز الحديد في الخضاب والمخازن (عودة الفيرتين للسواء).

الأشكال الثلاثة لمركبات الحديد العضلية والوريدية المتوافرة:

١- سوربيتول الحديد Jectofer: يجب أن يعطى عميقاً في العضل وجرعته ٥٠-١٠٠ مغ في اليوم، وقد يؤهب الحديد ذو الوزن الجزيئي المنخفض المتحرر إلى الدوران والذي يطرح منه نحو ٢٠٪ في البول لإنتان بولي.

٢- دكستران الحديد: وهو معد للحقن الوريدي ببطء أو التسريب، ويجب أن يجرى اختبار الجرعة قبل استخدامه وإعطائه ببطء مع مراقبة طبية لصيقة.

٣- سكروز الحديد venofer: وهو الأسلم، ويعطى بالتسريب البطيء أو بالحقن، وجرعته الكلية ١-٢غ بحسب درجة فقر الدم.

قد يؤدي استخدام الحديد عن طريق الحقن إلى ارتكاس حاد يتظاهر بالتوهج والغثيان والشرى والقشعريرة والآلام المعممة والإغماء. وارتكاسات متأخرة مثل الآلام المفصلية وارتفاع الحرارة واعتلال العقد اللمفاوية، وقد تستمر عدة أيام. وقد يثير حقن الحديد هجمة الداء الرثياني.

فقر الدم كبير الكريات

إياد نصّار

يتميز فقر الدم كبير الكريات macrocytic anemia بازدياد كل أبعاد الكرية الحمراء (MCV) بما فيها القطر والثخانة، وليس فقط بازدياد حجمها الوسطي، كما تزداد كمية الخضاب في كل كرية بنسبة زيادة الحجم، لذلك يبقى تركيز الخضاب الوسطي MCHC سوياً.

يمكن تقسيم فقر الدم كبير الكريات بالاعتماد على المعايير الشكلية والكيميائية الحيوية إلى **مجموعتين:** فقر الدم ضخم الأرومات، وفقر الدم كبير الكريات من دون ضخامة الأرومات.

يتميز فقر الدم ضخم الأرومات megaloblastic anemia بوجود الأرومات الضخمة بحجمها الكبير وبالتبدلات النوعية في مظهر كروماتين النواة - وهي سيماء شكلية لشذوذ كيميائي حيوي في تركيب DNA - أو بوجود دليل آخر على تركيب DNA معيب.

يتميز فقر دم كبير الكريات سوي الأرومات بأن DNA لا مُضْعفاً ولا معيباً، ويميل كبر الكريات إلى أن يكون معتدلاً؛ إذ يراوح حجم الكرية الوسطي من ١٠٠-١١٠ فمتولتر ونادراً ما يتجاوز ١٢٠ فمتولتر.

ينجم وجود الكريات الحمر الكبيرة في معظم الأحيان عن عوز الفيتامين B12 أو عوز الفولات أو عوز كليهما، وعلى نحو أقل شيوعاً ينجم عن اضطرابات وراثية أو محدثة بالأدوية في تركيب DNA.

يترافق فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات على الأغلب والكحولية أو أمراض الكبد أو فقر الدم الانحلالي، ويلاحظ على نحو أقل في الأشكال المختلفة من فقر الدم العصيّ.

قد يكون وجود الكريات الحمر الكبيرة زائفاً ينجم عن أخطاء مخبرية؛ إذ يمكن للراصات الباردة، ولفرط سكر الدم الشديد، وكثرة البيض الواضحة أن تؤدي الى قيم MCV عالية غير صحيحة.

فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات:

يبين الجدول (١) أسباب فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات:

١- الاضطرابات المترافقة وتكون الحمر المتسارع (شيوع كبر الحجم):
أ- فقر الدم الانحلالي.
ب- فقر الدم التالي للنزف.
٢- الاضطرابات المترافقة وزيادة مساحة غشاء الكرية (أحياناً كبر حجم):
أ- الداء الكبدي.
ب- اليرقان الانسدادي.
ج- بعد استئصال الطحال.
٣- فقر الدم المعند refractory anemia (أحياناً كبر حجم):
أ- فقر الدم المرافق لخلل تنسج النقي.
ب- فقر الدم المرافق لسُحاف النقي myelophthisic anemia.
ج- فقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia.
د- فقر الدم بالأرومات الحديدية المكتسب.
هـ- فقر الدم بعسر تكون الحمر الوراثي نمط I.
و- كثرة الكريات الحمر الكبيرة الغامضة عند الكهول.
٤- الكحولية (أحياناً كبر حجم).
٥- قصور الدرقية.
٦- الداء الرئوي الانسدادي المزمن.
٧- كثرة الكريات الكبيرة العائلي السليم.
الجدول (١) أسباب فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات

وفيما يلي صفات أهم هذه الأسباب:

١- تكون الحمر المتسارع:

قد ينجم عن فقد الدم أو الانحلال كثرة كريات حمر كبيرة على نحو خفيف إلى معتدل يتلو غالباً إنتاج الكريات الحمر المتسارع المحدث بالإريتروبويتين.

٢- الكريات الحمر الكبيرة الرقيقة thin macrocytes:

يزداد حجم الكرية الحمراء زيادة كبيرة في المرضى المصابين بداء كبدي، ينجم ذلك عن عيب في تركيب DNA أو عن تكون حمر متسارع، وتشاهد أيضاً الكريات الكبيرة الرقيقة، وهي كريات تزيد مساحة سطحها من دون زيادة الحجم، وتتميز هذه في لطاخة الدم بزيادة القطر وبمنطقة شحوب مركزي كبيرة على نحو واضح؛ ولأن حجمها طبيعي فوجودها لا يؤثر في مناسيب الكرية الحمراء. تنجم زيادة مساحة سطح الكريات الكبيرة الرقيقة عن زيادة شحميات الغشاء ولاسيما الكولستيرول والفوسفولبيدات، وهذه التبدلات عكوسة.

٣- فقر الدم المعند refractory anemia:

تترافق كثرة الكريات الكبيرة وأشكال فقر الدم المعند المختلفة والسبب غير مفهوم.

٤- الكحولية:

تشاهد كثرة الكريات الحمر الكبيرة عند ٤٠-٩٦٪ من الكحوليين المزمنين؛ مع عدم وجود فقر الدم عند العديد منهم. يمكن لفقر الدم ولكثرة الكريات الكبيرة أن ينجما عند الكحوليين عن عدة أسباب كعوز الفولات والتشمع الكحولي، والأغلب أن تنجم كثرة الكريات الكبيرة عن التأثيرات المباشرة للكحول على نقي العظم. لا تستجيب كثرة الكريات الكبيرة للعلاج بالفولات وإنما بالامتناع عن تناول الكحول؛ إذ إن حجم الكرية الوسطي يعود إلى الطبيعي بعد ٢-٤ شهور.

٥- الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD:

تعزى كثرة الكريات الكبيرة في هذا الداء إلى زيادة ماء الكرية الناجم عن احتباس ثاني أكسيد الكربون. ويبين الجدول (٢) نسبة حدوث أشكال فقر الدم كبير الكريات المختلفة.

فقر الدم كبير الكريات ضخم الأرومات:

ينجم فقر الدم ضخم الأرومات عن عيوب مختلفة في تركيب DNA تؤدي الى مجموعة مشتركة من الشذوذات الدموية في نقي العظم والدم المحيطي. ويشير مصطلح «ضخم الأرومات» إلى شذوذ شكلي في نوى الخلايا يسهل

- سوء استخدام الكحول ٣٦٪. - عوز الفيتامين B12 أو عوز الفولات ٢١٪. - تناول الأدوية ١١٪. - تكون الحمر المتسارع ٧٪. - الداء الكبدي ٦٪. - فقر الدم العصيّ ٥٪. - قصور الدرقية ٢٪. - غير مفسرة ١٢٪.
الجدول (٢) **نسبة حدوث أشكال فقر الدم كبير الكريات المختلفة**

تمييزه ويؤدي إلى ظهور الأرومات الضخمة في نقي العظم، ويشمل الشذوذ كل السلاسل الحمرائية erythroid (متعلق بسلسلة الكريات الحمر) والمحببة والنوائية، وقد تظهر قلة كريات شاملة، وتمييزه مهم لأن اثنين من أسبابه (عوز الفيتامين B12 وعوز حمض الفوليك) قابلان للعلاج على نحو كامل بالمعالجة المناسبة، ولأن عوز الفيتامين B12 فيه شذوذات عصبية ونفسية قابلة للوقاية والشفاء والتراجع إذا شُخص العوز وعُولج باكراً.

ينجم فقر الدم ضخم الأرومات عن:

- عوز الفيتامين B12 (عوز الكوبالامين).
- عوز الفولات.
- عوز الفيتامين B12 والفولات المشترك.
- الاضطرابات الوراثية في تركيب DNA.
- اضطرابات تركيب DNA المحدثة بالأدوية والذيفان.
- الابيضاض الحمرائي erythroid leukemia.

وأهم هذه الأسباب لحدوثه عند البشر عوز الفيتامين B12 أو عوز الفولات أو عوزهما المشترك.

استقلاب الفيتامين B12:

الفيتامين B12 هو صنف من مركبات تشبه بنيتها بنية الهيم في الخضاب، عزل بشكله الصافي على شكل سيانوكوبالامين. وهناك شكلان من الكوبالامين فعالان وظيفياً في الجسم البشري هما: ميتيل كوبالامين وأدينوزيل كوبالامين.

المصدر الرئيسي للكوبالامينات في الطبيعة هو التصنيع الجرثومي، ويتم التصنيع الجرثومي عند الإنسان في الأمعاء الغليظة فقط حيث لا يمكن امتصاصها ولا يستفاد منها، لذلك يعتمد البشر على الغذاء مصدراً للفيتامين B12.

يوجد الفيتامين B12 في الأطعمة من منشأ حيواني مثل الكبد والكلية والأنسجة الغدية والعضلات والبيض والحليب والجبن والسمك والمحار، ولا يتوافر في الأطعمة النباتية.

يراوح الوارد اليومي الوسطي ٥-٣٠ مكروغرام من الكوبالامين، والحاجة الصغرى اليومية الممتصة من الفيتامين B12 عند البالغ هي ٠,١ ميكروغرام، ولتوفير امتصاص هذه الكمية تكون الحاجة اليومية المنصوح بها من الفيتامين B12 ٢ مكروغرام/للإناث والذكور البالغين.

يبلغ كامل محتوى الجسم من الفيتامين B12 ٢-٥ملغ، والمخزن الرئيسي هو الكبد الذي يحتوي على ١٦٠٠مكغ (٥٠٠-٤٥٠٠)، وتوجد كميات صغيرة موزعة في النسج الأخرى مثل القلب والكلية والدماغ.

لامتصاص الفيتامين B12 آليتان فاعلة ومنفعلة. في الآلية الفاعلة يكون العامل الداخلي هو المسؤول عن امتصاص الكمية الفيزيولوجية المطلوبة الموجودة في الطعام، ويتم امتصاص ٦٠-٨٠٪ من الحاجة اليومية بهذه الطريقة.

يتحرر الفيتامين B12 من الطعام في المعدة بتأثير حموضة المعدة والبروتياز، ويرتبط أولاً بالكوبالوفيلين اللعابي (يدعى أيضاً الربيطة R)، ويتقدم المعقد نحو الأمعاء الدقيقة ينفصل البروتين R عن الفيتامين B12 ويرتبط بسرعة بالعامل الداخلي الذي يفرز من الخلايا الجدارية في قعر المعدة وجسمها، وارتباط العامل الداخلي بالفيتامين B12 يحمي الأخير حين عبوره الأمعاء حتى وصوله إلى مناطق الامتصاص في نهاية اللفائفي حيث يعبر الفيتامين B12 خلايا المخاطية ويرتبط داخل الخلية بالترانسكوبالامين II البلازمي، ويتحرر العامل الداخلي IF.

الآلية الثانية المنفعلة لامتصاص الفيتامين B12 أقل فعالية وتتم في الصائم واللفائفي، وبوساطة هذه الآلية يُمتص ١-٢٪ من الفيتامين B12 المتناول فموياً.

يرتبط الفيتامين B12 في البلازما بنمطين من البروتينات: الأول هو ترانسكوبالامين II، والثاني هو ترانسكوبالامين I وترانسكوبالامين III مع أنها بالحقيقة لا تؤدي عمل الترانسكوبالامين. يربط الترانسكوبالامين I ٧٠-٩٠٪ من الفيتامين B12 في البلازما، ويبدو أنه يقوم بدور بروتين خزن وهو ليس ضرورياً لنقل الفيتامين B12.

التقييم المخبري لفقر الدم ضخم الأرومات:

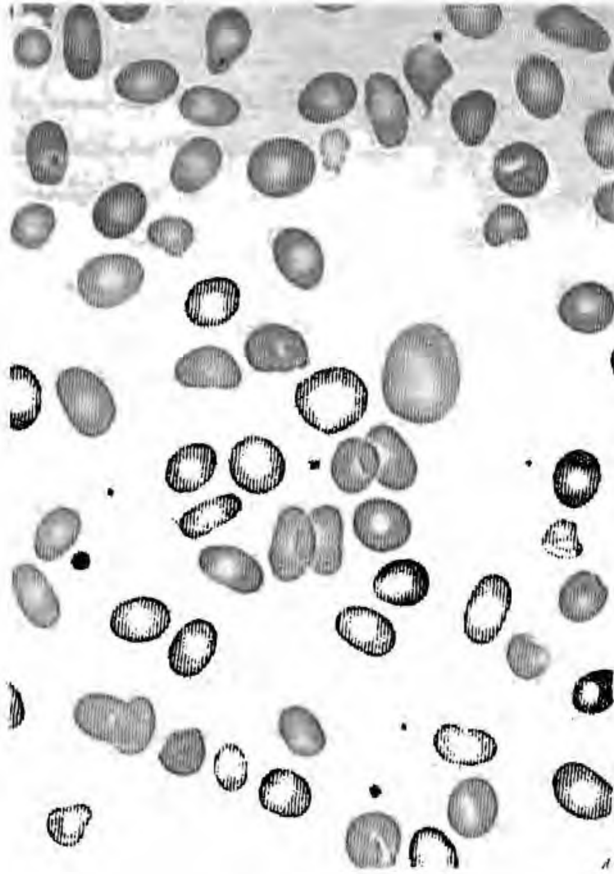
١- الدم: يتطور فقر الدم ضخم الأرومات على نحو تدريجي، وتكون درجة فقر الدم شديدة عند كشفها أول مرة.

تسبق كثرةُ الكريات الكبيرة macrocytosis ظهورَ فقر الدم وقد يحدث ذلك خلال عدة سنوات، وحالما يتطور فقر الدم فإن زيادة MCV تميل إلى أن تراوح بين ١١٠-١٣٠فمتوليتر، ولكنها قد تصل إلى ١٦٠ فمتوليتر مع الدرجات الشديدة من فقر الدم.

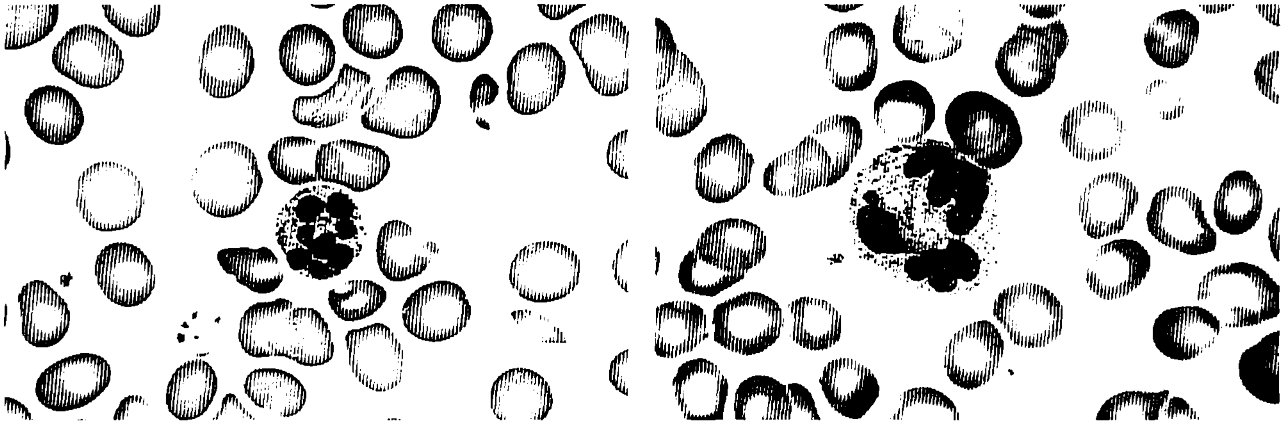
يمكن لكثرة الكريات الكبيرة أن تُحجَب باشتراكها وعوز الحديد أو الأمراض الالتهابية أو التالاسيميا الصغرى، وتميل كثرة الكريات الكبيرة إلى أن تكون خفيفة في فقر الدم من دون ضخامة الأرومات.

قد ترافق قلةُ الكريات الشاملة pancytopenia فقرَ الدم ضخم الأرومات، لذلك فإن كشف قلة البيض أو قلة الصفيحات أو كليهما مع وجود كثرة الكريات الكبيرة يوحي بفقر الدم ضخم الأرومات (الشكل ١).

يكشف فحص لطاخة الدم غالباً علامتين مهمتين هما: فرط تفصص العدلات والكريات الكبيرة البيضوية. يعد فرط تفصص العدلات من أكثر العلامات نوعية وحساسية في فقر الدم ضخم الأرومات. يكون عدد فصوص نوى العدلات



الشكل (١)
الكريات الحمر الكبيرة البيضوية في فقر الدم ضخم الأرومات.



الشكل (٢) كرية حمراء ضخمة بالأيسر، ومعتدلة مفرطة التفصص بالأيمن في فقر الدم ضخم الأرومات.

المفصصة الجائلة في الدوران في الحالة الطبيعية أقل من ٦ فصوص، في حين قد تشاهد عدلات ذات ٦-١٠ فصوص أو أكثر في فقر الدم ضخم الأرومات. الكريات الحمر الكبيرة البيضوية هي ناتج رئيسي لتكون الحمر ضخم الأرومات، وتكون هذه الكريات مملوءة بالخضاب على نحو جيد وغالباً ما ينقص فيها الشحوب المركزي أو يغيب (الشكل ٢).

٢- نقي العظم: مع التبدلات المميزة في اللطاخة الدموية فإن فحص نقي العظم قد يكون ضرورياً لتصنيف فقر الدم على أنه ضخم الأرومات.

تُمَيَّز الأرومات الضخمة بحجمها الكبير، وعلى نحو خاص بكروماتين النواة الناعم؛ إذ يوصف الكروماتين بأنه دقيق أو شبيه بالمنخل، وهو ما يميزه من الكروماتين الكثيف الطبيعي في الأرومات السوية، ويلاحظ هذا التبدل الشكلي في كل مراحل تطور الكرية الحمراء. تكون الهيولى أسسة على نحو شديد في المراحل الباكرة جداً بحيث يَصعُب تمييز هذه الخلايا على أنها طلائع كريات حمر. يفيد كشف الأرومات الضخمة سوية اللون orthochromatic megaloblasts في تمييز فقر الدم ضخم الأرومات؛ لأنها تختلف بوضوح عن أي خلية موجودة في النقي الطبيعي (الشكل ٣).

يكون تكوّن الكريات البيض شاذاً أيضاً وتحدث التبدلات الشاذة في كل مراحل تطور السلسلة النقوية، ولكنها أكثر شيوعاً في مرحلة خليفة النقوية خاصة.

وتكاثر النواءات عموماً أقل اضطراباً من السلسلتين الأخريين، لكن عندما يكون التبدل الأرومي الضخم شديداً فقد ينقص عدد النواءات، وتظهر شذوذات في الكروماتين النووي للنواءات.

٣- مستويات الفيتامين B12 والفولات في المصل وفي الكريات الحمر: تراوح قيم الفيتامين B12 في المصل بين ٢٠٠-٩٠٠ نانوغرام/لتر، ويصبح نقي العظم ضخم الأرومات إذا كان مستوى B12 بين ٧٠-١٥٤ نانوغرام/لتر، ويحدث فقر الدم ضخم الأرومات وأذية عصبية واضحة بوجود القيم المصلية الأقل من ١٠٠ نانوغرام/لتر.

يراوح تركيز الفولات الطبيعي في المصل بين ٦ و٢١ مكروغرام/لتر، ومستويات فولات الكريات الحمر السوية بين ١٦٠ و٦٤٠ مكروغرام/لتر من الكريات المكدسة، وتشير مستويات فولات المصل أقل من ٤مكغ/لتر ومستويات فولات الكريات الحمر تحت ١٤٠مكغ/لتر إلى عوز الفولات.

الفائدة التشخيصية لتراكيز الفيتامين B12 المصلي محدودة إلى حد ما؛ إذ لوحظ أنها قد تكون أقل من الطبيعي في المصابين بعوز الفولات، ففي نحو نصف هؤلاء المرضى تكون القيمة أقل من ١٨٠ نانوغرام/لتر وفي حوالي ١٠٪ تكون أقل من ١٠٠ نانوغرام/لتر وتعود تراكيزالفيتامين B12 إلى الطبيعي عند هؤلاء المرضى بعد المعالجة بالفولات.

أولاً- الفيتامين B12:

ينجم عوز الفيتامين B12 عن أسباب عديدة هي:

١- العوز الغذائي (نادر).

٢- فقد العامل الداخلي:

أ- فقر الدم الوبيل: الشكل الكهلي، الشكل الولادي.

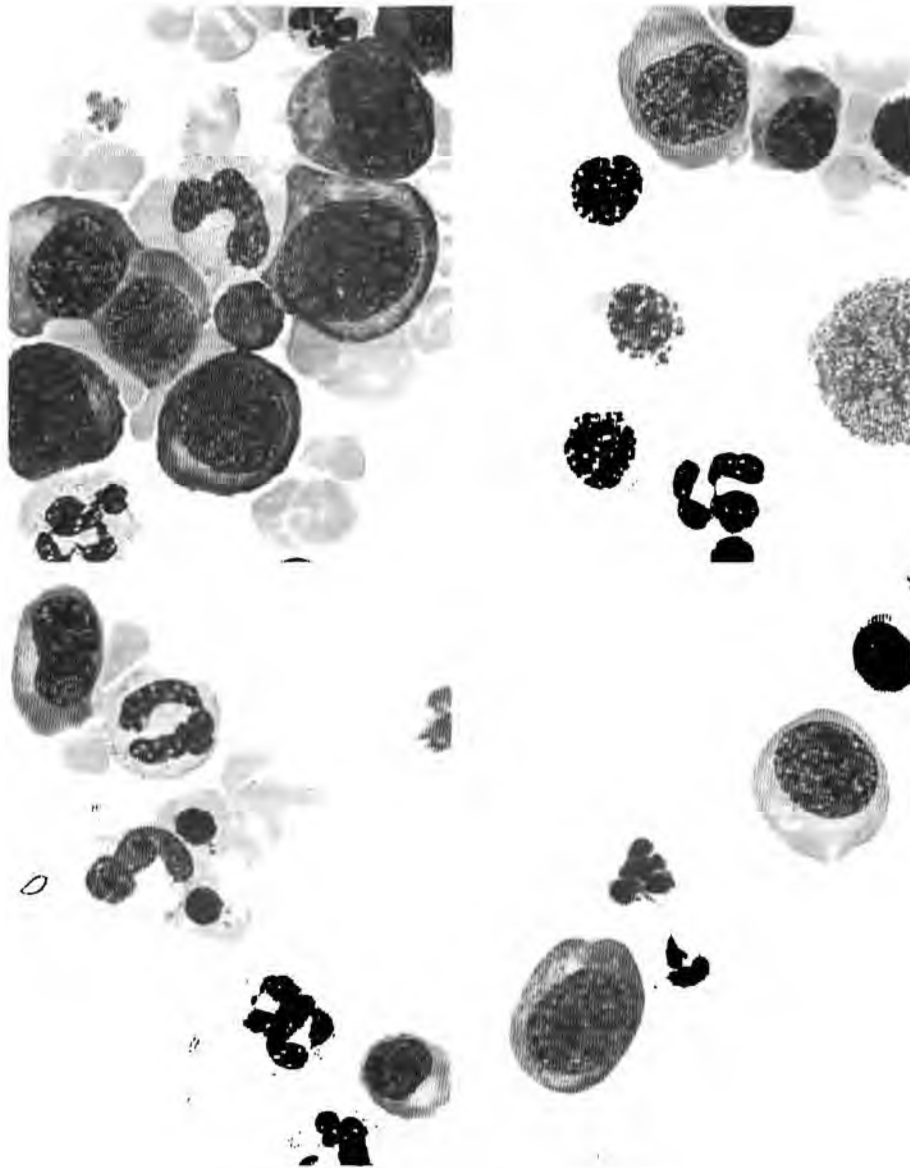
ب- قطع المعدة: استئصال المعدة التام، واستئصال المعدة الجزئي، والمجازة المعدية.

ج- تناول مواد كاوية.

٣- عامل داخلي شاذ وظيفياً.

٤- التنافس الحيوي:

أ- النمو الجرثومي المفرط في الأمعاء الدقيقة: رتوج



الشكل (٣) أرومات حمر سوية وأرومات حمر ضخمة.

الأمعاء الدقيقة، المفاغرات والنواسير، العرى العمياء، التضيقات، تصلب الجلد، اللاكلوريدرية (فقد حمض كلور الماء).

ب- داء شريطية السمك.

٥- سوء امتصاص الفيتامين B12 الانتقائي العائلي (**متلازمة ايميرزلند**).

٦- عوز الترانسكوبالامين II الوراثي (نادر جداً).

٧- سوء امتصاص الفيتامين B12 المحدث بالأدوية.

٨- مرض المعثكلة المزمن.

٩- متلازمة زولينجر أليسون.

١٠- الديال الدموي.

١١- الأمراض التي تصيب اللفائفي خاصة: قطع اللفائفي، داء كرون.

١٢- داء الذرب المداري والاعتلال المعوي المحدث بالغلوتين.

فقر الدم الوبيل:

وصف توماس أديسون هذا المرض أول مرة عام ١٨٤٩، وهو اضطراب مزمن في الأعمار المتوسطة والمتأخرة، والآفة المرضية الأساسية فيه هي ضمور مخاطية المعدة التي تؤدي إلى عوز الفيتامين B12. تتضمن المظاهر السريرية فقر دم كبير الكريات، والتهاب اللسان، واضطرابات عصبية تحدث على نحو مفرد أو متشارك وبدرجات مختلفة إذا عولج المصاب بالعلاج المناسب. الإنذار ممتاز، والعمر المتوقع

للمريض المصاب من دون مضاعفات عصبية مماثل تقريباً للناس غير المصابين بالعمر نفسه.

فقر الدم الوبيل شائع في المنحدرين من أصول اسكندنافية وإنكليزية وإيرلندية، مع رجحان الحدوث عند الإناث بنسبة ١ إلى ١,٤. وهو أكثر شيوعاً في الكهولة المتأخرة ونادراً ما يحدث تحت عمر الثلاثين، ويزداد تواتر حدوثه بتقدم العمر، والعمر الوسطي لبداية المرض هو ٦٠ سنة، وهو يبدأ بأعمار أقل عند الأشخاص السود ولا سيما النساء منهم (وسطياً بعمر ٥٣ سنة).

السببيات والإمراض:

الخلل الأساسي في فقر الدم الوبيل هو فشل إفراز العامل الداخلي من المعدة بسبب ضمور مخاطية المعدة الدائم (ويدعى التهاب المعدة الضموري المزمن)، وفي غياب هذا العامل الداخلي لا يمتص الفيتامين B12 الموجود في الغذاء فيحدث العوز.

والتهاب المعدة الضموري المزمن أكثر وضوحاً في جسم المعدة وتكون مخاطية المعدة، مرتشحة بالخلايا اللمفاوية والبلازمية، ويُبدي الفحص النسيجي غياب الخلايا الجدارية والخلايا الرئيسة ويلحظ أحياناً تغير هذه المخاطية إلى النموذج المعوي.

يؤدي ضمور المخاطية - إضافة إلى غياب العامل الداخلي - إلى فقدان حمض كلوريدريك والببسين. يحدث التهاب المعدة الضموري المزمن أحياناً في غياب فقر الدم الوبيل، وقد يمثّل ذلك مرحلة مبكرة للاضطراب الذي سينجم عنه لاحقاً فقر الدم الوبيل.

تشير الدلائل الحديثة إلى أن ضمور مخاطية المعدة في حالة فقر الدم الوبيل هو نتيجة نهائية لتداخل العوامل الوراثية مع الآليات المناعية، وقد يكون التهاب المعدة الثانوي لأسباب أخرى عاملاً إضافياً.

١- العوامل الوراثية: من الواضح أن الشكل الولادي لفقر الدم الوبيل يُورَّث بصفة خلّة صبغية جسدية متنحية. وللعوامل الوراثية شأن في فقر الدم الوبيل عند الكهول؛ إذ أن ١٠٪ من المرضى لديهم مصاب آخر في العائلة بالجيل نفسه أو بجيل آخر، وتكون المستويات تحت الطبيعية للفيتامين B12 في المصل؛ والأضداد الذاتية للمعدة والأمراض المناعية الذاتية الأخرى موجودة أيضاً في أقارب المرضى، ويكون معظم المرضى من الزمرة الدموية A. ويحدث المرض في عدد أكثر عند سكان شمالي أوربا الذين لهم سمات فيزيائية مميزة، بشرة بيضاء وعيون زرق.

٢- عوامل المناعة الذاتية: يعد فقر الدم الوبيل اضطراباً مناعياً ذاتياً بسبب حدوثه بشكل أكثر من المتوقع عند المصابين باضطرابات مناعية ذاتية أخرى مثل فرط نشاط الدرق وقصور الدرق والتهاب الدرق لهاشيموتو، وأيّد هذه الفرضية اكتشاف الأضداد الذاتية للخلايا الجدارية المعدية وأضداد العامل الداخلي.

أ- أضداد الخلايا الجدارية: وُجدت أضداد الخلايا الجدارية للمعدة في ٨٥٪ على الأقل من المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل، ووُجدت أيضاً في مصول ٣٥٪ من أقارب المرضى وفي ٣٠-٦٠٪ من المرضى الذين لديهم التهاب معدة ضموري مزمن من دون فقر دم وبيل وفي بعض الأشخاص الأسوياء خاصة النساء فوق سن السبعين.

ب- أضداد العامل الداخلي: يوجد نوعان من أضداد العامل الداخلي في مصل المصابين بفقر الدم الوبيل:

- الأضداد الحاصرة التي تثبط ارتباط الفيتامين B12 بالعامل الداخلي، وتوجد في ٥٠-٧٠٪ من المرضى.
- الأضداد الرابطة وهي تمنع ارتباط المعقد فيتامين B12 - عامل داخلي بالمستقبل الموجود على خلايا مخاطية اللفائفي.

توجد الأضداد الحاصرة أيضاً في عصارة المعدة في ٥٠-٧٠٪ من المصابين بفقر الدم الوبيل.

ج- كشفت أيضاً **تفاعلات المناعة المتواسطة خلوياً** الموجهة ضد العامل الداخلي في نسبة كبيرة من مرضى فقر الدم الوبيل.

التظاهرات السريرية:

البدء مخاتل عادة وتظهر الأعراض قبل عدة أشهر من مراجعة الطبيب، وتنجم معظم الأعراض عن فقر الدم وأهمها الوهن واللسان المتقرح والمذل paresthesia. يكون فقر الدم متوسط الشدة حين مراجعة المريض للطبيب وقد يكون خفيفاً أو غائباً. وقد تلون الصلبة بلون يرقاني خفيف.

يحدث في نحو ٥٠٪ من المرضى التهاب لسان يسبق أحياناً أعراض فقر الدم ومظاهره بأشهر أو سنوات، ويكون بشكل هجمات من تقرح اللسان، وأحياناً يكون كامل الفم والبلعوم مصابين، ويشكو المريض ألماً حارقاً عند البلع، ويكون اللسان طبيعياً حين الفحص مع وجود التقرح ولكن في الحالات الحادة تكون ذروة اللسان وجوانبه وأحياناً كامل اللسان بلون أحمر، وفي أثناء الهجمة تفقد حليمات الذوق ويصبح اللسان أملس ولمّاعاً، ويشفى اللسان المتقرح بسرعة بإعطاء الفيتامين B12.

يحدث الإسهال في نحو ٥٠٪ من المرضى ويأتي بشكل هجمات متكررة وقد يتناوب والإمساك، ومن الشائع وجود القهم وعسر الهضم وقد ينقص الوزن، ولما كانت تغذية معظم المرضى جيدة فيجب تحري سبب نقص الوزن لنفي إصابات مرافقة كسرطان المعدة. ومن الأعراض الأقل شيوعاً اللذع والغثيان والقياء والانزعاج الشرسوفي ووجود الغازات والألم البطني، وتشاهد ضخامة كبدية خفيفة، كما يُلحظ في ١٠٪ من المرضى ضخامة طحالية خفيفة. يشيع الترفع الحروري الخفيف في غياب الخمج، ويشكو المرضى اضطراب تبول، وقد ينقطع الطمث أحياناً، أو يحدث العقم الذي يزول بإعطاء الفيتامين B12.

قد يوجد أيضاً هبوط ضغط انتصابي، ويُهيئ فقر الدم لحدوث قصور قلب احتقاني، والتظاهرات النزفية نادرة ما عدا نزوف الشبكية التي تكون شائعة، وقد يرى البهاق.

التظاهرات العصبية والنفسية: شائعة **(الجدول ٣)** وقد تكون التظاهرة الأولى للمرض، وليس هناك علاقة بين شدة فقر الدم والتغيرات العصبية، وحين وجود الإصابة العصبية يكون فقر الدم موجوداً غالباً وقد تحدث من دون وجود فقر دم. تصيب الآفة التشريحية المرضية المادة البيضاء للحبال الخلفية والجانبية للنخاع الشوكي وقشرة المخ ويزول النخاعين فيها، وتُصاب الأعصاب المحيطية بالتنكس أيضاً.

تتظاهر إصابة الأعصاب المحيطية باعتلال عصبي محيطي في ٤٠٪ من المرضى، وتكون البداية في نهاية الطرف وتتقدم باتجاه المركز، وتكون آفة النخاع الشوكي ذات أهمية أكبر بسبب قلة استجابتها للعلاج. الشكوى البدئية هي الخدر والمذل في القدمين وتكون ثنائية الجانب ومتناظرة وتنتشر تدريجياً إلى الساقين ثم الفخذين. ويتلو الخدر ضعف في الرجلين وعدم ثبات المشية بسبب فقدان حس الوضعة وتتباطأ الحركات الدقيقة للأصابع وتغيب المنعكسات، ويصاب الحبل الخلفي في النخاع الشوكي في ١٥٪ من الحالات. ويلتهب العصب خلف المقلة ولاسيما عند الذكور المدخنين بشدة.

والاضطرابات النفسية الخفيفة شائعة وقد تكون السبب في مراجعة المريض للطبيب.

الموجودات المخبرية:

يراوح الخضاب من ٧-٩ غ/دل عند حضور المريض أول مرة، يرتفع حجم الكرية الوسطي MCV ويراوح من ١١٠-١٤٠ فمتولتر وقد يصل الى مقادير أعلى، وقد تُلحظ مقادير MCV طبيعية أو ناقصة حين وجود اضطرابات مشاركة كعوز الحديد، ويزداد MCH ويراوح بين ٣٣ و٣٨ بيكوغرام. ينقص

الشذوذات العصبية	الشذوذات النفسية
مذل	اكتئاب
ضعف حس الاهتزاز أو غيابه	زور (ذُهان كبريائي)
ضعف حس الوضعة أو غيابه	كسل
ضعف الحس أو إدراك الألم	تخليط حاد
رنح، مشية شاذة	هلوسات
تعب، فقد ذاكرة، عدم توجه، تغيم وعي	توهم
منعكسات ناقصة أو فرط منعكسات	أرق
نقص مقوية عضلية، ضعف	توجس
شناج spasticity	ذهان
علامة رومبرغ، علامة بابنسكي	فعالية عقلية بطيئة
ظاهرة ليرميت	ازورار (ذُهان تخيلي) paraphrenia
سلس بولي أو غائطي، إلحاح بولي	هوس mania
عقم، عنانة	حالات هلع panic
اضطراب حاسة الشم أو الذوق	تبدل الشخصية
ضعف الرؤية	انتحار

الجدول (٣) التظاهرات العصبية والنفسية الناجمة عن عوز الفيتامين B12

تعداد الكريات البيض نقصاً معتدلاً ويكون على حساب نقص العدلات. ونقص الصفيحات نقصاً معتدلاً، ونادراً ماتكون الشبكيات أكثر من ٢٪.

تكشف اللطاخة المحيطية **وجود الصفتين المميزتين** لفقر الدم ضخم الأرومات **وهما:** فرط تفصص العدلات (٦-١٠ فصوص)؛ والكريات الحمر الكبيرة البيضوية، ويُشاهد أيضاً العديد من الكريات الحمر متعددة الاصطباغ والكريات المرقطة والكريات الحمر المنواة.

يُظهر نقي العظم عدداً كبيراً من الشدفات والأشلاء ويكون مفرط الخلوية عادةً، ويكون تولد الحمر فعالاً بشدة ويسيطر عليه الأرومات الحمر الضخمة، ويكون تولد المحببات فعالاً ولكن نسبة السلسلة النقوية/ السلسلة الحمراء (E/M) منخفضة أو مقلوبة.

يزداد عدد الكريات الحديدية siderocyte الشاذة مع أن الكريات الحديدية الحلقية غير شائعة، وإذا حدث عوز حديد مشارك تنقص مخازن الحديد في النقي أو تغيب.

ينقص عمر الكرية الحمراء ويراوح بين ٢٧-٧٥ يوماً، ويزداد تركيز حديد المصل وكذلك فيريتين المصل، وينجم عن تكون الحمر اللافعال وزيادة تخرب الأرومات داخل النقي زيادة بيليروبين المصل الذي يكون عادةً بالمستويات العليا الطبيعية وقد يتجاوز ٢ملغ/دل على حساب البيليروبين اللامباشر، ويرتفع مقدار نازعة الهدروجين البنية LDH ويصل أحياناً الى مستويات عالية جداً.

التشخيص: يعتمد التشخيص الإيجابي على المظاهر التالية:

١- الصورة السريرية.

٢- صورة الدم ذي الكريات الكبيرة البيضوية وزيادة تفصص العدلات.

٣- وجود الأرومات الضخمة في نقي العظم.

٤- نقص مستوى الفيتامين B12 في المصل.

٥- إيجابية اختبار أضداد العامل الداخلي في المصل.

٦- الاختبار الوصفي لامتصاص الفيتامين B12 الموسوم.

٧- استجابة الشبكيات لكميات قليلة من الفيتامين B12.

٨- زيادة غاسترين المصل.

الإنذار: يعتمد على درجة إصابة الجهاز العصبي حين التشخيص واستجابته للعلاج، ومعظم المرضى ليس لديهم إصابة عصبية أو لديهم تبدلات عكوسة لذلك يكون الإنذار ممتازاً، والبقيا تعادل البقيا في الأشخاص الأسوياء تقريباً مع وجود خطورة زائدة خفيفة غير متوقعة نتيجة حدوث سرطان المعدة ولاسيما عند الذكور. أما عند المرضى الذين لديهم إصابات عصبية غير عكوسة فالإنذار يتعلق بالإصابة العصبية.

معالجة فقر الدم الوبيل:

تعتمد المعالجة على **المبادىء الأساسية التالية:** إعطاء الفيتامين B12، والمعالجة الداعمة، والمتابعة والكشف المبكر لسرطان المعدة.

١- المعالجة الفيتامين B12: الدعامة الرئيسية للمعالجة هي إعطاء الفيتامين B12 بجرعات كافية مدى الحياة، وأهداف المعالجة تصحيح فقر الدم، وإيقاف الأذيات العصبية، وتعويض مخازن الأنسجة بالفيتامين B12.

يعطى الفيتامين B12 بشكل هدروكسي كوبالامين أو سيانوكوبالامين حقناً عضلياً، والجرعة البدئية المنصوح بها هي ١٠٠٠مكغ من هدروكسي كوبالامين أو ١٠٠مكغ من سيانوكوبالامين تعطى يومياً مدة ٧ أيام، وحين حدوث استجابة بالشبكيات تُعطى الكمية نفسها كل يومين سبع مرات وبعد ذلك كل ٣-٤ أيام مدة أسبوعين حتى ثلاثة أسابيع، وهذه الجرعة تحفظ الصورة الدموية على نحو طبيعي وتعوِّض مخازن الجسم من الفيتامين B12، وتعطى الجرعة الداعمة من هدروكسي كوبالامين بمقدار ١٠٠٠مكغ كل ٣ أشهر مدى الحياة.

تتحسن الأعراض على نحو جيد بعد ٢-٣ أيام من البدء بالعلاج مع الشعور بحالة عامة أفضل وعودة الشهية حتى قبل الاستجابة الدموية، يتحسن التهاب اللسان بسرعة وكذلك أعراض فقر الدم.

دموياً: تكون العلامة الأولى للاستجابة ارتفاع عدد الشبكيات منذ اليوم الثاني أو الثالث للعلاج ويصل إلى الحدود القصوى في اليوم السادس حتى الثامن؛ ثم يحدث الهبوط التدريجي حتى تصل إلى الحد الطبيعي في اليوم العشرين. وتزداد كمية الخضاب تدريجياً وتعود إلى الحد الطبيعي في الأسبوع الخامس أو السادس. يرتفع تعداد البيض ليصل إلى الحد الطبيعي وتكون الاستجابة متأخرة قليلاً عن استجابة الشبكيات وتختفي العدلات مفرطة التفصص خلال أسبوعين، ويعود عدد الصفيحات إلى الحد الطبيعي وكذلك بيليروبين المصل والحديد وفولات الكريات الحمر وLDH.

ينقص البوتاسيوم بعد المعالجة ولا سيما في المرضى الذين لديهم بوتاسيوم مصل ناقص نسبياً قبل العلاج وفي الذين لديهم فقردم شديد، وقد يحدث الموت المفاجيء بسبب

انخفاض البوتاسيوم الشديد الناجم عن دخوله السريع من المصل الى الأرومات الحمر والنقوية المتكاثرة، لذلك يجب تقييم بوتاسيوم المصل قبل البدء بالعلاج.

يستمر ضمور غشاء المعدة المخاطي واللاكلوريدرية من دون تبدل، ويعوض الحديد في حال عوزه.

المعالجة بالفيتامين B12 تُتْبع بتراجع اعتلال الأعصاب وتوقّف الإصابة أو تحسنها على نحو بطيء إلى حد ما في تنكس الحبل الشوكي المشترك تحت الحاد.

٢- المعالجة الداعمة: يوضع المريض المصاب بفقر دم معتدل بوضعية الراحة التامة حتى يرتفع الخضاب إلى ٩-١٠غ/دل، ويتحسن قصور القلب الاحتقاني بارتفاع الخضاب. وفي المرضى المصابين بمضاعفات عصبية يتحسن الضعف العضلي بالعلاج الفيزيائي، وإذا وجد الشلل السفلي يجب أن توجه العناية لتجنب أخماج الجهاز البولي والخشكريشات.

يجب تجنب نقل الدم ما أمكن ذلك، وإذا احتاج الأمر بسبب الوهط الدوراني أو الزلة التنفسية في أثناء الراحة أو قصور القلب عالي النتاج أو نقص التروية القلبية المعندة؛ فيفضل نقل الكريات الحمر.

٣- المتابعة والكشف المبكر لسرطان المعدة: يجب إجراء الفحص الدموي والسريري كل ستة أشهر بعد عودة الخضاب إلى الحد الطبيعي وذلك لتقييم العلاج، ولكشف سرطان المعدة باكراً.

إن خطر الإصابة بسرطان المعدة في المصابين بفقر الدم الوبيل (الذكور خاصة) أكثر بثلاث مرات من الناس العاديين.

الأسباب الأخرى لعوز الفيتامين B12:

١- العوز الغذائي: يحدث فقرالدم ضخم الأرومات بعوزالفيتامين B12 في الأشخاص الذين لا يتناولون اللحوم والمنتجات الحيوانية كالبيض والحليب ومشتقاته (النباتيين الشديدين)، ويستجيب فقر الدم سريعاً للعلاج بالفيتامين B12 حقناً عضلياً كما في فقر الدم الوبيل، ويجب إضافة الفيتامين B12 بالجرعات الفيزيولوجية ٥-١٠مكغ يومياً لمنع النكس.

٢- استئصال المعدة التام: يؤدي استئصال المعدة التام إلى فقدان العامل الداخلي على نحو كامل يتلوه فشل امتصاص الفيتامين B12، وإذا لم يُعوّض الفيتامين B12 حقناً يحدث فقر دم ضخم الأرومات بعد ٢-٥ سنوات بسبب نضوب مخازن الجسم من هذا الفيتامين، ويعالج كما في فقر الدم الوبيل ويُنصَح بعد استئصال المعدة التام إعطاء الفيتامين B12 وقائياً حقناً بجرعة ١٠٠٠مكغ من هدروكسي كوبالامين كل ثلاثة أشهر مدى الحياة.

٣- استئصال المعدة الجزئي: يحدث فقر الدم في ٥٠٪ من المرضى بعد استئصال المعدة الجزئي وينجم في السنوات الأولى التالية للجراحة عن عوز الحديد، أما فقر الدم ضخم الأرومات الناجم عن عوز الفيتامين B12 فهو أقل حدوثاً ويظهر في السنوات التالية، وينجم عن فقد المخاطية المفرزة للعامل الداخلي وضمور القسم المتبقي من المعدة، كما تسهم اللاكلوريدرية وعوز الببسين في حدوثه ويعالج كما في فقر الدم الوبيل.

٤- تناول المواد الأكالة corrosive: يظهر فقر الدم ضخم الأرومات بعد تخرب مخاطية المعدة بسبب تناول المواد الأكالة.

٥- النمو الجرثومي الشاذ في الأمعاء الدقيقة: تسبب الشذوذات التشريحية في الأمعاء الدقيقة ركودة تسمح بنمو جرثومي شاذ، وهذه الجراثيم من المحتمل أن تنافس الفيتامين B12 على الارتباط بالعامل الداخلي وبالتالي تمنع امتصاصه. وتشمل هذه الشذوذات الرتوج والمفاغرات والنواسير والعرى العمياء والتضيقات، وكذلك تصلب الجلد والداء النشواني. يُعالج فقر الدم ضخم الأرومات كما في فقر الدم الوبيل، ويصحح الشذوذ التشريحي جراحياً إن أمكن.

٦- الآفات التي تصيب نهاية اللفائفي: كالالتهاب أو النواسير أو الاستئصال أو الأذية الشعاعية أو الالتهابية، وينجم عنها فشل في امتصاص الفيتامين B12.

٧- داء شريطية السمك (العوساء العريضة Bothriocephalus): تسبب هذه الدودة فقر دم ضخم الأرومات بسبب عوز الفيتامين B12. تتوضع هذه الدودة في القسم العلوي من الأمعاءالدقيقة وتأخذ الفيتامين B12 من الأغذية مسببة نقص المقدار المتوافر للامتصاص. تكثر شريطية السمك في البلدان الاسكندنافية وروسيا واليابان، و٢٠٪ من الفنلنديين مصابون بها بسبب تناول السمك المطبوخ غير الناضج على نحو كافٍ؛ بيد أن ١/٣٠٠٠ فقط لديهم فقر دم ضخم الأرومات، ويعالج بإعطاء الفيتامين B12 عضلياً مع معالجة الدودة المعالجة المناسبة.

٨- سوء امتصاص الفيتامين B12 المحدث بالأدوية: شُوهد اضطراب امتصاص الفيتامين B12 يرافق تناول العديد من الأدوية وأهمها: حمض بارا أمينو ساليسيليك (PAS) في مرضى يعالجون به لإصابتهم بالتدرن؛ والنيومايسين والكولشيسين والاوميبرازول والايتانول والميتفورمين وكلور

البوتاسيوم بطيء التحرر؛ والسيميتيدين والكولسترامين. وعلى الرغم من مستويات الفيتامين B12 الناقصة في المصل فقد سُجلت حالات نادرة من فقر الدم ضخم الأرومات الصريح، ويغيب سوء الامتصاص بعد أسبوعين من إيقاف الدواء.

٩- سوء امتصاص الفيتامين B12 الانتقائي العائلي (متلازمة ايميرزلند-غراسبيك): يتميز هذا المرض الوراثي بفقر دم ضخم الأرومات، ويتوضع الجين المسؤول على الصبغي (١٠).

المرضى المصابون بهذا الاضطراب غير قادرين على امتصاص الفيتامين B12 في اللفائفي، ويُعتقد أن السبب وجود مستقبلات مَعيبة للمعقد فيتامين B12 - عامل داخلي في اللفائفي أو غياب هذه المستقبلات. يستجيب فقر الدم للعلاج بالفيتامين B12 استجابة كاملة.

١٠- عوز العامل الداخلي الخلقي، والعامل الداخلي الشاذ وظيفياً: يتميز بفشل إفراز العامل الداخلي أو إفراز عامل داخلي شاذ وظيفياً وغير قادر على ربط الفيتامين B12، أو أن المعقد فيتامين B12 - عامل داخلي لا يستطيع الارتباط بمستقبلات اللفائفي. وتُورَّث الحالة صفة صبغية جسدية متنحية، ويستجيب فقر الدم استجابة جيدة للعلاج بالفيتامين B12 حقناً عضلياً.

١١- أمراض المعثكلة المزمنة: قد يحدث نقص في امتصاص الفيتامين B12 في المرضى المصابين بقصور معثكلة مزمن خارجي الإفراز؛ بسبب الفشل في تحطيم ارتباط الفيتامين B12 بالبروتينات R اللعابية في الأمعاء الدقيقة؛ وبالتالي عدم انتقال الفيتامين B12 إلى العامل الداخلي، ويتحسن الامتصاص بإعطاء إنزيمات المعثكلة فموياً، وعلى الرغم من مستويات الفيتامين B12 المتدنية في المصل فإن حدوث فقر دم ضخم الأرومات نادر.

١٢- متلازمة زولينجر - اليسون: ينقص امتصاص فيتامين B12 من دون وجود فقر دم ضخم الأرومات - على الأرجح - بسبب انخفاض pH محتوى الأمعاء.

١٣- الديال الدموي: تكون مستويات الفيتامين B12 منخفضة في المرضى الخاضعين للديال الدموي المستمر، ويستجيب النقص لإعطاء الفيتامين B12 حقناً عضلياً.

١٤- داء الذرب المداري والاعتلال المعوي المحدث بالأدوية: ينجم فقر الدم ضخم الأرومات في هذه الأمراض عن عوز الفولات، ولكن أحياناً يُشاهد عوز الفيتامين B12.

١٥- الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري (HIV): شُوهدت مستويات مصلية منخفضة من الفيتامين B12 في نحو ٢٠-٣٠٪ من المصابين بمتلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS، والشذوذات الدموية عادةً غير موجودة ماعدا وجود فرط تفصص العدلات، ويبدو أن امتصاص الكوبالامين يكون ضعيفاً.

ثانياً- عوز الفولات:

ينجم عوز الفولات عن **أسباب عديدة هي:**

١- العوز الغذائي.

٢- الحاجة الزائدة: الكحولية والتشمع، والحمل والإرضاع، سن الرضاع، الأمراض التي يرافقها تكاثر خلوي سريع.

٣- سوء امتصاص الفولات الولادي.

٤- عوز الفولات المحدث بالأدوية.

٥- قطع الأمعاء الواسع، قطع الصائم.

٦- داء الذرب المداري tropical sprue.

٧- الداء البطني celiac disease.

التظاهرات الدموية لعوز الفولات وعوز الفيتامين B12 متماثلة؛ أي فقر الدم ضخم الأرومات، ولكنهما يختلفان إلى حد بعيد في وضعهما السريري. يحدث عوز الفولات على الأغلب في أشخاص تغذيتهم سيئة، أما الفيتامين B12 فنادراً ما ينقص لأسباب قوتية بسبب مخزونه الوافر في الجسم، لذلك فالقصة الغذائية المأخوذة جيداً قد تكون كافية للتمييز بينهما. وتقليدياً؛ تُعد التظاهرات العصبية والنفسية الفرق السريري الرئيسي بين عوز الفيتامين B12 وعوز الفولات، وعندما تحدث فإنها تدعم بقوة تشخيص عوز الفيتامين B12.

١- عوز الفولات الغذائي: للقوت غير الكافي دور مهم في معظم حالات عوز الفولات، وإن لم يكن السبب الوحيد فهو عامل مساعد، وقد تؤدي فترة قصيرة من الحرمان القوتي إلى عوز الفولات في شخص سليم.

تكون مخازن الفولات في الجسم كافية مدة ٢-٤ أشهر بعد بدء العوز القوتي، في حين تستمر مخازن الفيتامين B12 عدة سنوات، ومع الحرمان من الفولات فإن التبدل الأول هو نقص تركيز فولات المصل ويحدث بعد أسبوعين فقط، وتنخفض فولات الكريات الحمر بعد نحو (١٧) أسبوعاً ويصبح النقي ضخم الأرومات في الأسبوع (١٨)، ويظهر فقر الدم في الأسبوع (٢٠).

يكثر عوز الفولات على نحو خاص في المناطق المدارية مثل الهند وبورما وسنغافورا وماليزيا وفي المناطق الاستوائية في إفريقيا. في هذه المناطق يكون القوت غير كافٍ نتيجة للفقر الشديد. يتميز القوت المرافق ظهور عوز الفولات

بسيطرة النشاء والحبوب مع بروتين حيواني قليل نسبياً وكذلك قلة الخضار الخضراء الطازجة.

يوجد عوز الفولات الغذائي أيضاً في المناطق المعتدلة في أمريكا الشمالية؛ لكن حدوث فقر الدم ضخم الأرومات الصريح غير شائع، وتسهم عوامل عديدة في حدوث العوز في هذه المناطق أهمها: الاضطرابات العقلية والمرض المزمن والكحولية والفقر.

ومن أسباب عوز الفولات الغذائي يُذكر العمر المتقدم؛ إذ يعيش كبار السن وحدهم ومعظمهم نساء بلا أسنان. يرافق عوزَ الفولات الغذائي غالباً أعواز تغذوية أخرى كجزء من الصورة العامة لسوء التغذية، ومن الشائع خصوصاً ترافق عوز الفولات وعوز الفيتامين C؛ لأنهما كليهما يتخربان بسهولة بطبخ الطعام.

٢- الكحولية والتشمع: شُوهد فقر الدم ضخم الأرومات في ٢٠-٤٠٪ من الكحوليين المقبولين في المستشفى لأنهم مرضى على نحو خطير، وفي قليل من الكحوليين الذين لا يلازمون الفراش، وقد يُضاعف التشمع كثيراً الصورة السريرية. ينجم فقر الدم ضخم الأرومات في المرضى الكحوليين عن عوز الفولات، وتكون مستويات الفيتامين B12 سوية أو مزدادة.

٣- الحمل: كان الحمل سابقاً السبب الأكثر شيوعاً لكل اضطرابات عوز الفولات؛ لكن فقر الدم ضخم الأرومات في الحمل أصبح أقل شيوعاً الآن؛ لأن الوقاية قبل الولادة بالفولات أصبحت إجراءً منوالياً؛ وتكون الحاجة الزائدة إلى الفولات بالتشارك مع المأخوذ القوتي الفقير هي السبب عادة.

٤- الرضع والأطفال: في عام ١٩٤٦ لاحظ زويلر ورفاقه حدوث فقر الدم ضخم الأرومات بعوز الفولات عند الرضع (بعمر ٢-١٦ شهراً) الناجم عن الحاجات الزائدة وعدم كفاية القوت؛ لكن فقر الدم ضخم الأرومات بعوز الفولات غير شائع الآن بين الرضع في البلدان الغنية والمتطورة؛ ولكنه يشاهد باستمرار في مناطق سوء التغذية الواسعة الانتشار.

يحتوي كل من حليب البشر وحليب البقر على نحو ٥٠مكغ/لتر من الفولات، لذلك فإن حاجات الرضيع من الفولات يُمكن أن تُشبَع بالحليب وحده؛ لكن الغلي يؤدي إلى إنقاص محتوى الحليب من الفولات. يجب تمييز عوز الفولات القوتي عند الرضَع من فقر الدم ضخم الأرومات الناجم عن اضطرابات أخرى في هذه الفئة العمرية، وتتضمن هذه الاضطرابات فقر الدم الوبيل الخلقي، وسوء امتصاص الفيتامين B12 الانتقائي العائلي، وعوز الفيتامين B12 عند رضَع لدى أمهاتهم عوز فيتامين B12 تحت سريري.

٥- التكاثر الخلوي السريع: شُوهد عوز الفولات مع ظهور أرومات ضخمة كمضاعفة لاضطرابات الدم الانحلالية المزمنة مثل: فقر الدم المنجلي والثالاسيميا وتكور الكريات الوراثي وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي المكتسب وعوز غلوكوز-٦- فوسفات دي هدروجيناز (G-6PD)، والبيلة الانتيابية الليلية.

يُشاهد عوز الفولات أيضاً في تليف النقي وفقر الدم بالأرومات الحديدية والابيضاض وورم النقي العديد والصدف، وفي هذه الاضطرابات تتكاثر الكريات الحمر أو عناصر النقي الأخرى أو النسج الظهارية تكاثراً سريعاً فتزداد بذلك الحاجة إلى الفولات ضمن هذه الظروف.

٦- سوء امتصاص الفولات الخلقي: اضطراب نادر جداً.

٧- عوز الفولات المحدث بالأدوية: شُوهد فقر دم ضخم الأرومات في أقل من ١٪ من المرضى الذين يتناولون مضادات الاختلاج: فينيتوئين، بيريميدين، كاربامازبين، فينوباربيتال؛ كل وحده أو بالتشارك، وعلى الرغم من أن فقر الدم ضخم الأرومات المهم سريرياً نادر؛ فإن عوز الفولات الخفيف مع كثرة الكريات الكبيرة من دون وجود فقر دم هو الشائع نسبياً، ويبدو أن الشذوذات تنجم عن عوز الفولات.

٨- الذرب المداري والداء البطني: الذرب المداري (أو السبرو الاستوائي) والداء البطني اضطرابان متشابهان يُسبب كلاهما حالة عامة من سوء الامتصاص المعوي تتميز بإسهال دهني وفقد وزن وضعف ووهن وعوز مجموعة واسعة من المغذيات. يتميز كلا المرضين نسيجياً بدرجات مختلفة من ضمور الزغابات المعوية مع زوال السطح المعوي.

في الذرب المداري يتطور فقر الدم ضخم الأرومات بعد نحو ستة أشهر من بدء الأعراض، وينجم عن امتصاص كل من الفولات والفيتامين B12 امتصاصاً ضعيفاً بسبب الآفات المعوية المعممة، ويستجيب المرضى للمعالجة بالفولات.

السبب الأكثر شيوعاً لفقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي (البطني) هو عوز الحديد، ولكن عوز الفولات يحدث أيضاً في ٤٠٪ من الحالات، أما عوز الفيتامين B12 فنادر. يشاهد في نحو ٩٠٪ من المرضى المصابين بالشكل الكهلي من الداء الزلاقي سوء امتصاص فولات وعوز فولات، في حين يظهر في ٤٠٪ منهم تقريباً سوء امتصاص الفيتامين B12 وعوزه، وربما كان ذلك لأن اللفائفي غالباً مايكون غير مصاب. ينقص امتصاص الحديد وتكون مخازن الحديد غالباً ناقصة، وللحصول على استجابة دموية مثالية لإعطاء

الفولات أو الفيتامين B12 قد يكون من الضروري إعطاء معالجة بالحديد مرافقة أو تالية.

ثالثاً- فقر الدم ضخم الأرومات الوراثي وفقر الدم ضخم الأرومات المحدث بالأدوية:

هناك حالات تترافق وفقر دم ضخم الأرومات لكن من دون عوز فيتامين B12 أو عوز فولات، وتشمل هذه الاضطرابات: الشذوذات الموروثة، والاضطرابات المتعلقة بالأدوية والذيفانات.

١- الاضطرابات الموروثة المؤثرة في تركيب DNA:

كل الاضطرابات الوراثية نادرة وتُوَرَّث على الأرجح خلاَت صبغية جسدية متنحية.

أ- البيلة الهوموسستينية وبيلة ميتيل مالونيل الحمضية: يوجد ما لا يقل عن ١١ اضطراباً وراثياً مختلفاً ترافقها بيلة الميتيل مالونيل الحمضية أو البيلة الهوموسستينية أو كلتاهما، وغالباً ترافقها هذه الاضطرابات وفقر الدم وقلة البيض وقلة الصفيحات، وفي بعض الحالات يُلاحظ فقردم ضخم الأرومات صريح، وبعض هذه الاضطرابات وليس كلها تستجيب لإعطاء الفيتامين B12 بجرعات كبيرة.

ب- نقل الفيتامين B12 الشاذ: الترانسكوبالامين (TCII) اهو البروتين الفيزيولوجي الناقل للفيتامين B12 وتعتمد الخلايا عليه لتزويدها بالفيتامين، ويُورَث فَقْدُ TCII أو وجود جزيئات شاذة منه بصفة خلَة صبغية جسدية متنحية، والاضطراب نادر جداً ومميت.

ج- بيلة حمض الأوروتيك orotic aciduria: هي اضطراب استقلاب البيريميدين يُوَرَّث بصفة خلَة صبغية جسدية متنحية، وهو يُمثِّل عيباً في تركيب يوريدين ٥ مونوفوسفات.

هذه الحالة لا تستجيب للعلاج بالفيتامين B12 أو بالفولات، لكنها تتحسن بعد إعطاء اليوريدين الفموي بجرعة ١٠٠-٢٠٠ ملغ/كغ/يوم.

د- فقر الدم المستجيب للثيامين (TRMA): هو مثلث من الأعراض يتألف من فقر دم ضخم الأرومات؛ وداء سكري؛ وصمم عصبي حسي. يعالج المرضى بجرعات عالية من الثيامين (٥٠- ١٠٠ملغ باليوم).

٢- فقر الدم ضخم الأرومات المحدث بالأدوية:

قد يحدث فقر الدم ضخم الأرومات نتيجة سمية يمكن التنبؤ بها لمجموعة مختلفة من الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي للابيضاض والأورام الصلدة، وفي كبت المناعة.

أ- ضادات الفولات: الميتوتركسات وضادات الفولات الأخرى تعمل على تثبيط مُرجِعة الهدروفولات الثنائية.

ب- ضادات البورين: مثل ٦- مركابتوبورين و٦- ثيوغوانين والآزاثيوبرين، وهي تسبب تثبيط نقي العظم وقلة كريات شاملة.

ج- ضادات البيريميدين: بعض ضادات البيريميدين مثل ٥- فلورويوراسيل 5FU تسبب فقر دم ضخم الأرومات خفيفاً، وكذلك يسبب دواء سيتوزين أرابينوزيد المثبط للريبونيوكليتيد فقر دم ضخم الأرومات.

د- زيدوفودين Zidovudine: يُستخدم في علاج متلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS ويسبب فقر دم ضخم الأرومات شديداً.

هـ- موانع الحمل الفموية: يترافق الاستخدام المديد لموانع الحمل الفموية ونقص مستويات فولات المصل وفولات الكريات الحمر، ويحدث أحياناً فقر دم ضخم الأرومات.

و- مضادات الاختلاج: الأدوية المضادة للاختلاج الرئيسية هي دي فينيل هيدانتوئين، فينوباربيتال، وبريميدون، وهي تسبب أحياناً نقص فولات المصل وفولات الكريات الحمر وفي السائل الدماغي الشوكي.

ز- أكسيد النتروز: غاز يستخدم في التخدير، ويتفاعل مع الكوبالامينات المُرْجَعة ليشكل كوبالامينات مؤكسدة غير فعَالة. يحدث فقر دم ضخم الأرومات أو شذوذات عصبية أو كلاهما معاً في المرضى المتعرضين لأكسيد النتروز، وتتحسن التظاهرات العصبية تدريجياً بجرعات كبيرة من الفيتامين B12.

ح- الزرنيخ: يؤثر الزرنيخ تأثيراً سمياً في تكون الحمر وتبدو تبدلات أرومية ضخمة أحياناً في المرضى المعرضين للزرنيخ.

فقر الدم اللاتنسجي

حنان السابق

فقر الدم اللاتنسجي aplastic anaemia هو نقص الخلايا الشامل في الدم المحيطي الذي يرافقه نقص شامل شديد في تكون عناصر النقي (للسلاسل: المحببة والحمراء والنواءات).

معدل الحدوث سنوياً (٢-٥) مليون نسمة.

وتعرف الحالات الشديدة بوجود خلوية النقي دون ٢٥٪، أو خلوية النقي < ٥٠٪ ونقص تكوّن طلائع الحمر دون ٣٠٪ مع وجود عاملين على الأقل مما يلي:

- عدلات دون ٥٠٠ كرية/ ميكرو لتر في الدم المحيطي.
- صفيحات الدم أقل من ٢٠,٠٠٠ صفيحة/ ميكرولتر.
- الشبكيات ٠٠- ٥,٠٪.
- معدل الشبكيات المصحح < ١ دائماً.

هذا المرض نادر الحدوث في السنة الأولى من العمر، ويرتفع معدل حدوثه في أعمار بين ٢٠-٦٠ سنة.

الإمراض:

هناك عدة آليات مسؤولة عن فقر الدم اللاتنسجي، منها:

- الكبت المناعي لتكوّن عناصر الدم.
- وجود خلل وراثي ضمن الخلايا الجذعية.
- أذية سمّية موجهة للخلايا الجذعية أو طلائعها.

السببيات:

أولاً- مكتسبة:

١- مجهولة السبب.

٢- فقر الدم كبير الكريات (نقص حمض الفوليك أو فيتامين B12).

٣- الكبت المناعي الذاتي لتكوّن الدم المتواسط بالخلايا اللمفاوية التائية.

٤- المواد الكيميائية: كالبنزين ومبيدات الحشرات.

٥- الأخماج: الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus، وداء كثرة الوحيدات الخمجية infectious mononucleosis، والتهاب الكبد الفيروسي من نمط non A non B non C خلال الأسابيع التالية للخمج حتى الأشهر الثمانية الأولى للالتهاب، الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب human immunodeficiency virus، والإصابة بفيروس parvovirus - P19، ونادراً ما يؤدي التدرن إلى نقص عناصر الدم المحيطي.

٦- ورم التوتة thymóma يسبّب نقص تنسج الكريات الحمر فقط.

٧- متلازمة عسر تنسج النقيّ myelodysplastic syndrome (MDS).

٨- أمراض النسيج الضام.

٩- تشعيع العظام الغنية بنقي العظم تشعيعاً مكثفاً.

١٠- البيلة الخضابية الانتيابية الليلية paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

١١- الحمل، وقد يتأخر إلى ما بعد الولادة في بعض المرضى.

١٢- الخباثات الدموية: الابيضاضات الحادة (اللمفية والنقوية) - اللمفومات (هودجكين - لاهودجكين)، ورم النقي المتعدد multiple myeloma، الابيضاض بالخلايا المشعّرة hairy cell leukemia (HCL)- تليف النقي myelofibrosis.

١٣- الانتقالات الورمية لنقي العظم.

١٤- داء غوشر Gaucher's disease وغيره من أدواء الاندخال، وهي نادرة.

١٥- **الأدوية**: وأكثرها شيوعاً في إحداث فقر الدم اللاتنسجي:

أ- الأدوية السامة للخلايا مثل: بوسلفان busulfan - ميتوتركسات - cytarabine سيكلوفوسفاميد - ٦ مركابتوبورين.

ب- الصادات: كلورامفينيكول سفالوسبورين- البنسيلينات.

ج- مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

د- أدوية الصرع كاربامازبين - إيتسوكسيميد ethosuximide - هيدانتوئين.

هـ- مضادات الدرقية.

و- أدوية الملاريا: مثل كيناكرين.

ز- أدوية أخرى: السلفوناميدات- بنسيلامين - أملاح الذهب.

وقد سُجِّلت إصابات يعود سببها إلى ما ينوف على ثلاثين دواء. والجدول (١) يبين أهم مسببات نقص عناصر الدم المختلفة.

ثانياً- وراثية:

١- **فقر دم فانكوني Fanconi anemia**: مرض يورّث بصفة جسمية متنحية، تبدأ الإصابة سريرياً بالتدريج ووسطياً

aplastic anemia	فقر الدم اللاتنسجي
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	البيلة الخضابية الانتيابية الليلية
myelodysplastic syndromes (MDS)	عسر تنسج النقي
acute leukemia	الابيضاض الحاد
acute myelogenous leukemia	الابيضاض النقوي الحاد
acute lymphoblastic leukemia	الابيضاض اللمفي الحاد
blast crisis of chronic myelogenous leukemia	الهجمة الأرومية للابيضاض النقوي المزمن
lymphoproliferative disorders	اضطرابات التكاثر اللمفية:
Hodgkin's lymphoma	لمفومة هودجكين
non - Hodgkin's lymphoma	لمفوما لاهودجكين
multiple myeloma	ورم نقي متعدد
hairy cell leukemia	الابيضاض بالخلايا المشعرة
metastatic carcinoma	الانتقال السرطاني
myelofibrosis	تليف النقي
vitamin B12 or folic acid deficiency	عوز فيتامين ب ١٢ وحمض الفوليك
hypersplenism	فرط الطحالية
Gaucher's disease or other storage pool diseases	داء غوشر وغيره من أدواء الاختزان
sepsis (especially pneumococcal)	إنتان الدم (ولاسيما بالمكورات الرئوية)
granulomatous disease involving the bone marrow	المرض الحبيبومي ضمن نقي العظم
coccidioidomycosis	الفطار الكرواني
histoplasmosis	داء النوسجات
Mycobacterium avium intracellulare	المتفطرات الطيرية داخل الخلية
Mycobacetrium tuberculosis	المتفطرات الدرنية
human immunodeficiency virus	فيروس عوز المناعة
rheumatological disorders	الاضطرابات الرثوية
rheumatoid arthritis	التهاب المفاصل الروماتوئيدي
systemic lupus erythematosus	الذآب الحمامي الجهازي

الجدول (١) التشخيص التفريقي لنقص عناصر الدم

بعمر ٦-٨ سنوات، تصادف تشوهات خلقية عند ثلثي المصابين، أكثرها شيوعاً صغر الرأس وصغر العينين وغياب الكعبرة والإبهام، وتشيع تشوهات القلب والكلية والعين، ويشاهد قصر القامة وتصبغات جلدية (بقع قهوة بالحليب) عند أغلب المصابين مع قصور الغدد الصم.

مخبرياً: نقص الصفيحات الذي يتظاهر بالكدمات،

ويتلوها فقر الدم ونقص البيض، وزيادة الخضاب F (٥-١٥٪) قبل ظهور تبدلات النقي من نقص شامل في طلائع الحمر والمحببات الذي يرافقه نقص شديد في عناصر الدم المحيطي، الكريات الحمر كبيرة يبلغ حجمها الوسطي MCV ٩٥-١٠٥ فميتولتر، وقد يسبق ظهورُها نقصَ التنسج بعدة سنوات. ويظهر تأذي الصبغيات في لمفاويات الدم المحيطي من تكسرات وفراغات gaps وتبادلات وارتدافات داخلية endoreduplication بنسبة عالية (١٠-٧٠٪). يعالج المرض بالستيروئيدات الأندروجينية على نحو دائم تقريباً للإبقاء على الاستجابة الدموية، فهي تحث على تكوّن عناصر الدم. إلى جانب المعالجة العرضية بالصادات ونقل الدم.

وقد يؤدي زرع الخلايا الجذعية الخَيْفي (آتٍ من فرد آخر من النوع نفسه) allogeneic stem cell transplantation إلى الشفاء من المرض مع بقاء خطورة حدوث الابيضاض النقوي الحاد.

٢- خلل التقرن الخلقي dyskeratosis congenita: يجب تفريقه عن فانكوني، وهو يتميز بوجود شذوذات مخاطية جلدية وتبدلات بالأظفار منذ الطفولة، ويظهر فقر الدم اللاتنسجي في مرحلة البلوغ الباكر.

٣- متلازمة Schwachman - Diamond syndrome: تنتقل بصفة وراثية جسمية متنحية، وتتظاهر بقصور المعثكلة ونقص العدلات في الدم، يؤدي في نهاية الأمر إلى فقر دم لا تنسجي. قد تشفى بزرع الخلايا الجذعية الخيفي.

٤- متلازمة كوستمان Kostmann's syndrome: متلازمة عائلية تتميز بحدوث نقص شديد بالعدلات ناجم عن وجود اضطراب جيني يسبّب توقف إنتاج مكوّنات الدم في نقي العظم.

٥- فقر الدم اللاتنسجي العائلي familial aplastic anaemia: هو شكل مختلف عن فانكوني، يتميز معظم المرضى المصابون به بقصر القامة ونقص عناصر الدم مع زيادة نتاج القلب. يعالج بنقل الدم تبعاً للحاجة السريرية ونسبة خضاب الدم.

أهم التظاهرات السريرية الناجمة عن نقص عناصر الدم:

- الوهن والتعب والزلة الجهدية نتيجة فقر الدم.
- الأخماج التنفسية العلوية والتهاب النسج الخلوي نتيجة نقص البيض.
- الكدمات والفرفريات والرعاف والنزوف نتيجة نقص الصفيحات.

الفحص الفيزيائي: ظهور علامات خاصة بالأخماج أو فقر الدم (شحوب) أو النزوف (فرفريات)، ومن النادر حدوث اعتلال العقد اللمفاوية أو تضخم الطحال.

الموجودات المخبرية:

في الدم المحيطي: يشاهد **نقص عناصر الدم:**

١- الكريات الحمر: سوية الحجم والصباغ، وقد تكون كبيرة الحجم.

٢- الصفيحات: ناقصة العدد.

٣- الكريات البيض: قلة العدلات والوحيدات، والانخفاض الشديد في العدلات علامة إنذارية سيئة للغاية. أما اللمفاويات فتبقى طبيعية تقريباً.

٤- الشبكيات: ناقصة.

الشبكيات المصححة هي نسبة الشبكيات المئوية × (HCT المريض / HCT الطبيعي (٤٥٪))

وهي تعكس بدقة درجة تنسج السلسلة الحمراء، وانخفاض معدل الشبكيات < ٠,٥ يوجه بقوة للاتنسج النقي.

٥- يرتفع حديد المصل، وتنقص السعة الرابطة للحديد.

خزعة نقي العظم bone marrow biopsy:

تبدي زيادة الخلايا الشحمية ومخزون الحديد ونقصاً شديداً في خلوية النقي مع زيادة اللمفاويات والبلازميات زيادة نسبية (الشكل ١).

التشخيص التفريقي لنقص عناصر الدم مع نقيٍّ ناقص الخلوية:

١- فقر دم لا تنسجي.

٢- عسر تنسج النقي، أو ابيضاض نقوي حاد acute myeloid leukemia مع نقص تنسج النقي.

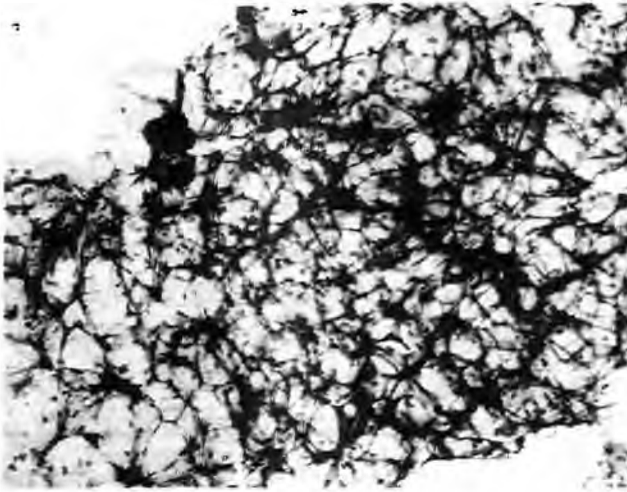
تظهر شذوذات جينية توجّه لهذه المتلازمة، وتبعد التفكير عن فقر الدم اللاتنسجي.

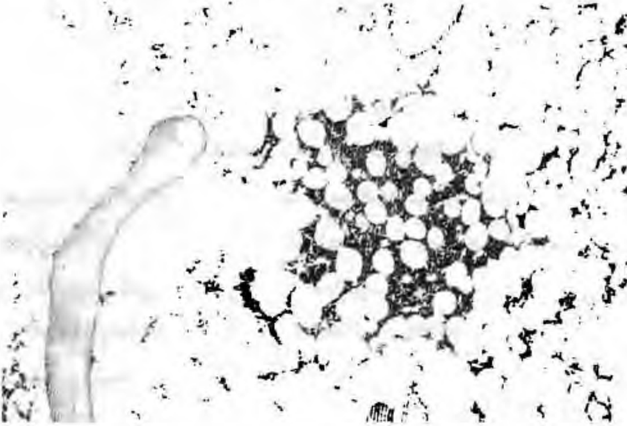
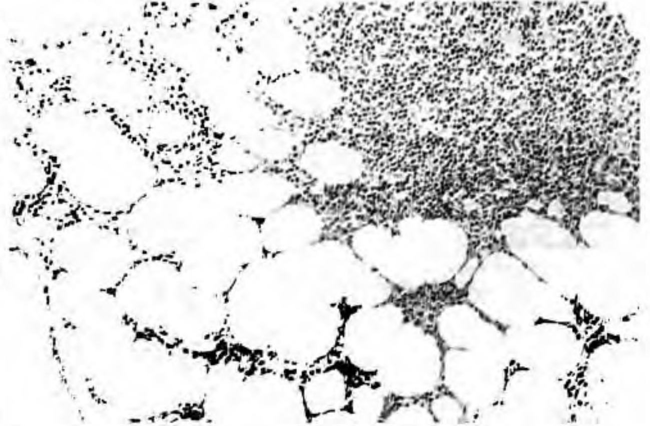
٣- نقص خلوية النقي بمرحلة ما قبل الابيضاض اللمفي الحاد ALL.

٤- طور نقص خلوية سابق للإصابة بالابيضاض بالخلايا المشعرة HCL.

٥- البيلة الخضابية الانتيابية الليلية PNH، ويشخّص باللجوء لاختبار الانحلال الحامضي (وهو اختبار مهم) وإلى مقياس التدفق الخلوي flowcytometry لنفي وجود CD59، CD55 على كريات الدم.

٦- فرط الطحالية وداء غوشيه يتميزان من فقر الدم اللاتنسجي بوجود ضخامة الطحال. معدل الوفيات حوالي ٧٠٪ ومتوسط البقيا ١٢ شهراً.



الشكل (١) خزعات نقي عظم عند مرضى فقر دم لا مصنع تبدي زيادة الاندخال الشحمي ونقص عناصر الدم.

المضاعفات:

١- يحدث عسر تنسج النقي MDS أو ابيضاض لمفي حادALL (acute lymphoblastic leukemia)، وتكون نسبته أكبر عند المرضى الذين تلقّوا معالجة كابتة للمناعة مقارنة بالذين عولجوا بزراعة نقي العظم.

٢- فقر الدم اللاتنسجي يتطور إلى بيلة خضابية انتيابية ليلية PNH بنسبة ٢٥٪ أو أكثر، في حين يتطور من البيلة الخضابية الانتيابية PNH بنسبة ٥-١٠٪.

المعالجة:

١- المعالجة الكابتة للمناعة immune suppression therapy:

وهي أكثر معالجة مستطبة للمرضى غير المهيئين للاغتراس.

أ- الغلوبولين المضاد لخلايا التوتة antithymocyte globulin (ATG).

ب- أو الغلوبولين المضاد للمفاويات antilymphocyte globulin (ALG).

يُحضر ATG من خلايا توتة إنسانية و ALG من لمفاويات إنسانية تؤخذ من القناة الصدرية، وتقدر الجرعة الدوائية بـ ١٥-٤٠ملغ/كغ/اليوم/وريدياً ولمدة ٤-١٠ أيام؛ تُسرَّب خلال ٤-٦ ساعات في محلول ملحي.

قد يصاب المريض بحرارة وقشعريرة. وهو شائع الحدوث في اليوم الأول للمعالجة، كذلك يلاحظ نقص تعداد الصفيحات مع تحطّمها على نحو متسارع.

وقد يحدث داء المصل الذي يتظاهر بحمى وطفح وآلام مفصلية بعد ٧-١٠ أيام من بدء المعالجة - ويستطب إعطاء جرعة معتدلة من ميثيل بردنيزولون لتقليل شدة الارتكاسات التحسسية. وتصل الاستجابة الكلية إلى ٥٠٪.

● **سيكلوسبورين cyclosporine (CSP)**: يستطب إعطاؤه للمرضى المعنّدين على العلاج بـ ATG، والجرعة هي ٣-٧ملغ/كغ/في اليوم/ فموياً ولمدة لا تقل عن ٤-٦ أشهر، تتلوها جرعة صيانة، ويستجيب للعلاج نحو ٢٥٪ من المرضى، والأذية الكلوية باستعماله مضاعفة شائعة.

● **الجرعة العالية من الستيروئيدات السكرية:** يعطى

ميثيل بردنيزولون بجرعة ٥-١٠ملغ/كغ لمدة ٣-١٤ يوماً. ومن التأثيرات الجانبية الشديدة الخطورة: البيلة السكرية، والنفاس والأخماج والنخرة والأذيات المعدية والنخرة العقيمة في رأس الفخذ: وهي حوادث قليلة تحدث حين استعمال الستيروئيدات وحدها: لذا تعطى علاجاً مؤازراً لـ ATG بجرعات منخفضة ٢ ملغ/كغ، ثم تخفف بالتدريج.

● **الجرعة العالية من سيكلوفوسفاميد** cyclophosphamide ٤٥مغ/كغ/٤مرات يومياً عن طريق الفم أو الوريد.

● **الأندروجينات androgens** (دانازول) ٥ ملغ/كغ/اليوم مدة ٦ أشهر، وهي ليست علاجاً ناجعاً (بصفة علاج أولي) للحالات الشديدة أو المعتدلة لفقر الدم اللاتنسجي، بل تعطى بالمشاركة مع ALG وسيكلوسبورين.

● granulocyte colony stimulating factors **(GCSF)**: وهي عوامل النمو المحرِّضة لإنتاج السلسلة المحببة، ولا تفيد بصفة علاج أولي للمرض، وإنما ينحصر شأنها في تحسين تعداد العدلات تحسناً مؤقتاً.

● **الإنترلوكين** IL-3 و IL-1 ليسا فعّالين بصفة علاج أولي للمرض.

● أثبتت **مشاركة ATG مع السيكلوسبورين** تحسن معدل الاستجابة على نحو أفضل من استعمال ATG وحده.

● **زرع الخلايا الجذعية الغيري:** هذا الاغتراس شافٍ غالباً إذا طُبِّقَ على مرضى أعمارهم دون ٤٥ عاماً مع توافر المعطي الموافق والتقيد بتجنب إجراء نقل الدم قدر الإمكان للمريض قبل عملية الاغتراس. ويتم الشفاء بنسبة ٧٥-٨٥٪، وتنخفض نسبة الشفاء التام إلى ٥٥-٦٠٪ عند الذين تلقوا الدم قبل عملية الاغتراس على الرغم من وجود المعطي الملائم للزرع.

نتائج المعالجة بكابتات المناعة: درست في مجموعة من المرضى، وأحدثت تحسناً دموياً ملحوظاً بنسبة ٥٠- ٧٥٪، ثم ظهرت اضطرابات دموية استمرت ٨ سنوات لدى نحو ٦٠٪ من المرضى الذين دُرسوا في هذه المجموعة، وأهم هذه الاضطرابات:

● تكرر اللاتنسج بالنقي.
● حدوث (البيلة الخضابية الإنتيابية الليلية) PNH.
● الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد.
● حدوث عسر تنسج النقي (MDS).

٢- المعالجة الداعمة:

تتم عند قطف الغرسة من إخوة متماثلي HLA مع المريض على أن يُجتنب نقل الدم للمريض قبل الزرع، وتنقل الصفيحات تبعاً لشدة النزف دون النظر إلى عددها.

أ- **استعمال** epsilon- aminocaproic acid **(EACA)** بمقدار ٤-١٢غ/اليوم يقلل من حدوث النزف.

ب- استعمال منتجات الدم المنزوعة الكريات البيض يُنقص من حالات التحسس المحتملة.

ج- تُنقل وحدات الكريات الحمر (المشععة ومنزوعة الكريات البيض) عند هبوط خضاب الدم دون ٧غ/دل.

د- يجب التحري عن الفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus لدى المريض قبل عملية الاغتراس لحمايته، وإذا كانت نتائج الزرع الدموي إيجابية +CMV تستعمل مرشحات filter خاصة لتصفية الكريات البيض للحد من خطورة اكتساب CMV.

هـ- يجب مراقبة المريض داخل المستشفى خوفاً من حدوث نقص العدلات دون ٥٠٠/ميكرولتر.

و- ظهور الحمى بعد الاغتراس يوجب إعطاء الصادات الوريدية واسعة الطيف على الفور.

معايير عامة:

١- إذا كانت المحببات أقل من ٥٠٠ كرية في ملم^3 ينبغي تجنب التعرض للازدحام والاتصال بالأشخاص المعروف أن لديهم أخماجاً معيّنة. أما الأشخاص الذين هم بتماس المريض فينبغي عليهم غسل الأيدي كاملة بوساطة صابون مضاد للجراثيم.

٢- يجب استخدام موسى الحلاقة الكهربائية.

٣- ينبغي تجنب الحقن العضلية.

٤- يجب إيقاف النزف الطمثي باستعمال عوامل منع الإباضة (حبة أو حبتين).

٥- ينبغي تشعيع مشتقات الدم وفصلها على نحو نهائي من الكريات البيض.

٦- نقل الصفيحات حين يصل عددها من ١٠,٠٠٠-٢٠,٠٠٠ صفيحة/مل وعند وجود النزوف.

٧- العلاج بالصادات واسعة الطيف.

٨- تحديد أسباب الخمج بإجراء زرع الدم والبول والبلعوم وتحديد الإصابات الجلدية.

٩- إعطاء العوامل المحرِّضة لتكون الدم macrophage granulocyte colony stimulating factor (MG-CSF)، الأندروجينات (لغير المرشحين لزراعة النقي بعد فشل كابتات المناعة).

لا تنسج الكريات الحمر:

أولاً- لا تنسج الكريات الحمر الصرف pure red cell aplasia:

تتميز هذه الحالة بوجود فقر دم ناجم عن نضوب معزول

للأرومات الحمر في النقي، وقد وصفت **ثلاثة أنماط.**

لا تنسج الكريات الحمر الحاد، ولا تنسج الكريات الحمر البنيوي، ولا تنسج الكريات الحمر المكتسب.

١- لا تنسج الكريات الحمر الحاد:

يحدث نقص الأرومات الحمر العابر في الأطفال والبالغين، ويتظاهر عند المصابين بخلل في انحلال الدم، كفقر الدم المنجلي وكثرة الحمر المكورة الوراثية، حيث يسبب نقص تكون الحمر العابر ما يسمى بنوبة اللاتنسج، وقد يشاهد عند أشخاص أسوياء دموياً.

السبب الحقيقي للمرض مجهول، ويُفترض وجود حالات عديدة منه غير مكتشفة.

السببيات: معظم المصابين بنوبة اللاتنسج تعرضوا لخمج فيروسي بـ parvovirus - P19، وإذا تعرضت له المرأة الحامل في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل؛ فإنه يسبب استسقاء الجنين وموته، وقد تسبب اللاتنسج إنتانات فيروسية أخرى.

ذُكرت **أدوية تؤدي إلى تحريض نوبة اللاتنسج** إما بآلية مناعية وإما بسمية مباشرة للكريات الحمر، ومن هذه الأدوية التي تحرض نوبة اللاتنسج:

Alpha - Methyldopa (Aldomet), Azathioprine, Carbamazepine Chloramphenicol Chlorpropamide, Co - trimoxazole, D- penicillamine, Diphenylhydantoin,Gold, Indomethacin, Isoniazid, Dapsone, Procainamide, Rifampicin Sulfasalazine, Valproic acid.

المظاهر السريرية: يشكو المريض غالباً حمى يرافقها التهاب الطرق التنفسية العليا أو أعراض هضمية، وقد يعاني إعياءً وضجراً مع تزايد شدة الشحوب، وليس هنالك تبدلات نوعية خاصة بفحص المريض الفيزيائي.

الموجودات المخبرية: يتميز المرض بفقر الدم مع نقص الشبكيات، أما تعداد البيض والصفيحات فيبقى سوياً. وقد تختفي الأرومات الحمر في النقي، وينضب إنتاج الحمر، ثم يعود سريعاً للظهور مع شفاء الحالة، ويدل عليها زيادة الشبكيات والكريات الحمر المنواة في الدم المحيطي.

ترتفع مستويات حديد المصل والسعة الإجمالية الرابطة له؛ إذ تكون مشبعة للغاية في أثناء طور اللاتنسج، ثم تبدأ بالتناقص التدريجي مع تحسن الحالة المرضية.

التشخيص التفريقي: يتميز المرض بظهور فقر دم انحلالي مع نقص الخضاب والشبكيات. وقد تبقى الشبكيات سوية أو مرتفعة حين وجود نزف أو تفاقم نوب الانحلال.

● يبقى تعداد البيض والصفيحات سوياً، وهو ما يميز هذا النوع من فقر الدم اللاتنسجي.

● يتميز هذا المرض من الأنواع المزمنة للاتنسج الكريات الحمر بظهور نقص الأرومات الحمر العابر في مرحلة الطفولة وشفائها السريع.

الإنذار والمعالجة: يجب إيقاف جميع الأدوية إن أمكن ذلك وعلاج أي طارئ مرضي مرافق للحالة مع الحفاظ على مستوى جيد للخضاب بنقل الكريات الحمر. ويتم الشفاء تلقائياً في أيام أو أسابيع.

ثانياً- لا تنسج الكريات الحمر الصرف المزمن - البنيوي chronic pure red cell aplasia - constitutional:

هو شكل خاص من لا تنسج الكريات الحمر الصرف، يظهر في الطفولة الباكرة، ويعرف باسم متلازمة دياموند - بلاكفان Diamond - Blackfan syndrome، والسبب قد يكون عائلياً أو احتمال وراثة صبغية (سائدة أو متنحية). وهناك من يقول: إن السبب مجهول مع احتمال وجود خلل وراثي في الخلايا الجذعية أو شذوذ بؤري موضَع في مكوّنات عناصر الدم.

المظاهر السريرية:

يبدأ المرض بظهور شحوب وضيق نفس ونقص شهية مع الميل إلى الضجر، وقد يشتد فقر الدم مع ظهور قصور القلب وضخامة كبدية طحالية، وتظهر علامات خاصة بفرط حمل الحديد.

الموجودات المخبرية:

● فقر دم سوي الكريات سوي الصباغ ونقص الشبكيات في جميع الحالات.

● يبقى تعداد الكريات البيض طبيعياً، أو ينخفض قليلاً.

● يزداد تعداد الصفيحات غالباً زيادة معتدلة.

● تبقى خلوية النقي جيدة مع نقص تنسج خاص بالسلسلة الحمراء، وتبدو عليها تبدلات عرطلة في حين تبقى خلايا النقي الأخرى سوية.

● ترتفع مستويات حديد المصل، وتزداد نسبة إشباع الترانسفرين.

● يرتفع الخضاب الجنيني في معظم الحالات، وتزداد كثافة المستضد على سطح الكريات الحمر كما تزداد فعالية إنزيم أدينوزين دي أميناز adenosine deaminase في الكريات الحمر ويرتفع مستوى الإريثروبويتين erythropoietin.

التشخيص التفريقي:

يتميز المرض بنقص الشبكيات وغياب الأرومات الحمر مع نقي جيد الخلوية. في حين يتميز لا تنسج الكريات الحمر

الحاد بالبدء المفاجئ والتراجع الفوري.

الإنذار والمعالجة:

● يخفف نقل الكريات الحمر من شدة أعراض فقر الدم، ولكنه يزيد من حمل الحديد بالجسم.

وقد تفيد القشرانيات السكرية في تكوين طلائع أرومات الحمر، ويبدأ بجرعة بردنيزون ١-٢ملغ/كغ/فمويّاً/اليوم. ثم تخفف إلى جرعة الصيانة حين تبدو استجابة الشبكيات (تتجلى بارتفاعها)، وتستمر المعالجة حتى ٤-٦ أسابيع إذا لم تحدث الاستجابة الفورية، وعندها يستطب إعطاء الجرعة القصوى من مثيل بردنيزولون.

● يستطب غالباً إعطاء الكورتيكوستروئيدات السكرية باستمرار؛ مما يقضي بزيادة ظهور تأثيراتها الجانبية الشديدة. وتنجم معظم الوفيات عن مضاعفات المعالجة، وقد يتطور نحو الإصابة بالخباثات في قليل من المرضى.

ثالثاً- لا تنسج الكريات الحمر الصرف المزمن - المكتسب acquired chronic pure red cell aplasia:

هو خلل غير شائع عند كبار السن يتميز بقلة إنتاج الكريات الحمر، وقد يرافقه ورم بالتوتة. وهو أقل شيوعاً مما عُرف عنه بالسابق. وقد ترافقه أمراض أخرى مثل الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL أو الابيضاض اللمفاوي كبير الحبيبات large granular lymphocytic leukemia والآلية المناعية هي سبب نصف الحالات، كما يعدّ الخمج المستمر بالفيروس parvovirus P-19 المسؤول عن إصابة بعض المرضى المثبطين مناعياً.

المظاهر السريرية: شحوب وظهور أعراض فقر الدم العامة وعلاماته، والتأثيرات الجانبية الناجمة عن نقل الدم المتكرر. والمعالجة الطويلة الأمد بالكورتيكوستروئيدات السكرية.

الموجودات المخبرية:

● يبدو في الدم المحيطي فقر دم سوي الصباغ سوي الكريات أو كبير الكريات ونقص الشبكيات الشديد، تعداد البيض والصفيحات ضمن الحدود السوية.

● ويكون النقي جيد الخلوية عدا ضعف إنتاج السلسلة الحمراء أو انعدام إنتاجها، أما إنتاج السلسلة المحببة والنواءات: فيبقى سوياً.

● يرتفع حديد المصل، وغالباً ما تكون السعة الإجمالية الرابطة للحديد مشبعة كلياً.

● يترافق المرض وظهور أضداد في المصل مثل ANA وراصات دموية حارة وباردة وأضداد غيرية.

التشخيص التفريقي:

يفكر بالمرض حين وجود نقص معزول في إنتاج السلسلة الحمراء، وظهور شذوذات نووية في طلائع خلايا المحببات أو الصفيحات قد ترجح احتمال الإصابة بمتلازمة عسر تنسج النقي MDS.

الإنذار والمعالجة: تنقل الكريات الحمر حين ظهور أعراض فقر الدم، أو تُنقل لمنع حدوثه، ولكن زيادة حمل الحديد بالجسم يبقى من المضاعفات المؤكدة.

إن وجود أضداد مكتسبة للكريات الحمر يجعل من الصعب الحصول على دم مطابق؛ مما يقلل من فعالية الدم المنقول. وقد يفيد أحياناً إعطاء هرمون الإريثروبويتين.

تعالج ضخامة التوتة باستئصالها، وقد تفيد الكورتيكوستروئيدات السكرية بجرعات مخففة من أجل معالجة داعمة طويلة الأمد، أما الجرعات الكبيرة فتترك فقط للمراحل الحادة من المرض وحين ظهور تأثيرات جانبية شديدة.

الأدوية الكابتة للمناعة فعالة مثل سيكلوفوسفاميد أو ٦ مركابتوبورين، كذلك يفيد إعطاء غاما غلوبولين وريدياً للقضاء على الخمج المسبب من parvovirus P-19.

يستجيب ٥٠٪ من المرضى للمعالجة المتّبعة السابقة، ويصلون إلى الهدأة المطلوبة. معدل بقيا المرضى المصابين بالنوع المجهول السبب أكثر من عشر سنوات. وتنجم معظم الوفيات الشائعة عن زيادة حمل الحديد بالجسم والنزوف والأخماج وعند المرضى المعتمدين على الكورتيكوستروئيدات السكرية وبسبب فقر الدم اللاتنسجي.

فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن عيب في غشاء الكرية الحمراء

أمين سليمان

١- تكور الكريات الوراثي:

يعد مرض تكور الكريات الحمر الوراثي hereditary spherocytosis (HS) من أكثر فاقات الدم الانحلالية الوراثية شيوعاً في أوربا. وهو يورث وراثة صبغية جسدية سائدة في أكثر من ٧٥٪ من الحالات، أما الباقي فوراثته متنحية. يتميز هذا الداء بانحلال دم مختلف الشدة وكريات حمر صغيرة مكورة وزيادة الهشاشة الحلولية للكريات الحمر مع استجابته الجيدة لاستئصال الطحال. تبلغ نسبة الحدوث ٢-٣ لكل ١٠,٠٠٠ شخص.

المظاهر السريرية:

تختلف بشدة من حالة إلى أخرى، فهناك الخلة أو الحامل غير العرضي التي يكون فيها الآباء لاعرضيين في حين يكون الأولاد مصابين بتكور كريات نموذجي.

يتظاهر تكور الكريات الوراثي النموذجي بفقر دم خفيف حين الولادة ثم ضخامة طحال ويرقان خفيف تزداد شدته مع العمر. وهكذا فإن فقر الدم وضخامة الطحال واليرقان هي المظاهر السريرية الشائعة.

يقسم المرض إلى ثلاثة أنماط من الناحية السريرية: الخفيف والمتوسط والشديد.

أ- الشكل الخفيف: يحدث في ٢٠-٣٠٪ من الحالات، لا يوجد فقر دم في هذا الشكل، وإنما ارتفاع طفيف في الشبكيات مع يرقان أو ضخامة طحال خفيفة. قد لا تكتشف الحالة حتى مرحلة الكهولة.

ب- الشكل المتوسط: يحدث في ٦٠-٧٥٪ من الحالات، ويكون فقر الدم أوضح، وارتفاع الشبكيات أكثر، واليرقان أشد. قد يحتاج المريض إلى نقل الدم، ويكشف المرض في الطفولة.

ج- الشكل الشديد: يحدث في ٥٪ من الحالات، يحدث فيه انحلال دم واضح وفرط ارتفاع البيلروبين وفقر الدم الشديد الذي يحتاج إلى نقل دم متكرر، وهذا النمط غالباً ما يكون متماثل الأعراس (الأمشاج) gamete.

قد يحدث فقر دم كبير الكريات بسبب عوز حمض الفوليك.

ضخامة الطحال شائعة، وتصادف بنسبة ٧٥٪ من الحالات، ولا توجد علاقة بين حجم الضخامة وشدة المرض. والحصيات المرارية مضاعفة شائعة أيضاً عند البالغين: إذ تصيب نصفهم على الأقل، وهي ليست شائعة بعمر أقل من ١٠ سنوات. ومن المضاعفات النادرة أيضاً قرحات الأطراف السفلية والنعوظ واعتلال العضلة القلبية الضخامي.

التشخيص:

يعتمد التشخيص على القصة العائلية والمعطيات السريرية مع وجود الكريات الحمر المكورة في اللطاخة المحيطية، واختبار الهشاشة الحلولية.

● يجب أن يميز من فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الذي يتميز باختبار كومبس المباشر الإيجابي. وكذلك فقر الدم بالتمنيع الإسوي بسبب نقل الدم.

● تشاهد الكريات الحمر المكورة أيضاً في انحلال الدم الناجم عن ضخامة الطحال في المصابين بتشمع الكبد، والأخماج بالكلوستريديوم clostridial infection وبعض لدغات الأفاعي وأحياناً في بعض فاقات الدم الانحلالية الأخرى؛ ولاسيما عوز G-6-PD، وفاقات الدم الانحلالية الآلية (الميكانيكية) mechanical hemolytic anemias الحادثة بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة.

المضاعفات:

● النوب اللاتنسجية النقوية المسببة عن الخمج بالفيروس الصغير parvovirus B-19.

● عوز حمض الفوليك المؤدي إلى مظاهر فقر الدم العرطل.

● ازدياد الانحلال في أثناء الأخماج.

● الحصيات المرارية في ٥٠٪ من المرضى.

● تقرحات الطرفين السفليين المتكررة والتهاب الجلد، وهذه تشفى بعد استئصال الطحال.

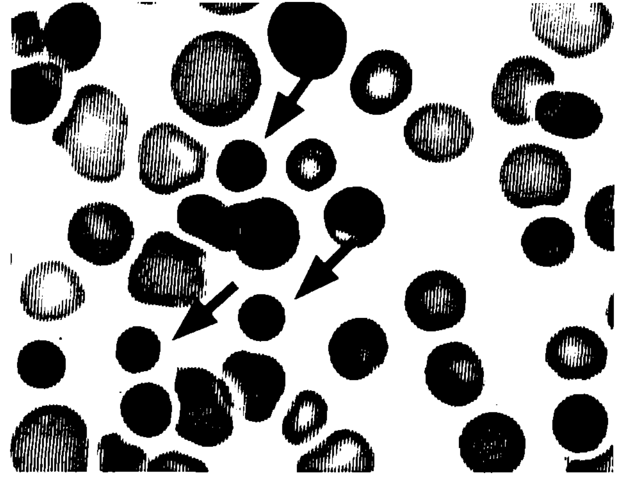
● فرط حمل الحديد في الحالات الشديدة المعتمدة على نقل الدم.

المظاهر الدموية:

● فقر الدم: وهو مختلف الشدة من حالة إلى أخرى، وكذلك ارتفاع عدد الشبكيات متفاوت الدرجات، وتراوح نسبتها بين ٥-٢٠٪.

● المنسب الأكثر أهمية من الناحية التشخيصية هو تركيز الخضاب الكريوي الوسطي MCHC إذ يكون مرتفعاً في ٥٠٪ من المرضى عاكساً ضياع الغشاء وتجفف الكرية.

● تكشف اللطاخة المحيطية وجود كريات مكورة غائبة الشحوب المركزي كما في (الشكل ١)، يراوح عددها بين ٣-٣٠



الشكل (١) تكور الكريات

في الساحة المجهرية. تنخفض نسبة الكريات المكورة بعد استئصال الطحال، وتزداد الهشاشة الحلولية بشدة بعد الحضن بدرجة حرارة ٣٧° مدة ٢٤ ساعة، وهذا هو الاختبار الأفضل.

المعالجة:

يعطى حمض الفوليك بسبب زيادة تقوض الكريات الحمر بمقدار ١ملغ يومياً. وينقل الدم؛ ولاسيما إلى المصابين بنوب لا تنسجية النقي، وفي الأشكال الشديدة. ويصلح استئصال الطحال فقر الدم، ويزول أو يتحسن مع أن بقيا الكريات الحمر تبقى قصيرة. ويتحسن اليرقان، وتنخفض الشبكيات وكذلك الهشاشة الحلولية. يستطب استئصال الطحال في المصابين بفقر الدم العرضي أو فقر الدم الخفيف مع حصيات مرارية. ولا يستفيد بعض المرضى من استئصال الطحال بسبب الطحالات الإضافية أو تطور طحالات أخرى نتيجة انزراع النسيج الطحالي في جوف البطن في أثناء الجراحة. يؤخر استئصال الطحال لما بعد ٤-٦ سنوات من العمر لزيادة احتمال حدوث الأخماج قبل ذلك. ويجب إعطاء لقاح المكورات الرئوية قبل أسبوعين من استئصال الطحال على الأقل. استئصال الطحال الجزئي بالإصمام حل مناسب للمرضى الذين يرفضون الاستئصال، أو يكون مضاد استطباب لديهم.

٢- داء كثرة الكريات الإهليلجية الوراثي والأمراض المتعلقة به hereditary elliptocytosis and related disorders

يصيب هذا الداء نحو ١ لكل ٥٠٠٠ شخص، وهو يشبه تكور الكريات الوراثي، ويورث وراثة جسدية سائدة، ويقسم إلى ثلاث مجموعات بحسب شكل الكريات في اللطاخة المحيطية:

أ- داء الكريات الإهليلجي مع كريات إهليلجية.

ب- داء الكريات الإهليلجي مع كريات مكورة أو بيضوية.

ج- داء الكريات الإهليلجي مع كريات فاغرة.

الآلية الإمراضية هي خلل في البروتين spectrin الموجود في غشاء الكريات، وهو الذي يؤثر في شدة الانحلال.

يرى في جنوب شرقيّ آسيا نمط من داء الكريات البيضوي يحوي خبناً deletion في البروتين ٣ يجعل غشاء الكرية الحمراء مقاوماً للملاريا.

المظاهر السريرية:

تتظاهر الغالبية العظمى بانحلال خفيف يتجلى بفقر دم خفيف وارتفاع نسبة الشبكيات الذي يقل عن ٤٪، وانخفاض مستوى الهابتوغلوبين. ويبدو الانحلال المتوسط أو الشديد في المرضى.

يأخذ **المظهر السريري خمسة أشكال** هي: الشكل الصامت والشكل الشائع والشكل المكور- الإهليلجي والشكل البيضوي لجنوب شرقيّ آسيا والشكل المبكل الحراري (مختلف الأشكال) hereditary pyropoikilocytosis. فقر الدم الشديد غالباً ما يرافق النمط متماثل الأعراس أو النمط متخالف الأعراس الذي يتضمن واحداً أو أكثر من الطفرات التي تصيب غشاء الكرية الحمراء.

أ- الشكل الصامت silent carrier: يكشف بتحليل شجرة العائلة. وهو طبيعي من الناحية السريرية والمخبرية.

ب- الشكل الشائع common hereditary elliptocytosis: هو شكل غير عرضي مع علامات انحلال خفيفة أو من دونها. يراجع هؤلاء المرضى الطبيب بسبب اكتشاف الكريات الإهليلجية في اللطاخة المحيطية، ولكن يمكن أن يحدث الانحلال في بعض الظروف كما الحال في النمط متماثل الأعراس والشكل متخالف الأعراس المركَّب.

ج- الشكل الإهليلجي المكور: الكريات مكورة وإهليلجية، يتظاهر المرض بفقر دم انحلالي خفيف إلى متوسط وضخامة طحال، ويصيب سكان القوقاز.

د- الشكل البيضوي لجنوب شرقيّ آسيا: يصيب سكان منطقة جنوب شرقيّ آسيا، وهو شكل غير عرضي ومضاد للملاريا. تأخذ الكريات الحمر شكل الكريات الفموية في اللطاخة المحيطية. الهشاشة الحلولية طبيعية. ولا يوجد سوى الشكل متخالف الأعراس؛ لأنه يعتقد أن الشكل متماثل الأعراس يموت في الرحم.

هـ- الشكل المبكل الحراري: وهو الشكل الأشد من أشكال داء الكريات الإهليلجي، سمي بهذا الاسم؛ لأن الكريات الحمر

تشبه مثيلتها في المصابين بالحروق، وهي أقل تحملاً للحرارة. وهو النمط الوحيد الذي يورث وراثة متنحية، يتميز في اللطاخة المحيطية بكثرة الكريات المكورة وقلة الكريات الإهليلجية. فقر الدم مستمر، ويحتاج إلى نقل الدم، يحدث في المصابين بضخامة طحال، ويستفيدون من استئصال الطحال.

التشخيص:

يستند إلى القصة العائلية الإيجابية واكتشاف الكريات الشاذة في اللطاخة المحيطية. تشاهد الكريات الإهليلجية في الأشخاص الطبيعيين حتى ٥٪ في اللطاخة المحيطية، في حين تصل النسبة عند المصابين إلى ١٥-١٠٠٪، ويراوح شكل الكريات بين متطاول وبيضوي، مكور وإهليلجي؛ وذلك بحسب النمط الجيني.

مخبرياً تشاهد علامات الانحلال، المناسب الكريوية طبيعية في الشكل الصامت. في حين أن الأشكال الأخرى يكون فيها MCHC مرتفعاً مشيراً إلى وجود الكريات المكورة. الهشاشة الحلولية طبيعية؛ ولكنها قد تكون زائدة ولاسيما في المرضى المصابين بفقر دم انحلالي صريح. يعدّ اختبار osmotic gradient ektacytometry من أهم الفحوص المشخصة.

التشخيص التفريقي:

قد تصل نسبة الكريات الشاذة إلى ٥٪ لدى الأشخاص الطبيعيين، ويجب تمييزه من فقر الدم بعوز الحديد وفقر الدم كبير الكريات بعوز الڤيتامين ب١٢ (Vit-B12) والتالاسيميا وتليف النقي وعسر تنسج النقي.

المقاربة العلاجية:

معظم المرضى لاعرضيون، ولا يحتاجون لمعالجة نوعية. إنما يحتاجون إلى معالجة داعمة كإعطاء حمض الفوليك بمقدار ١ملغ يومياً.

وحين يكون فقر الدم شديداً يصلح استئصال الطحال فقر الدم، ويلغي الحاجة إلى نقل الدم، مع الانتباه لمضاعفاته، ويجب تأخير الاستئصال لما بعد سن الخامسة في الأطفال.

فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن شذوذ الخضاب

ميخائيل جرجس

اعتلالات الهيموغلوبين مجموعة من الاضطرابات الولادية تصيب الهيموغلوبين، قد تكون كمّيةً quantitative تتمثل بنقص تركيب سلاسل الغلوبين، أو كيفية qualitative تتمثل بطفرة تؤدي إلى حلول حمض أميني مكان آخر. تؤدي الشذوذات الأولى إلى إحداث متلازمات التلاسيمية، والثانية إلى مجموعة من الأمراض أكثرها شيوعاً فقر الدم المنجلي. يتم انتقال هذه الأمراض صفة جسمية صاغرة أو سائدة، ويعد تقصي screening حَمَلَة المرض متخالفي الزيجوت heterozygotes؛ والتشخيص ضمن الرحم لمتماثلي الزيجوت homozygotes من الأمور التي يؤمل أن تحد وقائياً من انتشار هذه الأمراض.

أولاً- متلازمات التلاسيمية:

مجموعة من الآفات الوراثية تنتقل صفة جسمية صاغرة، وتتصف بتثبط ونقص تَشَكُّل بعض السلاسل الببتيدية التي تدخل في تركيب الهيموغلوبين. تتميز متلازمات التلاسيمية thalassemia syndromes بدرجات مختلفة من تكون الكريات الحمر اللافعال وفرط الانحلال. يصيب العيب الوراثي أحد سلاسل الغلوبين وتتمثل الأذية الوراثية بخبن (حذف) deletion أو طفرة نقطية point mutation. وهناك طيف واسع من الاضطرابات الوراثية تؤدي إلى متلازمات سريرية متعددة. يُميز عادة بين مجموعتين من التلاسيمية (التلاسيمية ألفا والتلاسيمية بيتا) وذلك بحسب نمط السلاسل المصابة. تؤدي الأذية الوراثية إلى اضطراب نسبة السلاسل ألفا إلى السلاسل غير ألفا، يرافقها قصور كميّ في تركيب واحد أو أكثر من الهيموغلوبينات السوية (F, A2, A) وذلك بحسب السلسلة المصابة.

١- متلازمات التلاسيمية بيتا:

نقص تشكل السلاسل بيتا أو غيابها يعود في أغلب الحالات إلى طفرة نقطية في واحد أو اثنين من جينات الغلوبين بيتا المتوضعة على الصبغي (١١). يؤدي ذلك إلى نقص السلسلة بيتا ويرمز لذلك بـ (β^+)، أو غياب السلسلة بيتا ويرمز لذلك بـ(β^o) في الهيموغلوبين A($\alpha2\beta2$) ليحل محله الهيموغلوبين F الذي يتميز بألفة عالية للأكسجين مما يزيد من نقص الأكسجة النسيجية. لهذا المرض طيف واسع من الاضطرابات السريرية تعكس حجم الاضطرابات الوراثية التي تراوح من نقص خفيف جداً في السلاسل بيتا إلى غيابها التام. ويمكن تقسيم تلاسيمية بيتا سريرياً إلى تلاسيمية بيتا الصغرى، وتلاسيمية بيتا الوسطى، وتلاسيمية بيتا الكبرى. ولهذا المرض أهمية كبيرة لكثرة انتشاره في حوض البحر الأبيض المتوسط ولاسيما في اليونان وقبرص وإيطاليا وسورية.

أ- تلاسيمية بيتا الكبرى:

تتميز بغياب الهيموغلوبين A و بنقص تشكله بسبب غياب سلاسل بيتا β^o-thal غياباً تاماً أو بنقص تشكلها β^+-thal، يترافق المرض وتكون الكريات الحمر اللا فعال بسبب ترسب السلاسل ألفا ضمن الأرومات الحمر؛ مما يؤدي إلى موتها ضمن النقي وإلى ترسب الحديد بسبب عدم استعماله. يتميز المرض بفرط انحلال محيطي (ضمن الطحال) يعود إلى زيادة تحطم الكريات الحمر التي تحمل السلاسل ألفا المترسبة ضمنها (الشكل ١).

التظاهرات السريرية: تبدأ أعراض المرض باكراً عند الطفل بظهور الشحوب واليرقان في الأشهر القليلة بعد ولادته، أي بعد الوقت الذي تبدأ فيه السلاسل بيتا بالتكون وإنتاج الهيموغلوبين A ليحل محل الهيموغلوبين F، وقد يتأخر ظهور الأعراض عدة أشهر حتى السنتين وهي:

(١)- فقر دم مزمن مع لون يرقاني وحصيات صفراوية.

(٢)- ضخامة كبد وطحال تعود إلى فرط الانحلال وإلى تكون الدم خارج النقي (حؤول نقياني myeloid metaplasia) وإلى ترسب الحديد الزائد. تؤدي ضخامة الطحال العرطلة عادة إلى فرط الطحالية hypersplenism التي تتميز بزيادة حجم البلازما، وقصر عمر الكريات الحمر بسبب تخريبها واحتباسها، إضافة إلى نقص عناصر الدم وزيادة الحاجة إلى نقل الدم.

(٣)- توسع الأجواف العظمية بسبب فرط نشاط نقي العظم ويترافق عادة وما سمي السحنة التلاسيمية التي تتميز ببروز الجبهة والفكين وانخفاض جسر الأنف وبروز الأسنان العلوية المركزية. تبين صورة الجمجمة ما يسمى مظهر الشعر الواقف hair-on-end (الشكل ٢). يُلاحظ أيضاً كثرة الكسور المرضية بسبب اضطرابات البنية العظمية، ونقص التكلس المعمم.

(٤)- اضطرابات غدية عديدة بسبب فقر الدم المزمن وتراكم الحديد؛ تتجلى بتأخر النمو والبلوغ وغياب الطمث



الشكل (١) السحنة الخاصة المميزة لمريض تلاسيمية بيتا الكبرى.



الشكل (٢) منظر الشعر الواقف في الجمجمة لدى مريض يشكو من تلاسيمية بيتا الكبرى، حيث تُلاحظ رقة القشرة العظمية واتساع الأجواف النقوية.

الأولي لدى الإناث؛ والداء السكري؛ وقصور الدرق والدريقات، كما يلاحظ في هؤلاء المرضى تصبغ الجلد وقرحات الساقين.

(٥)- تراكم الحديد iron overload بسبب فرط الامتصاص من جهة (٥ ملغ/يومياً) ونقل الدم المتكرر من جهة أخرى (١٠ ملغ/يومياً) مما يؤدي إلى الداء الهيموسيديريني hemosiderosis والصباغ الدموي (داء ترسب الأصبغة الدموية) hemochromatosis الذي يترافق والاضطرابات الغدية المذكورة سابقاً وتليف الكبد وتشمعه؛ والاضطرابات القلبية التي تتميز باضطرابات النظم وضخامة القلب والتهاب التأمور وأخيراً قصور القلب الاحتقاني.

والأذية القلبية مهمة جداً لأنها السبب الرئيس للوفاة في العقد الثاني من العمر إذا لم يعالج المريض المعالجة الفعالة لتراكم الحديد. والمرنان القلبي (T2 star (T' 2MRI magnetic resonance imaging فحص مهم جداً؛ لأنه يستطيع كشف زيادة الحديد في العضلة القلبية قبل حدوث اضطراب الوظيفة القلبية. ولسوء الحظ لا يمكن لعيار فيريتين المصل من جهة وحديد الكبد من جهة أخرى أن يكشف على نحو جيد كمية حديد العضلة القلبية كما يكشفها الـ T' 2MRI.

(٦)- الأخماج Infections: قد تشاهد لأسباب عديدة، ففي استئصال الطحال تكثر الأخماج بالمكورات الرئوية والمستدمية النزلية والسحائيات؛ ولاسيما إذا لم يعط البنسلين وقائياً. ويحدث الخمج باليرسنية yersinia المعوية القولونية ولاسيما في المصابين بتراكم الحديد الذين يعالجون بالديفيروكزامين desferrioxamine، وتترافق عادة والتهاب أمعاء حاد وشديد. كما قد يؤدي نقل الدم إلى نقل فيروسات التهاب الكبد C وB إضافة إلى فيروس نقص المناعة المكتسب HIV.

يموت ٨٠٪ من المرضى- إن لم يعالجوا- في العقد الأول من العمر. ومن الأسباب الرئيسية للوفاة قصور القلب الاحتقاني، واضطرابات نظم القلب، والأخماج التالية لاستئصال الطحال، وقصور الأعضاء المتعدد الناجم عن الصباغ الدموي. أما إذا عولج المرض المعالجة التي تعتمد البرامج (البروتوكولات) العلاجية الحديثة فإن معدل الحياة يزيد على نحو ملحوظ، وأصبح من السهل وصول المرضى إلى العقد الخامس من الحياة وربما إلى أكثر من ذلك.

التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص الأكيد للمرض على المخبر ويعدّ الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين الاختبار الذي يؤكد التشخيص، ويفضل أن يجرى بعد الشهر السادس من العمر بهدف انتظار غياب الهيموغلوبين الجنيني. ومن العلامات المخبرية (الشكل ٣):

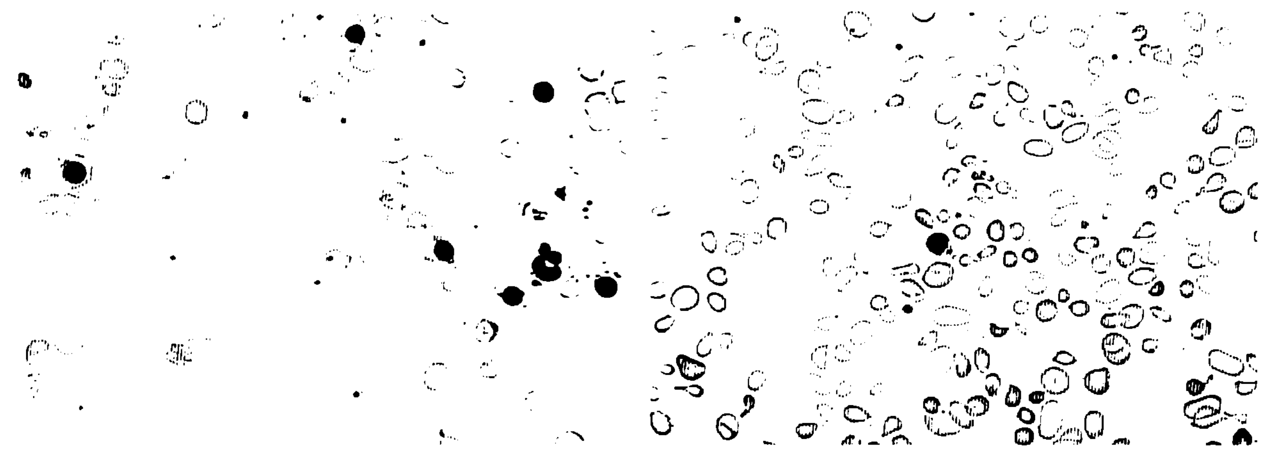
(١)- فقر الدم الشديد صغير الكريات ناقص الصباغ قد يصل الهيموغلوبين فيه إلى ٣-٤غ/دل. وتبدي اللطاخة الدموية كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ مع اضطراب الشكل والحجم ووجود أرومات حمر وترقط قاعدي (أساسي) وخلايا هدفية. وتكون الشبكيات زائدة قليلاً.

(٢)- ارتفاع حديد المصل والفيريتين ferritin تدريجياً.

(٣)- ارتفاع البيلروبين اللامباشر، واضطراب اختبارات وظائف الكبد واضطرابات غدية صريحة في الحالات المتقدمة.

(٤)- ازدياد الهشاشة التناضحية osmotic fragility.

(٥)- رحلان الهيموغلوبين الكهربائي يبين النتائج التالية:



الشكل (٣) لطاخة دموية لتلاسيمية بيتا الكبرى: أ- يلاحظ وجود كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ مع خلايا هدفية وبعض الأرومات الحمر. ب- بعد استئصال الطحال يُلاحظ إضافة إلى ما سبق وجود أجسام هاول جولي وكثرة الأرومات الحمر.

- HbA: صفر (β^0-thal).
  متغير (β^+-thal).
- HbF: 95-99% (β^0-thal).
  20-80% (β^+-thal).
- HbA2: أقل من ٦٪.

وحين دراسة نسبة تكوّن السلاسل ألفا إلى بيتا تُلاحظ زيادة هذه النسبة بسبب نقص تشكل السلاسل بيتا أوغيابها. وقد أمكن بدراسة الدنا DNA تعرف - حتى الآن - أكثر من ٢٠٠ طفرة مختلفة في مجال التلاسيمية بيتا.

(٦)- تقييم مخزون الحديد: هناك العديد من الاختبارات التي يمكن اعتمادها لتقييم تراكم الحديد ضمن العضوية، كما يمكن إجراء اختبارات أخرى تهدف إلى تحديد درجة الأذى الناجم عن تراكم الحديد. وعيار فيريتين المصل من الاختبارات واسعة الاستعمال والهدف منه في التلاسيمية الكبرى الحفاظ على الفيريتين بين ١٠٠٠-١٥٠٠ميكروغرام/ل؛ إذ يكون مخزون الجسم من الحديد ٥-١٠ أمثال الحد الطبيعي. ولسوء الحظ لا يعكس عيار الفيريتين حالة حديد القلب ولاسيما أن الفيريتين قد يزداد في التهابات الكبد والأمراض الالتهابية الأخرى، لذلك كان من المفيد اللجوء إلى الاختبارات الأخرى كاختبار حديد القلب بالمرنان T* 2MRI، وحديد الكبد بالخزعة وإطراح حديد البول جواباً على المعالجة بالديفيروكزامين desferrioxamine أو بالدفيريبرون deferiprone. وتُعتمد دراسة وظائف القلب والكبد والوظائف الغدية لتحديد فعالية المعالجة الخالبة للحديد.

المعالجة:

ما زال علاج التلاسيمية بيتا الكبرى يعتمد على الطرق المحافظة من نقل الدم واستخلاب الحديد، وقد تطورت المعالجة تطوراً هائلاً حالياً بالاعتماد على اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم بانتظار الهندسة الوراثية التي تهدف إلى العلاج على مستوى الجينات.

ومن أهم الطرق العلاجية المحافظة:

(١)- نقل الدم المفرط hypertransfusion protocol: يهدف نقل الدم بالإفاضة إلى الحفاظ على الهيموغلوبين بين ١٠,٥-١١غ/دل؛ وذلك بنقل ١٥مل/كغ من وزن المريض مرة كل ٣-٤ أسابيع. يجب أن تكون الكريات الحمر المنقولة مغسولة ومزالة الكريات البيض والصفيحات، ويجب البدء بنقل الدم مع تشخيص المرض ولاسيما حين ينخفض الهيموغلوبين عن ٧غ/دل. يؤدي نقل الدم المزمن والمتكرر إلى اندخال الأعضاء الحيوية بالحديد بسبب تراكمه، كما يؤدي إلى التمنيع الغيري alloimmunization.

يؤدي نقل الدم بالإفاضة إلى الحيلولة دون حدوث فقر الدم المزمن ويُتجنب بذلك نقص النمو وتأخر البلوغ وضخامة العضلة القلبية، كما يهدف إلى وضع النقي بحالة راحة شبه مطلقة بقصد تجنب التشوهات العظمية. ويؤدي أيضاً إلى تأخر ظهور الضخامة الطحالية وما يتلوها من فرط نشاط الطحال، كما أنه ينقص أو يؤخر ظهور المضاعفات المختلفة التي سبق ذكرها.

(٢)- استئصال الطحال: تنجم ضخامة الطحال عن إصابته بالحؤول النقياني myeloid metaplasia الذي يتجلى بمشاركته النقي في إنتاج الكريات الحمر. يضخم الطحال ولو مع نقل الدم بالإفاضة بين عمر ٦-٨ سنوات، مما يزيد الحاجة إلى نقل الدم، وتحدث الضخامة باكراً جداً إن لم ينقل الدم.

يستؤصل الطحال حين تزيد الكريات الحمر على الحاجة الطبيعية (١٥ملغ/كغ/شهرياً) بمقدار مرة ونصف للحفاظ على الهيموغلوبين فوق الـ ١٠غ/دل، ويقال على نحو آخر إنه يُلجأ إلى استئصال الطحال عندما تفوق الحاجة السنوية من الكريات الحمر الـ ٢٢٠ مل/كغ من وزن المريض للحفاظ على معدل الهيموغلوبين نحو ١١,٥ غ/دل.

يهدف استئصال الطحال إلى إنقاص الحاجة إلى نقل الدم والحيلولة دون الانذخال الباكر للأعضاء الحيوية بالحديد. ويجب إعطاء لقاح الرئويات والسحائيات قبل أسبوعين من استئصال الطحال، كما يجب إعطاء لقاح المستدمية النزلية إن لم يكن قد أُعطي سابقاً. ويُعطى المريض معالجة وقائية بالبنسلين بمقدار ٢٥٠ملغ مرتين يومياً بعد استئصال الطحال بهدف إنقاص الإصابة بالأخماج الخطرة.

(٣)- استخلاب الحديد: تهدف المعالجة الخالبة للحديد chelation therapy إلى الحفاظ على مستواه ضمن الحدود الطبيعية والحيلولة دون ترسبه؛ للتخلص من آثاره السلبية المختلفة. يزداد الحديد عادة بسبب نقل الدم وزيادة الامتصاص عبر الأمعاء وأخيراً بسبب فرط الانحلال المزمن.

يعد الديفيروكزامين deferoxamine الدواء الأكثر شهرة في إطراح الحديد ولكنه غير فعال عن طريق الفم. يعطى الدواء تحت الجلد بمقدار ٤٠ملغ/كغ يومياً بوساطة مضخة خاصة مدة ٨-١٢ساعة ٥-٦ أيام أسبوعياً. تبدأ المعالجة بعد نقل ١٠-١٥ وحدة من الدم؛ لأن سُمية الدواء تزداد حين عدم وجود كمية كافية من الحديد لكي يتم إطراحها، ويمكن تسريب الديفيروكزامين وريدياً بجرعات كبيرة في الحالات الشديدة والمتقدمة من تراكم الحديد، ولكن يجب الانتباه للتأثيرات الجانبية لهذا الدواء كالارتكاسات الموضعية واضطرابات الرؤية والسمع؛ لذلك يُنصح بدراسة قعر العين وتخطيط السمع على نحو متكرر.

والدفيريبرون deferiprone أحد طارحات الحديد الذي يؤخذ عن طريق الفم ويتم طرح الحديد مع البول. يعطى ثلاث مرات يومياً؛ وحيداً أو مع الديفيروكزامين، وهو أكثر تأثيراً في حديد العضلة القلبية من الديفيروكزامين. من آثاره الجانبية اعتلال المفاصل وغياب المحببات والاضطرابات الهضمية وعوز الزنك.

أحدث طارحات الحديد الفموية الدفيرازيروكس deferasirox (Exjade) يعطى مرة واحدة يومياً، ويطرح الحديد به عن طريق البراز. يؤدي هذا الدواء إلى اندفاعات جلدية واضطرابات عابرة في إنزيمات الكبد، ويبدو أن سهولة استعمال هذا الدواء وقلة آثاره الجانبية أدت إلى استعماله على نطاق واسع.

(٤)- إجراءات عامة:

(أ)- إعطاء حمض الفوليك ليس ضرورياً حين تطبيق برنامج نقل الدم بالإفاضة؛ ومن الضروري إعطاؤه بمقدار (١)ملغ يومياً فيما عدا ذلك.

(ب)- إعطاء فيتامين C بمعدل ٢٠٠ملغ يومياً يزيد من إطراح الحديد حين إعطاء الديفيروكزامين.

(ج)- يعطى جميع المرضى لقاح التهاب الكبد B.

(د)- تعطى المعالجات الغدية (تيروكسين، هرمون النمو، إستروجين، تستسترون) حين الحاجة إليها، كما يعالج الداء السكري بالإنسولين.

(هـ)- استئصال المرارة لدى تشكل الحصيات المرارية.

(و)- يعالج المصابون بالتهاب الكبد C بالأنترفيرون والريبافيرين.

يعالج المصابون بمتلازمة العوز المناعي المكتسب HIV بالمعالجة النوعية المضادة لفيروسه.

(ح)- يعالج تخلخل العظم osteoporosis بإعطاء الكلسيوم والفيتامين D مع البيفوسفونات bisphosphonates والمعالجة الهرمونية المناسبة.

(ط)- يجب اللجوء إلى الاستشارة الوراثية والتشخيص قبل الولادة حين الحاجة إلى دراسة السائل الأمنيوسي أو خزعة الزغب المشيمية.

(٥)- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم الغيري: يبدو أن اغتراس (زرع) الخلية الجذعية المكونة للدم الغيري allogeneic من معطٍ متوافق الـ HLA تمثل العلاج الوحيد الشافي لمرضى التلاسيمية الكبرى بانتظار التطور الكبير المأمول من العلاج على مستوى الجينات gene therapy.

التشخيص قبل الولادة:

يمثل تشخيص الإصابة بالتلاسيمية في أثناء الحياة الجنينية prenatal diagnosis الحل الأمثل للتخلص من إنجاب أطفال مصابين بهذا الداء، وهي الطريقة الوقائية المثلى إذا عُرف أن نسبة الإصابة بالتلاسيمية بيتا المتوافقة الزيجوت لدى الطفل المولود من أبوين حاملين للمرض لا تتجاوز ٢٥٪.

طبقت هذه الطريقة للمرة الأولى سنة ١٩٧٤، وهناك العديد من الدول التي تُعنى حالياً بالتشخيص قبل الولادة؛ وعلى رأس هذه الدول قبرص واليونان وإيطاليا، ويأمل الباحثون في انتشار مثل هذه المراكز في سورية قريباً للإقلال

من الإصابة بالتلاسيمية الكبرى.

يعتمد التشخيص قبل الولادة على دراسة الدم الجنيني ببزل الحبل السري أو رشف المشيمة؛ أو على دراسة الدنا DNA الجنيني ببزل السائل الأمنيوسي أو بخزعة الزغب المشيمية.

وأخيراً يعد فحص الخطيبين قبل الزواج - للتأكد من عدم حملهما خلّة التلاسيمية أو أمراض الدم الوراثية الأخرى - من الأمور الأساسية في الدول التي يشيع فيها انتشار هذا المرض مثل سورية.

ب- التلاسيمية بيتا الوسطى intermedia:

تُعرف بأنها فقر دم معتدل الشدة تراوح فيه نسبة الهيموغلوبين بين ٧-١٠غ/دل، وهي لا تحتاج إلى نقل دم متكرر. قد يكون المريض متماثل الزيجوت أو متغاير الزيجوت على نحو مضاعف doubly heterozygous. شدة فقر الدم والسير السريري للمرض أقل مما في التلاسيمية بيتا الكبرى من دون النظر إلى النمط الوراثي genotype. يترافق المرض سريرياً وضخامة كبد وطحال، وتأخر النمو، والسحنة التلاسيمية الخاصة، وفرط بيلروبين الدم واتساع الأجواف النقوية اتساعاً شديداً إذا لم ينقل الدم. يعتمد التدبير على:

• إعطاء حمض الفوليك بمقدار (١)ملغ يومياً. يجب تجنب اللحوم والأغذية الغنية بالحديد، وتناول الشاي مع الطعام يقلل من امتصاص الحديد.

• استخلاب الحديد في المتقدمين بالسن من المرضى ولاسيما حين يحتاج المريض إلى نقل الدم، ويمكن الاعتماد على عيار الفيريتين والبدء بذلك عندما يتجاوز مقداره ١٠٠٠ ميكروغرام/ل.

• قد يحتاج بعض المرضى إلى نقل الدم ولاسيما في أثناء نوبات تثبيط النقي أو في أثناء الحمل والإصابة بالأخماج الحادة، كما يجب البدء بنقل الدم منذ ما ينخفض الهيموغلوبين عن ٧غ/دل؛ وإلا زادت التشوهات العظمية على ما يحدث في المصابين بالتلاسيمية الكبرى الذين يخضعون لبرامج نقل الدم الجيدة.

• قد يلجأ أحياناً إلى استئصال الطحال الذي يساعد على رفع الهيموغلوبين من جهة؛ ويوقف الحاجة إلى نقل الدم من جهة أخرى.

ج- تلاسيمية بيتا الصغرى:

شكل لاعرضي للتلاسيمية، صامتة سريرياً، تدعى خلّة التلاسيمية بيتا β-thalassemia trait. يتميز المرض بفقر دم خفيف يكون فيه الهيموغلوبين بين ١٠-١٢غ/دل والكريات الحمر زائدة (نحو ٦ مليون). تبدو بدراسة اللطاخة الدموية كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ (MCH، MCV) ناقصة بشدة) ولكن RDW يكون طبيعياً. يؤكد التشخيص برحلان الهيموغلوبين الكهربائي؛ إذ يكون HbA2 أكثر من ٤٪، وقد يزداد الهيموغلوبين F في ٥٠٪ من الحالات.

د- تلاسيمية بيتا ودلتا:

تترافق وخلل إنتاج السلاسل بيتا ودلتا δβ-thalassemia. يزداد إنتاج الهيموغلوبين F بنسبة ٥-٢٠٪ في الحالات المتخالفة الزيجوت، وتشبه سريرياً ومخبرياً التلاسيمية بيتا الصغرى. ويلاحظ وجود الهيموغلوبين F وحيداً في الحالات المتماثلة الزيجوت وتشبه الصورة الدموية والسريرية التلاسيمية الوسطى.

الهيموغلوبين ليبور Lepore: هيموغلوبين شاذ ينتج من تعابر غير متساوٍ unequal crossing-over بين الجين β والجين δ؛ يؤدي إلى إنتاج سلسلة ببتيدية مؤلفة من السلسلة δ في طرفها الأميني والسلسلة β في طرفها الكربوكسيلي. تؤدي الحالات المتماثلة الزيجوت من الهيموغلوبين Lepore إلى التلاسيمية الوسطى، وتؤدي الحالات المتغايرة الزيجوت إلى التلاسيمية الصغرى.

الهيموغلوبين constant spring (CS): يتألف الهيموغلوبين CS من سلسلتي بيتا طبيعيتين وسلسلة ألفا طبيعية وأخرى شاذة مؤلفة من ١٧٢ حمضاً أمينياً بزيادة ٣١ حمضاً أمينياً ($\alpha^{cs}\alpha/$) على السلسلة ألفا الطبيعية، وذلك بسبب طفرة في نهاية الرامزة termination codon mutation.

يؤدي الشكل المتخالف الزيجوت ($\alpha^{cs}\alpha/\ \alpha\alpha$) إلى نقص حجم الكريات الحمر نقصاً معتدلاً وفقر دم خفيف، أما الشكل المتماثل الزيجوت ($\alpha^{cs}\alpha/\ \alpha^{cs}\alpha$) فيؤدي إلى متلازمة سريرية تشبه بأعراضها الدموية والسريرية التلاسيمية الوسطى.

البقاء الوراثي للهيموغلوبين الجنيني hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH): البقاء الوراثي للهيموغلوبين الجنيني هو مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تتميز باستمرار بقاء الهيموغلوبين الجنيني وعدم غيابه بعد السنة الأولى من العمر. تترافق هذه الاضطرابات ونقص تشكل الغلوبين بسبب خلل في الجينات بيتا ودلتا ولكن على نحو مختلف عن متلازمات التلاسيمية بيتا، إذ إن السلاسل غاما تكون قادرة على تعويض نقص السلاسل بيتا ودلتا مؤدية بالتالي إلى شكل لاعرضي لهذه الأمراض. يتوزع الهيموغلوبين F في معظم هذه الأمراض

على نحو متجانس homogenous في جميع الكريات الحمر (pancellular HPFH)، وهو ما يشاهد لدى الأفارقة واليونان. وقد يتوزع الهيموغلوبين F على نحو غير متجانس heterogenous شاملاً بعض الكريات الحمر فقط (heterocellular HPFH) وهو ما يعرف بالشكل السويسري والإنكليزي.

٢- متلازمات تلاسيمية ألفا:

التلاسيمية ألفا **α- thalassemia** هي خلل وراثي يصيب السلاسل ألفا من الهيموغلوبين، وتتميز بنقص تشكل السلاسل ألفا إما لخبن deletion وإما لطفرة mutation تصيب الجينات ألفا المسؤولة عن تشكل هذه السلاسل. تعد التلاسيمية ألفا من عيوب الهيموغلوبين الوراثية الأكثر شيوعاً في العالم، فهي واسعة الانتشار في إفريقيا وجنوب غربي آسيا والفيلبين والصين وبعض دول البحر الأبيض المتوسط والمملكة العربية السعودية (ولاسيما المنطقة الشرقية منها). ولا توجد حتى الآن دراسات توثق مدى انتشار مختلف أشكال التلاسيمية ألفا في سورية، ولكن الممارسة السريرية تؤكد وجود هذه الأمراض بنسبة لا يستهان بها.

يتألف جزيء الهيموغلوبين من أربع سلاسل من الغلوبين (اثنتين ألفا واثنتين غير ألفا من الجزيئات الثلاث التالية: بيتا، غاما، ودلتا). والتوازن الدقيق في إنتاج هذه السلاسل ضروري جداً لتكوين الهيموغلوبينات السوية وسلامة الأرومات الحمر. تتميز التلاسيمية ألفا بنقص إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا مما يؤدي إلى اضطرابات دموية تعكس شدة الخلل الوراثي، كما يؤدي نقص سلاسل الغلوبين ألفا إلى تراكم السلاسل بيتا وغاما ضمن الأرومات الحمر مؤدية إلى تشكل الكريات الحمر اللافعال وبالتالي فقر الدم. يتألف الهيموغلوبين H من أربع سلاسل بيتا ($4\ \beta$) والهيموغلوبين Bart من أربع سلاسل غاما (4γ).

تتوضع الجينات ألفا على الذراع القصير للصبغي (١٦) وهي مؤلفة في الشخص السوي من أربع جينات ألفا، تأتي كل اثنتين ($\alpha_2\,\alpha_1$) من أحد الأبوين بصورة تكون فيها الجينات ألفا عند الإنسان الطبيعي ($\alpha_2\alpha_1/\alpha_2\alpha_1$)، يبدو أن الجين α_2 مسؤول عن إنتاج ٧٥٪ من السلاسل ألفا، ودرجة النقص في إنتاج السلاسل ألفا تعتمد على نمط الخلل الوراثي (خبن أو طفرة) وعدد الجينات ألفا المصابة، ونوع الجين المصاب α_2 أو α_1.

هناك نمطان من الاضطراب الوراثي في التلاسيمية ألفا، يتميز الأول بغياب جيني ألفا (/- -)α^0 والثاني بغياب جين ألفا واحد فقط إما بالخبن (/α-)α^+ وإما بالطفرة (/$\alpha\alpha^T$). يدل الحرف T هنا على جين ألفا مصاب بالطفرة وليس بالخبن وهذا مختلف من الناحية الوراثية.

تتألف متلازمات تلاسيمية الألفا سريرياً من أربعة أنماط:

أ- الحامل الصامت silent carrier.

ب- خلة التلاسيمية ألفا أو تلاسيمية ألفا الصغرى.

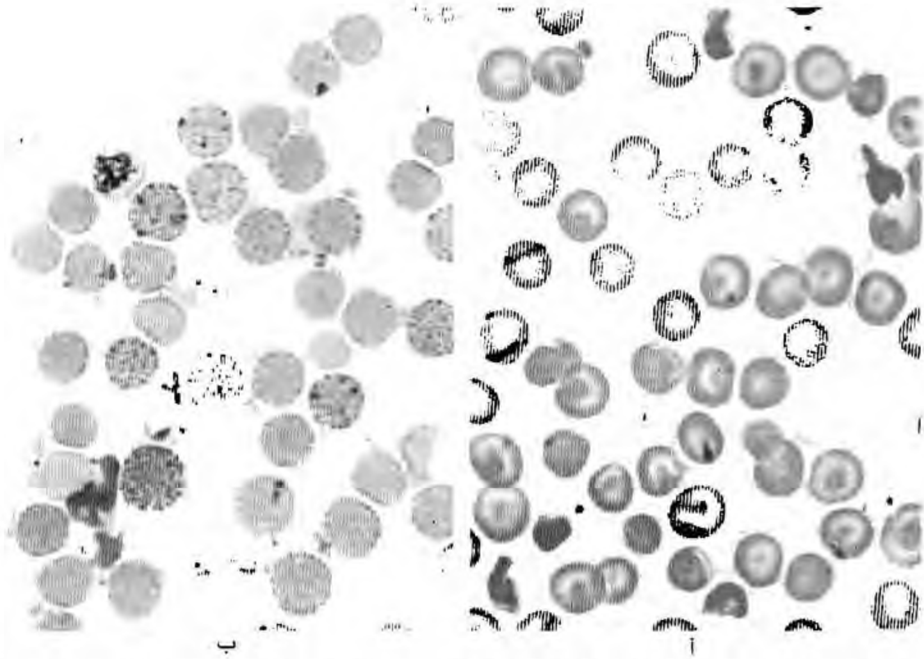
ج- داء الهيموغلوبين H.

د- الخزب الجنيني hydrops fetalis.

أ- الحامل الصامت: هو شكل لاعرضي للتلاسيمية ألفا، يعود إلى غياب أو إلى حذف جين ألفا واحد (αα/α-)، ويكتشف مصادفة لدى الدراسة العائلية. تكون الصورة الدموية طبيعية عدا نقص الـ MCV والـ MCH نقصاً قليلاً. يلاحظ وجود نسبة ضئيلة من الهيموغلوبين Bart (١-٢٪) حين الولادة، ولكن رحلان الهيموغلوبين الكهربائي يكون طبيعياً في البالغ. يعتمد التشخيص على دراسة نسبة تركيب السلاسل α/β أو تحليل الـ DNA.

ب- تلاسيمية ألفا الصغرى: تنجم عن غياب أو حذف جيني ألفا (αα/--) أو (α-/α-). تتميز بفقر دم خفيف ناقص الحجم والصباغ. اللطاخة المحيطية تبدو فيها كريات حمر صغيرة مع خلايا هدفية واختلاف الشكل اختلافاً خفيفاً. ويلاحظ وجود نسبة معتدلة من الهيموغلوبين Bart (٢-١٠٪) حين الولادة ولكن رحلان الهيموغلوبين الكهربائي يكون طبيعياً في البالغ. يعتمد التشخيص الأكيد أيضاً على دراسة نسبة تركيب السلاسل α/β أو تحليل الـ DNA.

ج- داء الهيموغلوبين H: ينجم عن حذف ثلاثة جينات ألفا إما بالخبن (α/--) وإما بالطفرة ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T$) أو ($\alpha\alpha^T$/-). يشاهد داء الهيموغلوبين H في جميع بقاع العالم، ولكنه شائع نسبياً في جنوب غربي آسيا وحوض البحر الأبيض المتوسط والمملكة العربية السعودية. يبدو المرض سريرياً بفقر دم مزمن ينجم عن تراكم السلاسل بيتا وترسبها ضمن الكريات الحمر مؤدية إلى تشكل الكريات الحمر اللافعال. يلاحظ أيضاً الشحوب واللون اليرقاني وضخامة الكبد والطحال. قد يترافق المرض وبعض المضاعفات كنقص الفولات، والحصيات المرارية، وقرحات الساقين، والأخماج ونوب فرط الانحلال المحرضة بالأدوية أوالخمج، وأخيراً زيادة تراكم الحديد. مخبرياً المرض هو فقر دم ناقص الحجم MCV والصباغ MCH مع ارتفاع الـ RDW بشدة. يراوح الهيموغلوبين بين ٧-١٠غ/دل مع ارتفاع الشبكيات والبيليروبين اللامباشر ارتفاعاً معتدلاً. تبدو في دراسة



الشكل (٤) أ- لطاخة دموية لداء الهيموغلوبين H تبين وجود كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ بشدة إضافة إلى اختلاف الشكل ووجود الخلايا الهدفية. ب- اختبار حضن الكريات الحمر مع BCB يؤدي إلى ظهور مشتملات الهيموغلوبين H.

اللطاخة المحيطية كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ مع اختلاف الشكل والحجم بشدة، يؤدي اختبار حضن الكريات الحمر مع أزرق كريزيل اللماع(brilliant cresyl blue (BCB مدة ساعتين بدرجة ٣٧م؛ إلى ظهور مشتملات الهيموغلوبين H ضمن الكريات الحمر (الشكل ٤). يؤكد التشخيص برحلان الهيموغلوبين الكهربائي الذي يبدي وجود الهيموغلوبين H بمقدار يراوح من ٢-٤٠٪ إضافة إلى وجود الهيموغلوبين بارت Bart في ١٠٪ من الحالات فقط.

قد يترافق داء الهيموغلوبين H والتخلف العقلي mental retardation؛ إذ إن وجود جين قريب من مجموعة الجينات ألفا على الصبغي (١٦) قد يُحذف أو يصاب بالطفرة حين حدوث التلاسيمية ألفا مما يؤدي إلى التخلف العقلي. هناك شكل مكتسب acquired لداء الهيموغلوبين H يشاهد في الإبيضاضات النقوية الحادة والمزمنة، وفقر الدم الحديدي، وآفات خلل تنسج النقي MDS، والاضطرابات التنشئية النقوية المزمنة الأخرى. يراوح مقدار الهيموغلوبين H في هذه الأمراض بين ٥-٧٠٪.

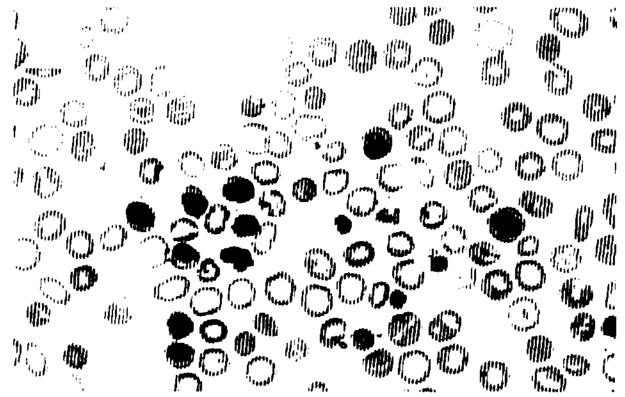
معالجة داء الهيموغلوبين H داعمة بالدرجة الأولى بتعويض حمض الفوليك، وتجنب إعطاء مركبات الحديد والمواد المؤكسدة، ومحاربة الأخماج، والاستعمال الجيد لنقل الدم. يُستأصل الطحال في فرط الطحالية المترافق ونقص عناصر الدم. وقد يترافق استئصال الطحال وزيادة تعداد الصفيحات زيادة كبيرة تؤدي إلى الخثار والصمة الرئوية.

د- الخزب الجنيني: ينجم عن غياب السلاسل ألفا (--/--)، وهو مرض مميت إذ يولد الطفل ميتاً أو يموت مباشرة بعد الولادة. يشاهد المرض في جنوب غربي آسيا وقد سجلت بعض الحالات في سورية (الشكل ٥).

يولد الطفل ناقص الوزن مع وذمة شديدة وتطبل البطن والحبن وضخامة الكبد والطحال والقلب. يراوح هيموغلوبين الحبل السري بين ٤-١٠غ/دل وتكون الكريات الحمر ناقصة الحجم والصباغ مع اختلاف الشكل والحجم اختلافاً شديداً؛ ووجود كريات حمر منواة وزيادة الشبكيات (الشكل ٦). يبين رحلان الهيموغلوبين الكهربائي وجود نسبة ٨٠٪ من الهيموغلوبين Bart و٢٠٪ من الهيموغلوبين Portland ($\zeta 2\ \gamma 2$).



الشكل (٥) الخزب الجنيني المرافق لتلاسيمية ألفا الكبرى



الشكل (٦) لطاخة دموية لتلاسيمية ألفا الكبرى (خزب جنيني) بعد الولادة تبين وجود كريات حمر ناقصة الصباغ بشدة؛ إضافة إلى تعدد الاصطباغ والعديد من الأرومات الحمر.

ثانياً- الهيموغلوبينات الشاذة:

هي أمراض وراثية تتميز بطفرات بنيوية تؤدي إلى حلول حمض أميني مكان حمض آخر في سلسلة الغلوبين. يعرف من هذه الهيموغلوبينات نحو ٦٥٠ نوعاً حتى الآن، بيد أن معظمها صامت سريرياً ويكشف فقط برحلان الهيموغلوبين الكهربائي بسبب اختلاف شحنتها الكهربائية، في حين يؤدي بعضها إلى إحداث أمراضٍ وأهمها:

الهيموغلوبين S ‏HbS (Hb $\alpha2$ $\beta^{s}2$ 6 /Glu → val)

الهيموغلوبين C ‏HbC (Hb $\alpha2$ $\beta^{c}2$ 6 /Glu → Lys)

الهيموغلوبين E ‏HbE (Hb $\alpha2$ $\beta^{E}2$ 26 /Glu → Lys)

يعد فرط الانحلال التظاهرة السريرية الأساسية لهذه الأمراض، ولكن قد تشاهد الحوادث الخثرية بسبب تناقص ذوبان جزيء الهيموغلوبين وعدم ثباته تجاه بعض الأدوية.

أكثر هذه الأمراض شيوعاً فقر الدم المنجلي.

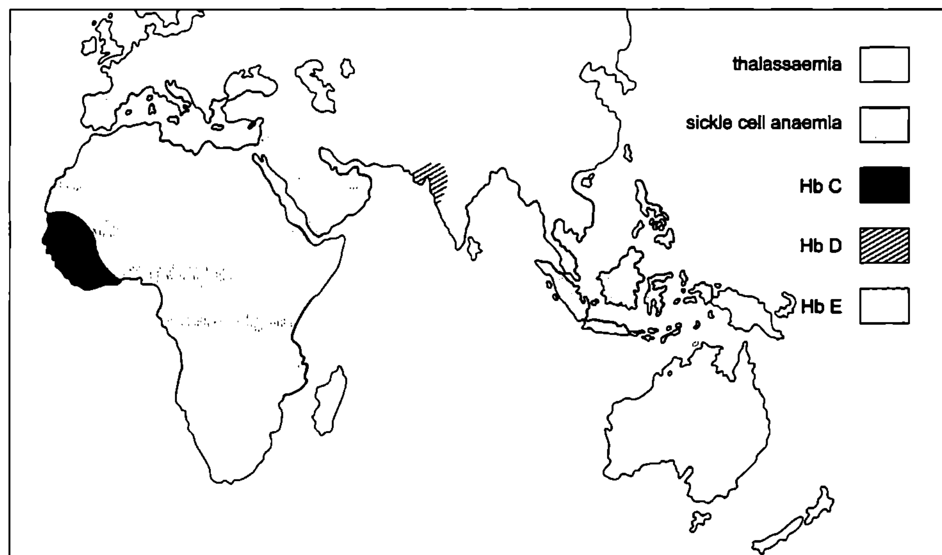
فقر الدم المنجلي:

مرض وراثي ينتقل صفة صاغرة، يتميز بوجود هيموغلوبين شاذ ضمن الكرية الحمراء يدعى الهيموغلوبين S (الحرف S من كلمة sickle التي تعني المنجل). ينجم عن طفرة نقطية تصيب السلسلة بيتا وتؤدي إلى حلول حمض أميني يدعى الفالين valine في الموقع السادس من هذه السلسلة مكان حمض أميني آخر يدعى حمض الغلوتاميك glutamic acid.

يصيب المرض السود على نحو خاص، وهو كثير المصادفة لدى الأفارقة الأمريكيين؛ إذ تبلغ نسبة حملة المرض ٨٪ منهم، ويشاهد بكثرة في إفريقيا ولاسيما المناطق الموبوءة بالملاريا حيث تصل نسبته في بعض المناطق إلى ٤٠٪. يعد الأشخاص الحاملون لخلّة المنجلي مقاومين نسبياً لتأثيرات الملاريا المنجلية المميتة في الطفولة الباكرة، لذلك فإن النسبة العالية لهذا الجين في إفريقيا الاستوائية يمكن تفسيره بميزة البقيا الانتقائية في مناطق تعد فيها الملاريا المنجلية مستوطنة، لكن المصابين بفقر الدم المنجلي ليس لديهم مقاومة أكبر للملاريا المنجلية.

يبين الشكل (٧) التوزع الجغرافي لفقر الدم المنجلي واعتلالات الهيموغلوبين الشائعة الأخرى.

المرض واسع الانتشار في سورية ولكن لا توجد إحصاءات دقيقة توثق مدى انتشاره، بيد أن الإحصاءات التي أجريت على عينة من طالبي الزواج لدى نقابة أطباء اللاذقية والمؤلفة من ٧١٨٠ حالة بينت ما يلي:



الشكل (٧) التوزع الجغرافي لفقر الدم المنجلي والتلاسيمية واعتلالات الهيموغلوبين الشائعة الأخرى

الهيموغلوبين	عدد الحالات	النسبة المئوية
HbS trait	٣٢٧	٤,٥
β-thal. trait	٢٣٧	٣,٤
HbE trait	١٦	٠,٢٢
β-thal	٨	٠,١١
HbH disease	٦	٠,٠٨
HbC trait	١	٠,٠١
SCD	٧	٠,٠٩

توزعت الحالات السبعة من الداء المنجلي SCD إلى ثلاث حالات من فقر الدم المنجلي (HbSS)، وثلاث حالات من التلاسيمية المنجلية (HbS/β-thal)، وحالة واحدة من داء الهيموغلوبين HbS/E. وفي دراسة أخرى تمثلت بمسح استقصائي لشذوذات الهيموغلوبين عند حديثي الولادة في محافظة اللاذقية أجريت في مستشفى الأسد الجامعي سنة ٢٠٠٦ تبين أن نسبة حملة خلّة المنجلي هي ٤٪ وحملة خلة التلاسيمية ألفا هي ٣,٦٪.

للداء المنجلي أنواع متعددة وقد صنفت بحسب نمطها الوراثي genotype كما يرى في الجدول.

وقد دلت الدراسات المخبرية والملاحظة السريرية على وجود جميع أنواع فقر الدم المنجلي في سورية، بيد أن ما لفت الانتباه وجود نمط لا يمكن تصنيفه ضمن أي من هذه المجموعات، وهو يتميز بوجود نسبة عالية من الهيموغلوبين F تفوق ٣٠٪ ولكن توزع هذا الهيموغلوبين غير متجانس heterocellular ضمن الكريات الحمر. السير السريري لهذا الشكل معتدل نسبياً فهو يختلف لذلك عن النمط الإفريقي اللاعرضي (HbS/HPFH)، كما أن وراثته تختلف أيضاً (HbSS/HPFH).

الفيزيولوجيا المرضية:

يتميز الهيموغلوبين المنجلي (HbS) بتبدل مهم في صفاته فهو يمتلك شحنة كهربائية عالية مقارنة بالهيموغلوبين الكهلي (HbA) لذلك فهو يختلف بحركيته على الرحلان الكهربائي. يتحول الهيموغلوبين المنجلي إلى شكل هلامي حين حدوث نقص في الضغط الجزئي للأكسجين Po_2، وتأخذ الكريات الحمر شكل المنجل ليلتصق بعضها ببعض مما يزيد من لزوجة الدم ويعوق الجريان الدموي محدثاً الخثرات الدقيقة السادة للأوعية. يؤدي تمنجل الكريات الحمر إلى قصر عمرها وإلى تخريبها من قبل الجهاز الشبكي البطاني ما يؤدي إلى فرط الانحلال وفقر الدم الانحلالي المزمن.

يؤثر الهيموغلوبين الجنيني (HbF) في الهيموغلوبين المنجلي بإنقاص مكاثير polymers الأخير ضمن الكرية الحمراء، لذلك كلما زادت نسبة الهيموغلوبين الجنيني قلت شدة أعراض فقر الدم المنجلي.

قد تورث التلاسيمية ألفا مع الخلّة trait المنجلية أو الداء المنجلي، فالمرضى الذين يحملون خلة التلاسيمية ألفا إضافة إلى فقر الدم المنجلي يكون المرض لديهم أقل شدة من المرضى المصابين بفقر الدم المنجلي، ولكن يبدو أن ذلك لايؤثر في تواتر المضاعفات السادة للأوعية وشدتها.

نمط الداء المنجلي	الشدة السريرية	Hb g/dl	MCV (fl)	Reticulocytes (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA2 (%)	HbA (%)
HbSS	شديد	٧,٥	٨٥	٥- ٣٠	< ٩٠	> ١٠	> ٣,٥	٠
HbS/B° -thal	متوسط - شديد	٨,٥	٦٥	٥- ٢٠	< ٨٠	> ٢٠	< ٣,٥	،
HbS/B+-thal	معتدل- متوسط	١٠	٧٢	٥- ١٠	< ٦٠	> ٢٠	< ٣,٥	١٠- ٣٠
HbS/C	متوسط - شديد	١١	٨٠	٥- ١٠	٥٠	> ٥	(C)٥٠	٠
HbSS/a-thal	متوسط - شديد	١٠	٧٠	٥- ١٠	< ٨٠	> ١٠	> ٣,٥	٠
HbS/HPFH	متوسط - شديد	١٤	٨٥	١- ٣	< ٧٠	< ٣٠	> ٣,٥	٠
HbSS/HPFH lattakia	متوسط - شديد	٩,٦	٨٠	٥- ١٥	٦٣,٤	٣٤,٩	١,٧	

يبين الجدول التالي مختلف أنماط الداء المنجلي مع خصائصها السريرية والمخبرية.

التظاهرات والمضاعفات السريرية:

تتميز التظاهرات السريرية للمرض بفقر دم شديد يترافق والنوبات crises. الأعراض الناجمة عن فقر الدم معتدلة نسبياً بسبب ضعف إلفة الهيموغلوبين S للأكسجين؛ مما يجعله يترك الأكسجين بسهولة للأنسجة مقارنة بالهيموغلوبين الكهلي (HbA).

تختلف شدة فقر الدم المنجلي من مريض إلى آخر، فبعض المرضى تكون أعراضهم قليلة ويعيشون حياة شبه طبيعية في حين تحدث لدى آخرين نوبات شديدة ومتكررة. قد تكون النوبات سادة للأوعية، أو نوبات انحلالية أو تثبيطاً حقيقياً لنقي العظم.

١- فقر الدم:

فقر دم مزمن بسبب الانحلال المتكرر ولكنه معاوض على الأغلب، يترافق وزيادة تعداد الشبكيات. هناك إضافة إلى الانحلال الدموي المزمن العديد من العوامل التي تسهم في حدوث فقر الدم وهي:

- انخفاض تركيز الاريثروبويتين مما يؤدي إلى ضعف معاوضة الانحلال، ويكون هذا التأثير أكثر وضوحاً لدى البالغين ولاسيما مع ترقي الأذية الكلوية.
- عوز حمض الفوليك أو الحديد الناجم عن الحاجة الزائدة لهذه المواد إضافة إلى الإطراح البولي الزائد.

هناك ثلاث حالات تترافق وفقر دم حاد على أساس فقر الدم المزمن لدى المصابين بالداء المنجلي وهي:

أ- الاحتجاز الطحالي splenic sequestration: من المضاعفات القليلة ولكنه خطير ويحتاج إلى تدخل سريع وإسعافي. يتمثل بضخامة طحالية مفاجئة تحتبس كمية كبيرة من الدم وتترافق أحياناً وصدمة نقص الحجم. تحدث آلام مراقية يسرى وغثيان وقياء. تصيب الأطفال وخاصة بين ٥-٢٤ شهراً. قد تتكرر هذه النوبات؛ لذلك يعد استئصال الطحال من الحلول العلاجية الناجعة.

ب- نوبات لاتنسج النقي aplastic crises: تتميز بتثبيط مؤقت لنقي العظم يستمر مدة أسبوعين تقريباً، ويترافق وفقر دم شديد ونقص الشبكيات والأرومات الحمر ضمن النقي. لا تتأثر الكريات البيض والصفيحات الدموية. تعد الأخماج السبب الرئيسي لهذه النوبات وخاصة الخمج بالفيروسات الصغيرة parvovirus B19. تنتهي النوبات خلال عشرة أيام تقريباً وتترافق وزيادة الشبكيات التي قد تصل حتى ٥٠-٦٠٪ وبمستويات جيدة من الهيموغلوبين. وتعويض حمض الفوليك أساسي لمنع حدوث فقر الدم العرطل.

ج- نوبات فرط الانحلال hyperhemolytic crises: نادرة وتعود في أغلب الحالات إلى سبب دوائي أو خمجي، وقد يكون لعوز خميرة G-6-PD أهمية أيضاً في حدوث ذلك. يبدأ المرض بالشعور بالضعف ويبدو المريض شاحباً مع لون يرقاني صريح، وقد ترافق ذلك آلام بطنية. قد يهبط الهيموغلوبين إلى ٥ غ/دل خلال أيام وتزداد الشبكيات، ولكن يبدأ الانحلال بالزوال تدريجياً في بضعة أيام.

٢- النوبات الألمية السادة للأوعية vaso-occlusive crises:

وهي شائعة نسبياً ويعد الألم الظاهرة الأساسية فيها، تتحرض النوب ببعض العوامل **مثل:** الخمج، البرد، التجفاف، الجهد، الولادة، الطمث، تناول الكحول، نقص الأكسجة، ولكن معظم النوبات الألمية لا يمكن تحديد سببها أو ربطها بسبب معين. قد يتوضع الألم في أي عضو من الجسم ولكن المناطق الأكثر إصابة هي الصدر والبطن والظهر.

ومتلازمة اليد والقدم (التهاب الأصابع dactylitis) من المضاعفات الشائعة لفقر الدم المنجلي قبل سن الخامسة، وهي تورم أصابع اليدين والقدمين تورماً مؤلماً قد يكون العلامة الأولى التي تكشف المرض عند الأطفال.

النعوظ المؤلم (القساح priapism) من مضاعفات المرض أيضاً، ويشاهد لدى ٦-٤٠٪ من المرضى ويحرض بممارسة العادة السرية والجماع والتحريض الجنسي، ويجب فيه استشارة اختصاصي بالأمراض البولية لأن استمراره قد يؤدي إلى العنانة impotence. يعالج بالإماهة والأكسجة والمسكنات والمهدئات وتبديل الدم الجزئي.

٣- الأخماج infections:

الأخماج سبب رئيسي لوفاة المصابين بفقر الدم المنجلي، فهم عرضة للإصابة بالأخماج بعد عمر أربعة أشهر بسبب قصور وظيفة الطحال العائد إلى التمنجل الطحالي الذي يؤدي إلى ضمور الطحال وتليفه وعدم قدرته على تصفية الأحياء المجهرية من الدوران الدموي. يؤدي غياب وظيفة الطحال إلى شيوع إصابة المريض بالجراثيم ذوات المحفظة كالعقديات الرئوية والمستدمية النزلية. يسهم ضعف استجابة الأضداد IgG وIgM وخلل وظيفة البلاعم واضطراب السبيل البديل للمتممة؛ في زيادة تعرض هؤلاء المرضى للأخماج.

يلاحظ تجرثم الدم بنسبة قد تصل من ٢٠-٥٠٪ من المصابين بالداء المنجلي؛ والعقديات الرئوية والمستدمية النزلية من الأسباب الشائعة لذلك. قد يشاهد التهاب

السحايا في الرضع والبالغين وتسببه غالباً العقديات السحائية. وذات الرئة الجرثومية شائعة نسبياً في المصابين بفقر الدم المنجلي، وتعد كل من المفطورات Mycoplasma والمتدثرات Chlamydia والفيلقية Legionella إضافة إلى الفيروسات التنفسية من الأسباب الشائعة لحدوثها. أخيراً قد تلاحظ زيادة حدوث ذات العظم والنقي بسبب الإصابة الخمجية لأماكن الاحتشاءات العظمية، وتعد السالمونيلا السبب الرئيسي في حدوثها.

٤- الحوادث الوعائية الدماغية:

تتضمن نقص التروية الدماغية العابر، والسكتة الدماغية stroke والنزف الدماغي، واحتشاءات النخاع الشوكي والإصابات الدهليزية. تحدث السكتة الدماغية في ٧٪ من المصابين بالداء المنجلي، والتشخيص بالأمواج فوق الصوتية عبر الدماغ transcranial Doppler ultrasonography من الاختبارات الأساسية لتشخيص خلل الجريان الدموي الدماغي، فهو لذلك يعد من الاختبارات التي تنذر باحتمال إصابة الطفل بالسكتة الدماغية.

يعتمد علاج السكتة الدماغية على تبديل الدم الجزئي يتبعه نقل الدم المتكرر الذي قد يمنع حدوث سكتات دماغية إضافية، يمكن اللجوء إلى تحريض تشكل الهيموغلوبين F (إعطاء الهيدروكسي يوريا) وإلى اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم حلاً جذرياً أحياناً.

٥- المضاعفات العظمية:

سبب المضاعفات العظمية في الداء المنجلي توسع الأجواف العظمية من جهة والأخماج العظمية من جهة أخرى. يؤدي توسع الأجواف العظمية إلى إعطاء مظهر الشعر الواقف hair-on-end بصورة الجمجمة الشعاعية. أما الاحتشاءات العظمية فغالباً ما تصيب رأس الفخذ مؤدية إلى نخرة رأس الفخذ الجافة avascular necrosis التي تترافق والألم والعرج لدى المشي، وإصابة رأس العضد أقل حدوثاً (الشكل ٨).

المعالجة في هذه الحالة داعمة على نحو رئيسي، ولكن قد يحتاج المريض إلى تبديل رأس الفخذ في الحالات المتقدمة من المرض. متلازمة انضغاط الحجاج هي انسداد الأوعية في الحيز النقوي حول الحجاج تؤدي إلى متلازمة تتألف من الصداع والحمى ووذمة الأجفان، والعلاج محافظ. قد يشاهد التهاب مفاصل ناجم عن الاحتشاءات حول المفصل مما يؤدي إلى الألم المفصلي والتورم والانصباب، وقد تسهم زيادة حمض البول في حدوث ما يسمى التهاب المفاصل النقرسي. العلاج بالراحة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

٦- المضاعفات الرئوية:

تشكل التظاهرات الرئوية الحادة السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في المصابين بالداء المنجلي وتسمى متلازمة الصدر الحاد acute chest syndrome (ACS)، وهي تترافق والألم الصدري والسعال ونقص الأكسجة. تعد الأخماج والاحتشاءات الرئوية والصمة الرئوية الشحمية من الأسباب الرئيسية لمتلازمة الصدر الحاد التي تحتاج إلى معالجة إسعافية بالصادات الوريدية والأكسجة الجيدة وتبديل الدم الجزئي. قد يُلجأ إلى المعالجة بالهيدروكسي يوريا واغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم إذا تكررت نوبات الصدر الحادة.



الشكل (٨) صورة شعاعية للحوض لدى يافع تبين تسطح رأس الفخذين بسبب نخرة جافة.

وتليف الرئة من المضاعفات المتقدمة والمزمنة للداء المنجلي ويرافقه قصور رئوي متقدم، وقد يحول نقل الدم الوقائي دون حدوث هذه المضاعفة.

٧- المضاعفات الكلوية:

الإصابة الكلوية شائعة في فقر الدم المنجلي، وقد يكون الحدث البدئي فيه انسداد الأوعية الشعرية للب الكلية. تتظاهر الإصابة ببيلة دموية غير مؤلمة، ونخر حليمي، وقد يحدث تصلب كبيبي بؤري يؤدي أحياناً إلى القصور الكلوي. يؤدي اضطراب تركيز البول إلى بوال ليلي يترافق والتجفاف لدى المصابين، وقد يشاهد أحياناً متلازمة كلائية (نفروزية).

٨- المضاعفات القلبية:

يعود أغلبها إلى فقر الدم المزمن وزيادة الحصيل القلبي المعاوض. تلاحظ ضخامة قلبية في ٥٠٪ من الحالات، وقد يحدث ارتفاع ضغط رئوي وقلب رئوي يعود على الأغلب إلى تكرر متلازمة الصدر الحاد.

٩- المضاعفات الكبدية:

أكثرها شيوعاً الحصيات الصفراوية التي تكون لاعرضية في أغلبها وتصل حتى نسبة ١٢٪ عند الأطفال و٤٠٪ عند الكبار ويستطب فيها استئصال المرارة. قد يؤدي نقل الدم المتكرر إلى العدوى بالفيروسات أو داء الصباغ الدموي hemochromatosis مما يؤدي إلى أذية كبدية مزمنة قد تنتهي أحياناً بالقصور الكبدي الناجم عن النخر الكبدي والتليف البابي والتشمع.

وتشاهد الإصابات الكبدية الحادة كالتهاب الكبد الفيروسي، ولكن لابد من الإشارة إلى حدوث ما يسمى نوبات توشظ الكبد hepatic sequestration التي تنجم عن نقص التروية والاحتشاءات، وتتجلى بآلام مراقية يمنى؛ وارتفاع الحرارة، وكثرة الكريات البيض، وفرط بيلروبين المصل، واضطراب شديد في اختبارات وظائف الكبد قد ينتهي بقصور كبدي حاد لا ينفع معه تبديل الدم الجزئي.

١٠- المضاعفات العينية:

أهمها اعتلال الشبكية التكاثري وانسداد الأوعية الشبكية وانفصال الشبكية ونزوف الشبكية.

١١- المضاعفات الجلدية:

أهمها قرحات الساقين leg ulcers التي تعود إلى انسداد أوعية الجلد الدقيقة. تحدث بعد عمر (١٠) سنوات وتصيب غالباً منطقة الكعب الأنسي والوحشي وتتكرر في الجانبين وقد تحدث تلقائياً أو بعد الرض، وتميل إلى النكس في نصف المرضى مسببة عجزاً فيزيائياً وتأثيراً نفسياً سيئاً (الشكل ٩).



الشكل (٩) قرحة في الساق لدى شاب تترافق والنخر والتقرح.

قد تصاب هذه القرحات بالخمج ويكون غالباً بالعنقوديات المذهبة وعصيات القيح الأزرق. علاجها: الراحة ورفع القدمين والمعالجات المرممة الموضعية. قد يحتاج الأمر إلى تبديل الدم الجزئي وإعطاء سلفات الزنك عن طريق الفم لتحريض شفاء القرحات.

١٢- تأخر التطور الجسمي والجنسي:

يؤثر المرض في معدل الوزن أكثر من معدل الطول في السنتين الأوليين من العمر، ويتم غالباً الوصول إلى طول طبيعي مع سن الرشد، ولكن يبقى الوزن أقل من الطبيعي. يتأخر البلوغ في كل من الذكور والإناث. ويؤثر نقص عنصر الزنك في النمو لذلك فإن تعويض هذا العنصر من الأمور الضرورية.

تشخيص فقر الدم المنجلي:

١- اختبارات اعتلال الهيموغلوبين:

أ- الاختبارات التي تجرى قبل الولادة in utero: يجب أن يخضع الأزواج ذوو الخطورة العالية للإصابة بآفات الهيموغلوبين المنجلية لاختبارات اعتلالات الهيموغلوبين باكراً في أثناء الحمل. يمكن تشخيص الداء المنجلي على نحو جيد في أثناء الحياة الجنينية باللجوء إلى بزل السائل الأمنيوسي أو خزعة الزغب المشيمية؛ وذلك باعتماد دراسة الـ DNA بطريقة الـ PCR.

ب- التشخيص عند الولدانduring newborn period:
وهنا يمكن تشخيص الداء المنجلي بالرحلان بالاعتماد على:

● تقنية الاستشراب السائل عالي الدقة high performance liquid chromatography.

● الرحلان على سترات الأغار (PH 6.2) الذي يميز بين الهيموغلوبين S، A، F.

● الرحلان على أستات السلولوز بوسط حامضي أو قلوي.

● رحلان الهيموغلوبين الشعري capillary electrophoresis: وهي طريقة حديثة ومرجعية يمكن بوساطتها كشف مختلف أنماط الهموغلوبين.

● تضخيم الـ DNA بطريقة الـ PCR: يمكن إجراء هذه الاختبارات على دم الحبل السري أو على لطاخة دموية من قدم الوليد مأخوذة على ورقة ترشيح خلال ٧٢ ساعة من الولادة.

يُعتمد برنامج التقصي في الوليد newborn screening بهدف الفحص الانتقائي لأطفال الآباء ذوي الخطورة المرتفعة للإصابة باعتلالات الهيموغلوبين؛ أو بالفحص الشامل للمواليد الجدد في المناطق التي يكثر فيها حدوث هذه الاعتلالات.

ج- التشخيص في الطفولة المتأخرة وعند البالغين: يعتمد تشخيص مختلف أنماط أو متلازمات الداء المنجلي على:

● الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين على أستات السيللوز في وسط قلوي PH 8,4؛ ويتم ذلك بفصل الـ HbS عن أنواع الهيموغلوبينات الأخرى، ولكن للهيموغلوبين D وG حركية الهيموغلوبين S نفسها.

● الرحلان الكهربائي على سترات الأغار (PH 6,2)، حيث يتم فصل HbS عن HbD وHbG.

● اختبار الذوبان وهو يميز بين الهيموغلوبين S والهيموغلوبين D وG.

● رحلان الهيموغلوبين الشعري.

٢- الموجودات المخبرية والدموية:

● فقر دم مزمن معتدل إلى شديد محتمل على نحو جيد، يراوح الهيموغلوبين فيه بين ٦-٥،٩غ/دل وقد يصل في أثناء نوبات فرط الانحلال إلى ٣غ/دل، وهو سوي الحجم والصباغ إلا إذا ترافق فقر الدم المنجلي والتلاسيمية أو عوز الحديد.

● اختبار تمنجل إيجابي باستعمال المواد المرجعة كالميتابيسولفيت الصوديوم sodium metabisulfite.

● زيادة الشبكيات ٥-١٠٪ وغالباً بالكريات البيض والصفيحات.

● سرعة تثفل الدم تكون منخفضة بسبب فشل الكريات المنجلية في تشكيل ظاهرة تنضد الكريات الحمر rouleaux.

● ارتفاع البيلروبين اللامباشر والـ LDH وانخفاض الهابتوغلوبين.

● دراسة اللطاخة المحيطية تبين وجود: خلايا منجلية، وتعدد الاصطباغ، وكريات حمر منواة، وخلايا هدفية، وأجسام هاول جولي التي قد تشير إلى قصور وظيفة الطحال (الشكل ١٠).

● رحلان الهيموغلوبين الكهربائي: وهو يؤكد تشخيص المرض ويميز بين الحمَلة والمصابين، يرحل الهيموغلوبين المنجلي بشكل أبطأ من الهيموغلوبين الكهلي. يمكن إجراء الاختبار بعد الشهر السادس من العمر وبغياب وجود نقل دم حديث. تكون معطيات الرحلان في فقر الدم المنجلي المتماثل الزيجوت (HbSS):

HbS	75-95%
HbF	5-15%
HbA	2-3%

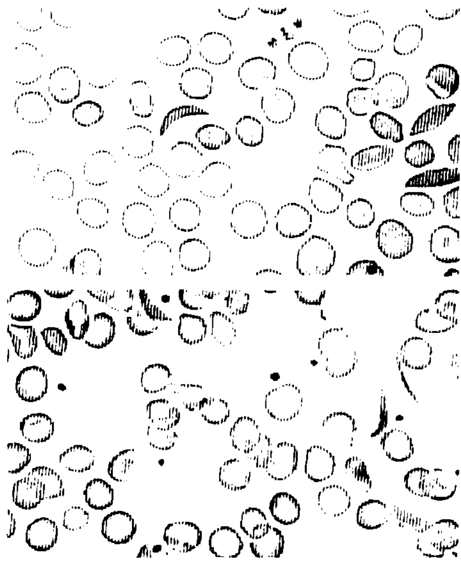
أما بقية أنماط الداء المنجلي فيمكن الرجوع إلى نتائج الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين من الجدول الذي سبق ذكره.

تدبير الداء المنجلي وعلاجه:

من الضروري أن يتم العلاج في مركز طبي متخصص كي يوفر للمريض حياة طويلة وبأفضل مستوى ممكن.

١- إجراءات عامة:

تتضمن تعويض العناصر الأساسية مثل حمض الفوليك والزنك وفيتامين A إضافة إلى تغذية جيدة ونظافة شخصية عالية. يجب أن يعيش المصاب حياة هادئة ومتوازنة مع تجنب



الشكل (١٠) لطاخة محيطية لفقر دم منجلي تبدي كريات حمر منجلية وخلايا هدفية وتعدد الاصطباغ

الأعمال المجهدة والرياضات العنيفة والتجفاف والتعرض المديد للشمس. كما يجب تجنب الأخماج ونقص الأكسجة والجلوس المديد والتعرض للبرد وتقلبات المناخ المفاجئة. يجب فحص الشبكية في سن المدرسة كما يجرى فحص بالصدى دوبلر لأوعية القحف سنوياً بعد عمر السنتين للأطفال ذوي الخطورة العالية للحوادث الوعائية الدماغية.

٢- الوقاية وعلاج الأخماج:

تعد الأخماج من الأسباب الرئيسية للوفاة عند المريض المنجلي لذلك يعطى البنسلين وقائياً عن طريق الفم اعتباراً من سن ٣-٤ أشهر حتى سن سبع سنوات، يعطى لقاح الرئويات بعمر السنتين ويعاد بعمر خمس سنوات. ولقاح المستدمية النزلية بين عمر ٢-٦ أشهر وعلى ثلاث دفعات. ولقاح فيروس النزلة الوافدة سنوياً. ويجب تثقيف الأهل لكشف حالات الترفع الحروري عند أطفالهم ومعالجتها بالسرعة الممكنة وذلك بتحديد السبب وإعطاء العلاج المناسب.

٣- تدبير النوبات الألمية:

يمكن علاج النوبات الألمية الخفيفة إلى المتوسطة بالمنزل بزيادة شرب السوائل والمسكنات. أما علاج النوبات الألمية الشديدة فيجب أن يكون في المستشفى ويتضمن العلاج:

أ- الإماهة الوريدية الجيدة.

ب- مسكنات الألم التي تتضمن الباراسيتامول مع الكودئين، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمورفينات.

ج- تبديل الدم الجزئي في النوبات الألمية المعندة التي تدوم أكثر من خمسة أيام بهدف إنقاص الهيموغلوبين S إلى أقل من ٤٠٪.

٤- تدبير نوبات توشظ الطحال (احتشاء الطحال):

أ- نقل الدم للحفاظ على الهيموغلوبين ٩-١٠غ/دل.

ب- تبديل الدم الجزئي حين ظهور اضطراب قلبي رئوي.

ج- نقل الدم المزمن بهدف الحفاظ على الهيموغلوبين S أقل من ٣٠٪.

د- يستطب استئصال الطحال في حال نوبة توشظ حادة وشديدة أو حدوث نوبتين متوسطتي الشدة.

٥- تدبير متلازمة الصدر الحاد:

يجب إجراء صورة صدر، وتعداد عام مع تعداد الشبكيات، وزرع الدم والقشع، وعيار غازات الدم الشريانية، وأضداد المفطورات، والدراسة الفيروسية، ويتضمن العلاج:

أ- إماهة جيدة مع القلونة، ولكن يجب الانتباه لعدم إغراق المريض بالسوائل تجنباً لوذمة الرئة الحادة.

ب- تسكين الألم.

ج- موسعات القصبات الأدرينالية الفعل adrenergic.

د- إعطاء الأكسجين في حال وجود نقص أكسجة مرافق ($Pa\ O_2 < 70$ mm Hg).

هـ- إعطاء الصادات المناسبة.

و- تبديل دم جزئي ويستطب في نقص ضغط الأكسجين الجزئي بنسبة ٢٥٪، وقصور القلب الاحتقاني الحاد أو إجهاد قلب أيمن حاد، أو ذات الرئة سريعة التطور والظهور، وأخيراً زلة تنفسية شديدة مترافقة وتسرع القلب.

ز- إعطاء الهيدروكسي يوريا حين تكرار متلازمة الصدر الحاد.

ح- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم في متلازمة الصدر الحاد المتكررة.

٦- نقل الدم:

يجب دوماً أن يُحسب حساب مضاعفات نقل الدم من احتمال نقل الأخماج الفيروسية، وزيادة حمل الحديد، وأخيراً التمنيع الغيري الذي تصل نسبته إلى ١٧٪ لدى مرضى نقل الدم المتكرر.

يجب أن يخضع الطفل عند التشخيص لما يسمى تنميط الكريات الحمر الواسع extended erythrocytes phenotyping؛ بهدف الحيلولة دون ارتكاسات نقل الدم والتمنيع الغيري alloimmunization. يجب أن يتم نقل الكريات الحمر المركزة الخالية من الهيموغلوبين S والمفصولة الكريات البيض إن أمكن. يعطى الدم بثلاث طرائق: نقل الدم الخفيف، أو تبديل الدم الجزئي، أو نقل الدم المتكرر والمزمن.

يستطب نقل الدم في الحالات التالية:

- احتداد فقر الدم المرافق لفرط الانحلال.
- فقر الدم المرافق لتثبيط السلسلة الحمراء.
- توشظ (احتشاء) الطحال.
- النوبات الألمية المعندة.
- متلازمة الصدر الحادة.
- قصور القلب الاحتقاني.
- النعوظ المؤلم.
- قرحات الساقين المزمنة.
- الحوادث الوعائية الدماغية.
- الأخماج المهددة للحياة (انتان الدم - التهاب السحايا).
- الحمل والعمليات الجراحية الانتقائية.

٧- الحمل والداء المنجلي:

قد يترافق الحمل لدى النساء المصابات بالداء المنجلي

ومضاعفات جدية لكل من الحامل والجنين، فالحامل قد تصاب بزيادة حدوث النوبات السادة للأوعية؛ أو متلازمة الصدر الحادة؛ أو تفاقم درجة فقر الدم؛ أو الانسمام الحملي والوفاة. أما في الجنين فقد تحدث الإجهاضات التلقائية؛ أو الخداج؛ أو تأخر النمو ضمن الرحم.

تراجعت كثيراً نسبة الوفيات والمضاعفات الناجمة عن الحمل لدى المنجليات بسبب التدابير التوليدية الحديثة، والمراقبة الجيدة في أثناء الحمل، وتغذية الحامل الجيدة.

ويجب اتخاذ الإجراءات التالية في أثناء الحمل:

- تنميط الكريات الحمر عند الحامل والأب ودراسة الأضداد عند الأم.
- تعويض الحديد وحمض الفوليك في أثناء الحمل.
- مراقبة الحامل جيداً من قبل أختصاصي التوليد وطبيب أمراض الدم.
- إجراء نقل الدم حين حدوث نوب سادة للأوعية أو تفاقم فقر الدم، أو حين وجود أي علامات لتألم الجنين أو نقص نموه.

٨- المعالجات الحديثة للداء المنجلي:

أ- المعالجة المضادة للتمنجل antisickling وهي تعتمد على تحريض تشكل الهيموغلوبين الجنيني (HbF) بالعوامل التالية:

- ازاسيتادين azacytadine.
- الديسيتادين decitadine.
- الهيدروكسي يوريا hydroxyurea.
- الارثروبويتين erythropoietin.
- الحموض العضوية ذات السلاسل القصيرة.

ب- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم (HSCT).

٩- المعالجة بالهيدروكسي يوريا:

يحرض الهيدروكسي يوريا تشكل الهيموغلوبين F ضمن الكرية الحمراء مما يؤثر في تكوثر الهيموغلوبين S فينقص بذلك حدوث التمنجل. يزيد الهيدروكسي يوريا إماهة hydration الكرية الحمراء وينقص من تعبير جزيئات الالتصاق مما يؤثر فيها تأثيراً إيجابياً. وقد أظهرت الدراسات متعددة المراكز لدى الكهول والأطفال التأثير الإيجابي للهيدروكسي يوريا في إنقاص تكرار النوبات السادة للأوعية؛ وإنقاص متلازمة الصدر الحادة؛ وأخيراً الحاجة إلى نقل الدم ومعدل الاستشفاء وبالتالي تحسناً ملحوظاً في معدل البقيا. ونتيجة لهذه الدراسات يعد الهيدروكسي يوريا العقار الأول المرخص له من قبل FDA لعلاج الداء المنجلي المتوسط والشديد.

الجرعة: يبدأ العلاج بجرعة ١٥ملغ/كغ/يومياً بحيث تزداد كل ٦-٨ أسابيع بمقدار ٥ملغ/كغ حتى الوصول بالجرعة الكلية إلى ٣٥ملغ/كغ/يومياً. يجب مراقبة تعداد الدم بحيث تبقى العدلات ≤ ٢٠٠٠/ملم٣، والصفيحات ≤ ٨٠ ألف/ملم٣.

يهدف إعطاء الدواء لرفع الهيموغلوبين الجنيني إلى ٢٠٪ مع زيادة الهيموغلوبين الكلي ١-٢غ/دل. ومع هذا لا يستجيب بعض المرضى للعلاج بالهيدروكسي يوريا، تراوح نسبتهم بين ١٠-٢٠٪.

الاستطبابات:

- أكثر من ثلاث نوبات ألمية سنوياً.
- حادث وعائي دماغي مع تمنيع غيري.
- تكرار متلازمة الصدر الحادة.
- قرحات الساقين المعندة بعد فشل المعالجة التقليدية.
- النعوظ المؤلم المتكرر على الرغم من المعالجة.
- الحاجة المتكررة إلى نقل الدم.

أما **مضادات الاستطباب** فهي القصور الكلوي (كرياتين ٢ملغ/دل)؛ واضطراب وظائف الكبد؛ وفي الرجال والنساء حين وجود الرغبة في الإنجاب.

التأثيرات الجانبية:

- تثبيط النقي.
- تساقط الشعر، وتصبغات الجلد والمخاطيات.
- الاضطرابات الهضمية.
- التشوهات الجنينية.
- زيادة كرياتينين المصل.

١٠- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم (HSCT):

وهو الحل الوحيد الشافي حالياً للداء المنجلي، وتكون النتائج في أفضل أحوالها لدى توافر معطٍ ملائم للـ HLA.

إنذار الداء المنجلي:

لا يمكن التنبؤ تماماً بمدة البقيا لدى هؤلاء المرضى لأنها تعتمد من جهة على شدة المرض ومن جهة أخرى على مضاعفاته العديدة، ولكن ٨٥٪ من المرضى يعيشون حياة هادئة ومديدة حين تطبيق المعالجة الجيدة.

تعد الأخماج السبب الرئيسي للوفاة لدى الأطفال تحت سن خمس سنوات وذلك بسبب خلل وظيفة الطحال، ومن الأسباب المهمة أيضاً قصور القلب والكلية والكبد. ويشكل خثار الأوعية الرئوية السبب الرئيسي للوفاة عند الكبار، أما خثار الأوعية الدماغية فالسبب الرئيسي للوفاة عند اليافعين.

الخلّة المنجلية: هو شكل لاعرضي من الداء المنجلي يكشف مصادفة أو من خلال وجود قصة عائلية. يكون فيه تركيز الهيموغلوبين المنجلي ضمن الكرية الحمراء منخفضاً (أقل من ٥٠٪)، ولا يترافق وأعراض التمنجل في الظروف الطبيعية ولكن قد يترافق ونوبات ألمية حادة بسبب التعرض الشديد لنقص الأكسجة. قد يترافق هذا الشكل وبيلة دموية. اختبار التمنجل إيجابي بنسبة ٩٥- ٩٨٪ من الحالات، ويؤكد رحلان الهيموغلوبين الكهربائي التشخيص ويبين وجود: HbA_2 بنسبة ٢-٣٪، وHbF بنسبة ٥٥-٦٠٪، وHbS بنسبة ٤٠-٤٥٪.

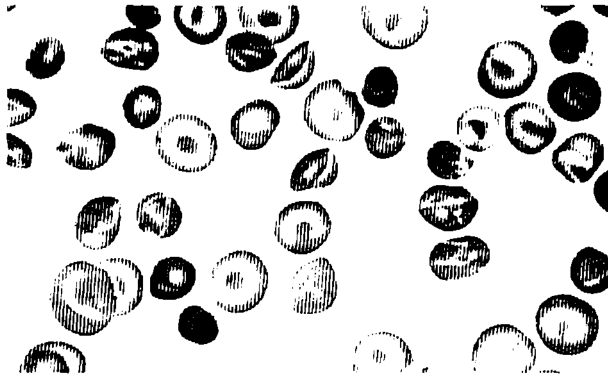
ترافق الهيموغلوبين المنجلي واضطرابات الهيموغلوبين الوراثية الأخرى:

أكثر هذه الأمراض شيوعاً التشارك بين الهيموغلوبين المنجلي وخلة التلاسيمية بيتا (التلاسيمية بيتا المنجلية HbS/β-thal.، وتشارك الهيموغلوبين المنجلي مع الهيموغلوبين E أو C. تتميز التلاسيمية بيتا المنجلية باختلاف الأعراض والعلامات السريرية تبعاً لكمية الهيموغلوبين A (٠-٣٠٪)، أما بغياب الهيموغلوبين الكهلي (HbS/β°-thal.) فإن الأعراض والعلامات تشبه تماماً مثيلتها في فقر الدم المنجلي ولكن مع ضخامة طحالية ونقصٍ في الـ MCV وMCH.

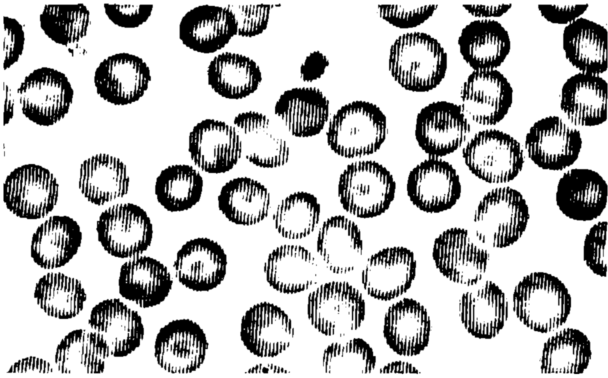
يتميز داء الهيموغلوبين S/C بوجود فقر دم معتدل والعديد من الخلايا الهدفية على اللطاخة الدموية. **اختبار** التمنجل إيجابي والرحلان يبين (HbS 50%، HbC 50%). **سريرياً** الأعراض أقل شدة من فقر الدم المنجلي ولكن نسبة حدوث الخثار والصمة الرئوية أعلى ولاسيما في أثناء الحمل.

يتميز داء الهيموغلوبين S/E بوجود فقر دم معتدل ونقصٍ معتدلٍ بالـ MCV وMCH، وهو شكل لاعرضي تقريباً من الناحية السريرية.

● **داء الهيموغلوبين C:** كثير المصادفة في غربي إفريقيا، يشاهد بنسبة ٢٪ من الأفارقة الأمريكان وهو نادر جداً في سورية. ينجم عن طفرة في السلسلة بيتا تؤدي إلى حلول حمض أميني يدعى ليزين lysine في الموقع السادس من هذه السلسلة مكان حمض أميني آخر يدعى حمض الغلوتاميك. يؤدي الهيموغلوبين C إلى تشكل بلورات معينيّة rhomboidal crystals تترافق وزيادة الحلولية osmolarity مما يؤدي إلى اضطراب الكريات الحمر وتشوهها وازدياد تخربها



الشكل (١١) لطاخة محيطية لداء الهيموغلوبين C تبين العديد من الخلايا الهدفية والخلايا المعينية والمكورة



الشكل (١٢) لطاخة محيطية لداء الهيموغلوبين E تبين العديد من الخلايا الهدفية مع غياب صريح لنقص الحجم والصباغ

بالطحال. يترافق المرض وفقر دم معتدل الشدة وضخامة الطحال ويؤدي التجفاف إلى زيادة الانحلال.

يبين فحص اللطاخة الدموية وجود العديد من الخلايا الهدفية وبعض الخلايا المكورة والخلايا المعينية الشكل (الشكل ١١). تتميز خلة الهيموغلوبين C بأنها لاعرضية تماماً، وتأتي أهميتها من الناحية الوراثية فقط. يعتمد التشخيص على رحلان الهيموغلوبين الكهربائي.

● **داء الهيموغلوبين E:** أكثر أنواع الهيموغلوبين مصادفة في جنوب شرقي آسيا، ينجم عن طفرة نقطية في السلسلة بيتا تؤدي إلى حلول حمض أميني يدعى ليزين lysine في الموقع ٢٦ من هذه السلسلة مكان حمض أميني آخر يدعى الغلوتاميك، يشاهد هذا الهيموغلوبين بنسبة لا يستهان بها في سورية (٢ بالألف من سكان اللاذقية)، يتميز المرض بفقر دم خفيف ناقص الحجم والصباغ، أما خلة الهيموغلوبين E فهي لاعرضية تماماً (الشكل ١٢).

فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن خلل في إنزيمات الكريات الحمر

رندا عوامة

الوظيفة الرئيسية للكريات الحمر هي حمل الهيموغلوبين بتركيز مرتفع وبشكله الفعال في الدوران، لتتم عملية التبادل الغازي في الرئة والأوعية الشعرية في الأنسجة المختلفة، ففي الرئة يؤخذ الأكسجين ويطرح غاز ثاني أكسيد الكربون، ثم يتحرر الأكسجين في الأنسجة ضمن الظروف الفيزيولوجية لكل من الـ PH والضغط الغازي. وتحوي الكرية الحمراء جهازاً إنزيمياً محدوداً ولكنه ذو أهمية كبيرة في المحافظة على وظيفتها وعلى بقائها حية.

تحتاج الكرية الحمراء إلى الطاقة على شكل ATP لحمايتها من الأكسدة (لأنها تحوي O2 في داخلها)؛ وللمحافظة على ثبات غشائها وعلى شكلها المقعر الوجهين لكي تستطيع العبور عبر الأوعية الدموية الدقيقة؛ وكذلك للمحافظة على عمل مضخة الصوديوم - بوتاسيوم؛ ولإبقاء الهيموغلوبين بشكله المرجع (شكله الوظيفي).

إنزيمات الكرية الحمراء:

يتألف الجهاز الإنزيمي الضروري لتوليد الطاقة والقدرة المرجعة من:

١- السبيل الحال للسكر (سبيل امبدن- مايرهوف) glycolytic pathway (Embden-Meyerhof pathway):يتم في هذا السبيل استقلاب السكر وتحويله إلى بيروفات ولاكتات مع توليد طاقة على شكل ATP.

٢- سبيل فوسفات البنتوز (تحويلة أحادي فوسفات الهكزوز) pentose phosphate pathway (hexose monophosphate shunt): يوفر هذا الطريق قدرة مرجعة للكريات الحمر على شكل فوسفات ثنائي نكليوتيد الأدنين والنيكوتين أميد المختزل nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) (الشكل ١).

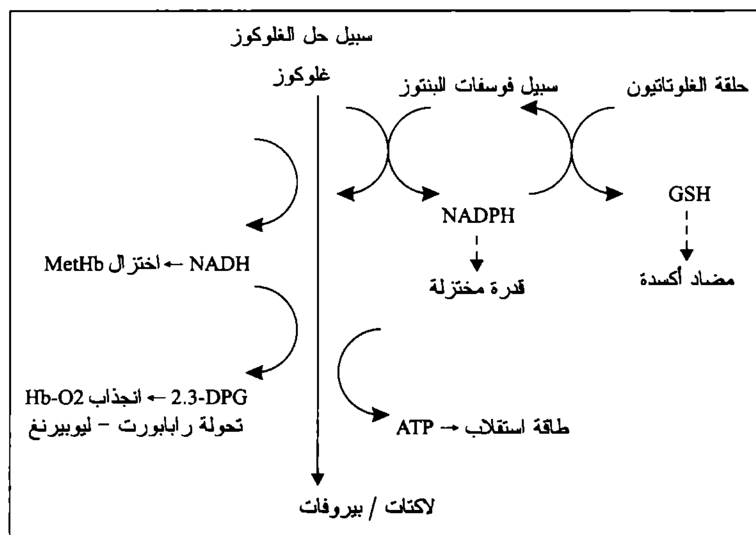
يتم استقلاب ٩٠٪ من السكر عبر السبيل الأول و١٠٪منه عبر السبيل الثاني. تأتي أهمية السبيل الثاني من أنه يحافظ على الغلوتاتيون glutathione (GSH) بشكله المرجع، وهو ضروري لحماية الكريات الحمر من العوامل المؤكسدة والأخماج وللمحافظة على مجموعة السلفهدريل بحالتها المرجعة وكذلك على وظيفة المرور عبر غشاء الكرية الحمراء. تعمل حلقة الغلوتاتيون على تزويد الكرية الحمراء بكميات ثابتة من الغلوتاتيون.

يحدث انحلال دم داخل الأوعية حين تتعرض الكرية الحمراء للعوامل المؤكسدة بكميات أعلى من قدرتها المرجعة وتتأكسد جزيئات الخضاب وتتحول إلى متهيموغلوبين (MetHb) وبالتالي تتكوثر سلاسل الغلوبين على الوجه الداخلي لغشاء الكرية الحمراء وتظهر على شكل أجسام هاينز ثم يتم تحطيمها في الطحال.

تسبب إصابة السبيل الأول قصر عمر الكرية الحمراء وبالتالي فقر دم مزمن، أما إصابة السبيل الثاني فتسبب نوب انحلال تتحرض بالعوامل المؤكسدة.

أولاً- اضطرابات السبيل الحال للسكر:

جميع الاضطرابات التي تصيب هذا السبيل وراثية وهي



الشكل (١) السبل الرئيسية لتوليد الطاقة في الكرية الحمراء الناضجة

نادرة الحدوث يرافقها فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA). ومن أكثر هذه الاضطرابات شيوعاً عوز إنزيم البيروفات كيناز (PK) pyruvate kinase.

البيروفات كيناز (PK) هي الوسيط الذي يحفز المراحل النهائية لسبيل تحلل السكر وذلك بتحويل الفوسفونيل بيروفات (PEP) إلى بيروفات، ويتم في الوقت نفسه تحويل ثنائي فوسفات الأدينوزين adenosine diphosphate (ADP) إلى ATP. تحتوي الأنسجة المختلفة أربعة أنواع من الـ PK وهي تنشأ من جينين منفصلين، يتوضع الجين الأول على الصبغي ١٥ والجين الثاني على الصبغي ١ وهو مسؤول عن توليد البيروفات كيناز في الكبد وفي الكريات الحمر (الشكل ٢).

عوزالبيروفات كيناز:

يعد عوز PK من أكثر الاضطرابات الإنزيمية التي تصيب سبيل تحلل السكر شيوعاً، ويقدر أنه أكثر شيوعاً بما لا يقل عن ٣٠٠ مرة من أي اضطراب إنزيمي آخر، تقدر نسبة إصابة العرق الأبيض بهذا العوز بـ ٥٠ مليون نسمة. تكون الوراثة فيه جسدية متنحية. والسبب الرئيسي لانحلال الدم في هذه الحالة عدم قدرة الكرية الحمراء على توليد الـ ATP.

التظاهرات السريرية: فقر دم انحلالي مختلف الشدة باختلاف العائلات، لكن شدة الانحلال متساوية في أفراد العائلة الواحدة. قد يكون فقر الدم الانحلالي المزمن شديداً يحتاج إلى نقل الدم المتكرر أو يكون متوسط الشدة يتفاقم بالأخماج والحمل، وقد يكون انحلال دم معاوض مع فقر دم خفيف الشدة. يتحمل المرضى عادة أعراض فقر الدم ويعود ذلك جزئياً إلى أن الشبكيات هي طرق معاوضة لتأمين الـ ATP عن طريق الأكسجة التنفسية للمتقدرات المتبقية. قد يتأخر وضع التشخيص حتى مرحلة الشباب، ولاسيما عند النساء اللواتي يتفاقم فقر الدم فيهن حين حصول الحمل.

يظهر اليرقان غالباً لدى المواليد الجدد على شكل يرقان ولادي مع ارتفاع الشبكيات ارتفاعاً شديداً في الغالب.

من الشائع حدوث الحصيات المرارية وقد تسبب التهاب المرارة أو قولنجات مرارية، وقد تزداد شدة اليرقان بسبب تناول الأدوية التي تؤثر في إطراح الصفراء. قد تزداد كمية الحديد في الجسم كما في جميع حالات فقر الدم الانحلالي، ويكون الطحال مجسوساً في الحالات المترافقة وانحلال دم متكرر.

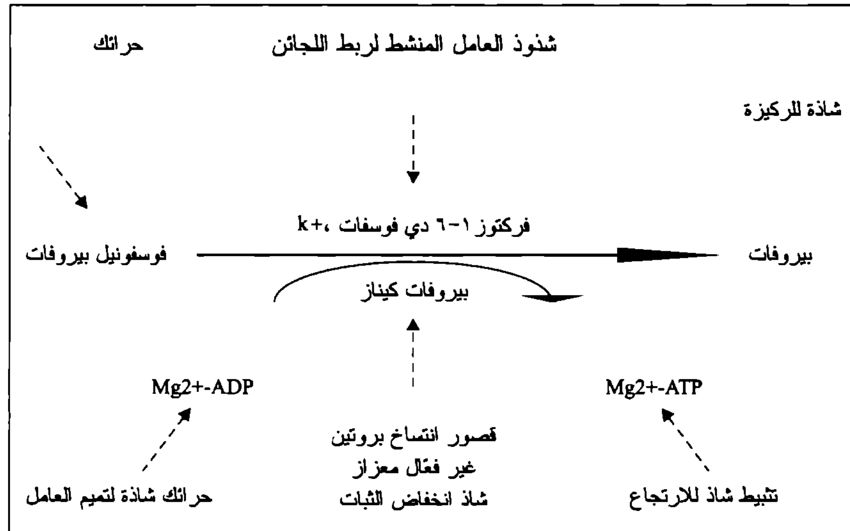
التشخيص المخبري: يرى فقر دم، وارتفاع الشبكيات ومتوسط تركيز الهيموغلوبين في الكرية الحمراء MCHC (بسبب تجفاف الكرية الحمراء الناجم عن نقص ATP).

تبدي لطاخة الدم المحيطي فقر دم سوي الكريات سوي الصباغ، وقد تظهر كريات حمر كبيرة الحجم، أو كريات مهمازية ومشوكة (بسبب التجفاف).

يمكن اعتماد اختبار الانحلال الذاتي (حضن الكريات الحمر مع السكر ومن دونه مدة ٤٨ ساعة بدرجة حرارة ٣٧) لإجراء اختبار تحري الحالات، لا يتم في حالة عوز البيروفات كيناز تصحيح الانحلال بإضافة السكر، لكنه اختبار غير نوعي. يعتمد التشخيص على معايرة الإنزيم (فعالية الإنزيم في هذه الحالات لا تتجاوز ٥-٢٠٪) قد يكون ارتفاع ٢-٣ ديفوسفوغليسيرات معياراً جيداً للتشخيص.

العلاج:

يختلف العلاج بحسب الأعراض. في زيادة تخرب الكريات



الشكل (٢) العوامل المؤثرة في البيروفات كيناز واللجائن (اللجين هو جزيء يلتحم بجزيء آخر) التي تؤثر في فعاليتها وأماكن الطفرات في حالة العوز.

الحمر يُعطى حمض الفوليك ٥ ملغ/يومياً، وينقل الدم حين الحاجة. يستأصل الطحال في حالات فقر الدم الانحلالي الشديد مما يؤدي إلى ارتفاع أرقام الخضاب لكنه لا يمنع تشكل الحصيات المرارية.

وفقر الدم في أثناء الحمل مع تفاقمه لا يؤثر في الحامل أو في الجنين. تعطى خالبات الحديد إذا تكرر نقل الدم عدة مرات.

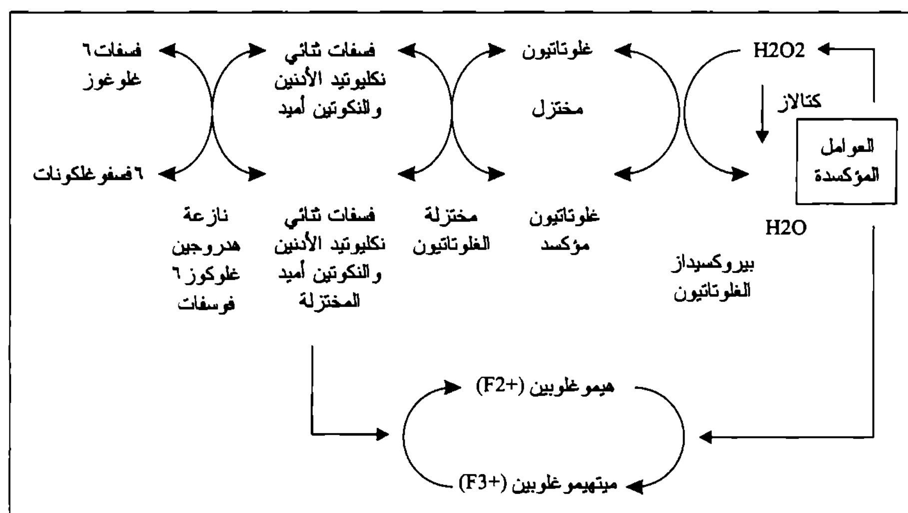
الاضطرابات الأخرى التي تصيب السبيل الحال للسكر تم توضيحها في (الجدول رقم١)

ثانياً- اضطرابات سبيل فوسفات البنتوز:

يشكل هذا السبيل المصدر الأساسي لتوليد الريبوزومات ومن ثم الـ RNA في معظم خلايا الجسم، أما في الكريات الحمر فإن وظيفته الوحيدة توليد الطاقة على شكل NADPH. الخطوة الأولى لهذا السبيل هي التحفيز بوساطة

الإنزيم	التظاهرات الدموية	التظاهرات الجهازية	نسبة الحدوث
هكزوكيناز hexokinase (HKI)	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA) زيادة الولع بالـ O2	تظاهرات عصبية تالية لنقص التروية والأكسجة	نادرة جداً. يرتبط بالصبغي الجسدي أحياناً
غلوكوز فوسفات أيزوميراز (GPI) glucose phosphate isomerase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)	تظاهرات عصبية تالية لنقص التروية والأكسجة	أكثرها شيوعاً بعد عوز البيروفات كيناز
فوسفوفروكتوكيناز (PFK) phosphofructokinase	كثرة الكريات الحمر انحلال دم خفيف الشدة	اعتلال عضلات	داء Tarui
ديفسفوفركتوزألدولاز (ALDOA) fructosediphosphate aldolase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA) انحلال دم متقطع	تشوهات خلقية اعتلال عضل	نادرة جداً (٣ عائلات)
تريوزفوسفات أيزوميراز (TPI) triosephosphate isomerase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)، انتانات	إصابة عصبية عضلية إصابة قلبية	قصور عصبي عضلي موت مفاجئ استئصال الطحال لايفيد
فوسفوغليسيرات كيناز (PGK) phosphoglycerate kinase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)	إصابة جملة عصبية مركزية، اعتلال عضل، انحلال ربيدات (ليف العضلة المخططة)	نادرة (٢٨ عائلة) إصابة عدة أجهزة
ديفسفوغليسراتميوتاز (DPG mutase) diphosphoglycerate mutase	كثرة الكريات الحمر	---	نادرة جداً انخفاض٢-٣ دي فوسفو غليسيرات (2,3-DPG)
بيروفات كيناز pyruvate (PK) kinase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)	---	سيطرة أعراض فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)

الجدول (١) الاضطرابات الأخرى التي تصيب السبيل الحال للسكر.



الشكل (٣) عمل نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات (G6PD).

إنزيم نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) مستخدمة فوسفات ٦ غلوكوز (G6P) بصفة ركيزة وهي تعد ركيزة أيضاً في السبيل الأول. أهم الاضطرابات الوراثية التي تصيب هذا السبيل ناجمة عن اضطرابات الهيموغلوبين وعوز إنزيم G6PD، قد تحدث الاضطرابات المكتسبة خاصة بعد تناول الأدوية وأهمها مانعات الحمل الفموية المركبة من الإستروجين والبروجيسترون.

الـ **G6PD** هو الإنزيم الذي يدير الفعاليات الاستقلابية لجميع الخلايا الهوائية وله شأن مهم جداً في الكريات الحمر خاصة؛ لأنها المصدر الوحيد لإنتاج الـ NADPH الضرورية لحماية الكريات الحمر من العوامل المؤكسدة على نحو مباشر أو بشكل غير مباشر عبر إنتاج الغلوتاتيون (الشكل ٣).

عوز نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات:

يعد عوز G6PD من أكثر الاضطرابات الإنزيمية الوراثية التي تسبب نوباً من فاقات الدم الانحلالية الناجمة عن زيادة قابلية الكريات الحمر للتخرب بعد التعرض للعوامل المؤكسدة. ينخفض مستوى G6PD في معظم خلايا الجسم في هذه الحالة لكن من دون أن يسبب أعراضاً سريرية. يقدر عدد المصابين بنحو ٤٠٠ مليون شخص. وتم تحديد نحو ١٤٠ نمطاً من الـ G6PD، تصنف هذه الأنماط ضمن أربع مجموعات موضحة في (الجدول رقم ٢).

الوبائيات: تكثر الإصابة في إفريقيا والشرق الأوسط وحوض البحر الأبيض المتوسط وجنوب شرقي آسيا والسكان الأصليين لشبه القارة الهندية، تصل نسبة الإصابة في هذه المناطق إلى ٢٠٪. النمط -A شائع في إفريقيا وأوربا، أما

النمط	فعالية الإنزيم (٪)	مثال	المظاهر السريرية
I	شديدة (عادة < ٢٠)	سانتياغو (كوبا)	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)- سورات حادة
II	< ١٠	حوض البحر المتوسط كانتون	فوال- انحلال دم تالٍ لتناول الأدوية - يرقان ولادي
III	متوسطة (< ١٠، < ٦٠)	A-	انحلال دم تالٍ لتناول الأدوية -يرقان ولادي
IV	١٠٠	B-A (النمط البري)	- -
الجدول (٢)			

النمط المتوسطي فشائع في جنوبي إيطاليا وسردينيا وحول البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط، والنمط كانتون شائع في جنوب الصين. يترافق هذا التوزع والتوزع الجغرافي للبرداء (الملاريا) وقد أجريت مجموعة من الدراسات التي تؤكد أن الإصابة بعوز الـ G6PD تحمي من الملاريا المنجلية ولا سيما عند الأطفال.

التظاهرات السريرية: لا توجد أعراض سريرية خارج نوب الانحلال. يتظاهر عوز الـ G6PD بأربع متلازمات سريرية وهي: يرقان ولادي، وفوال، وفقر دم انحلالي غير مكور الكريات وراثي، وانحلال دم تالٍ لتناول الأدوية.

وإن التعرض للعوامل المؤكسدة (أخماج، وبعض الأطعمة أو الأدوية المؤكسدة) هو الذي يحرض أو يفاقم انحلال الدم في هذه المتلازمات لكن مع اختلاف التظاهرات السريرية. قد تتضاءل شدة الأعراض مع تقدم العمر.

١- **اليرقان الولادي** neonatal jaundice: يعد اليرقان الولادي من التظاهرات السريرية الشديدة لعوز الـ G6PD، وهو المسبب الرئيسي لتشكل الحصيات ولليرقان عند الولدان في المناطق التي تزداد فيها حالات عوز هذا الإنزيم. ومع أن الانحلال يبدأ مع وجود الجنين داخل الرحم بيد أنه لا يتظاهر سريرياً إلا في اليوم الثاني أو الثالث بعد الولادة. يحدث اليرقان لدى٥٠٪ من الولدان المصابين، قد تدعو الحاجة إلى المعالجة الضوئية أو تبديل الدم لمنع المضاعفات العصبية. يكون فقر الدم في معظم الحالات خفيفاً أو متوسط الشدة، وقد تحدث نوب انحلال حادة حين التعرض للعوامل المؤكسدة أو حين تناول الأم الفول.

٢- **الفوال** favism: يسمى عوز هذا الإنزيم الفوال حين يحدث انحلال دم داخل الأوعية بعد التعرض لمادة الفول سواء كانت حبوب الفول خضرة أم مجففة أم مجمدة أم غبار طلع زهرة الفول. تتعلق شدة الانحلال بالكمية التي تم التعرض لها، مما يفسر اختلاف شدة الإصابة ليس بين الأطفال والبالغين وحسب ولكن في الشخص نفسه من وقت إلى آخر ومن نوبة إلى أخرى. قد تحطم بعض أنواع الفطور المواد داخل الحبوب لذلك تختلف الكمية المتناولة من هذه الحبوب التي قد تسبب نوب الانحلال من حصاد إلى آخر. قد تحدث نوب انحلال شديدة في الأطفال مهددة للحياة أحياناً ولكن من غير الشائع حدوث قصور كلوي بالرغم من وجود بعض التظاهرات السريرية مثل الحمى وآلام الخاصرتين، ولكن نسبة حدوث القصور الكلوي أعلى في البالغين. يحدث الفوال غالباً لدى مرضى المجموعة II ولكن قد يحدث لدى المجموعات الأخرى بما فيها -A الإفريقي. ومع أن حبوب الفول قد أعطت هذا المرض اسمه لكنه قد يحدث بعد التعرض لمواد أخرى مثل الحناء أو بعض المواد التي تستعمل في صنع الحلويات.

تبدأ نوبة الفوال بوهن عام وقشعريرة وألم بطني أو في الخاصرتين، وبعد مدة تراوح بين عدة ساعات إلى ٢-٣ أيام يظهر لون يرقاني مع بول غامق ناجم عن بيلة الهيموغلوبين.

فقر الدم (سوي الكريات سوي الصباغ) متوسط إلى شديد ويلاحظ انخفاض الهابتوغلوبين أو انعدامه في المصل. تبدي لطاخة الدم المحيطي:

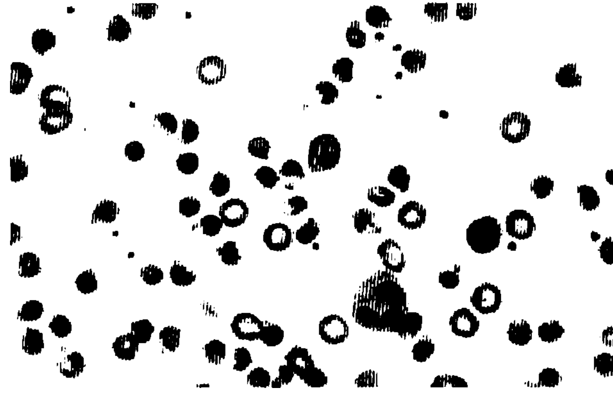
أ- اختلافات حجمية واضحة بسبب ارتفاع الشبكيات.

ب- كريات حمر ذات خضاب منخفض وغشاء باهت.

ج- كريات بيضوية.

د- خلايا معضوضة bite cell: (ضياع قسم من غشاء الكرية الحمراء).

هـ- خلايا نفطية blister cell: (كريات حمر مع فقاعة على غشائها) (الشكل ٤).



الشكل (٤) لطاخة محيطية تبدي اختلافات حجمية وخلايا معضوضة ونفطية وبيضوية لدى مريض مصاب بعوز نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات.

و- تظهر أجسام هاينز في الكرية الحمراء عند إجراء التلوين بزرقة الكريزيل، وهي ناجمة عن ترسب الخضاب المؤكسد على الوجه الداخلي لغشاء الكرية الحمراء، وهي تسبب تخرب غشاء الكرية الحمراء ثم تخربها في الطحال (الشكل ٥).

ترتفع الشبكيات ونازعة الهدروجين اللبنية (LDH) والبيليروبين اللامباشر. فحص الدم طبيعي في الفترات بين النوب ولا يوجد ما يدل على الانحلال، ما عدا الحالات الشديدة التي قد تسبب فقر دم انحلالي مزمن. يبدي فحص البول بيلة خضابية من دون وجود كريات حمر.



الشكل (٥) لطاخة محيطية ملونة بزرقة الكريزيل تظهر فيها أجسام هاينز.

٣- فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA) congenital non- spherocytic haemolytic anaemia يوجد لدى معظم المرضى المصابين بهذا النوع من فقر الدم عوز G6PD تحت سريري، ويكون الانحلال عادة خارج الأوعية؛ لكن قد يحدث انحلال داخل الأوعية حين التعرض للمواد المؤكسدة.

٤- انحلال دم تالٍ لتناول الأدوية drug induce: haemolytic anemia جُرِّب استعمال البريماكين primaquine ومشتقه الباماكين pamaquine لعلاج الملاريا عوضاً عن الكينين quinine بعد الحرب العالمية الثانية فنجم عن ذلك حدوث نوب انحلال حادة داخل الأوعية لدى الذكور خاصة من العرق الأسود. درس هذه الحالات Carson وآخرون من جامعة شيكاغو وتبين فيما بعد أن سببها عوز الـ G6PD في هذه الحالات. تحدد نوبة الانحلال نفسها تلقائياً لأنه يتم تخرب الكريات الحمر الهرمة (التي تحوي كميات قليلة من الإنزيم) في الطحال وتستبدل بها كريات حمر شابة وشبكيات تحوي كمية من الإنزيم ذات فعالية كافية لمقاومة العوامل المؤكسدة فتنخفض شدة الانحلال مع ارتفاع الشبكيات. لا يسبب تناول حبوب الفول على الأغلب انحلال الدم في هذه الحالات. أما مجموعة الأدوية التي تسبب الانحلال فيضمها (الجدول رقم٣).

ومع ضرورة معرفة الدواء المسبب للانحلال فإنه لا بد من الموازنة بين انحلال الدم والمرض الأصلي الذي يجعل الشخص بحاجة إلى هذا الدواء كالملاريا التي قد تكون قاتلة من دون علاج؛ في حين يعد انحلال الدم في هذه الحالة مشكلة أقل أهمية.

التشخيص المخبري:

إن وجود علامات انحلال داخل الأوعية يزيد من الشك بوجود عوز G6PD. تراوح نسبة الإنزيم في المصابين بين ١٥-٣٠٪ في الذكور والإناث متخالفات الألائل. وهناك مجموعة من الفحوص المخبرية لإثبات التشخيص أكثرها شيوعاً اختبار تلوين الشبكيات بزرقة الكريزيل واختبار اختزال الميتهيموغلوبين واختبار البقعة بالأشعة فوق البنفسجية؛ لكن هذه الاختبارات غير نوعية وغالباً ما تجرى كاختبار مسح في المجموعات السكانية، ويؤكد التشخيص بعيار الإنزيم. وهناك عدة طرائق للعيار منها العيار بجهاز قياس الطيف الضوئي، **ولهذا العيار الكمي اهمية خاصة في الحالتين التاليتين:**

١- في فترة الانحلال تتخرب الكريات الحمر الهرمة التي تحوي كميات قليلة من الإنزيم على نحو انتقائي في الطحال، وتكون الكريات الحمر الموجودة في الدوران شابة، وهي تحوي كمية من الإنزيم أعلى مما تحويه الكريات الهرمة، ويزداد هذا الوضع حين ترتفع الشبكيات في الدوران في الأيام التالية، ولذلك تبدي اختبارات المسح خلال هذه الفترة قيماً طبيعية كاذبة وكذلك العيار الكمي للإنزيم، لذلك يجب إجراء هذه الاختبارات بعد عدة أسابيع؛ أو فصل الكريات الحمر الهرمة من الدوران بآلية النبذ ثم معايرة الإنزيم فيها.

٢- من الصعب إثبات التشخيص لدى الإناث متخالفات الألائل alleles وقد يُضطر إلى إجراء الاختبارات لكل أفراد العائلة، والاختبار الأمثل عند الإناث متغايرات الألائل هو تحليل الـ DNA في المناطق التي تكون فيها نسبة الإصابة مرتفعة.

المعالجة:

يجب تجنب العوامل المؤكسدة وعدم تناول الفول وتجنب الأدوية المعروفة بإحداثها الانحلال؛ لمنع حدوث نوب الانحلال في الأشخاص الإيجابيين في اختبارات المسح. أما حين حدوث نوبة انحلال فتعالج الأعراض والعلامات الظاهرة عند المريض ولا توجد معالجة نوعية في معظم الحالات. قد يُحتاج إلى نقل الدم في بعض حالات الانحلال الحادة الشديدة؛ لكن في معظم الحالات يتراجع فقر الدم تلقائياً. يجب إعطاء السوائل بكميات كافية لمنع الأذية الكلوية، وقد يُضطر إلى إجراء تحال دموي في بعض حالات

● مضادات الملاريا antimalaria	● المسكنات
بـريمـاكـين primaquine (يمـكـن أن يـعـطـى بـجـرعـات مخففة١٥مغ/يوم أو٤٥مغ أسبوعيا)	استيل ساليسليك أسيد acetylsalicylic acid (aspirin) (يمكن أستعمال جرعة خفيفة)
باماكين pamaquine	أسيتوفينيدين acetophenedin (فيناسيتين phenacetin)
● السلفون أميدوالسلفون sulphonamidesandsulphones	البديل الآمن بارا سيتامول
سلفانيلاميد sulfanilamide	● طاردات الديدان antihelminthics
سلفابيريدين sulfapyridine	ب - نافتول B-naphthol
سلفاديميدين sulfadimidine	ستيبوفن
سلفاسيتاميد sulfacetamide(Albucid)	نيريدازول niridazole
ساليسيلازوسلفابيريدين salicylazosulfapyridin (Salazopyrin)	● miscellaneous
دابسون dapsone	مركبات فيتامين ك vitamin k
سلفوكسون sulfoxone	نافتالين naphthalene
كلوكوسلفون الصوديوم glucosulfone sodium	بروبنسيد probencid
سيبترين septrin	ديمير كابرول dimercaprol
● الأدوية المضادة للجراثيم	زرقة الميتيلين methylene blue
نتروفيوران nitrofurans	زرقة التوليدين toluidine blue
نتروفرانتوئين nitrofurantoin	
فورازوليدون furazolidone	
نتروفورازون nitrofurazone	

الجدول (٣) الأدوية التي يجب تجنبها في حالة عوز نازعة هدروجين غلوكوز ٦ فوسفات

القصور الكلوي وهو غالباً يزول تماماً إن لم تكن هناك أذيات كلوية سابقة.

قد يحتاج اليرقان الولادي إلى تدبير إسعافي لمنع حدوث المضاعفات العصبية، وهو يماثل تدبير اليرقان الناجم عن الأسباب الأخرى.

يفيد في فقر الدم الانحلالي غير مكور الكريات الوراثي حينما لا يكون شديداً إعطاء حمض الفوليك بانتظام، وقد يُحتاج إلى إعطاء مركبات الحديد، وقد يفيد استئصال الطحال في الحالات الشديدة.

فقر الدم الانحلالي المكتسب

رجاء منا

لفقر الدم الانحلالي المكتسب عدة أسباب، هي:

١- فقر الدم الانحلالي المناعي: مناعي ذاتي أو دوائي المنشأ.

٢- فقر الدم بالاحتجاز: فرط الطحالية.

٣- فقر الدم الانحلالي الرضي: خلل في الأوعية الكبيرة/ الدسامات.

أولاً- فقر الدم الانحلالي المناعي:

١- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي autoimmune hemolytic anemia:

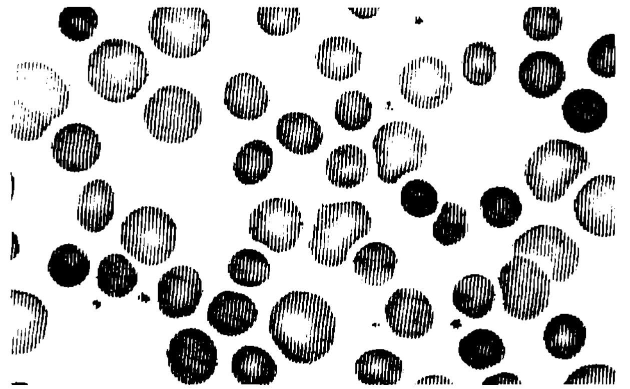
يتميز بقصر عمر الكرية الحمراء ووجود أضداد ذاتية تستهدف كريات الدم الحمر. وإن إيجابية اختبار أضداد الغلوبولين المباشر direct anti globulin (DAT) أساسي للتشخيص، ويعرف بـ(كومبس المباشر).

تكون الأضداد في ٨٠٪ من الانحلالات من الأضداد الدافئة عادة من نوع IgG، وهي تتفعل بدرجة ٣٧°م، وما تبقى هي انحلالات بالأضداد الباردة إذ تتفعل الأضداد بدرجة ٤م.

ويوجد **نوعان** للأضداد الذاتية الباردة هي الراصات الباردة والأضداد الحالة الباردة، وتكون الراصات الباردة من نوع IgM.

يكشف اختبار IgG كلاً من DAT والمتممة C3 بالأضداد الدافئة. في حين تكشف المتممة C3 فقط الأضداد الباردة بسبب فصل الضد عند غسل الكريات. لا تنفي سلبية اختبار كومبس الانحلال؛ إذ يمكن أن تكون الأضداد قليلة. وبالعكس فإن ايجابية كومبس لا تعني دوماً انحلالاً سريرياً صريحاً.

إن أسباب ٥٠٪ من الانحلالات الأولية مجهولة، والباقي منها ثانوية لمرض مناعي ذاتي، أو خباثات، أو أخماج، أو تناول



الشكل (١) وجود كريات مكورة في لطاخة محيطية في انحلال الدم بآلية مناعية

بعض الأدوية.

سريرياً: الانحلال إما حاد وإما مزمن، وتنحل الأضداد المرتبطة بالكريات الحمر في الجهاز الشبكي البطاني للطحال.

يتظاهر الانحلال بالأضداد الدافئة في كل الأعمار، ويحدث الوهن، والزلة التنفسية، واليرقان، وقد يتضخم الطحال، ويصاب المريض بالحمى. وتترافق بعض الانحلالات الذاتية ونقص الصفيحات بالآلية المناعية ذاتها.

التشخيص مخبرياً: وجود كريات مكورة في لطاخة الدم كما في (الشكل ١)، مع ايجابية تفاعل كومبس.

المعالجة: لا تنقل كريات الدم الحمر إلا في الحالات الشديدة؛ لأنه غير مجدٍ بسبب الأضداد الموجهة ضد الكريات الحمر وصعوبة إيجاد كريات حمر ملائمة، لذلك يفضل نقل دم منمط سلبي المستضدات إذا تمت معرفة نوع الأضداد الذاتية مع إعطاء الكورتيزون ومراقبة وثيقة.

يعطى بردنيزون أو متيل بردنيزولون بمقدار ١-٢ ملغ/كغ يومياً لإنقاص معدل الانحلال، ثم ينقص تدريجياً مع إبقاء جرعة صيانة لأشهر عدة، يفيد استئصال الطحال عند الحاجة الزائدة والطويلة الأمد إلى مقادير كبيرة من الكورتيزون. كما يفيد الغلوبولين الوريدي للسيطرة على الانحلال لأمد قصير.

تعطى مثبطات المناعة، دانازول danazol (anabolisant) في الحالات المعندة لتحسين الوضع.

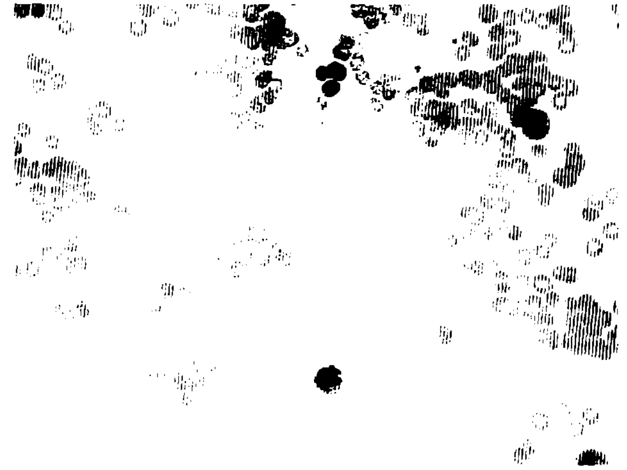
ومن الضروري إضافة حمض الفوليك ٥ملغ يومياً كما في أي انحلال لإعاضة استهلاكه السريع.

يفيد rituximab (anti-CD20) إسعافياً في الحالات المعندة من الأمراض المناعية، ومنها الانحلال المناعي.

الانحلال الذاتي بالنمط البارد مجهول السبب أو يكون بسبب الميكوبلازما أو داء وحيدات النوى أو اللمفوما أو داء الراصات الباردة. ويكون الانحلال هنا من نوع داخل الأوعية، والأضداد هي نوع IgM يقنصها الكبد.

سريرياً: نوب انحلال مع زرقة نهايات حين التعرض للبرد، وقد يتضخم الطحال، ويحدث اليرقان.

مخبرياً: تشاهد العلامات المخبرية الموجودة في الانحلال بالأضداد الدافئة نفسها، ولكن تراص الكريات الحمر يحدث بالبرد، وتظهر اللطاخة تراص الكريات الحمر كما في



الشكل (٢) تراص الكريات الحمر في أدواء الراصات

(الشكل٢). كومبس المباشر إيجابي، والأضداد من نوع IgM.

المعالجة: تجنب البرد وتدفئة المريض ومعالجة السبب. الكورتيزون واستئصال الطحال غير مجديين؛ لأن الانحلال يكون داخل الأوعية، وهنا يمكن التخلص من الأضداد بفصل البلازما.

وقد تفيد المعالجة بمثبطات المناعة مثل cyclophosphamide أو chlorambucil. مع نقل كريات حمر مغسولة وتدفئة الدم في أثناء النقل بوساطة جهاز خاص بنقل الدم.

البيلة البردية الاشتدادية سببها أضداد ثنائية الطور تتفعل بالبرد والدفء، تحصل في الزهري وبعد خمج فيروسي في الأطفال، تتراجع تلقائياً؛ ونادراً ما تسبب انحلالاً شديداً داخل الأوعية.

٢- فقر الدم الانحلالي المناعي الدوائي المنشأ:

يسبب البنسلين والسيفالوسبورين الانحلال بآلية الالتصاق hapten/drug. إذ تتشكل مستضدات على سطح الكرية تحرض أضداداً من نوع IgG؛ مما يؤدي إلى إيجابية تفاعل كومبس المباشر، ونادراً إلى حالة تفعيل أضداد anti-IgG وأضداد المتممة وإيجابية كومبس المباشر.

ويعدّ ألفا متيل دوبا مثالاً للأدوية المسببة لأضداد ذاتية ومع تفاعل كومبس مباشر إيجابي نمط IgG من دون تفعيل متممة، ويحدث انحلال سريري أو فقر دم يتراجع تلقائياً بإيقاف الدواء المسبب فقط.

الانحلال بآلية ثلاثية المركّب تشبه الأضداد الباردة IgMمع فعالية ضد المتممة كما يحدث مثلاً في الكينين، ومضادات الهيستامين؛ لكن الراصات الباردة تكون هنا سلبية؛ واختبار Donath-Landsteiner سلبياً.

العلاج: إيقاف الدواء المتهم، ونادراً ما يحتاج المريض إلى نقل دم أو العلاج بالكورتيزون.

ولكن إيجابية كومبس المباشر من دون انحلال عند مرضى يتناولون ألفا متيل دوبا لا تستدعي إيقاف المعالجة.

ثانياً- فقر الدم بالاحتجاز: فرط الطحالية:

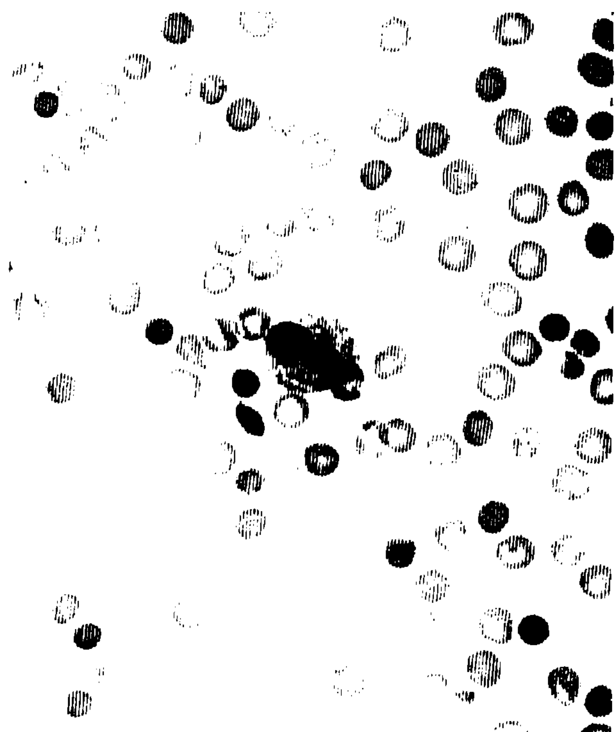
الطحال مقبرة للكريات الحمر الهرمة، وهو يخلص الدوران من الخلايا الغريبة وثلث كتلة الصفيحات، والجراثيم والخلايا السرطانية. وللطحال شأن في المناعة وإنتاج الأضداد بوجود اللمفاويات B وT في داخل اللب الأبيض.

وتعدّ كل زيادة في وظائف الطحال فرط نشاط.

تحدث فرط الطحالية بسبب ارتشاح الخلايا كأدواء النقي التكاثرية أو بسبب انسدادات وعائية دورانية كفرط الضغط الوريدي البابي أو نتيجة ضخامة مزمنة في الانحلالات الدموية كداء تكور الكريات الحمر الوراثي كما في (الشكل٣).

تتحطم الكريات الحمر، وتحتجز ضمن اللب الأحمر للطحال المتضخم؛ مما يؤدي إلى نقص الحجم الدموي الجائل، ويحدث فقر الدم ونقص الكريات البيض والصفيحات، والعلاج هو استئصال الطحال.

يستطب استئصال الطحال حين تزيد الحاجة إلى نقل الكريات الحمر، ويتفاقم فقر الدم، وحين تكرر الأخماج بسبب



الشكل (٣) داء تكور الكريات الوراثي

نقص البيض، والنزوف بنقص الصفيحات.

ومن الاستطبابات الأساسية لاستئصال الطحال ضخامة الطحال العرطلة والألم الناجم عن ضغط مجاورات الطحال في البطن واحتشاء الطحال.

ثالثاً- فقر الدم الانحلالي نتيجة رض فيزيائي خلل الدسامات:

١- فقر الدم الانحلالي الرضي:

تتعرض الكريات الحمر حين المرور ضمن وعاء ضيق أو بطانة وعائية ذات سطح غير طبيعي للتجزؤ والانحلال وتشكل كريات متقسمة schizocytes، fragmented red cells.

مخبرياً: يرتفع مقدار LDH، وتتجمع الصفيحات وتلتصق بالأوعية الصغيرة المعتلة مسببة فرفرية نقص الصفيحات الخثرية. ففي التناذر الانحلالي اليوريميائي تلتصق الصفيحات مع الفيبرين والترومبين في الأوعية الشعرية الكلوية.

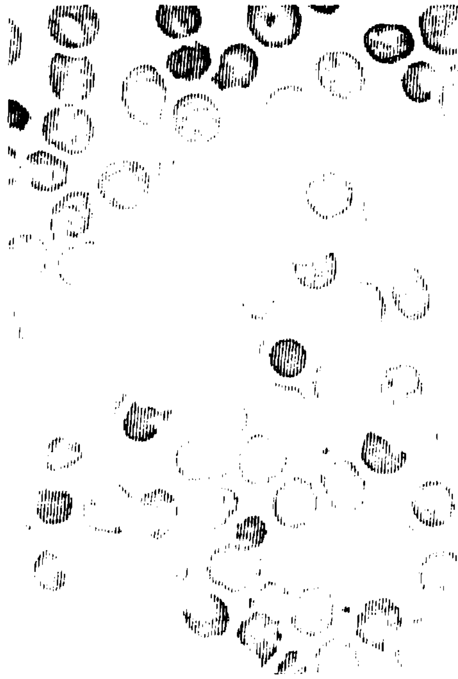
وفي التخثر المنتشر ضمن الأوعية أو متلازمة ما قبل الإرجاج تكون الكريات المجزأة أقل وكذلك الانحلال نتيجة تبدلات سادة للأوعية أو اعتلال بطاني أخف وطأة من متلازمة اعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathy.

٢- الإرجاج وما قبل الإرجاج eclampsia & preeclampsia:

في أثناء تشكل المشيمة والخلايا المنمية على مدى ١٦-٢٢ أسبوعاً في بدء الحمل تستبدل ببطانة الرحم خلايا المشيمة البشروية لتشكل الأوعية الشرينية، وتندخل بالعضلة الرحمية، ويزداد قطر الأوعية في حين تنقص مقاومتها للضغط والتيار الدموي المحدث لتكوين الجنين، وعندما ينقص الجريان ضمن المشيمة تتفعل آليات مرضية أحياناً، وتتحرر عوامل مثل: Fms-like 1(sFL_t) وعائلة التيروزين كيناز وعامل مضاد لتصنيع الأوعية anti-angiogenic بهدف منع التداخل مع العوامل البطانية؛ مما ينجم عنه سوء عمل البطانة. ينجم عن ذلك زيادة مقوية الأوعية وتحريض التصاق الصفيحات واضطراب نسبة الترومبوكسان للبروستاسيكلين. يفعل الترومبين التخثر وترسب الفيبرين بالشعريات مع قصور عديد من الأعضاء والأجهزة، وانحلال دم بآلية رضية وارتفاع إنزيمات الكبد بسبب نخرة كبدية، ونقص الصفيحات.

الأعراض: هي الوهط، والألم أعلى البطن، والغثيان والقياء في ٤٥-٨٥٪، والصداع ٣١-٥٠٪ واضطرابات الرؤية بنسبة قليلة، فرط الضغط الشرياني ٨٥٪، ولا ترتفع الحرارة.

مخبرياً: تظهر اللطاخة كريات مجزأة fragmented كما في (الشكل ٤)، وارتفاع الشبكيات وLDH، ونقص الصفيحات، وارتفاع إنزيمات الكبد قد يصل حتى ١٠٠ مثل، ويعود إلى الحد الطبيعي خلال ٣-٥ أيام، وتبقى مقادير PT،PTT ضمن الحد الطبيعي.



الشكل (٤) كريات مجزأة في الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة أو وجود دسام صنعي

المعالجة: سلفات المغنزيوم لضبط الضغط ومنع الاختلاجات، ونقل مشتقات الدم، وإعطاء ديكساميتازون ١٠ملغ مرتين يومياً، وأحياناً تبديل البلازما إذا لم يتم التحسن بعد ٧٢-٩٦ ساعة.

٣- انحلال الدم بآلية اعتلال الأوعية الدقيقة:

أ- يحدث في الأطفال انحلال الدم ونقص الصفيحات وقصور كلوي بعد **إسهالات ناجمة عن ذيفانات** ترتبط بجدار الأمعاء نتيجة عدوى عن طريق الماء أو الطعام وتستهدف بطانة أوعية الكبب الكلوية الشعرية.

العلاج: إعطاء سوائل وضبط الشوارد والضغط الشرياني.

ب- في الكبار (فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP) يحدث انحلال دم بآلية ميكانيكية ونقص الصفيحات وحمى واضطرابات عصبية وإصابة كلوية.

وهي متلازمة نادرة، التشخيص المبكر والعلاج المبكر أساسيان فيها لإنقاذ المريض.

ويجب نفي الخباثات كسبب غير الأخماج.

المعالجة: يحال المريض على الفور إلى مركز متخصص بأمراض الدم لإجراء تبديل بلازما بمعدل جلسة يومياً

واجمالي ٤-٦ جلسات.

تعطى ستيروئيدات ١ملغ/كغ عدة أيام، أسبرين ٧٥ملغ حين تحسن الصفيحات > ٥٠ ألف.

والخط الثاني للمعالجة استخدام أدوية مثل فنكرستين vincristine، أو استئصال الطحال حين فشل الخط الأول للعلاج.

٤- فقر الدم الانحلالي الرضي نتيجة الدسامات القلبية الصنعية:

مضاعفة كانت تحدث بنسبة ٥-١٥٪ في بداية جراحة القلب المفتوح في الستينيات إلى أن أصبحت أقل من ١٪ حالياً باستخدام دسامات من نوع: Omnicarbon valve.

سبب الانحلال تجزؤ الكريات الحمر بمرورها بتيار عنيف خلال الدسام الصنعي أو أي آفة قلبية دسامية حتى دون جراحة مع انحلال داخل أوعية معاوض سريرياً مع فروق تتعلق بصفات الدسام الصنعي.

تتعلق نسبة الحدوث بحجم الدسام؛ ولاسيما إذا كان أصغر مما يجب أو قديم الصنع، أو بحسب المادة المستخدمة. فالكرية الحمراء تتعرض لضغط ودوران عنيف خلال جسم صنعي غريب مع فرق الضغوط ضمن الأجواف القلبية.

تتظاهر في المريض أعراض الانحلال وفقر الدم أو أعراض قصور قلب احتقاني ويرقان وبول غامق مع حدوث تبدل بإصغاء القلب دليلاً على سوء وظيفة الدسام الجراحي.

مخبرياً: نقص الهيموغلوبين ووجود خضاب حر في البول والدم وارتفاع الشبكيات وباقي معايير الانحلال مثل وجود كريات مجزأة في اللطاخة وانخفاض الهابتوغلوبين ونقص الحديد ووجوده في البول.

العلاج: تبدأ من معالجة معيضة للحديد والفولات إلى استبدال الدسام بحسب شدة فقر الدم واستجابته، وإضافة حاصرات بيتا واستعمال إريتروبويتين.

فقر الدم الانحلالي المكتسب السمي

آصف ديوب

يؤذي العديد من الأدوية والمواد الكيميائية كريات الدم الحمر الطبيعية ويؤدي إلى فقر دم انحلالي، وأكثر هذه الحالات شيوعاً:

أولاً- الأدوية المؤكسدة والمواد الكيميائية oxidant drugs and chemicals:

هناك عوامل كيميائية محددة تمسخ الخضاب تمسخاً تأكسدياً denaturation، يؤدي إلى تكون الميتهموغلوبين والسلفهموغلوبين وأجسام هاينز على نحو متسلسل في الدم.

تسلك المادة الكيميائية في بعض الحالات سلوك عامل مؤكسد، كما أنها تتفاعل مع الأكسجين مؤدية إلى تكون جذور حرة أو بيرو كسيدات، وإذا أنتجت هذه الجذورالحرة والبيروكسيدات بكميات كبيرة أدت إلى تفعيل النظام المعتمد على الغلوتاتيون لإزالة السمية، مما يؤدي إلى تغيير طبيعة الخضاب والإضرار بالتراكيب الخلوية مثل الغشاء الخلوي.

ويكون الأشخاص الذين لديهم عوز في إنزيم G6PD - أو عوز في عناصر أخرى من نظام إزالة السمية المعتمد على الغلوتاتيون - حساسين على نحو خاص لتأثيرات المركبات المؤكسدة الحالة للدم.

وقد تؤدي هذه العوامل إلى أضرار أخرى لا قيمة لها في الطرق الاستقلابية التي تحمي الكريات الحمر من أذيات التأكسد. وتملك بعض هذه العوامل قدرة كافية للتغلب على آليات حماية كريات الدم الحمر الطبيعية الأخرى، وبإمكانها أن تسبب - إذا أعطيت بكميات عالية - انحلال الدم عند أشخاص أصحاء، وحين وجود قصور كلوي مرافق تظهر منها في الدم سويات عالية.

تختلف شدة فقر الدم الانحلالي الذي تسببه الأدوية المؤكسدة. ويلاحظ فقر الدم عادة في أثناء أسبوع حتى أسبوعين بعد البدء بالعلاج الدوائي. ويظهر مخبريا انخفاض الخضاب مع ارتفاع الشبكيات وزيادة بيليروبين الدم ونقص هابتوغلوبين المصل. ويوجد الهيموغلوبين الحر في الدم في بعض الحالات وقد تظهر بيلة خضابية أو يلاحظ ازرقاق مع ظهور الميتهموغلوبين والسلفهموغلوبين في الدم.

تتوقف عمليات انحلال الدم خلال ١-٣ أسابيع بعد إيقاف هذه الأدوية المؤذية.

تضم الموجودات المورفولوجية المميزة لفقر الدم الانحلالي المسبب بالأدوية المؤكسدة والمواد الكيميائية ما يلي:

١- **أجسام هاينز** (تظهر بشكل بقع زرق لامعة منفصلة خلال نوبات الانحلال) (الشكل ١- أ).

٢- **الخلايا المعضوضة bite cells**: (تبدو واضحة في لطاخة دم منوالية) وهي كريات حمر تبدو وكأنها عضت من إحدى جهاتها بشكل نصف دائري (الشكل ١ - ب).

٣- **خلايا نفطية blister cells**: وهي كريات حمر لها شكل نصف شبحي تبدو وكأن الهيموغلوبين قد انتقل إلى إحدى جهتي الخلية تاركاً الجهة الأخرى فارغة (الشكل ١ - ج). وكأن الخلية تحوي تجويفاً كبيراً.

تحوي كريات الدم الحمر كمية كبيرة من الهيموغلوبين المعزولة عن الغشاء الخلوي مما يكون الغشاء الخلوي معها خالياً من أي هيموغلوبين. وتظهرالأجسام النصف شبحية فقط عندما تنشط عملية الانحلال الدموي، فهي على الأرجح تشير إلى درجة شديدة من وجود أذية تأكسدية على نحو خاص.

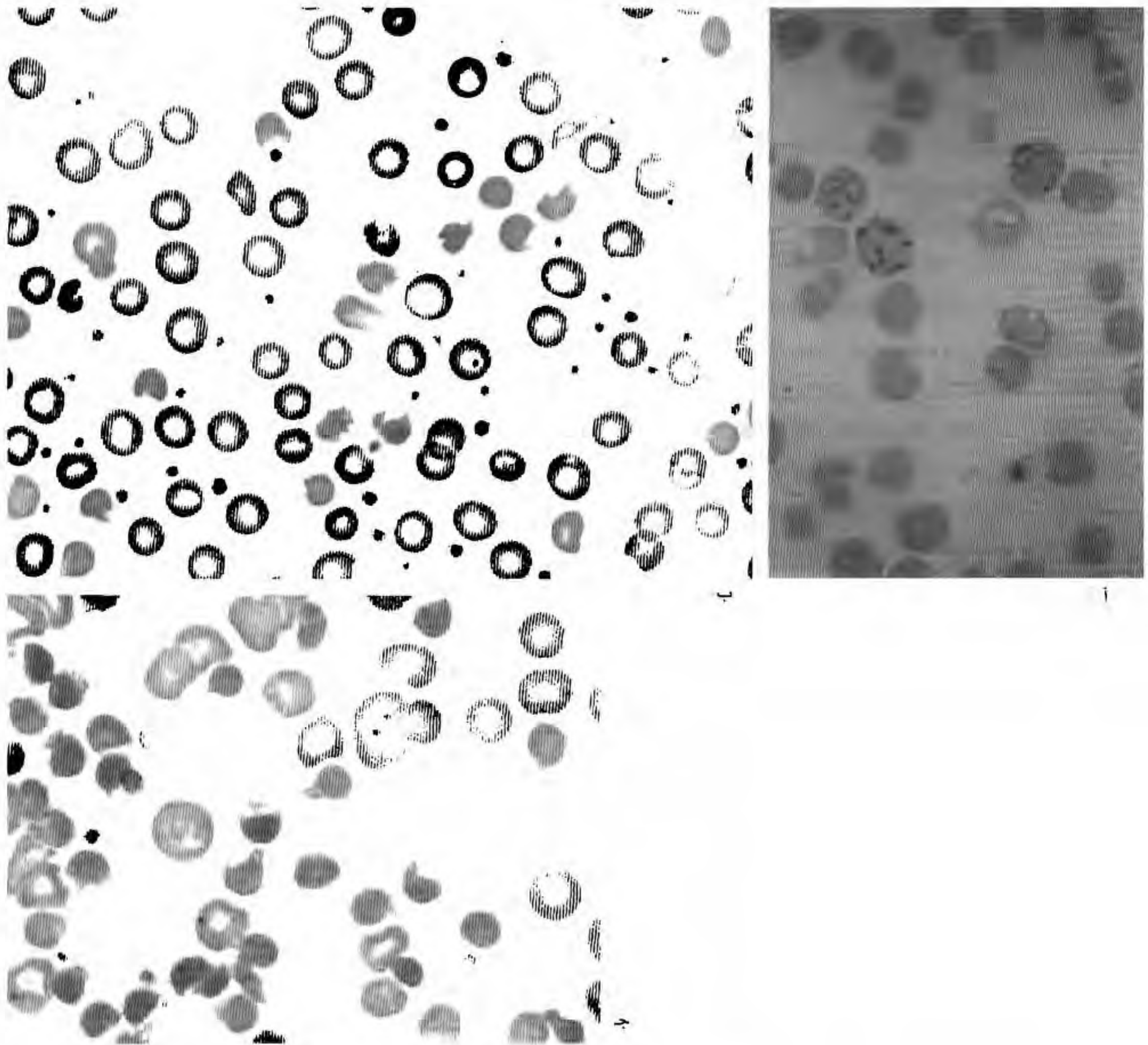
تظهر هذه التبدلات المورفولوجية نتيجة سيطرة التأكسد على الهيموغلوبين.

ومع أن علاج انحلال الدم غير المناعي المسبب بالأدوية هو علاج داعم إلى درجة كبيرة فإن الاريتروبويتين قد استخدم في الحالات التي استجابت لتكوين الكريات الحمر ولاسيما في فقر الدم الانحلالي المشاهد عند مرضى التهاب الكبد C المعالجين بالـ ريبا فيرين.

التعرض للأرسين arsine exposure:

الأرسين (ASH3) هو الشكل الأكثر سمية من الزرنيخ، وهو غاز عديم اللون غير مهيج سام بدرجة كبيرة، ينجم عن طريق تفاعل الماء على سطح الأرسنيد arsenide المعدني. يحدث التسمم بالأرسين غالباً مع استخدام الأحماض في التكرير أو الاستخلاص، أو حين التعامل مع المعادن الخام الأخرى التي تحوي الزرنيخ بصفة شائبة. وقد تعرض العمليات الصناعية - مثل طلي الزنك واللحام وطلي الرصاص وخرط المعادن- العمال لهذا الغاز الضار.

يستخدم الأرسين أيضاً في صناعة الترانزستور لتثبيت السيليكون، وعندما يرشح من الأسطوانات التي تنقل الغاز يمكن أن يؤدي إلى حدوث انسمام طارئ. تبدأ أعراض الانسمام بالظهور بعد ساعتين حتى ٢٤ ساعة من التعرض



الشكل (١) أ- اجسام هاينز، ب- خلايا معضوضة، ج- خلايا نفطية

وتشمل: الألم البطني والغثيان والقياء والبول الأحمر الأدكن واليرقان وفقر الدم وارتفاع شبكيات الدم وارتفاع عدد الكريات البيض مع ظهور العلامات الأخرى لفقر الدم الانحلالي الحاد - وجود الهيموغلوبين في الدم وحدوث بيلة الهيموغلوبين - وتكون نتائج اختبار antiglobulin سلبية. قد تصل نسبة الوفيات إلى ٢٠٪. لاتزال آلية أذية الكريات الحمر غير معروفة بالتأكيد.

العلاج الأمثل للانسمام الحاد هو تبديل الدم exchange transfusion وذلك للتخلص من الكريات الحمر الحاوية على الزرنيخ ولإعادة سويات الهيموغلوبين في الدم إلى الحدود الطبيعية.

سمية النحاس copper toxicity:

لوحظ حدوث نوبات انحلال دم بسبب النحاس عند أشخاص تعرضوا لكميات سمية من سلفات النحاس، وفضلاً عن ذلك قد يؤدي النحاس إلى نوبات انحلالية بعد التحال الدموي، وذلك بسبب أنابيب التوصيل الحاوية على شوائب من النحاس مما يؤدي إلى ازدياد سويات هذا المعدن في سائل التحال.

حين يدخل النحاس اللاعضوي إلى الدم بكميات كبيرة يتراكم القسم الأعظم منه في الكريات الحمر مما قد يؤدي إلى أذية غشائها الخلوي وتسريع عملية أكسدة الخضاب وتثبيط أنزيمات البنتوز- فوسفات والطرق الحالة للسكر.

تؤدي عملية تحرر النحاس اللاعضوي في الدوران إلى حدوث فقر دم انحلالي في داء ويلسون (تنكس كبدي عدسي)، يتميز هذا المرض الوراثي بميل كبير إلى تراكم النحاس مدى الحياة، سببه عوز في البروتين الناقل للنحاس (سيرولوبلاسمين)، ويكون عرضياً عادة في سن المراهقة أو في بداية العشرينات.

وحين يصل تركيز النحاس في الكبد والجهاز العصبي إلى سويات سمية يظهر فقر دم انحلالي مع بدء مرحلة مبكرة من داء ويلسون، وقد يكون الانحلال المظهر الأول لهذا الاضطراب وقد يترافق مع انكسار المعاوضة الكبدية. تكون نوبات انحلال الدم في داء ويلسون عابرة عادة ومحددة لنفسها وقد تكون شديدة ومعاودة، وعندما تحدث مع انكسار المعاوضة الكبدية يحدث الموت بسبب القصور الكبدي.

إن سبب حدوث انحلال الدم في داء ويلسون غير معروف بعد، وتقدر نسبة حدوثه بنحو ٢-٥٠٪

ويتطلب علاج هذه المضاعفة تبديل البلازما.

سمية الرصاص lead toxicity:

ترتبط عوامل الخطر للسمية بالرصاص بالمخاطر المهنية في البالغين وبالتعرض البيئي في الأطفال. **تتضمن المخاطر المهنية:** صناعة المدخرات (البطاريات)، والدهان والصباغات والمناجم وصهر المعادن وسبكها؛ والطريق الأولي لامتصاصه هو الاستنشاق.

يحدث التعرض البيئي في الأطفال عن طريق ابتلاع الرصاص من السيراميك والدهان والبنزين، والماء (من أنبوب مصنوع من الرصاص)، أو وجود والدين يعملان في بيئة ذات نسبة مرتفعة من الرصاص. وقد سُجل حديثاً التسمم بالرصاص الناجم عن الأعشاب في آسيا.

تحدث الحالات الحادة للتسمم بالرصاص حين يدخل الرصاص مصادفةً مع الأطعمة والأشربة. يؤدي مثل هذا التسمم الحاد إلى اعتلال دماغي (صداع، وتشوش، وذهول أو خدر، وغيبوبة) إضافة إلى مغص بطني وارتفاع ضغط الدم وفقر دم انحلالي.

يؤدي التعرض المزمن إلى ظهور أعراض عصبية ومعدية معوية وتناسلية ودموية. وتظهر اللطاخة المحيطية ترقطاً خشناً واسعاً في الكريات الحمر مع ارتفاع الشبكيات، ويكون شكل الكريات الحمر غير مميز.

يشخص انحلال الدم الناجم عن الرصاص من القصة السريرية للتعرض، والموجودات السريرية وظهور خط كبريتيد الرصاص على اللثة، والترقط القعِد الخشن للكريات الحمر. ويؤكد التشخيص بقياس مستويات الرصاص في الدم والبول.

لا يعرف بالتأكيد سبب انحلال الدم في التسمم الحاد بالرصاص، لكن من المثير للاهتمام أن الترقط القعِد المشاهد في هذه الحالة مشابه للترقط الذي يوجد في العوز الوراثي لإنزيم بريميدين نوكليوتيداز PSN.

الماء:

هناك تقارير عن حدوث انحلال دم تالٍ لحقن الماء المتعمد أو سوائل أخرى منخفضة الضغط. ولوحظ حدوث بيلة خضابية وقصور كلوي والموت حين استخدام الماء المقطر في الغسيل في أثناء إجراء استئصال الموثة عن طريق الإحليل. يبدو واضحاً أن الماء يدخل مجرى الدم عن طريق الأوعية الدموية واللمفاوية التي تكون مفتوحة في أثناء العملية. كما لوحظ حدوث انحلال دموي عند الناجين من الغرق في الماء العذب.

إن دخول أكثر من ٦ لترات من الماء إلى الدوران يؤدي إلى وجود الهموغلوبين الحر في الدم hemoglobinemia وبيلة خضابية نتيجة انحلال الدم التناضحي.

ثانياً- انحلال الدم بالسموم

عضات العناكب spider bites:

تسبب عضات بعض أنواع العناكب آفات نخرية شديدة necrotic arachnoidism، ترافقها أحياناً فقر دم انحلالي أو التخثر المنتشر ضمن الأوعية (DIC) أو قصور كلوي.

العناكب المسؤولة عن هذه الحالة في أمريكا الجنوبية وفي الجزء الغربي من الولايات المتحدة الأمريكية هي عنكبوت العصلاء المتوحدة Loxosceles reclusa، وسلالات أخرى من العصلاء. أما في الولايات الشمالية الغربية فالعناكب المسؤولة هي من نوع هوبو hobo، Tegenaria agrestis.

تتطور عضة العصلاء Loxosceles - التي تكون غير مؤلمة في البداية - إلى آفة نخرية وذمية مؤلمة وقد تتطور إلى عملية مواتية (غنغرينة) واسعة بطيئة الشفاء.

وتحدث لدى العديد من المرضى تظاهرات سريرية بما فيها فقر الدم الانحلالي ضمن الأوعية بمدة ساعات إلى خمسة أيام تالية.

تتميز الآفة بالبيلة الخضابية وفقر الدم الشديد، إضافة إلى ارتفاع الكريات البيض والكريات المكورة في الدم، ولوحظ نقص الصفيحات المرافق لـ DIC.

تغلف الكريات الحمر في بعض الحالات بالمتممة ويكون اختبار أضداد الغلوبولين إيجابياً.

غالباً ما تتراجع العملية الانحلالية تلقائياً خلال أسبوع واحد، ولكن تحدث أحياناً ارتكاسات شديدة مع قصور كلوي ووفاة.

وقد أصبحت إمراضية هذه المتلازمة مفهومة: يهاجم السم أولياً البطانة الوعائية ثم يُفَعِّل المحببات للالتصاق وتفريغ محتويات حبيباتها. ووجود المحببات ضروري لحدوث العملية النخرية. يسبب سم العنكبوت أيضاً انحلال دم داخل الأوعية متواسطاً بالمتممة، يرافقه شطر الغليكوفورين لغشاء الكرية الحمراء.

تحدث هذه الحوادث لأن سم العصلاء يحتوي على فعالية حالة للسفنغوميليناز التي تفعل الميتالوبروتيناز المرتبط بالغشاء.

العلاج داعم إلى حد كبير. وتم إنتاج **ذيفان مضاد** لسم العصلاء، ولكنه غير متوافر تجارياً.

عضات الأفعى snake bite:

تعد عضات الأفعى مشكلة صحية ذات أهمية في كل العالم ولاسيما في أجزاء من آسيا حيث يموت الآلاف من الناس سنوياً بسبب هذه العضات.

يتفاوت تركيب سم الأفعى على نحو مهم بين السلالات وفي السلالات نفسها باختلاف المواقع الجغرافية المختلفة التي تعيش فيها وفي الأفعى نفسها في فترات مختلفة من السنة.

تحتوي معظم السموم مزيجاً من مكونات فعالة. وتتضمن المشكلات الناجمة عن سموم الأفعى سمية عصبية وسمية عضلية وقصوراً كلوياً ووذمة والنزف العائد إلى تفعيل بروتينات التخثر وانحلال الدم داخل الأوعية الذي يرى تالياً لأكثر الأفاعي سمية بما فيها الكوبرا، وأفعى الملك البنية الأسترالية، وأفعى قشر المنشار التونسية (حية السجادة)، والأفعى المخشخشة في الولايات المتحدة، وأفعى الهوبو، والحِنفِش الروسيلي Daboia russelli التي تشاهد في الهند وبقية آسيا.

إن أكثر المعلومات حول الفيزيولوجية المرضية للسموم تأتي من الدراسات على أفعى الـ Russell في آسيا.

قد تكون التظاهرات السريرية لانحلال الدم داخل الأوعية من عضات الأفعى حادة أو خاطفة، يرافقها العديد من الموجودات المخبرية والسريرية أو قد تتأخر التأثيرات ساعات إلى أيام.

تحدث البيلة الخضابية ويظهر الهموغلوبين الحر في الدم hemoglobinemia وتتفاوت سميتها بحسب درجة التسمم وسلالات الأفاعي. يعتقد أن المكون الرئيسي المسؤول عن الانحلال هو الفوسفوليباز A2 الذي يمتلك سمية مباشرة للعديد من النسج تتضمن غشاء الكرية الحمراء. ولأفعى الهوبو (أفعى الحفر) خواص سمية إضافية كتفعيل المتممة وتشطير CD55 وCD59 في غشاء الكرية الحمراء مما يعرض الكريات الحمر للانحلال المحرض بالمتممة.

عضات النحل bee stings:

يعد نحل العسل الإفريقي Apis mellifera مشكلة في البرازيل منذ نحو ٤٠ سنة. وهي تظهر في أماكن بعيدة كما في الشمال الغربي للولايات المتحدة. هذه النحلات عدوانية وهجماتها واسعة. وتأثيرات لسعة النحل قد تكون مباشرة أو متأخرة، ترتبط الارتكاسات المباشرة بالتأق، أما الارتكاسات المتأخرة فتظهر بعد ١٢-٢٤ ساعة لاحقة بعلامات الانحلال الدموي، وDIC، ونقص الصفيحات والانحلال العضلي واضطراب وظيفة الكبد والفشل الكلوي.

ترتبط التأثيرات المتأخرة بدرجة التسمم، ويعتقد أن المشاكل تحدث في البالغين بعد ١٠٠-٥٠٠ لسعة، في حين أن ٣٠-٥٠ لسعة يمكن أن تسبب المشاكل في الأطفال.

يحتوي السم على الـ melitin والفوسفوليباز اللذين يخربان معاً غشاء الكرية الحمراء ويسببان انحلالاً دموياً. وتبدو الارتكاسات الانحلالية الدموية التالية للسع النحل نادرة. ويعد القصور الكلوي مشكلة أكثر أهمية من انحلال الدم.

فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة

حسان مؤذن

يقصد بهذا الاصطلاح فقر الدم الحادث في معظم الأمراض المزمنة anemia of chronic disease (**ACD**) التي **تشمل** السرطانات والأخماج والالتهابات؛ إذ تكون الأعراض والعلامات المرافقة لفقر الدم فيها متشابهة.

المظاهر السريرية:

لما كان فقر الدم خفيفاً في هذه الحالات فإن معظم مظاهره السريرية تكون مختبئة تحت الأعراض السريرية للآفة الأصلية؛ ولاسيما في نزلاء المستشفيات.

أ- يتطور فقر الدم الذي يرافق السرطان مع تطور الآفة الخبيثة بقطع النظر عن ارتشاح نقي العظم أو عدم ارتشاحه، ونتيجة للتطور التدريجي لفقر الدم هذا فإنه لا يلاحظ بوضوح إلا بعد حدوث أعراض السرطان على نحو صريح متقدم؛ إذ إن التعب والشحوب يحدثان دائماً في الأمراض الخبيثة سواء حين وجود فقر الدم أم عدم وجوده، ويصعب لذلك معرفة ظهور هذه الأعراض والعلامات؛ أهي نتيجة الإصابة بالآفة الخبيثة أم نتيجة فقر الدم.

أما حين حدوث نزف هضمي تالٍ لآفة خبيثة أو حين ارتشاح نقي العظم بالخلايا الخبيثة؛ فيكون فقر الدم شديداً؛ وأعراضه أسرع حدوثاً وظهوراً.

ب- والمرضى المصابون بالأخماج المزمنة مثل التهاب شغاف القلب الخمجي أو السل أو التهاب العظم والنقي أو الأخماج المقيحة يتطور فقر الدم فيهم خلال شهر واحد، ولا يحدث فقر دم في المصابين بالأخماج الجرثومية المحدودة أو الأخماج الفيروسية العارضة.

جـ- أما الحالات الالتهابية مثل أمراض الكولاجين collagen والتهاب المفاصل الرثياني (الروماتويدي) أو داء كرون؛ فيصاحبها دائماً فقر دم بسيط.

الموجودات المخبرية:

يكون فقر الدم الحادث سوي الحجم سوي الصباغ، ولكنه قد يكون صغير الحجم (mcv< ٨٠) وناقص الصباغ في الالتهابات المزمنة الشديدة. أما خضاب الدم فيراوح بين ٨غ/ ١٠٠مل و١١غ/١٠٠مل، وقد يصل في حالات الالتهابات الطويلة الأمد والشديدة عند طريحي الفراش حتى ٦غ/ ١٠٠مل.

لا يزداد عدد الشبكيات، أما عدد الكريات البيض والصفيحات؛ فيكون طبيعياً أو مزداداً، وعيار حديد المصل يكون دائماً ناقصاً على نحو ملحوظ مع انخفاض السعة الرابطة للحديد transferrin انخفاضاً واضحاً؛ مما يؤدي إلى انخفاض بسيط في نسبة الإشباع، وقد تكون هذه النسبة طبيعية. أما مخازن الحديد سواء الموجودة في نقي العظم أم الموجودة في الكبد، وعيار فريتين ferritin المصل فتكون جميعها طبيعية أو مزدادة.

تبقى خلايا نقي العظم طبيعية تماماً، وتكون نسبة M/ E طبيعية أو منخفضة قليلاً مؤكدة فشل إعاضة نقي العظم لفقر الدم الحادث.

ويلاحظ نقص واضح في تركيز ألبومين albumin المصل وزيادة في تركيز البروتوبورفيرين protoporphyrin الحر الناجم عن انحلال الخلايا الحمر، أما عمر الخلايا الحمر المقاس بوساطة الكروم الموسوم للخضاب؛ فيكون دائماً ناقصاً مما يدل على انحلال الخلايا الحمر انحلالاً بسيطاً.

وبروتينات البلازما تشاهد فيها زيادة واضحة في البروتينات الالتهابية:

* C-reactive protein.
* amyloid A-protein.
* fibrinogen.
* ceruloplasmin.
* haptoglobin.
* المتممة C3.

الآلية الإمراضية:

تزداد البروتينات الالتهابية المذكورة آنفاً زيادة كبيرة، وتظل مرتفعة مادام سبب الالتهاب موجوداً؛ وذلك على حساب صناعة الألبومين والترانسفرين اللذين يقل تركيزهما في الدم، ويتم إنشاء هذه البروتينات الالتهابية في الخلايا الكبدية ويمكن تقدير شدة الالتهاب الحاصل من شدة ارتفاع تلك البروتينات، والعكس صحيح؛ أي يمكن تقدير شفاء الآفة الأصلية بانخفاض كمية تلك البروتينات الالتهابية.

ومن المعروف أيضاً أن للـ interleukin (وسيط التهابي ذو وزن جزيئي منخفض) الذي تصنعه الكريات البيض شأناً رئيساً في الآلية الإمراضية لفقر الدم المصاحب للأمراض المزمنة؛ لأن له شأناً رئيسياً في اضطراب استقلاب الحديد الحادث في تلك الأمراض .

تعدّ البلاعم الموجودة في الجهاز الشبكي البطاني المنظم

الرئيس لحركية الحديد واستقلابه؛ إذ إن الحديد المستخلص من الكريات الحمر المنتهي عمرها يحفظ، ويخزن، ولا يطلق مباشرة في البلازما؛ مما يؤدي إلى نقص حديد المصل، والآلية التي تؤدي إلى خزن الحديد في البلاعم وعدم إطلاقه في البلازما آلية غير مفهومة تماماً.

واللاكتوفرين lactoferrin هو بروتين مرتبط بالحديد موجود في الحليب وفي أغلب المفرزات الجسدية، وتركيزه في البلازما قليل، وهو يصنع ويخزن في حبيبات نوعية داخل الخلايا البيض المعتدلة (P.N.N)، ويطلق في أثناء البلعمة إذ يوجد بتراكيز كبيرة في موقع الالتهاب. ويبدو أن إفراز اللاكتوفرين من الكريات البيض ينجم عن التنبيه بالإنترلوكين interleukin الذي يصنع؛ ويفرز من خلايا وحيدات النوى والبلاعم. ومع التشابه الكبير بين اللاكتوفرين والترانسفرين؛ فهما مختلفان مناعياً وتركيباً، ويتميز اللاكتوفرين بأنه أكثر ارتباطاً بالحديد كما أنه لا يعبر إلى مولدات الخلايا الحمر، ولا يسبب نقص امتصاص الحديد في الجهاز الهضمي.

لذا فالنتيجة تكون على نحو عام نقص حديد الدم نتيجة انزياح الحديد باتجاه المخازن وانخفاض تزويد مكونات الخلايا الحمر الموجودة في نقي العظم بالحديد الكافي.

وقد لوحظ عدم وجود علاقة واضحة بين شدة فقر الدم وتركيز erythropoietin في الدم كما هو معروف في بعض حالات فقر الدم.

ويكون منحنى ألفة الأكسجين بالخضاب Hb oxygen affinity ناقصاً أو متجهاً نحو اليمين؛ مما يعكس عدم الاستجابة لفقر الدم الحادث أو لنقص الأكسجة الدموية.

ونتيجة هذه الآلية المرضية فإن عمر الخلية الحمراء لا يتجاوز سبعين يوماً في حالات فقر الدم التالي للأمراض المزمنة (مقارنة بـ ١٢٠ يوماً في الأشخاص الطبيعيين) كما أن هناك فشلاً واضحاً في زيادة قدرة إنتاج الخلايا الحمر في نقي العظم لمعاوضة نقص مدة حياة الخلايا الحمر الحاصل، ويعود هذا إلى:

١- عدم كفاية التزويد بالحديد في عملية صنع الخلايا الحمر.

٢- عدم كفاية الإرثروبويتين erythropoietin.

٣- عدم قدرة نقي العظم على الاستجابة للتنبيه بوساطة الآريتروبيتين.

وهناك آليات وأسباب أخرى لفقر الدم في الأمراض المزمنة، فقد يحدث فقر دم انحلالي مناعي المنشأ نتيجة إنتاج أضداد للخلايا الحمر في بعض الأمراض الجهازية (أمراض الأنسجة الضامة)؛ ولاسيما في المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية (S.L.E) أو بعض الأخماج أو الأورام (ولاسيما الأورام التي تصيب الجهاز اللمفاوي: داء هودجكن وابيضاض الدم اللمفاوي المزمن).

كما أن هناك فقر دم انحلالياً وعائي المنشأ microangiopathy، فقد يحدث انحلال داخل الأوعية في بعض حالات الانتشارات الخبيثة للكارسينوما الغدية adenocarcinoma، ولوحظ أحياناً تشكل أضداد ذاتية autoantibodies ضد الخلايا الجذعية stem cells في نقي العظم مسببة فقر دم شديداً.

التدبير:

يجب تقصي فقر الدم الحادث في المصابين بالأمراض المزمنة جيداً لاستبعاد آفات العوز الغذائي (نقص فيتامين B12 ونقص الحديد ونقص حمض الفوليك ونقص فيتامين B6) التي يمكن تصحيحها. وكذلك استبعاد الآفات الكبدية والكلوية وقصور الغدة الدرقية. مع العلم أن المريض المصاب بالأمراض المزمنة يتحمل فقر الدم (حتى مستوى خضاب ٨غ/١٠٠مل) على نحو جيد من دون معاوضات وظيفية؛ ولاسيما أنّ حركة المرضى المصابين بهذه الأمراض تكون محدودة، كما أن هناك علاقة بين شدّة الالتهاب وشدة فقر الدم. لذا فإن نقل الكريات الدم الحمر المركزة يكون ضرورياً فقط حين يصبح فقر الدم عرضياً وعلى نحو واضح؛ لأن معالجة الالتهاب أو الخمج الأصلي معالجة فعالة تقود إلى شفاء الآفة وشفاء فقر الدم المصاحب، كما أنّ فقر الدم في حالات السرطان تختفي تماماً حين شفاء السرطان.

ومعالجة فقر الدم المصاحب للأمراض المزمنة بالحديد وحمض الفوليك وفيتامين B12 غير فعالة، ويجب تجنبها.

أمراض الكريات البيض

- فيزيولوجيا الكريات البيض
- آفات الكريات البيض الحميدة
  - ابيضاضات الدم الحادة
  - ابيضاضات الدم المزمنة
  - اضطرابات النقي التكاثرية
    - * تليف النقي مجهول السبب
    - * خلل تنسج النقي
    - * داء الكريات الحمر الحقيقية
    - * كثرة صفيحات الدم الأساسي
- الاضطرابات اللمفية التكاثرية
- اعتلالات الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة أو حثل الخلايا البلازمية

فيزيولوجيا الكريات البيض

امين سليمان

الكريات البيض هي أحد أهم مكونات الخلايا الدموية، تتكون من سلسلة المحببات واللمفاويات والوحيدات. وظيفتها حماية الجسم وصيانته والدفاع عنه. إن المنشأ الوحيد للمحببات والوحيدات بعد الولادة هو النقي العظمي bone marrow، أما اللمفاويات فينشأ قليل منها من النقي في حين ينشأ القسم الأعظم من خارج النقي كالعقد اللمفاوية والطحال والسبيل المعدي المعوي. ينتج الجسم نحو ٢٠,٠٠٠-٣٠,٠٠٠ كرية بيضاء محببة يومياً، وتبقى الخلايا الفتية في نقي العظام مدة ٤-٥ أيام وهي فترة النضج تمر بعدها الخلايا الناضجة إلى الدم المحيطي. يحوي النقي من الكريات الناضجة عدداً أكبر بمرات عديدة مما يجري في الدم المحيطي. يبلغ عدد الكريات البيض: ٤,٠٠٠-١٠,٠٠٠/مم٣ في الكهول، ٤,٠٠٠-١٢,٠٠٠/مم٣ في الأطفال.

سلسلة المحببات والوحيدات granulocytic and monocytic serie:

هناك عدة عوامل تنظم تحول طلائع الخلايا الدموية إلى خلايا نوعية ذات وظيفة محددة، منها عوامل النمو growth factor والإنترلوكين interleukins والبيئة المحيطة. تتمايز طلائع الخلايا إلى خلايا السلسلة المحببة والوحيدة، كما أنها تنمو وتتكاثر بفضل تلك العوامل، ثم تتمايز معطية الشكل النهائي للمحببات والوحيدات. تحدث عملية التمايز والنضج في نقي العظم حيث تتشكل العدلات والحمضات والأسسات والوحيدات.

يبدأ تمايز السلسلة المحببة وتكاثرها بالأرومات النقوية myeloblast التي تشكل ١٪ من جملة خلايا النقي المنواة وتستمر ١٥ ساعة، ثم تليها مرحلة الخلايا السليفة promyelocyte التي تشكل ٣٪ وتستمر ٢٤ ساعة. يلي ذلك مرحلة النقيات myelocyte وتشكل ١٤٪، وتعيش ٣-٤ أيام، ثم تأتي مرحلة الخليفات metamyelocyte التي تنقسم عدة انقسامات وتتحول إلى الشكل النهائي من المحببات.

تشكل الخليفات ٤٥٪ من خلايا النقي المنواة، والشكل الشريطي المأطور ٣٥٪، في حين تشكل الأشكال الناضجة من العدلات المفصصة ٢٠٪.

تحتاج العدلات إلى ٧-١٠ أيام كي تنضج وتتميز في النقي، في حين تحتاج الحمضات إلى يومين ونصف اليوم، وتحتاج الأسسات إلى ١٢ ساعة.

تتحرر المحببات في النقي بآليات معقدة، وتنطلق إلى أشباه الجيوب الدموية في النقي، حيث تشكل جدرانها الحاجز التشريحي على نحو طبيعي، وهنا تكتسب بعض الخصائص كصغر الحجم وصغر النسبة النووية الهيولية. ثم تدفع المطاوعة والحركية بها إلى الهجرة نحو الدم المحيطي.

وفي الدم المحيطي مجموعتان من الخلايا، مجموعة الخلايا اللاطئة marginating التي تلتصق بجدران الأوعية، ومجموعة الخلايا الجائلة circulating في الدم، إضافة إلى وجود بعض الخلايا المحببة في الطحال.

توجد الخلايا المحببة في الدم المحيطي على نحو عابر ريثما تصل إلى موقع الهدف في الأنسجة حيث تقوم بوظيفة البلعمة phagocytosis، وتسمى هذه الحركة من الدم المحيطي إلى الأنسجة عملية الانسلال diapedesis.

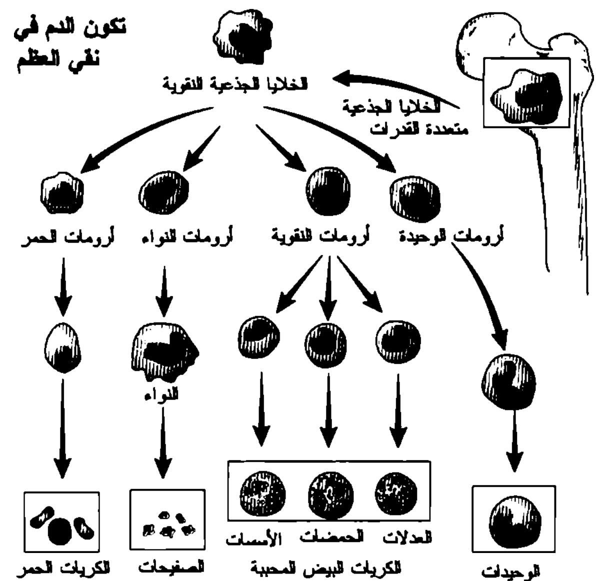
خصائص السلسلة المحببة ومميزاتها:

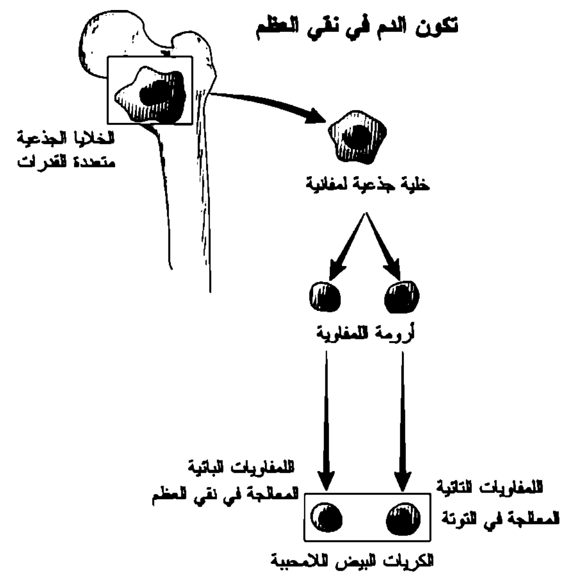
١- **الأرومات النقوية myeloblast**: هي الخلية الأولى من الطلائع النقوية الممكن تمييزها شكلياً، قطرها ١٠-١٨ مكروناً (□)، تحتوي نواتها على كروماتين شبكي ناعم وعدة نويات (١-٥) قليلة الإصطباغ، هيولاها قليلة أسسة اللون ولا تحتوي حبيبات.

٢- **السليفات النقوية promyelocyte**: هي الخلية الثانية في النضج بعد الأرومة النقوية وهي أكبر منها، هيولاها أغزر وتحتوي على حبيبات تأخذ اللون الحمضي الأحمر الزهري، قطرها ١٤-٢٠ □، مع نسبة نووية هيولية أصغر، تحتوي النواة نوية أو أكثر مع كروماتين ناعم ولكنه مكثف.

٣- **النقيات myelocyte**: تشكل المرحلة الثالثة من النضج، ويصبح مظهرها قابلاً للتمييز من الناحية الشكلية على مستوى الهيولى والنواة، وبالتالي يصبح بالإمكان تحديد العدلة والأسسة والحمضة. قطرها ١٢-١٨ □، تستمر النسبة النووية الهيولية بالتناقص، في حين تأخذ النواة شكلاً بيضوياً وتختفي النويات ويصبح الكروماتين متكتلاً.

٤- **الخليفات metamyelocyte**: تشكل مرحلة النضج الرابعة للسلسلة المحببة، يعد مظهر النواة مميزاً لها إذ تأخذ شكل الكلية أو حبة الفاصوليا، وتستمر بالتطاول مع استمرار النضج لتعطي الشكل المأطور أو الشريطي. يصبح الكروماتين أكثر تكتلاً، في حين تكون الحبيبات الهيولية أكثر أخذاً للون





الشكل (١) مخطط يظهر تطور الخلايا الدموية ونضجها

وأكثر تميزاً (الشكل ١).

سلسلة البلاعم - وحيدات monocytic- macrophage series:

يشكل جهاز البلاعم - الوحيدات أو الكريات البيض غير المحببة وتتضمن البلاعم macrophages والوحيدات monocytes، ولها أسماء متعددة بحسب العضو أو الجهاز الذي توجد فيه. فتوجد الناسجات histiocytes في الأنسجة الضامة، وخلايا كوبفر Kupffer cell في أشباه الجيوب الكبدية، وكاسرات العظم osteoclasts في العظم، والخلايا الدبقية الصغيرة microglial cell في الجهاز العصبي...إلخ. تتمادى هذه الخلايا مع الخلايا الشبكية في الطحال والتوتة والنسيج اللمفاوي مشكلة الجهاز الشبكي البطاني reticuloendothelial system (RES) أو جهاز البلاعم - وحيدات النواة mononuclear phagocyte system. فكل هذه الخلايا بالعات ثابتة، في حين أن العدلات هي البالعات العظمى الجائلة في الدم المحيطي.

تتشكل هذه الخلايا كخلايا السلسلة المحببة من الطلائع الموجودة في العظم ثم تتحول إلى الشكل النهائي الناضج بفضل حاثات النمو.

الوظيفة الأساسية لهذه الخلايا هي البلعمة، ولها شأن مهم في دفاع الجسم ضد الخلايا الورمية من خلال المناعة الخلوية.

تنقسم هذه الخلايا (٢-٣) انقسامات في النقي حيث تعيش يومين حتى يومين ونصف اليوم ثم تندفع إلى الدوران المحيطي خلال ١٢-٢٤ ساعة. نسبة الخلايا الجائلة إلى اللاطئة ١/٣,٥، وهي تعيش أشهراً إلى سنوات.

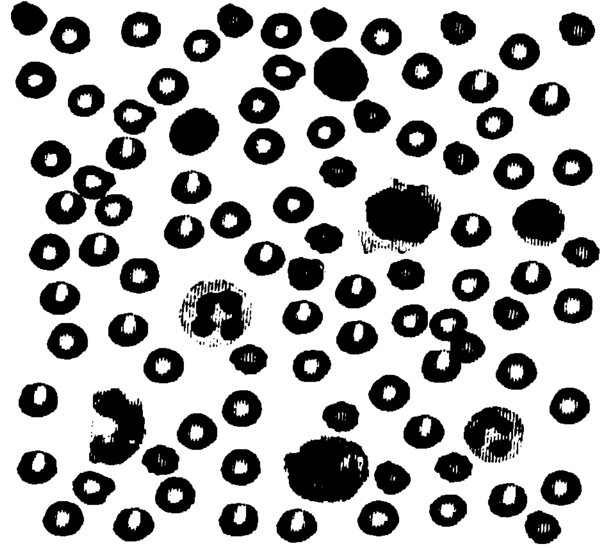
تصنيف الكريات البيض ونسبها في الدم المحيطي: (الجدول ١).

الكريات البيض	العدد المطلق	النسبة المئوية
العدلات NP neutrophils	٧٠٠٠- ١٧٠٠	٪٧٠-٤٠
الحمضات EP eosinophils	٥٠٠-٥٠	٪٥-١
الأسسات BP basophils	٥٠-١٠	٪٠,٥ -٠
اللمفاويات lymphocytes	٤٠٠٠-١٥٠٠	٪٤٠-٢٠
الوحيدات monocytes	١٠٠٠-١٠٠	٪١٠ - ٣
الجدول (١)		

١- عديدات النوى (المحببات):

تقسم عديدات النوى في الدم المحيطي إلى قسمين: القسم الجائل: يمثله تعداد الكريات البيض في الدم المحيطي، والقسم الملتصق بجدار الأوعية الدموية وهو الجزء الاحتياطي من الكريات البيض (الشكل ٢).

العمر النصفي في الدوران: ٧-١٠ ساعات، أي أقل من يوم، وتمر بعد ذلك إلى النسج المختلفة في الجسم لتستقر وليزداد عمرها الوسطي حتى عدة أيام، أو تلقى مصيرها بعملية الدفاع عن الجسم بمهاجمة المستضد أو أن تبتلعها البلاعم في مكانها أو في العقد البلغمية، كما أن عملية البلعمة التي تقوم بها الخلايا وحيدة النواة في الطحال قد تكون الطريق



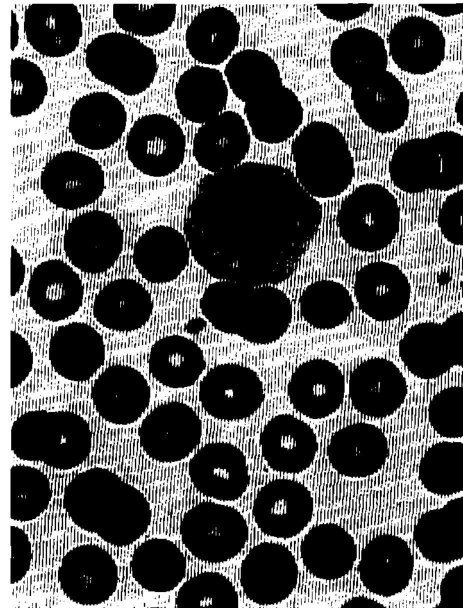
الشكل (٢) يظهر الكريات البيض المختلفة في اللطاخة المحيطية

البديل للتخلص من المحببات. ويمكن أن تطرح المحببات مع مفرزات الجسم المختلفة كالبول والبراز واللعاب.

يُقيّم تنسج السلسلة الحمراء بوساطة الشبكيات، في حين يقيّم تنسج السلسلة البيضاء ببزل النقي أو بخزعة العظم، حيث تشكل ٥٠-٧٠٪ من مجموع الخلايا. تنقص الفوسفاتاز القلوية داخل الكريات البيض في الابيضاض النقوي CML وPNH وMNI وMDS في حين ترتفع في حالات عديدة.

٢- العدلات:

خلايا بلعمية مهاجرة، تشكل ٤٠-٧٠٪ من مجموع الكريات البيض تنجذب إلى مكان الغزو الجرثومي والأنسجة المتنخرة



الشكل (٣) يظهر الكرية البيضاء العدلة

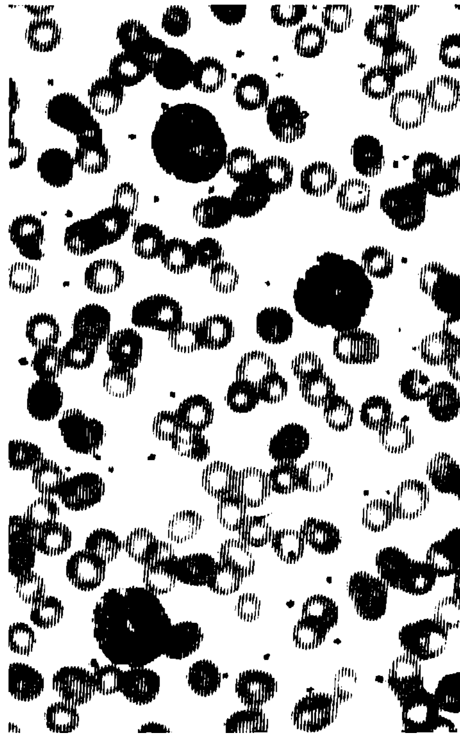
بفعل عوامل الجذب الكيميائي وتنحل الحبيبات لتطلق العوامل القاتلة للجراثيم، متضمنة إنزيم الليزوزيم lysozyme والهيدرولاز الحالة والبيروكسيداز myeloperoxidase، وهذه موجودة في الحبيبات البلازمية. تنتج العدلات في النقي وتنضج بمدة ٦-١٠ أيام ثم تعبر إلى الدوران المحيطي حيث تستمر حياتها ٦-١٢ ساعة، ثم تعبر إلى الأنسجة لتقوم بعملية البلعمة، وتعيش فيها ٢-٤ أيام، ثم تتحطم بعد ذلك (الشكل ٣).

٣- الحمضات:

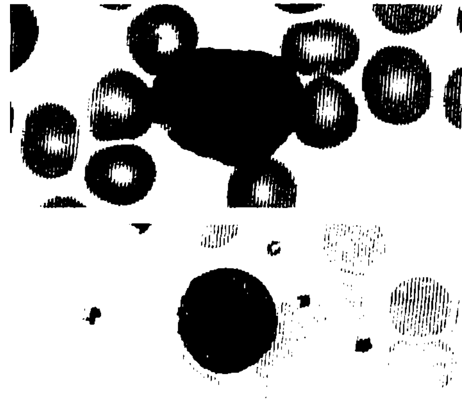
خلايا بلعمية مهاجرة أيضاً، ولكن تكثر في حالات الأرج حيث تنجذب إلى الأجسام الأجنبية، وتزداد أحياناً في الخباثات والطفيليات. حبيباتها ذات نمطين: الأول صغير الحبيبات وهي غنية بالفوسفاتاز الحامضة. والثاني كبير الحبيبات وهي أكثر عدداً وتحوي إنزيم البيروكسيداز، حجمها يشبه حجم العدلة، نواتها ذات فصين (الشكل ٤). تمنع الحمضات انتشار الالتهاب بتنظيم الإرقاء، كما أن لها فعلاً مضاداً للطفيليات بآلية تأكسدية.

٤- الأسسات basophils:

كرات بيض محببة ذات حبيبات أسسة، تشكل أقل من ١٪ في الدم المحيطي، تنجذب إلى مكان الأذية، يسمى شكلها الثابت في الأنسجة الخلايا البدينة. تحتوي حبيباتها على



الشكل (٤) يظهر الكرية البيضاء الحمضة



الشكل (٥) الأسسات

مواد مضادة للتخثر مثل الهيبارين ومواد كيميائية مثل الهيستامين ومواد الصدمة بطيئة التفاعل (SRS -A). مما يؤدي إلى زيادة النفوذية الوعائية، وتوسع الأوعية وتقلصها الذي قد يؤدي إلى الصدمة التأقية (الشكل ٥).

٥- الوحيدات:

خلية بلعمية كبيرة ولكن فاعليتها أقل من العدلات وأبطأ حينما تكون خارج الأوعية وتشارك في بلعمة المواد المتنخرة وتقويضها. مدة حياتها ٢٠-٤٠ ساعة في الدم المحيطي، في حين تعيش في الأنسجة عدة أشهر إلى عدة سنوات. أما عملها: فهو إزالة مستضدات خاصة أو تقديم المستضدات للخلايا اللمفاوية عن طريق:

أ- الالتصاق بالمستضد وطهيه.

ب- وجود مستقبلات على سطحها خاصة بالقطعة FC من IgG والمتممة، وبوساطتها تتمكن من الإحاطة بالمستضد.

ج- وجود واسمات أخرى على سطحها تتضمن HLA-DR والمستقبلات واللمفوكين مثل α-interferon والعامل المثبط للهجرة.

تحوي الجسيمات الحالة للوحيدات الهيدرولاز الحامضة والبيروكسيداز للتحطم داخل الخلوي.

كما أنها تنتج مكونات المتممة والبروستاغلاندين والأنترفرون والسيتوكينات مثل الأنترلوكين I والعامل المنخر للورم وعامل النمو النقوي والترانسفرين.

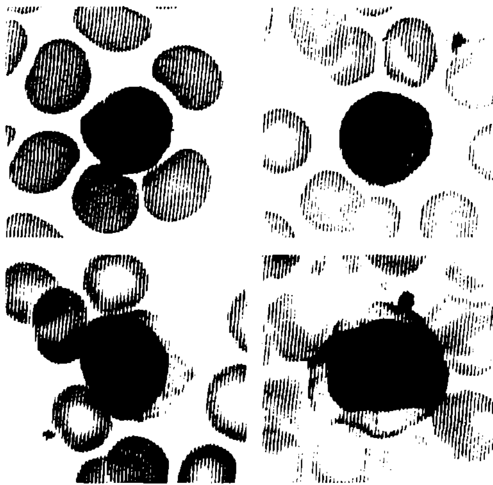
تشكل الوحيدات جزءاً من الجهاز الشبكي البطاني: الذي يضم خلايا كوبفر الكبدية والبالعات السنخية والبالعات الموجودة في السطوح المصلية والخلايا المسراقية الكلوية mesangial والخلايا الدبيقية الدماغية microglia وبالعات النقي والطحال والعقد وخلايا لانغرهانس في الجلد monocytes (الشكل ٦).



الشكل (٦) يظهر الكرية البيضاء الوحيدة

٦- اللمفاويات lymphocytes T,B: (الشكل ٧)

خلايا متحركة غير بلعمية يتفاعل بعضها مع بعض كما تتفاعل مع العدلات والوحيدات لتقوم بالمناعة الخلطية والخلوية، وهي تنتج في نقي العظم. تتطور الخلايا التائية T-cell في التوتة، في حين تتطور الخلايا البائية cell-B في الجراب الطيري bursa وذلك في المرحلة الجنينية. تعود الخلايا اللمفاوية إلى الدم المحيطي من خلال القناة اللمفاوية ويعتمد تكاثرها على الحث المستضدي. تشكل اللمفاويات٢٠-٤٠٪ من عدد الكريات البيض الكلي وتساعد الخلايا اللمفاوية والبلازمية على الدفاع عن الجسم بإنتاج الأضداد على نحو خاص، وبالتالي فهي لا تعتمد على عملية



الشكل (٧) اللمفاويات

البلعمة ولذلك فهي في هجرة دائمة بين الدم والأنسجة. تعد اللمفاويات المكان الأفضل لدراسة المستضدات السطحية للكريات البيض، إذ يوجد على سطحها المستضدات HLA وهي ذات ٤ أنماط: D-C-B-A، تتوضع جيناتها على الصبغي السادس.

أ- الخلايا اللمفاوية التائية T: وهي تشكل ٦٥-٨٠٪ من لمفاويات الدم المحيطي، ومعظم الخلايا اللمفاوية الصغيرة تائية. وهي مسؤولة عن الجواب المناعي الخلوي، كما تتدخل في إنتاج الأضداد بمساعدة اللمفاويات البائية أو تفعيلها. وتعد اللمفاويات التائية مسؤولة عن الرفض المزمن في زراعة الأعضاء. وتحمل على سطحها الواسمات الخلوية التي من أهمها: CD8 - CD4 - CD3- CD2.

ولها **وظيفتان مهمتان**: الخلايا الذاكرة التي تتعرَّف المستضد ليكون التفاعل المناعي الثانوي فيما بعد سريعاً، والخلايا القاتلة المناعية المهمة في الفعالية المضادة للأخماج.

ب- الخلايا اللمفاوية البائية B- cells: تشكل ١٥-٢٠٪ من لمفاويات الدم المحيطي، ومعظم الخلايا اللمفاوية الكبيرة بائية. وهي مختلفة الأحجام، وتحتوي على سطحها غلوبولينات مناعية ولاسيما IgM-IgD. اللمفويات البائية هي المسؤولة عن المناعة الخلطية، ويستدعي تحريضها مشاركة البلاعم واللمفاويات التائية واللمفاويات البائية، مما يؤدي إلى انقسامها وتحولها إلى بلازميات لتنتج الأضداد. وتسهم بالدفاع عن الجسم ضد الجراثيم المتمحفظة كالعقديات كما أنها تتواسط في حالة الرفض الحاد في زرع الأعضاء.

تحمل الغالبية العظمى من اللمفاويات البائية المستضد HLA-DR الذي يعد في غاية الأهمية من أجل تنظيم الجواب المناعي، كما تحمل مستقبلات المتممة C3-b,d الموجودة على سطح اللمفاويات B الناضجة.

ج- الخلايا اللمفاوية لا B ولاT: معظمها قاتلة طبيعية natural killer (NK)، وأغلبها كبيرة ومحببة. تقتل الهدف وتقتل الخلايا الورمية والفيروسية وتتدخل في رفض الطعم، ويمكن أن تكون هذه الخلايا T-CD8 أو خلايا B أو T غير ناضجة أو طلائع الحمر أو نقوية. تنضج بفضل الأنترفرون غاما والأنترلوكين II.

آفات الكريات البيض الحميدة

أمين سليمان

اضطرابات الكريات البيض الحميدة:

لهذه الاضطرابات **نوعان**: اضطرابات **كمية** تبدو بزيادة عدد الكريات أو نقصه، واضطرابات **كيفية** تتعلق بوظيفة الكريات وشكلها. ويعتمد التشخيص على القصة السريرية، والفحص السريري والفحص المخبري.

أولاً- الاضطرابات الكمية:

١- كثرة الكريات البيض leukocytosis:

تشمل زيادة عدد الكريات البيض العام أو واحداً أو أكثر من عناصرها. وارتفاع العدلات هو الأكثر مشاهدة في اضطرابات الكريات البيض الحميدة. أسباب الارتفاع زيادة حركة الخلايا غير الناضجة أو مخزون الكريات البيض ومرورها من النقي إلى الدم المحيطي أو زيادة حركة القسم اللاطئ من الكريات البيض؛ لينضم إلى القسم الجائل، أو زيادة حركة الكريات البيض من الدوران باتجاه الأنسجة.

٢- كثرة العدلات neutrophilia:

هو **زيادة** العدد المطلق للعدلات أكثر من ٧٠٠٠/ملم³.

ويعود ذلك إلى أسباب عديدة، منها:

أ- أسباب **مرضية جينية** غالباً ما تكون خفيفة.

ب- أسباب **مكتسبة**: الحمل والطمث والتمارين المجهدة والأخماج الموضعة أو المعممة والأدواء الالتهابية والنخر الخلوي: (احتشاء القلب أو التهاب المعثكلة) والسرطان والتدخين (أكثر من ١٥-٢٠ لفافة) والنزف والانحلال الحاد والأدوية: (الكورتيزون والليثيوم) وأدواء النقي التكاثرية.

٣- قلة العدلات neutropenia:

انخفاض العدد المطلق للعدلات تحت ١٥٠٠/ملم³.

ومن أسبابه:

أ- **أسباب حميدة**: عرقية أو أسرية كما في العرق الأسود أو في نقص العدلات الدوري العائلي.

ب- **اضطراب الإنتاج**: لا تنسج النقي، وعسر تنسج النقي، وارتشاح النقي بخلايا خبيثة، والأدوية القاتلة للخلايا.

ج- **فقر الدم كبير الكريات**: عوز B6 - B12.

د- **شذوذ آلي (ميكانيكي)**:

- عدم تحرك مدخرات النقي.
- زيادة عدد الكريات البيض الملتصق بجدر الأوعية.

هـ- **فرط تحطم البيض**:

- أسباب مناعية أسوية أو ذاتية كالذئبة الحمامية SLE.
- تمنيع أرجي: أدوية.
- أسباب آلية (ميكانيكية): استخدام الدورة الخارجية لنقل الدم/ فرط الطحالية بسبب الاحتجاز في الطحال.

و- **آلية معقدة**:

- الأخماج الفيروسية.
- داء فلتي.

٤- كثرة اليوزينيات (الحمضات) eosinophilia:

ارتفاع العدد المطلق للحمضات فوق ٥٠٠ كرية/ملم³. وتعود إلى **أسباب مختلفة، منها:**

- الأدواء الخبيثة: متلازمات تكاثر النقي، الابيضاض باليوزينيات، داء هودجكين.
- الانتقالات العظمية.
- الآفات الجلدية: ولا سيما داء الفقاع.
- الأخماج الطفيلية: الديدان وطفيليات المنطقة المدارية ومتلازمة لوفلر Loffler.
- الاضطرابات التحسسية الفعالة: كالربو وحمى العلف والحكة والحساسية الدوائية.
- بعد التشعيع أو العوامل السامة.
- آفات المناعة الذاتية: التهاب ما حول الشريان العقيدي والتهاب المفاصل الرثياني المزمن.
- شكل أسري نادر.

٥- قلة اليوزينيات الحمضات eosinopenia:

انخفاض العدد المطلق للحمضات لأقل من ١٠٠/ملم³، وهو نادر، ومن أهم أسبابه المعالجة بمركّبات قشر الكظر glucocorticosteroid والأخماج الفيروسية والجرثومية الحادة.

٦- كثرة القعدات (الأسسات) basophilia:

يقصد به ارتفاع العدد المطلق للأسسات فوق ٧٥-١٠٠ كرية/ملم³.

ومن **أسبابها**: التهاب القولون التقرحي، وفرط الشحوم الدموية، والتهاب الجيوب المزمن، والابيضاض النقوي المزمن، وفرط الكريات الحقيقي، والسعال الديكي.

٧- قلة القعدات basopenia:

نقص الأسسات قليل الأهمية؛ نظراً لأن عددها أصلاً قليل، ومع ذلك فهي تنخفض لدى المعالجة بالهرمونات كالبروجيسترون وخلال الإباضة، والانسمام الدرقي.

٨- كثرة الوحيدات monocytosis:

هو ارتفاع العدد المطلق للوحيدات أكثر من ١٠٠٠كرية/مل٣ **نتيجة الأسباب التالية:**

- الأخماج: التدرن، والتهاب الشغاف الجرثومي.
- الحمى مجهولة السبب.
- أدواء الأمعاء الالتهابية.
- التهاب المفاصل الرثياني.
- الاضطرابات الدموية كفقر الدم الانحلالي.

أما **قلة الوحيدات** monocytopenia فلا توجد حالات معروفة منها.

٩- كثرة اللمفاويات lymphocytosis:

ارتفاع العدد المطلق للمفيات فوق ٤٠٠٠كرية/ملم٣، وهو طبيعي في الأطفال حتى ١٠ سنوات في حدود عدد مطلق للكريات البيض لا يزيد على ٩٠٠٠/ملم٣. تشاهد كثرة اللمفاويات في الحالات التالية:

- **الأخماج الفيروسية الحادة:** فرط وحيدات النوى الخمجي، والداء الخلوي العرطل CMV، التهاب الكبد الخمجي، ومتلازمة ما بعد نقل الدم.
- **بعض الأخماج الجرثومية:** السعال الديكي، والتدرن، والحمى المالطية.
- **الأخماج الطفيلية:** داء المقوسات toxoplasmosis.
- **الارتكاسات الدوائية:** أسبرين، الفينوتوئين phenytoin.
- الأسباب المتعلقة **بالآفات الخبيثة.**

١٠- قلة اللمفاويات lymphocytopenia:

يقصد به نقص اللمفاويات عن ١٠٠٠ كرية/ملم٣، وهو جواب شائع للمعالجة بالكورتيكوستيروئيد والاكتئاب، وقد يشاهد في بعض الأشخاص السليمين من دون سبب واضح. تحدث الحالات المرضية بسبب زيادة تقويض اللمفاويات أو نقص الإنتاج، **وتتلخص بالحالات التالية:** اضطرابات عوز المناعة، والعوامل الفيزيائية (التعرض للأشعة)، والأدوية السامة.

الاضطرابات المناعية المترافقة وقلة اللمفاويات: تصنف هذه الاضطرابات عادة على أنها اضطرابات الخلايا البائية أو اضطرابات الخلايا التائية.

- **متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS:** هي مثال جيد لنقص الكريات البيض ونقص اللمفاويات؛ إذ ينقص عدد اللمفاويات التائية بشدة في الدوران المحيطي. وكذلك ينقص جواب تكاثر اللمفاويات على التحريض المستضدي، إضافة إلى اضطراب توزع هذه الخلايا، إذ ينقص عدد اللمفاويات المساعدة خاصة في حين يزداد عدد اللمفاويات الكابتة suppressor، وتنخفض نسبة اللمفاويات المساعدة CD-4 إلى الكابتة CD-8.
- **الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus (SLE)** وهي من أدواء الغراء الوعائية، تصيب النساء البالغات الشابات غالباً. لها معايير تشخيصية معروفة، من أهمها الاندفاع بشكل الفراشة على الوجه، والإصابة الكلوية، والأضداد النووية التي تعدّ من أهم الاستقصاءات.
- **متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome:** ينقص عدد اللمفاويات التائية الكلي، مع زيادة نسبة اللمفاويات المساعدة على اللمفاويات الكابتة؛ إضافة إلى عوز الخلايا الكابتة أو نقصها، على عكس ما يشاهد في متلازمة الـ AIDS.

ثانياً- الشذوذات الشكلية:

تحدث في العدلات خاصة، وتعدّ اللطاخة المحيطية الفحص النوعي الذي يكشفها. أكثر هذه الشذوذات حدوثاً الحبيبات السمية، وجسيمات دول، وفرط التفصص. إضافة إلى شذوذات نادرة مثل شذوذ بلغر هيوت، ومي هغلن، وشدياك هيغاشي، ومكتنفات أدلر ريلي.

١- الحبيبات السمية toxic granulation: تشاهد هذه الحالة في العدلات والوحيدات، حيث ترى في الهيولى حبيبات دكناء، كثيفة وناعمة، تتلون باللون الأحمر الآجري، وهي إيجابية البيروكسيداز. تحدث بسبب السمية الاستقلابية. وتقسم إلى أربع درجات بحسب خشونة التحبب.

هذه الحالة كثيرة التردد والمشاركة مع الحالات الخمجية، وقد ترافق بعض الحالات الأخرى مثل الحروق والآفات الخبيثة وبعض العلاجات الدوائية.

٢- أجسام دول Dohle bodies: مكتنفات هيولية وحيدة أو متعددة، ترى عادة في محيط الهيولى. تشاهد في العدلات خاصة، وقد تشاهد في الوحيدات والخلايا اللمفية. تمثل أجسام دول تجمعاً من الشبكة الهيولية الباطنة. قد تترافق وحالات مرضية متنوعة مثل الأخماج الفيروسية، والحروق، وبعض الأدوية، كما قد تشاهد في شذوذ مي هغلن.

٣- فرط التفصص hypersegmentation: يشاهد فرط تفصص النواة خاصة في العدلات لأكثر من خمسة فصوص، أو تجزؤ النواة الذي يشاهد في فقر الدم كبير الكريات بعوز الفيتامين ب١٢ أو بعوز حمض الفوليك. وقد يشاهد التفصص الزائد في الكريات العدلة الهرمة.

٤- شذوذ بلجر هيوت Pelger-Huet anomaly: هو

اضطراب جيني مكتسب ووراثي، يؤدي إلى نقص تفصص النواة، تبدو معه بشكل النظارات eyeglasses. ويعود ذلك إلى فشل اكتمال عملية التفصص النووي، مع أن علامات النضج الأخرى كالكروماتين المكثف والمتجمع والهيولى الناضجة تكون مكتملة على نحو طبيعي. قد تعكس هذه الظاهرة شذوذاً في استقلاب الحموض النووية، كما أنها قد تحدث بشكل كاذب في بعض الأخماج الحادة وحين استعمال بعض الأدوية التي تؤدي إلى توقف النضج النووي، ولكن وظيفة الخلية تبقى طبيعية، ولذلك فهو شذوذ حميد.

٥- شذوذ مي هغلن May-Hegglin anomaly: تتميز هذه الحالة الموروثة بوجود مكتنفات تشبه أجسام دول، توجد في العدلات والحمضات والوحيدات. هذه الحالة غير عرضية في ٥٠٪ من الحالات، في حين تتظاهر في القسم الباقي بميل إلى النزف، وتظهر اللطاخة المحيطية نقصاً في الصفيحات وكبر حجمها.

٦- متلازمة شدياق هيغاشي Chediak-Higashi syndrome: متلازمة وراثية تورث بصفة صبغية جسدية متنحية، تشاهد عند الأطفال واليفعان. تتميز شكلياً من الناحية المخبرية بحبيبات ضخمة عملاقة إيجابية البيروكسيداز قد تمثل ترسبات الجسيمات الحالة في العدلات، وقد يؤدي إلى اضطراب وظيفي يتجلى بتأخر هضم الجراثيم واضطراب الانجذاب الكيميائي؛ مما يؤدي إلى تكرر الأخماج ولا سيما الجرثومية.

٧- مشتملات ألدر ريلي Alder-Reilly inclusion: هي مكتنفات مجهرية مكونة من عديدات السكاريد، توجد في العدلات والحمضات والأسسات، وتوجد في الوحيدات واللمفاويات على نحو عرضي. كما تشاهد في متلازمات نادرة مثل متلازمة هورلر Hurler، ومتلازمة هانتر Hunter، وفي نماذج مختلفة من اضطراب استقلاب عديدات السكاريد المخاطية.

ثالثاً- الاضطرابات الكيفية qualitative disorders:

هناك نمطان من هذه الاضطرابات، هي اضطرابات التحرك والانجذاب الكيميائي، وخلل الفعالية القاتلة للجراثيم.

١- عيوب التحرك والانجذاب الكيميائي defective locomotion & chemotaxis: قد تضطرب حركة الكريات البيض في بعض الأمراض مثل التهاب المفاصل الرثياني، وتشمع الكبد، والداء الحبيبومي المزمن chronic granulomatous disease، والمعالجة بالكورتيكوستيروئيد، ومتلازمة كسل الكريات البيض. يشاهد اضطراب الانجذاب الكيميائي في الأمراض التالية: الداء السكري، ومتلازمة شدياك هيغاشي، والأخماج، وفي المرضى الذين لديهم مستويات عالية من الغلوبولين IgE.

٢- عيب الفعالية المبيدة للجراثيم defective in microbicidal activity: تملك العدلات والوحيدات أجهزة تحدث فيها عملية الأكسدة التي تؤدي إلى قتل المتعضيات الصغيرة المهضومة بعملية البلعمة. فإذا حدث أي خلل في هذه الأجهزة اضطربت هذه العملية، وهذا ما يرى في عوز إنزيم البيروكسيداز النقوية، والداء الحبيبومي المزمن.

رابعاً- التفاعل ابيضاضي الشكل leukemoid reaction:

تغيرات تطرأ على الدم ومكوناته تشبه الابيضاض دون أن تستحيل إليه، وهو إما نقوي وإما لمفاوي.

١- التفاعل الابيضاضي النقوي الشكل myeloid leukemoid reaction:

أهم أسبابه:

أ- الأخماج: تعدّ من أكثر التفاعلات الابيضاضية حدوثاً، وتشاهد فيها في الدم المحيطي النقيات وسليفات النقية وأحياناً الأرومات. ويسبق الخمج ظهور التغيرات الدموية، وهي **تتميز بما يلي**:

- قد يصل تعداد الكريات البيض إلى ٥٠,٠٠٠ كرية/ملم٣.
- قد تظهر النقيات وربما الأرومات في الدم المحيطي ولكن لا تتجاوز ٥-١٠٪.
- قد تحتوي الهيولى على حبيبات سمية؛ ولاسيما في العدلات.
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية داخل العدلات.
- لا يوجد فقر دم.

ب- الانحلال المناعي الذاتي: قد يصل عدد الكريات البيض إلى ٣٠,٠٠٠/ملم٣.

٢- التفاعل الابيضاضي اللمفاوي الشكل lymphoid leukemoid reaction:

أسبابه: السعال الديكي، وفرط وحيدات النوى الخمجي، والتدرن، والحصبة، والحماق، HIV، والتكسوبلاسموز (داء المقوسات)، والحمى المالطية، والحمى التيفية.

ويُذكر فيما يلي **بعض الأخماج التي تسبب اضطراباً شديداً في الكريات البيض**:

١- داء كثرة وحيدات النوى الخمجي infectious mononucleosis:

هو خمج حاد وسليم كثير الحدوث ويحدد نفسه بنفسه، يسببه فيروس Epstein-Barr virus (EBV) الذي يصيب

الخلايا البشروية في البلعوم واللمفاويات البائية.

× **يتميز فيروس EBV بحادثتين مختلفتين:**

أ - دورة الانتساخ تنتهي بانحلال الخلية.

ب - تكاثر خلوي ضمن الخلايا المخموجة تنتج جينات الفيروس فقط.

× تتشكل في الدم المحيطي خلايا لمفاوية متنوعة لا نموذجية من نمط الخلايا التائية.

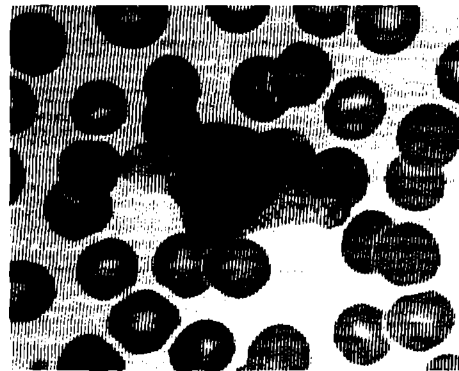
الوبائيات: تحدث الإصابة الأولية في ٩٥٪ من البالغين خلسة؛ إذ تكون سن الإصابة ١-٤ سنوات في المستويات الاجتماعية والاقتصادية المتدنية. في حين تكون النسبة ٥٠٪ بسن ٥ سنوات في المجتمعات ذات المستوى الراقي. الفيروس هش جداً، من نمط الحلأ البشري وهو فيروس DNA، اكتشف عام ١٩٦٤ على أنه سبب لكثرة وحيدات النوى الخمجي. يكون الانتقال عن طريق اللعاب؛ وذلك من خلال الاتصال والتماس المباشر وأدوات النظافة الشخصية، وقد ينتقل عن طريق نقل الدم.

المظاهر السريرية تشمل: التهاب البلعوم الاحمراري أو الغشائي الكاذب مع نمشات في شراع الحنك، والتوعك والوهن العام الشديد، والحمى، وضخامة عقدية رقبية ثنائية الجانب متناظرة وكبيرة. يضخم الطحال في نحو ٥٠٪ من المرضى؛ ولكن نسبة تمزقه منخفضة، وإذا حدثت فإن الإنذار سيئ، وخطر الموت مرتفع. ومن أكثر المضاعفات شيوعاً التهاب الكبد، ومع ذلك فإن اليرقان قليل الحدوث.

الشكل اللاعرضي: يحدث في الأطفال أقل من ٥ سنوات، وهم معظم المصابين، تصبح الفحوص المصلية إيجابية من دون أعراض أو علامات المرض.

تراوح فترة حضانة المرض بين ١٠ و٥٠ يوماً، ويستمر ١-٤ أسابيع منذ ظهور المرض.

يعتمد التشخيص على الأعراض والعلامات آنفة الذكر،



الشكل (١) الوحيدات

لكن لا بد من تأكيد التشخيص مخبرياً، وهو يشمل ما يلي:

● **الدراسة الدموية:** يراوح تعداد الكريات البيض بين ١٠٠٠٠-٢٠٠٠٠/ملم³ في ثلثي الحالات تقريباً. تشير الصيغة الكروية إلى زيادة العدلات في البداية فقط، ثم تسيطر الخلايا وحيدة النواة، وتصبح نسبتها ٦٠-٩٠٪، منها ٥-٣٠٪ لمفاويات لا نموذجية (كانت تسمى في الماضي خلايا داوني Downey classification) (الشكل ١).

● **الفحوص المصلية:** الأضداد النوعية وهي أضداد الفيروس والأضداد الغيروية.

الأضداد الغيروية heterophil: توجد هذه الأضداد لدى الأشخاص الطبيعيين، ولكن بعيارات ضعيفة، وتجعل إيجابيتها الشك كبيراً بالإصابة بهذا المرض. يكشف اختبار بول - بونيل Paul and Bunnell الأضداد الغيروية من نمط IgM التي ترص الكريات الحمر للخرفان. ويعدّ اختبار monospot اختباراً حساساً وسهل الإجراء لكشف الأضداد الغيروية.

يتأكد التشخيص بإجراء الفحوص المصلية الخاصة بالفيروس EBV. وهي **كما يلي:**

× **أضداد القفيصية من النمط IgM-viral capsid antigen (VCA-IgM):** تظهر بعد ٢-٣ أسابيع من الإصابة الحادة وتعود سلبية بعد ١-٣ أشهر.

× **أضداد القفيصية من النمط IgG-(VCA-IgG):** تصبح إيجابية منذ الإصابة، وتستمر مدى الحياة، وهي دليل على المناعة.

× **أضداد النواة antinuclear antibodies (EBNA):** تكون سلبية في حالة الإصابة الحادة، بيد أنها تكون إيجابية بعد ١-٣ أشهر.

التطور: مرض سليم، يتراجع خلال ٢-٣ أسابيع، ويحدد نفسه بنفسه، لا يحتاج إلى معالجة على الرغم من أن الوهن العام قد يستمر لفترة طويلة، وقد يكون شديداً، ولاسيما في الحالات التي ترتفع فيها الحرارة بشدة. قد يستمر نقص العدلات عدة أشهر في الأشكال مرتفعة الحرارة. أما تمزق الطحال فنادر واستثنائي.

المعالجة:

● المراقبة في معظم الحالات؛ لأنها لا تحتاج إلى معالجة، إلا في الـ AIDS. في حالة الوهن الشديد والمحدد للحركة ينصح بإعطاء **الكورتيزون** بجرعات صغيرة؛ ولاسيما في الفئات الفعالة.

● لا تفيد الصادات؛ لأنها غير فعالة ولا سيما البنيسلينات

نصف التركيبية؛ إذ إنها تحرض ظهور طفح جلدي تحسسي.

٢- الداء الخلوي العرطل cytomegalovirus infection (CMV):

خمج واسع الانتشار في العالم، عامله المسبب الفيروس المضخم للخلايا، وهو من عائلة الفيروسات الحلئية. تتميز هذه العائلة من الفيروسات بأنها تتكاثر داخل الخلايا لتؤدي إلى خمج تحت السريري، ثم تتفعل في ظروف مواتية. ينتشر عن طريق الفم والجهاز التنفسي وكذلك الطريق التناسلي ونقل الدم. قد يوجد الفيروس في سوائل الجسم (الدم، والبول، والحليب) لأكثر من ١٥سنة، ولذلك فإن الكريات البيض والأنسجة المزروعة هي مصدر مهم للعدوى. وعلى العكس من داء وحيدات النوى الخمجي فإن الداء الخلوي العرطل ينتشر عند البالغين على نحو أكبر. معظم الإصابات لاعرضية؛ لأن الفيروس يبقى بشكل لاطئ، ويتفعل في بعض الحالات كالحمل، ونقص المناعة، ونتيجة لزرع الأعضاء أو نقي العظم. ويزداد خطر الموت على نحو كبير لدى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS.

ظروف الكشف: معظم الإصابات لاعرضية، أما الحالات العرضية فتتظاهر بألم في البلعوم، وحمى، ووهن شديد، وآلام عضلية، وقد تكشف ضخامات عقدية وضخامة طحال. وغالباً ما تشاهد هذه الحالات في الأشخاص الذين ينقل لهم الدم على نحو متكرر أو بعد عمل جراحي حديث. قد تحدث مضاعفات خطرة مثل: ذات الرئة الخلالية، ومتلازمة غيلان باريه، والتهاب الكبد، والتهاب الدماغ والسحايا، والتهاب العضلة القلبية، ونقص الصفيحات وفقر الدم الانحلالي.

متلازمة الداء الخلوي العرطل الولادي تتظاهر بيرقان وضخامة كبدية طحالية، واضطرابات عصبية عضلية.

من الناحية المخبرية: تشاهد زيادة طفيفة في عدد الكريات البيض على حساب الخلايا اللمفاوية مع وجود أكثر من ٢٠٪ من الخلايا اللانموذجية. اضطراب في وظيفة الخلية الكبدية. يعتمد التشخيص الأكيد على إيجابية أضداد الفيروس من نمط IgM.

المرض محدد لذاته وسليم، ويحتاج فقط إلى المراقبة إلا في الحالات العرضية الشديدة، فيتم التدخل بحسب الحالة، ولاسيما عند ضعيفي المناعة الذين يمكن إعطاؤهم مضاداً فيروسياً نوعياً يدعى ganciclovir.

٣- داء المقوسات toxoplasmosis:

مرض واسع الانتشار يصيب الإنسان والحيوان. العامل المسبب له هو المقوسة الغندية Toxoplasma gondii، والقطط هي الثوي والمصدر الرئيس للعدوى، كما أن اللحم النيء والحليب مصدران مهمان أيضاً.

غالباً ما يكون المرض لاعرضياً، ويتراجع عفوياً. أما في المرضى العرضيين فهو غالباً ما يكون خفيفاً، وتشبه اللوحة السريرية داء وحيدات النوى الخمجي، وتتضمن الحمى والصداع، والوهن العام، والضخامة العقدية ولاسيما الرقبية. يزداد خطر المشكلة في المرضى المضعفي المناعة؛ ولاسيما لمفوما هودجكن ولمفوما لا هودجكن وAIDS.

قد تكون الإصابة الولادية خطرة؛ لأنها تحدث تشوهات في الجهاز العصبي وكذلك إصابة عصبية، أو تؤدي إلى الموت قبل الولادة.

يشبه التشخيص ما في فرط وحيدات النوى الخمجي، ولكنه يتأكد بإيجابية أضداد المقوسات من نمط IgM، التي تصبح إيجابية خلال أسبوعين، وتستمر شهوراً عديدة، ويدعم التشخيص بإجراء الخزعة النسيجية من منطقة الإصابة إذا كان ذلك ممكناً.

المرض سليم، ويتراجع تلقائياً خلال ٢-٤ أسابيع، ولا يحتاج إلى معالجة إلا في حالات نادرة كالمرضى مضعفي المناعة، فيجب أن يتلقوا معالجة خاصة من الصادات مثل sulfadizineوpyrimethamine. قد يكون الوهن العام طويلاً وشديداً. الخطر الكبير الوحيد هو انتقال العدوى إلى الجنين في بداية الحمل.

آفات الكريات البيض الخبيثة

ابيضاضات الدم الحادة

سهام سليمان

مصطلح **لوكيميا leukemia** كلمة يونانية الأصل (leukos= أبيض، aimia= دم) تعني "الدم الأبيض" أو ما اصطلح على تسميته طبياً "ابيضاض الدم".

ابيضاض الدم هو واحد من الأمراض التنشئية (سرطاني- خبيث)، وحيد النسيلة، ينشأ على النسيج النقوي العظمي (النسيج الرئيسي لتشكل الخلايا الدموية) يتميز بتكاثر الخلايا المكونة للدم تكاثراً غير مضبوط وغير طبيعي مما يؤدي إلى تراكمها في النسيج النقوي. الآلية الإمراضية المسببة لابيضاض الدم غير واضحة وغير محددة تماماً، لكن **يمكن القول:** إنه ينتج غالباً من حدوث طفرة mutation أو طفرات في دنا DNA خلية واحدة أو أكثر من الخلايا المشكلة للخلية الدموية؛ الأمر الذي يؤدي إلى توقف التطور في مرحلة التمايز الخلوي (مرحلة تحديد هوية الخلية ونضجها). يضاف إلى ذلك الانقسام العشوائي للخلايا الدموية الطافرة التي تتكاثر على نحو ذاتي ومستقل عن أي ضابط من ضوابط الانقسام والتكاثر الخلوي الطبيعية، مما يؤدي إلى تراكم هذه الخلايا الطافرة (السرطانية) في نقي العظم أولاً، ثم انتشارها إلى الدوران المحيطي لاحقاً إلى أن تصل إلى أنسجة وأعضاء أخرى في الجسم.

هناك **عدة أنواع من الابيضاض** يختلف بعضها عن بعض باختلاف أنواع الخلايا الدموية المصابة.

تصنيف ابيضاضات الدم:

هنالك العديد من الأنظمة التي استخدمت من أجل تصنيف أمراض الدم التنشئية، وليس من السهل القول بوجود نظام تصنيفي شامل ودقيق لهذه الأمراض لما لها من خصائص نوعية مختلفة تحدد سيرها وتظاهراتها وبالتالي مقاربتها وعلاجها.

لكن، تم تصنيف أمراض الدم التنشئية عموماً وفقاً لثلاثة معايير أساسية هي:

١- عدوانية المرض (حاد - مزمن):

تقسم أمراض الدم التنشئية إلى حادة أو مزمنة **على أساس ميزتين اثنتين هما:**

أ- نضج الخلية المصابة maturation:

● **حاد:** يتميز بسيطرة الخلايا غير الناضجة (الأرومات blasts). يحدث في الابيضاض الحاد خلل في التمايز ونضج الخلايا مع سلامة تكاثرها، مما يؤدي إلى زيادة عدد الخلايا غير المتمايزة (أرومات) ونقص عدد الخلايا الناضجة (الخلايا التي تلي مرحلة الأرومات).

● **مزمن:** يتميز بسيطرة الخلايا الناضجة.

فالابيضاض المزمن هو خلل في التكاثر مع سلامة تمايز هذه الخلية، ينتج منه زيادة في عدد الخلايا الناضجة التي نشأ على حسابها الابيضاض.

ب- البقيا:

● **الابيضاض الحاد:** تراوح فيه البقيا بين عدة أسابيع وعدة أشهر، (من دون أي تدخل علاجي).

● **الابيضاض المزمن:** وفيه تمتد البقيا عدة سنوات.

٢- الأصل أو المنشأ (نقوي - لمفاوي):

إن تمايز الخلية الجذعية الدموية متعددة القدرات إلى النوعين الرئيسين من أنواع الخلايا الدموية هو الذي يحدد هوية المرض الدموي. فإذا كانت الإصابة على مستوى وحدة تشكل النسيلة اللمفاوية colony- forming unit (CFU-L) نتجت التنشؤات اللمفاوية lymphoid، أما إذا كانت الإصابة على مستوى وحدة تشكل النسائل المختلطة CFU-MM نتجت التنشؤات النقوية myeloid.

٣- مكان سيطرة المرض (النقي والدم - الأنسجة):

تسمى التنشؤات الحادثة في نقي العظم الابيضاضات leukemias، أما التي تسيطر في الأنسجة فهي: لمفومات lymphomasإذا تألفت من خلايا لمفاوية، أو ساركوما محببة granulocytic sarcoma إذا تألفت من خلايا نقوية.

وعلى هذا تم وضع ابيضاضات الدم ضمن أربع مجموعات رئيسية هي:

● الابيضاض النقوي الحادacute myeloid leukemia (AML).

● الابيضاض اللمفاوي الحادacute lymphoblastic leukemia (ALL).

● الابيضاض النقوي المزمن chronic myeloid leukemia (CML).

● الابيضاض اللمفاوي المزمن chronic lymphoblastic leukemia (CLL).

ابيضاضات الدم الحادة acute leukemias:

توصف ابيضاضات الدم الحادة بأنها تكاثر طلائع الخلايا الدموية تكاثراً غير مضبوط، مع توقف عملية التمايز والنضج في هذه الخلايا. إذ تسيطر الخلايا السرطانية (الأرومات أو السليفات المولدة غير الناضجة) على النسيج النقوي وتثبط عملية الإنتاج الطبيعي للخلايا الدموية.

كان متوسط البقيا في المصابين بالابيضاض الحاد منذ زمن ليس بالبعيد لا يتجاوز عدة أشهر. أما اليوم - وبعد توافر المعالجة الكيميائية وطرق التشخيص والمتابعة الحديثة وتطورها - أصبحت فرص البقيا وفرص الشفاء عالية جداً ولاسيما في الأطفال.

تقسم ابيضاضات الدم إلى ابيضاض نقوي حادAML (المشتق من الأرومات النقوية) وابيضاض لمفاوي حاد ALL (المشتق من الأرومات اللمفاوية)، ومن المهم التمييز بين نوعي الابيضاض لما بينهما من اختلاف في الإنذار وفي طرائق المعالجة، فالتفريق بينهما يعد الخطوة الأولى من خطوات العلاج.

يكون التمييز أحياناً بين الـ ALL وAML واضحاً وسهلاً، وذلك اعتماداً على الصفات المورفولوجية للخلايا، ولكن يتطلب التشخيص في حالات كثيرة أخرى إجراء العديد من الفحوص والاختبارات النوعية كالتلوينات الخلوية الخاصة والتنميط المناعي الخلوي. إن الميزة المورفولوجية الوحيدة المحددة لنوع السلسلة الخلوية المصابة بما لا يقبل الشك هي وجود بنى خطية حمراء اللون تعرف باسم "عصيات أور" Auer rods وهي مشخصة للسلسلة النقوية AML.

لوحظ - وعلى نحو متكرر- وجود تغيرات صبغية في بعض أنواع الابيضاضات الحادة هي عادة تغيرات من نوع إزفائي translocation، وقد حُدِّد العديد من الجينات المسؤولة عن هذه التغيرات الصبغية. فوجود تغيرات صبغية معينة له علاقة مباشرة ببعض أنواع الابيضاضات، وتدل بعض الشذوذات الصبغية على طيف واسع من الأمراض وليس على مرض بعينه. تعتمد العديد من البرامج العلاجية على رصد هذه التغيرات الصبغية وتحديدها لاختيار الدواء الأكثر نوعية للمعالجة.

تقليدياً تم تصنيف الابيضاضات الحادة وفق نظام التصنيف French American British (FAB) الذي يعتمد أساساً على الناحية الشكلية morphology، وعلى بعض التلوينات الخلوية الكيميائية cytochemistry، بيد أن شأن هذا التصنيف FAB محدود في توقع الإنذار واختيار العلاج الأكثر نوعية. لذا تم - وبرعاية منظمة الصحة العالمية (WHO) - اقتراح تصنيف آخر سمي تصنيف WHO، سيحل على الأغلب محل النظام FAB في المستقبل. أما حالياً فلا يزال نظام التصنيف FAB هو المعتمد في أغلب المراجع كما في أنظمة العلاج.

مضاعفات ابيضاض الدم الحاد:

تحدث المضاعفات الأساسية في جميع أنواع الابيضاضات الحادة نتيجة تثبيط التكون الطبيعي للخلايا الدموية، إضافة إلى مضاعفات استقلابية قد تكون مهددة للحياة.

١- **تثبيط تكون الدم الطبيعي:** تكون عملية تكوّن الدم الطبيعي غالباً مثبطة، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة خطر حدوث الأخماج نتيجة نقص المحببات granulocytopenia وزيادة النزوف نتيجة لنقص الصفيحات thrombocytopenia.

٢- **المضاعفات الاستقلابية:** قد يؤدي تحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا ابيضاضية (خبيثة) إلى حدوث فرط حمض البول وفرط فوسفات الدم وفرط بوتاسيوم الدم. وقد تؤدي معالجة الابيضاض الكيميائية إلى حدوث قصور كلوي نتيجة متلازمة الانحلال الورمي tumor lysis syndrome؛ إذ يؤدي انحلال الخلايا الورمية إلى تشكل بلورات اليوريا التي قد تترسب في الأنابيب الكلوية مسببة القصور الكلوي.

٣- **متلازمة فرط الكريات البيض وركودها hyperleukocytosis and leukostasis syndrome:**

يزيد تعداد الأرومات العالي جداً - ولاسيما النقوية - من لزوجة الدم وقد يحدث لدى المرضى ما يسمى "المتلازمة الابيضاضية الركودية leukostasis syndrome" التي تتظاهر بتبدلات في الحالة الذهنية، وقصور تنفسي وقصور قلب احتقاني. قد تحدث هذه المتلازمة عندما يكون تعداد الأرومات > ٥٠,٠٠٠/م ل. وتزداد الخطورة زيادة كبيرة مع تعداد أرومات > ١٠٠,٠٠٠/م ل. وتبدو الأعراض بزلة تنفسية وتخليط ذهني وصداع، وقد تحدث نزوف عينية، وقد تبدو بصورة الصدر الشعاعية ارتشاحات منتشرة، ويبدو بفحص غازات الدم الشرياني نقص الأكسجة.

هذه المتلازمة أكثر حدوثاً في المصابين بـAML، لكنها قد تحدث في سياق الـ ALL وCML ونادراً في CLL. وهي حالة إسعافية يجب حين حدوثها تخفيض تعداد الأرومات بأسرع وقت ممكن. ويتم ذلك بعملية "قطف البيض" leukapheresis وانقاص تعداد الأرومات العالي في الدم.

تشخيص الابيضاض الحاد المخبري:

تجرى للتشخيص الفحوص المخبرية التالية:

١- **تعداد** دم كامل وصيغة، ولطاخة دم محيطي (يجب أن تكون جيدة التحضير وأن تفحص بدقة).

٢- فحص **رشافة** نقي العظم (وخزعة نقي في البالغين).

٣- **تلوينات** كيميائية خلوية للطاخة رشافة النقي وللطاخة الدم المحيطي:

- البيروكسيداز النقوي myeloperoxidase (MPO): إيجابي في معظم حالات الـ AML.
- أسود السودان SB: إيجابي في معظم حالات الـ AML.
- كلور أستيت استيراز النفتول ASD: إيجابي في بعض حالات الـ AML ولاسيما في الأنماط جيدة التمايز.
- a- نيفتيل بوتيرات الاستيراز: إيجابي في بعض حالات الـ AML.
- periodic acid-Schiff (PAS): إيجابي في الـ ALL.

٤- التنميط المناعي.

٥- التحليل الصبغي الخلوي.

٦- اختبارات جزيئية.

مضاعفات علاجات الابيضاض الحاد:

تتألف علاجات الابيضاض الحاد على نحو عام من مزيج من الأدوية الكيميائية وعناصر سامة للخلايا تسبب تثبيط خلايا نقي العظم الطبيعية، مما يؤدي إلى نقص عناصر الدم نقصاً شاملاً ما يزيد خطر حدوث الأخماج والنزوف؛ أي إن هذه الأدوية تفاقم الحالة الناجمة عن المرض نفسه، وقد تكون هي أيضاً مسؤولة عن الكثير من حالات الوفاة.

١- **الأخماج:** يجب مباشرة تغطية المريض بصادات واسعة الطيف إذا ارتفعت حرارته مع وجود نقص عدلات (< ٥٠٠م/ل)؛ والاستمرار بإعطائها إلى أن يتم حل مشكلة نقص العدلات، كما أن مضادات الفطور مستطبة إذا لم تنخفض الحرارة.

٢- **النزف:** نقص الصفيحات أمر شائع في سياق المعالجة، ويجب نقل الصفيحات وقائياً للمحافظة على تعداد صفيحات > ١٠,٠٠٠-٢٠,٠٠٠/م ل.

٣- **تأثيرات جانبية أخرى:** الغثيان والقياء والتهاب المخاطيات وفقد الأشعار (عرض شائع في سياق المعالجة الكيميائية وهو لا يهدد الحياة ولكنه يزعج المريض جمالياً ونفسياً)، إضافة إلى العقم الذي يقلق المصابين بالـALL ولاسيما صغار السن.

٤- **تأثيرات جانبية نوعية:** قد يكون لبعض الأدوية تأثيرات جانبية خاصة، فالجرعات العالية من الـ cytosine arabinoside لها تأثيرات دماغية، وأدوية "الأنتراسيكلين" مثل (doxorubicin, daunorubicin) قد تسبب اعتلال العضلة القلبية.

٥- خطر الإصابة بخباثات أخرى بسبب **الأدوية الكيميائية** المستخدمة في الابيضاض.

أولاً- الابيضاض اللمفاوي الحاد acute lymphoblastic leukemia (ALL):

الفيزيولوجيا المرضية والتصنيف:

الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة لسليفات (طلائع) خلايا لمفاوية غير ناضجة. يمكن لهذه الخلايا أن تكون سليفات خلايا - B (٨٠-٨٥٪ من الحالات)، أو أن تكون سليفات خلايا - T (١٥-٢٠٪ من الحالات).

قسم الـ ALL وفق نظام التصنيف FAB إلى ثلاث مجموعات رئيسية (L1,L2,L3) استناداً إلى الصفات المورفولوجية.

تصنيف FAB للابيضاض اللمفاوي الحاد ALL:

(الجدول ١).

يميز نظام التصنيف WHO بين تحت أنماط الـALL على أساس النمط الظاهري phenotype (أرومات لمفاوية -B أو أرومات لمفاوية -T) والشذوذات الجينية الخلوية. كما أنه لا يعتمد أنماط FAB (L2-L1) FAB، أما L٣ فيعد نمطاً خلوياً B- نموذج لمفوما بوركيت Burkitt's lymphoma.

الوبائيات:

يعد الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL الخباثة الأكثر شيوعاً في الأطفال، وهو يؤلف نحو ٨٥٪ من الابيضاضات الحادة عامة، في حين يؤلف ١٥٪ من مجمل الابيضاضات الحادة عند البالغين. تحدث أكثر حالات المرض بين ١-٥ سنوات من العمر مع أرجحية إصابة الذكور على الإناث، ونسبة حدوثه أعلى عند الأوربيين مما هي عند الآسيويين والأفارقة.

للعوامل الوراثية شأن في حدوث الـ ALL والدليل زيادة نسبة الإصابة عند من لديهم صبغي فيلاديلفيا T{9-22}، وعند الأطفال المصابين بتثلث الصبغي ٢١ (Down syndrome)، إضافة إلى شذوذات وراثية أخرى مثل: متلازمة بلووم، وفقر دم فانكوني، وتوسع الأوعية الشعرية - الرنحي التي تعد مؤهبة لحدوثه.

هناك عوامل فيروسية متهمة أيضاً مثل (HIV,EBV,HTLV). والتعرض للإشعاعات يرفع خطورة حدوث المرض، كما أن السكن فترة طويلة بالقرب من خطوط الكهرباء عالية التوتر من شأنه أن يزيد من خطر الإصابة لكنه حالياً مجرد توقع ولا يوجد دليل واضح على هذه العلاقة.

ويمكن القول: إن أسباب حدوث غالبية حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL غير واضحة أو مجهولة كما في كل الخباثات.

L1	- النموذج الأكثر شيوعاً في الأطفال. - نموذج الخلايا: أرومات لمفاوية صغيرة إلى متوسطة الحجم، مدورة النواة شحيحة السيتوبلازما (النسبة النووية/السيتوبلازمية زائدة). - كروماتين نووي متجانس مع نوية غير واضحة.
L2	- النموذج الأكثر شيوعاً في البالغين. - نموذج الخلايا: أرومات لمفاوية كبيرة الحجم، كبيرة النواة، غزيرة السيتوبلازما (النسبة النووية/ السيتوبلازمية منخفضة). - حدود نووية غير منتظمة مع زيادة وضوح النوية.
L3	- نموذج نادر (يؤاف ١-٣٪). - نموذج الخلايا: أرومات لمفاوية كبيرة الحجم، تأخذ السيتوبلازما اللون القاعدي بشدة (أزرق). - تحتوي على فقاعات تحوي دهوناً.

الجدول (١)

الموجودات السريرية:

تنجم معظم الأعراض والعلامات في ALL عن الارتشاح الأرومي الورمي لنقي العظم وبالتالي تثبيط عملية تكون الدم الطبيعية.

١- أعراض الخباثة:

● ارتفاع حرارة مجهول السبب (نحو ٥٠٪ من المرضى).

● فقد شهية ونقص وزن.

● تعب ووهن عام (نحو ٩٠٪ من المرضى).

٢- أعراض قصور نقي العظم:

● نقص السلسلة الحمراء (فقر دم، زلة تنفسية، خفقان، شحوب، وهن).

● نقص سلسلة المحببات (أخماج جرثومية وفيروسية).

● نقص سلسلة الصفيحات (نزوف جلدية ودماغية وحشوية).

٣- آلام عظمية ومفصلية: تحدث في ٧٠-٨٠٪ من المرضى نتيجة التوسع الحاصل في اللب النقوي العظمي وارتشاح الخلايا السرطانية تحت السمحاق الذي قد يتظاهر في الأطفال المصابين بصعوبة المشي أو العرج.

٤- أعراض الارتشاح خارج النقي:

● ضخامة الطحال وضخامة العقد اللمفاوية (٧٥٪ من المرضى) وضخامة كبدية أحياناً.

● إصابة الجملة المركزية العصبية: وهي أكثر الأعضاء إصابة بالارتشاح بعد الأعضاء اللمفاوية. تتظاهر الإصابة "بالتهاب السحايا الابيضاضي leukemic meningitis" (صلابة نقرة وارتفاع حرارة وقياء)، ومع أن التهاب السحايا الابيضاضي غير شائع في فترات التشخيص الأولية؛ لكن السائل الدماغي الشوكي يعد مكاناً مهماً لحدوث النكس بعد المعالجة، فالحاجز الدماغي - الدموي يحول دون وصول الأدوية الكيميائية إلى السائل الدماغي الشوكي مما يؤدي إلى منع التأثير الدوائي في الخلايا الورمية المرتشحة فيه. ويجب بزل السائل الدماغي الشوكي من فور تشخيص المرض وتحري وجود خلايا شاذة فيه مع حقن الأدوية للوقاية من إصابة الجملة العصبية المركزية.

● تعد الخصية في الذكور أيضاً موقعاً للإصابة (ضخامة خصوية غير مؤلمة) والنكس.

● قد تشاهد كتل منصفية ضاغطة في نمط ALL-T تتظاهر بعسر التنفس.

● قد تحدث "المتلازمة الركودية" (فرط كريات بيض) بيد أنها أقل شيوعاً في الـ ALL منها في الـ AML.

الموجودات المخبرية:

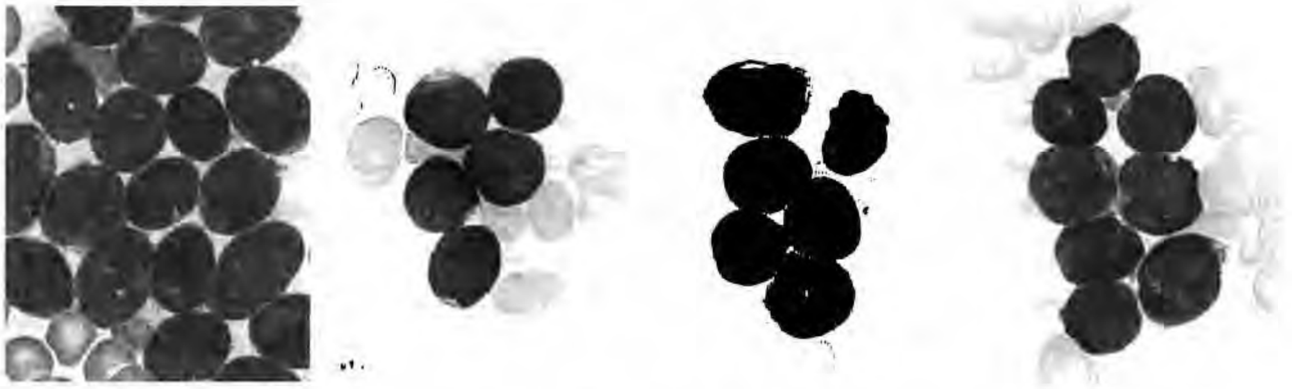
١- فقر دم ونقص صفيحات.

٢- تعداد الكريات البيض متغير (زائد أو سوي أو ناقص)، لكن العدلات دائماً ناقصة.

٣- تبدي لطاخة الدم المحيطي وجود الأرومات، لكنها قد تكون غائبة أو صعبة التمييز فيما يقارب الـ ١٥٪ من الحالات كما في ابيضاض الدم اللاابيضاضي aleukemic leukemia.

٤- تبدي الفحوص المصلية ارتفاع حمض البول وLDH (الشكل ١).

٥- بزل نقي العظم: تبدو في فحص رشافة نقي العظم في الـ ALL تجمعات أرومية لمفاوية وحيدة الشكل monomorphic؛



الشكل (١) الأرومات اللمفية

ونقص واضح في جميع أنواع سليفات الخلايا الدموية الطبيعية الأخرى. الخلايا الأرومية في ٧٠٪ من الحالات إيجابية الـ PAS وإيجابية الـ TDT وسلبية البيروكسيداز.

٦- **التنميط المناعي** immnophenotyping: يجري التنميط المناعي بطريقة flow cytometry، وذلك إما على عينة دم حين وجود زيادة البيض على حساب الأرومات واما على رشافة نقي العظم، ويتم تحديد النمط الخلوي بدراسة مستضدات أو واسمات الخلايا (CDs) المميزة للأنماط الخلوية.

* ALL (على حساب سليفات الخلايا-B): يتميز بوجود مستضدات الخلايا -B مثل: CD10 (أكثر واسمات الابيضاض اللمفاوي الحاد شيوعاً)، CD19، CD20، CD34.

* ALL (على حساب سليفات الخلايا-T): يتميز تعبيرياً بوجود مستضدات الخلايا -T مثل: CD2،CD7،CD5،CD3 وTDTموجود عادة.

* ALL (على حساب الخلايا -B) نموذج بوركيت: يتميز تعبيرياً بوجود مستضدات الخلايا CD20، أما CD10 فقد تكون غائبة.

٧- **الوراثة الخلوية** cytogenetics: أصبح التحليل الخلوي الوراثي حاسماً لناحية التنبؤ بسير المرض ونتائجه ولاختيار المعالجة المثلى للابيضاض اللمفاوي الحاد ALL.

فالتغيرات الصبغية موجودة بنسبة > ٧٥٪ من الحالات، وهذه التغيرات قد تكون شذوذاً في عدد الصبغيات أو شذوذات صبغية بنيوية - غالباً- تبادلية (إزفائية) (الجدول ٢).

التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي لـ ALL ما يلي:

١- **الارتكاس اللمفاوي التكاثري reactive lymphocytosis:** وهو ارتكاس لمفاوي ينتج من خمج فيروسي مثل فيروس ايبشتين- بار EPV المسبب لداء وحيدات النوى الخمجي أو فيروس التهاب الكبد أو الفيروس المضخم للخلايا CMV ومن أسباب أخرى. وتكون الخلايا اللمفاوية غزيرة السيتوبلازما. يؤدي السعال الديكي أيضاً إلى تكاثر لمفاوي مميز وتكون الخلايا اللمفاوية هنا صغيرة وناضجة.

٢- **فقر الدم اللاتنسجي AA:** يترافق فقر الدم اللاتنسجي وفقر دم: ونقص صفيحات: ونقص كريات بيض، وسريرياً قد يلتبس مع ابيضاض الدم اللابيضاضي. لا وجود لضخامة كبدية أو طحالية.

يتم التشخيص بوساطة خزعة النقي التي تبدي نقصاً في خلوية النقي وزيادة النسيج الشحمي على حساب النسيج المكون للدم.

٣- **الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL:** الابيضاض اللمفاوي المزمن هو مرض الكهول على خلاف الـ ALL الشائع في الأطفال، ويتميز بسيطرة الخلايا اللمفاوية الناضجة والصغيرة.

فرط صبغيات	٥١- ٦٥ صبغياً، وهي أكثر الشذوذات العددية الصبغية شيوعاً، وجودها يحسن من الإنذار.
تثلث صبغي	٨٢- ٩٤ صبغياً، وجودها يسيء إلى الإنذار.
نقص صبغيات	أقل من ٤٦ صبغياً، وجودها يسيء إلى الإنذار.
فرط صبغي كاذب	٤٦ صبغياً معدلاً بنيوياً، وجودها يسيء إلى الإنذار.

الجدول (٢) الشذوذات الصبغية العددية في الـ ALL.

٤- **الابيضاض النقوي الحاد AML**: قد يكون AML - وخاصة قليل التمايز (M0 وM1 وفق FAB) - غير قابل للتفريق من الناحية المورفولوجية عن الـ ALL. ولابد من استخدام التلوينات الكيميائية الخلوية الخاصة والتنميط المناعي للتميز بينهما. ولا توجد غالباً ضخامات حشوية (طحالية - كبدية).

الإنذار:

تحسن إنذار الـ ALL في الأطفال على نحو كبير، فقد استجاب للعلاج أكثر من ٩٥٪ من الأطفال المصابين استجابة تامة، ويعيش أكثر من ٨٠٪ من الحاملين المزمنين للمرض والمعالجين فترة طويلة حياة طبيعية ويفترض شفاؤهم. أما الإنذار في البالغين فغير جيد، ونسبة الشفاء أقل من ٤٠٪ .

بذلت الكثير من الجهود لتطبيق المعالجة على أساس الإنذار، وذلك بتطبيق برنامج علاجي أقل هجومية لحاملي الإنذار الجيد، في حين يفترض أن يكون التداخل العلاجي هجومياً من فور وضع التشخيص لحاملي الإنذار السيئ.

عوامل الإنذار في الـ ALL: (الجدول ٣).

أنواع خاصة من الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL) يُذكر منها:

- ALL في الطفل أقل من سنة.
- ALL إيجابي الصبغي فيلادلفيا.
- ALL نمط سليفة الخلية T .
- ALL نمط بوركيت.

المعالجة:

يمكن تقسيم معالجة الـ ALL إلى ثلاثة أطوار: تداخل هجومي وتداخل مكثف ومتابعة.

١- **العلاج الهجومي**: يتضمن ستيروئيدات قشرية (prednisone أو dexamethasone) وvincristine إضافة إلى L-asparaginase (للأطفال)، وanthracycline (للأطفال عالي الخطورة وللبالغين). والهدف منه تحقيق الهدوء التام.

٢- **التداخل المكثف**: الهدف منه هو دعم الهدوء التام عند المريض وذلك بزيادة الجرعات الدوائية، أو باتباع **برنامج دوائي مختلف، مثل:**

أ- methotrexate مع أو من دون 6-mercaptopurine.

ب- L-asparaginase بجرعات عالية.

ج- epipodophyllotoxin (VP16) مع cytosine arabinoside.

د- برنامج يضم الأدوية التالية: L-asparaginase doxorubicin, thioguanine, cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone, asparaginase.

مدة هذا الطور ٦ أشهر (تزيد في الحالات الخطرة).

عامل الإنذار	جيد	سيئ
العمر	٢-١٠ سنوات.	أقل من سنتين أو أكثر من عشر سنوات.
تعداد الكريات البيض	تعداد قليل.	تعداد عال > ٥٠,٠٠٠٠/م ل)
عدد الصبغيات أو منسب DNA (index)	فرط صبغيات DNA index >1.16	فرط صبغيات كاذب نقص صبغيات تثلث صبغي.
شذوذات صبغية	T{12,21} تثلث الصبغي 10,4	إزفاآت صبغية أخرى.
الجنس	أنثى	ذكر
العرق	القوقازيون	الأمريكيون من أصل إفريقي، الأصول اللاتينية.
الزمن اللازم للاستجابة العلاجية (الهوادة) التامة.	قصير (٧-١٤ يوماً)	طويل أو فشل تحقيق الهوادة التامة.

الجدول (٣) عوامل الإنذار في الـ ALL.

٣- العلاج المحافظ: يتضمن هذا الطور methotrexate (فموياً أو حقناً عضلية) أسبوعياً، و٦-mercaptopurine عن طريق الفم يومياً، مدة هذا الطور ٢-٢,٥ سنة.

وقاية الجملة العصبية المركزية: لما كانت إصابة الجملة العصبية المركزية كثيرة الحدوث وكانت الأدوية الكيميائية الوريدية المستخدمة في علاج الـ ALL لا تعبر الحاجز الدماغي الشوكي؛ فإن الحقن ضمن السيساء يبقى الوسيلة الوقائية الأمثل ويستخدم لذلك الحقن الثلاثي (dexamethasone, arabinoside, MTX). كما يمكن أيضاً اللجوء إلى تشعيع القحف وحده أو مع النخاع الشوكي عند من لديه إصابة في الجملة العصبية.

مضاعفات المعالجة:

يمكن تقسيم المضاعفات الناجمة عن المعالجة إلى فورية وبعيدة الأمد.

١- المضاعفات الفورية: تتضمن المضاعفات الفورية الغثيان والقياء وتساقط الأشعار، والأخماج نتيجة نقص المحببات، والنزوف الناتجة من نقص الصفيحات.

٢- مضاعفات بعيدة الأمد: قد تحدث لدى الأطفال في حالات قليلة جداً مضاعفات بعيدة الأمد نتيجة المعالجة. فقد تتسبب الستيروئيدات القشرية بإحداث نخرة برأس عظم الفخذ، وقد تؤدي المعالجة بالـ methotrexate إلى حدوث إصابة دماغية من شأنها أن تؤثر في القدرات العقلية للمريض. وقد تحدث هذه المضاعفات في سياق استخدام المعالجة بالتشعيع (الدماغي - الشوكي). وهناك مضاعفة نادرة مرتبطة بالمعالجة الإشعاعية وهي حدوث أورام دماغية بعد ١٠ سنوات وسطياً من التعرض للتشعيع تنقص من معدل البقيا على نحو كبير.

ويبدو أن فشل النمو الحاصل في سياق المعالجة ناتج - ولو جزئياً- من خلل غدي صماوي مرافق، من الممكن تجنبه بالتعويض الهرموني لهرمون النمو خارجياً.

وهناك مضاعفة نادرة أخرى قد تحدث، وهي الابيضاض النقوي الحاد AML المتعلق بالأدوية الكيميائية المؤلكلة وبمثبطات topoisomerase 2.

ثانياً- الابيضاض النقوي الحاد acute myeloid leukemia (AML):

الفيزيولوجية المرضية والتصنيف:

ينجم الابيضاض النقوي الحاد AML عن تكاثر خبيث وحيد النسيلة ينشأ على حساب الأرومات blasts النقوية. وهو مرض متعدد الأنماط أكثر من الابيضاض اللمفاوي الحاد فيمكن لـ AML أن يتمايز إلى أي نوع من أنواع السلاسل الخلوية المشتقة من وحدة تكوين النسائل المختلطة (CFU-GEMM) (أرومات المحببات، أرومات الحمر، أرومات الصفيحات، أرومات الوحيدات)، أو أن يكون ذا تمايز مختلط (مثل، أرومات المحببات والوحيدات معاً).

إن التمييز الأساسي والأهم بين أنواع الـ AML هو بين النوع الأولي والنوع الثانوي.

١- الابيضاض النقوي الأولي: يحدث عند أشخاص لم يصابوا من قبل بأمراض دموية. يبدي المرضى صغار السن استجابة أفضل للعلاج، والإنذار فيهم جيد إجمالاً.

٢- الابيضاض النقوي الثانوي: يحدث عند أشخاص كانوا قد أصيبوا سابقاً بمرض دموي مثل متلازمة خلل التنسج النقوي؛ أو باضطراب تكاثر نقوي مزمن. كما قد يحدث عند أشخاص كانوا قد تلقوا علاجاً بالأدوية الكيميائية لأحد الأمراض الخبيثة.

يعتمد التصنيف التقليدي للابيضاض النقوي الحاد AML على نظام التصنيف FAB الذي قسم الـ AML إلى ثمانية أنماط بناء على نوع السلسلة الخلوية ودرجة نضج الخلايا.

يعتمد نظام التصنيف FAB على نحو أساسي على الناحية المورفولوجية وعلى تلوينات كيميائية خلوية بسيطة، ولا يعنى بالشذوذات الجينية الخلوية أو بوجود مظاهر لسوء التصنع؛ أو بالمعالجات الدوائية السرطانية إن وجدت والتي لكل منها أهمية حاسمة جداً للناحية الإنذارية لمرضى الـ AML.

يعتمد في تشخيص AML بحسب التصنيف FAB على وجود أرومات blasts بنسبة تتجاوز ٣٠٪ في النقي أو في الدم المحيطي.

ويبين الجدول رقم٤ ميزات الأنواع المختلفة من AMLبحسب تصنيف (FAB).

أنواع خاصة من الابيضاض النقوي الحاد:

إن لبعض أنواع الـ AML أهمية خاصة تستحق الذكر، **منها:**

١- الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية acute promyelocytic leukemia (APL:FAB-M3) يتميز الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية من ناحية المقاربة العلاجية؛ إذ إنه يستجيب لعلاج نوعي هو all trans (ATRA) retinoic acid، وأكثر ما يحدث في صغار السن. يكون تعداد الكريات البيض فيه منخفضاً، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) شائع الحدوث.

٢- الابيضاض النقوي الحاد الناتج من المعالجات therapy-related AML: يؤلف الابيضاض النقوي الحاد

النمط	الميزات	ملاحظات
AML :M0 غير متمايز (minimally differentiated	أرومات < ٣٪ التلوينات المناعية سلبية. يظهر التنميط المناعي وجود مستضدات نقوية.	يؤلف ٥-١٠٪ من مجمل الـ AML. من الناحية الشكلية يشبه الـ ALL.
AML :M1 من دون نضج (without maturation)	> من ٩٠٪ من الخلايا النقوية هي أرومات. > من٣٪ من الأرومات تكون + البيروكسيداز النقوية أو + أسود السودان.	يؤلف من ١٠-٢٠٪ من مجمل الـ AML
AML:M2 مع نضج (With maturation)	≤ ٣٠٪ من الخلايا تكون أرومات. > من ١٠٪ من الخلايا النقوية تبدي نضجاً لمرحلة السليفات promyelocytes.	يؤلف ٣٠-٤٥٪ من مجمل الـ AML.
AML:M3 سليفات النقوية (acute promyelocytic leukemia) (APL) - تحبب زائد غير متجانس (hyper granular variant). - تحبب ناقص غير متجانس (micro granular variant) (M3V).	٩ ٧٥٪ الخلايا السائدة سليفات شاذة مع حبيبات سيتوبلازمية كبيرة مع وجود "عصيات أور". ❖ ٢٥٪ سليفات شاذة مع حبيبات سيتوبلازمية صغيرة.	يؤلف ٥-١٠٪ من مجمل الـAML. خطورة عالية لحدوث "التخثر المنتشر داخل الأوعية" (DIC) يستجيب للمعالجة بـ (ATRA).
AML:M4 الابيضاض النقوي الوحيدي AMML. ❖ (AMML) مع كثرة الحمضات (M4eos).	≤ ٢٠٪ من خلايا النقي هي وحيدات. وجود الخلايا الوحيدة في الدم المحيطي. ❖ M4eos حمضات شاذة محبة للأساس في نقي العظم.	يؤلف من ١٥-٢٥٪ من مجمل AML. ميل إلى إصابة الأنسجة خارج النقي ولاسيما اللثة والجملة العصبية المركزية. إنذار جيد.
AML:M5 الابيضاض النقوي بالوحيدات. * M5a * M5b	M5a: > ٨٠٪ من خلايا النقي هي وحيدات. M5b: سيطرة السليفات.	M5a: يؤلف ٥-٨٪ من مجمل الـ AML أكثر شيوعاً عند الصغار. M5b: يؤلف ٣-٦٪ من مجمل الـ AML. أكثر شيوعاً عند البالغين.
AML:M6 الابيضاض بالأرومات الحمر acute erythroleukemia.	> ٥٠٪ من خلايا النقي المنواة هي طلائع كريات حمر. > ٣٠٪ من الخلايا غير الحمر هي أرومات نقوية.	يؤلف ٥٪ من مجمل الـAML. أكثر شيوعاً عند الكبار.
AML:M7 الابيضاض النقوي بالنواءات acute megakaryocytic leukemia	> ٥٠٪ من الأرومات النقوية تبدي تعبيرية لمستضدات النواءات بوساطة الـ flow cytometry.	يؤلف ٨-١٠٪ من مجمل الـAML. الـ flow cytometry ضروري لوضع التشخيص، أحياناً له علاقة مع تليف النقي.

الجدول (٤) ميزات الأنواع المختلفة من AML بحسب تصنيف (FAB).

الناجم عن المعالجات حالياً ما يقارب ١٠-٢٠٪ من حالات الـ AMLفي الولايات المتحدة الأمريكية. قد ينتج بعد معالجة لمفوما هودجكن، أو لمفوما لا هودجكن، أو ALL؛ أو بعد علاج أمراض تنشئية غير دموية. ويكون AML الناجم عن المعالجات معنداً على العلاج التقليدي، كما أنه على نحو عام سيئ الإنذار.

٣- ساركوما حبيبية الخلايا granulocytic sarcoma: هي كتل ورمية مؤلفة من أرومات نقوية، قد تحدث في الأنسجة تحت الجلد حول الحجاج وفي منطقة الجافية حول الدماغ وفي مواقع عدة أخرى. تشمل الإصابة الدم المحيطي ونقي العظم عند تشخيص الساركوما الحبيبية، بيد أنها قد تشاهد معزولة من دون انتشار الإصابة إلى الدم أو النقي.

٤- الابيضاض النقوي الحاد في الوليد وفي الطفولة الباكرة: الـ AML في الأطفال بعمر أقل من سنتين نادر؛ لكن إنذاره أسوأ من الـ AML عند الأطفال الأكبر سناً، وتظهر التحاليل الوراثية الخلوية فيه شذوذات صبغية.

٥- الابيضاض النقوي الحاد في كبار السن: الـ AML عند كبار السن (٦٥ سنة وما فوق) مختلف عن الـ AML عند المرضى الأصغر سناً؛ ذلك لأن لدى الكثير من المرضى كبار السن قصة خلل تنسج نقي سابقة أو أنهم يبدون أعراض خلل تنسج النقي.

الوبائيات:

تقدر نسبة حالات الـ AML المصادفة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية بنحو ٢,٤ لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص. يصيب الابيضاض النقوي الحاد AML الفئات العمرية كافة مع أرجحية حدوثه عند الكبار الذكور بنسبة ١,٩ - ٢,٩، وتزداد نسبة حدوثه مع تقدم العمر. يؤلف AML ٨٥٪ من مجمل حالات الابيضاضات الحادة في الكبار و١٥-٢٠٪ فقط في الأطفال.

هنالك عوامل مؤهبة لحدوث الـ AML؛ منها: تثلث الصبغي ٢١، وفقر دم فانكوني، والرنح بتوسع الشعيرات الدموية، ومتلازمة بلووم.

ويبدو أنه هناك استعداد عائلي للإصابة بالـ AML، فالأقارب من الدرجة الأولى لمريض AML يزيد لديهم خطر الإصابة بالمرض بنسبة ثلاثة أمثال، كما تزيد خطورة الإصابة في التوائم المتماثلة (إذا أصيب أحد التوائم بالـ AML فخطورة إصابة التوءم الآخر عالية جداً).

يزيد التعرض للإشعاعات المؤينة من خطورة الإصابة بالـ AML؛ بما في ذلك تعرض المرضى للإشعاعات في سياق المعالجات الطبية أو الفحوص التشخيصية المتممة (كالتصوير المتكرر بالأشعة X). وأظهرت بعض الدراسات وجود علاقة قوية بين التعرض لمادة البنزين ومشتقاتها (كما في سائقي الشاحنات؛ والعاملين في محطات الوقود؛ والعاملين في مجالات الصناعات النفطية) وبين الإصابة بالـ AML، كما يبدو أن الأشخاص الذين يعملون بتصنيع المطاط هم أيضاً عرضة لارتفاع نسبة خطر الإصابة بالمرض.

تعد أدوية السرطان الكيميائية - بما فيها المواد المؤلكلة ومثبطات topoisomerase II - من العوامل الخطرة في إحداث نوع من الابيضاض النقوي الحاد، كما أن تدخين التبغ يعد من عوامل الخطورة المهمة في إحداث المرض الذي قد يكون ناتجاً من المواد الكيميائية الموجودة في دخان التبغ.

وتبقى معظم حالات الـ AML مجهولة السبب.

الموجودات السريرية:

تشبه الأعراض السريرية الموجودة في الابيضاض النقوي الحاد AML إلى حد كبير الأعراض الموجودة في الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL.

فالأعراض المتعلقة بارتشاح نقي العظم بالخلايا الورمية وتثبيط عملية التكون الطبيعي للخلايا الدموية شائعة الحدوث، الحمى في ١٥-٢٠٪ من الحالات، وهي من المفترض أن تكون في سياق إصابة خمجية، ويجب تدبيرها على هذا الأساس حتى يثبت غير ذلك؛ مع الأخذ بالحسبان أنها قد تكون ناتجة من فرط استقلابية الجسم.

قد تبدو بالفحص السريري ضخامة طحالية متوسطة، أما العقد اللمفاوية فلا تضخم فيها. يحدث الارتشاح الورمي الجلدي عند نحو ١٠٪ من المرضى؛ وعلى نحو خاص عند المصابين بالابيضاض النقوي الحاد من النمط الوحيدي monocytic، وتتظاهر الإصابة بشكل ارتشاحات صفيحية أو عقدية غير مؤلمة، كما أن ارتشاح اللثة أمر شائع وقد يكون سبباً لمراجعة المريض لطبيب الأسنان بشكوى نزيف لثوي. ويصيب التهاب السحايا الابيضاضي نحو ٥-٧٪ من المرضى وقت التشخيص، وهو أكثر شيوعاً في المرضى الذين يكون تعداد الكريات البيض لديهم عالياً وفي النمط الوحيدي. كما أن الركودة الدموية بفرط الكريات البيض أكثر شيوعاً لدى مرضى الـ AML من مرضى الـ ALL. وتحدث هذه المتلازمة إذا بلغ عدد الأرومات ≤ ٥٠,٠٠٠ مل، وتزداد الخطورة مع تعداد أرومات ≤ ١٠٠,٠٠٠مل. تعد متلازمة الركودة الدموية بفرط الكريات البيض حالة طبية إسعافية تتطلب تخفيض تعداد الأرومات بأسرع وقت ممكن.

من **المضاعفات الاستقلابية** التي قد تحدث لدى مريض AML: فرط يوريا الدم، فرط- نقص بوتاسيوم الدم، فرط فوسفات الدم، إضافة إلى متلازمة الانحلال الورمي tumor lysis syndrome وحدوث قصور كلوي حاد.

قد يحدث التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) في سياق الـ AML؛ ولكنه يحدث على نحو خاص في نمط الابيضاض النقوي الحاد بسليفات النقويات (M-3 acute promyeloc yticleukemia).

الموجودات المخبرية:

١- فقر الدم.

٢- قلة الصفيحات: قد يبدي تعداد الصفيحات المعطى بوساطة أجهزة التحليل الدموي الآلية زيادة كاذبة نتيجة لتجزؤ الأرومات الابيضاضية التي تعدها الأجهزة صفيحات؛ لذا فإن لطاخة الدم المحيطي هي الخيار الأفضل لتقييم عدد الصفيحات الحقيقي في هذه الحالات.

٣- تعداد الكريات البيض متغير (زائد أو سوي أو ناقص)، فحين تكون نسبة ارتشاح النقي بالأرومات ٢٠-٣٠٪ لا تتأثر باقي السلاسل الدموية ويكون التعداد سوياً، وتؤدي زيادة ارتشاح النقي بالأرومات إلى نقص إنتاج جميع السلاسل الدموية بما فيها البيضاء فينقص تعداد الكريات البيض في الدم المحيطي. وحين يزداد الارتشاح النقوي إلى درجة تبدأ فيها الأرومات بالخروج من نقي العظم إلى الدوران المحيطي؛ يرتفع عدد الكريات البيض (الزائدة على حساب الأرومات) التي يزداد عددها طرداً مع زيادة خروج الأرومات إلى الدم.

٤- تبدو في لطاخة الدم المحيطي الأرومات؛ ولكنها قد لا ترى أو تكون صعبة التمييز، لذا يجب فحص لطاخة الدم المحيطي بدقة.

٥- بزل نقي العظم: تبدي رشافة النقي النموذجية زيادة خلوية شاملة؛ مع سيطرة الأرومات ونقص سليفات الخلايا الدموية الطبيعية. وتطبق الملونات الكيميائية الخلوية على لطاخة الدم المحيطي (إذا كان تعداد الأرومات الجائلة في الدم مرتفعاً) أو على رشافة نقي العظم. وفق معايير (FAB)، ويجب أن تكشف تلوينات البيروكسيداز النقوي myeloperoxidase أو أسود السودان SB أو كلاهما معاً وجود الأرومات بنسبة ≥ ٣٠٪ في الـ AML.

التنميط المناعي immunophenopytying:

التنميط المناعي الخلوي بتقنية الانسياب الخلوي flow cytometry أكثر فائدة في تحديد السلسلة النقوية وفي التفريق بين الـ AML وALL. يدل التنميط الشكلي على أنماط خاصة من الـ AML ولاسيما سلسة النواءات الابيضاضية (M7) و(M3)، ولكن تحديد تحت الأنماط الخاصة يتطلب اجتماع الناحية المورفولوجية والتلوين الكيميائي الخلوي.

● **تتضمن واسمات السلسة النقوية:** CD33،CD15،CD13، وأكثرها حساسية CD33، أما CD15 فيشاهد في الابيضاضات وحيدية الخلايا الأكثر تمايزاً، ولكن كل هذه الواسمات غير نوعية للـ AML على نحو قطعي.

● والـ **CD7** (الذي يعد واسماً للخلية -T) يوجد في AML ذات السلاسل الخلوية الأقل نضجاً (M1-M0 بحسب التصنيف FAB).

● قد تكون تعبيرية الـ **HLA-DR** (مستضد التوافق النسيجي II) مساعدة؛ إذ تظهر في معظم حالات الـ AML؛ مع الاستثناء اللافت للابيضاض وحيدي الخلية الحاد (AML-MO) والذي يفتقر إليها عادة.

● تعبيرية الـ **CD19** في أرومات الـ AML مرتبطة مع الإزفاء t (٢١:٨)؛ لكنها غير نوعية.

● يعتمد تشخيص الابيضاض بالنواءات الحاد **(M7)** على تحري المستضدات المتعلقة بالصفيحات مثل CD61-CD41.

الوراثيات الخلوية cytogenetics:

أصبح التحليل الوراثي الخلوي حاسماً في تشخيص الابيضاض النقوي الحاد (AML) وعلاجه. وكما في الـ(ALL) يمكن تقسيم الشذوذات الصبغية متواترة الحدوث إلى تبدلات في المواقع الصبغية (إزفاء) وتبدلات في أعداد الصبغيات.

ويبين (الجدول رقم٥) الشذوذات الجينية الخلوية في الـ(AML):

التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي للـ(AML) ما يلي:

١- كثرة الكريات البيض التفاعلي reactive leukocytosis: يتم التفريق بين التكاثر التفاعلي للكريات البيض وبين AML بسيطرة الخلايا الناضجة في الدم الجائل بدلاً من سيطرة الأرومات.

٢- الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL): ذُكرت سابقاً طريقة التفريق بين المرضين.

٣- الاضطرابات التكاثرية النقوية المزمنة chronic myeloproliferative disorders: يعتمد التفريق بين الاضطرابات التكاثرية النقوية المزمنة - كالابيضاض النقوي المزمن (CML) - وبين الـ AML على سيطرة الخلية الناضجة المصابة في AML وندرة وجود الأرومات في الدم المحيطي ونقي العظم.

التبادل (الإزفاء)	الجينات	الترافق	الدلالة
:t{8;21}	AML1(CBF α) على ۲۱. ETO على ۸.	AML مع تمايز(FAB-M2)	الإنذار جيد.
Inv{16} أو t{16;16}	CBF β على 16q . MYH11 على 16p .	AML مع كثرة الحمضات في النقي (FAB-M4eos).	الإنذار جيد.
:t{15;17}	PML على ١٥. RARα على ١٧.	AML سليف النقوي (FAB-M3)	الإنذار جيد. استجابة للـ(ATRA)
:t{11q23;var}	MLL على 11q23. مشاركة أكثر من ٤٠ جيناً في الإزفاء.	AML في الأطفال. AML الناتج من مثبطات II Topoisomerase. AML الوحيدي.	الإنذار سيئ.
شذوذات صبغية عددية	غير معروف	AML في الكبار. AMLالثانوي. AML الناتج من الأدوية المؤلكلة.	الإنذار سيئ.
حذف الصبغي ٧	غير معروف	AML في الكبار. AMLالثانوي. AML الناتج من الأدوية المؤلكلة.	الإنذار سيئ.
تثلث الصبغي ٨	غير معروف	AML في الكبار. AMLالثانوي. AML الناتج من الأدوية المؤلكلة.	الإنذار سيئ.

الجدول (٥) الشذوذات الجينية الخلوية في الـ(AML)

٤- فقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia: يقلد فقر الدم اللاتنسجي ابيضاض الدم اللابيضاضي.

٥- مرحلة التعافي من حالات التثبيط النقوي recovery from myelosuppression: قد ترافق مرحلة التعافي من حالات التثبيط النقوي لأي سبب كان (دوائي أو خمجي أو التعرض لمواد كيميائية) السيطرة العابرة للأرومات في النقي، الأمر الذي يجعل تفريقها عن الـ AML أمراً صعباً.

٦- خلل تنسج النقي myelodysplasia: يعتمد التفريق بين خلل تنسج النقي وبين الـ AML على تعداد الأرومات في النقي، فإذا كانت الأرومات النقوية < ٢٠٪ فالحالة خلل تنسج نقي مع زيادة الأرومات MDS؛ وإذا كانت الأرومات النقوية >٢٠٪ فالحالة هي AML (< ٣٠٪ أو > ٣٠٪، على التوالي، وفق معايير FAB، WHO).

الإنذار:

تقدر نسبة البقيا في مريض مصاب بالـ AML عمره أقل من ٦٥ سنة بنحو ٤٠٪. يزداد الإنذار سوءاً مع زيادة العمر وعند المصابين بالـ AML الثانوي.

يقسم المصابون بالـAML إلى ثلاث مجموعات إنذارية أساسية؛ اعتماداً على نتائج تحاليل الوراثة الخلوية:

١- مجموعة الإنذار الجيد:

- يؤلف مرضى هذه المجموعة ~ ٢٠٪ من مجمل مرضى الـAML تحت سن الـ ٦٠ سنة.
- نسبة تحقيقهم للهوادة التامة عالية (٨٥٪)، ونسبة النكس قليلة نسبياً (٣٠-٤٠٪).

٢- مجموعة الإنذار السيء:

- يبلغ مرضى هذه المجموعة ~ ١٥٪ من مجمل مرضى الـ AML الذين تتراوح أعمارهم من ١٥ حتى ٦٠ سنة.
- نسبة تحقيقهم للهوادة التامة منخفضة، مع ميل أكبر إلى النكس، ونسبة البقيا حتى ٥ سنوات أقل من ٢٠٪.
- لا يوجد حالياً علاج فعال لمرضى هذه المجموعة.
- وعلى نحو عام الإنذار سيئ في المرضى الذين تزيد أعمارهم على ٦٠ سنة، وتكون فيهم نسبة البقيا حتى ٥ سنوات

أقل من ١٠٪.

٣- مجموعة الإنذار المتوسط: أفراد هذه المجموعة إما أن يكونوا طبيعيي الصيغة الصبغية، وإما أن يحملوا شذوذات صبغية غير الشذوذات المذكورة في المجموعتين السابقتين.

المعالجة:

يجب البدء مباشرة بالعلاج لحظة تشخيص المرض خشية تزايد الكتلة الورمية اليومي.

يمكن تقسيم علاج الابيضاض النقوي الحاد AML إلى طورين: طور تحقيق الاستجابة وطور متابعة الاستجابة.

١- طور تحقيق الاستجابة: تتضمن المعالجة التقليدية الأولية الهجومية:

أ- anthracycline: idarubicin و daunorubicin وmitoxantrone.

ب- cytosine arabinoside (Ara-c و Cytosar أو idarubicin).

يسمى البرنامج العلاجي المستخدم ٣+٧ (daunorubicin بجرعات يومية مدة ٣ أيام + جرعات cytarabine يومية مدة ٧ أيام). بهذا النظام العلاجي يمكن تحقيق الاستجابة التامة عند نحو ٧٠-٨٠٪ من المرضى بأعمار < ٦٠ سنة، وعند نحو ٥٠٪ من المرضى الأكبر عمراً.

ويجب متابعة العلاج في المرحلة اللاحقة بعد تحقيق الاستجابة بهدف تجنب النكس.

الغاية من العلاج في هذه المرحلة هي تثبيط نقي العظم تثبيطاً تاماً وقتل كل خلاياه وتحقيق الاستجابة العلاجية التامة أو الهدأة التامة complete remission.

٢- طور متابعة الاستجابة: قد تكون تراكيز الجرعات الدوائية الكيميائية المستخدمة في برامج المتابعة العلاجية المتبعة متفاوتة الشدة من حيث المعايير للمحافظة على الاستجابة أو لتعزيز الاستجابة؛ أو مكثفة.

كما أن زراعة النقي الخيفي allogenic أو زراعة النقي الذاتي مع جرعات عالية من الأدوية الكيميائية تعد من ضمن البرنامج العلاجي الهادف إلى متابعة الاستجابة المحققة.

ويتعلق اختيار الطريقة العلاجية بحالة كل مريض، فالإنذار يحدد نتيجة التحاليل الوراثية للخلايا المأخوذة من نقي العظم، إضافة إلى معايير أخرى تتعلق بحالة المريض، ووجود متبرع ملائم نسيجياً.

● **العلاج الكيميائي:** البرنامج العلاجي التقليدي المستخدم عند المرضى صغيري السن هو جرعات عالية من cytosine arabinoside (2-3 g/m²/ 12h. d1 ,d3, d5) تكرر أربعة أشواط بفاصل ٦ أسابيع.

والجرعة المعيارية من (cytarabine +Anthracycline) شائعة الاستخدام عند المرضى الأكبر سناً.

● **زرع نقي عظم خيفي (مغاير) allogeneic bone marrow transplant:** زرع النقي الغيري في أثناء فترة الاستجابة هو العلاج الأكثر فعالية المتوافر حالياً للتقليل من نسبة النكس في الـ AML، يطبق على نحو عام عند مرضى الـ AML صغار السن والمعدودين من أصحاب الخطورة العالية للنكس. أما كبار السن فلا يجرى لهم زرع النقي بسبب عدم التحمل.

● **زرع نقي العظم الذاتي autologous bone marrow transplant:** يمكن استخلاص الخلايا المولدة للدم الجائلة في الدوران المحيطي بعد أن يحقق المريض استجابة تامة للعلاج، ويمكن أن يعاد زرعها بعد مرحلة الاستجابة أو يتم حفظها واستخدامها إذا حدث النكس.

كما يستخدم الزرع الذاتي عند المرضى الذين لا يتوافر لهم المتبرع الملائم. وإن نسبة الإمراضية والوفيات الناتجة من عمليات الزرع الذاتي أقل مما هي علية في عمليات الزرع المغاير؛ لكن نسبة النكس أعلى.

معالجة الابيضاض الحاد AML (M3):

١- إحداث الهوادة induction therapy: ميزة الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية M3 هي وجود إزفاء على مستوى الصبغي T(15-17).

قد تسبب المعالجة بالـ ATRA متلازمة خاصة (اضطراب الضغط الشرياني والقصور التنفسي وانصباب التأمور وانصباب الجنب والترفع الحروري) خلال الأيام العشرة الأولى من إعطائه. لذلك يعطى معه dexamethasone لتجنب هذه المضاعفات.

نسبة استجابة AML-M3 لـ ATRA ممتازة إذا نجا المريض من الـ DIC.

كما يعطى الـ anthtracycline في الأيام الأولى من العلاج للتخفيف من ارتفاع الكريات البيض.

٢- العلاج الداعم: يطبق ثلاث جرعات كيميائية بفاصل شهري:

- idarubicin ± Ara-c.
- mitoxantron2 ± Ara-c.
- idarubicin ± Ara-c.

ويمكن أن يشترك والـ ATRA مدة أسبوعين. يستمر إعطاء العلاج الداعم مدة سنتين.

آفات الكريات البيض الخبيثة

ابيضاضات الدم المزمنة

زياد عبد الهادي

أولاً- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia (CLL):

ينشأ الابيضاض اللمفاوي المزمن عن خلايا لمفاوية بائية؛ وهي تتلقى من جهة مؤشرات خارجية تساعدها على الاستمرار في الحياة فترة أطول، ويعوض عنها تكاثر سليفاتها precursors حين تخضع للموت الخلوي المبرمج apoptosis من جهة أخرى.

نسبة حدوث المرض عالمياً من ٠,٥-٥,٥ لـ ١٠٠,٠٠٠ نسمة في السنة، وهي تمثل أكثر حالات ابيضاضات الدم حدوثاً وفق الإحصائيات الغربية.

متوسط عمر المصابين ٦٥ سنة، ويبدأ المرض في ٢٠٪ من المرضى قبل عمر الـ ٥٥ سنة.

الأعراض والعلامات السريرية:

يشخص المرض في ٢٥٪ من الحالات مصادفة في أثناء فحص الدم المنوالي من دون وجود أعراض أو علامات سريرية.

وقد ترتفع الحرارة (أكثر من ٣٨ درجة) وتستمر أكثر من أسبوعين من دون وجود بؤرة خمجية صريحة، يرافقها أحياناً تعرق ليلي غزير ووهن وفقد الشهية ونقص الوزن أكثر من ١٠٪ من وزن الجسم.

يراجع معظم المرضى لوجود ضخامات عقدية أو على نحو نادر جداً لوجود بعض المضاعفات المناعية لفقر الدم الانحلالي أو نقص الصفيحات المناعي، وقد تكون الضخامات معممة أو موضعة إلا أنها غالباً ثنائية الجانب وغير مؤلمة وقد تبلغ حجوماً كبيرة. وتشاهد ضخامة الطحال في ٢٥-٥٥٪ من الحالات وضخامة الكبد في ٢٥٪ منها.

الموجودات المخبرية:

في الدم المحيطي:

● **زيادة العدد المطلق للمفاويات** الذي يتجاوز ٥٠٠٠ لمفاوية وحيدة النسيلة، وتكون مورفولوجياً طبيعية.

● **نقص العدلات:** الصفيحات طبيعية أو منخفضة العدد (علامات فقر دم)، وسبب فقر الدم هنا هو ارتشاح النقي أو الضخامة الطحالية أو مناعية ذاتية.

● **نقص الغلوبولينات المناعية** في ٧٥٪ من الحالات ما يؤهب لحدوث الأخماج (ذوات الرئة والسل والمبيضات).

بزل النقي: زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من ٣٠٪.

خزعة العظم يأخذ الارتشاح اللمفي أحد الأشكال التالية:

× خلالي يشاهد في نحو ٣٣٪ من الحالات.

× عقيدي في ١٠٪ من الحالات.

× مختلط عقيدي في ٢٥٪ من الحالات.

× منتشر في ٢٥٪ من الحالات.

مع أن متوسط الحياة بهذا المرض هو ١٠ سنوات فإن السيرة السريرية للمرض وإنذاره تختلف كثيراً بين مجموعات المرضى. فبعض المرضى لا يحتاجون إلى المعالجة إطلاقاً والحياة المتوقعة لديهم قد تكون كما في الأشخاص الطبيعيين بالعمر نفسه، في حين يكون الإنذار في آخرين سيئاً ويحتاجون إلى العلاج بوقت مبكر. وهناك اليوم مقاييس مهمة تساعد على تصنيف هؤلاء المرضى من الناحية الإنذارية على نحو جيد وتوفير العلاج المناسب مع احتمال القضاء على النسيلة الخبيثة.

التشخيص:

أمكن مع ظهور التنميط المناعي immunophenotyping في السنوات الماضية التفريق بين هذا المرض وبين الأمراض اللمفاوية المشابهة ووضع التشخيص بدقة.

يشمل التشخيص التفريقي الأمراض التالية:

١- لمفوما لا هودجكن صغيرة الخلايا small cell non Hodgkin lymphoma (NHL).

٢- اللمفوما بالخلايا اللمفية البلازمية lymphoplasmocytic.

٣- الابيضاض بالخلايا المشعرة hairy cell leukemia.

٤- داء والدنستروم Waldenstrom.

٥- اللمفوما بالخلايا ذات المعطف mantel cell lymphoma.

٦- لمفوما الفطار الفطرانيmycosis fungoides .

٧- الابيضاض اللمفي المزمن بالسليفات اللمفية.

التصنيف السريري:

١- تصنيف Beinet:

أ- إصابة **أقل** من ثلاث مناطق عقدية.

ب- إصابة **أكثر** من ثلاث مناطق عقدية.

ج- نقص الخضاب أقل من ١٠غ ونقص الصفيحات أقل

من ١٠٠,٠٠٠.

٢- تصنيف راي Rai:

- **المرحلة 0** زيادة عدد اللمفاويات فقط.
- **المرحلة I** زيادة اللمفاويات مع ضخامة عقدية.
- **المرحلة II** زيادة اللمفاويات مع ضخامة طحالية أو كبدية أو كليهما معاً، مع ضخامات عقدية أو من دونها.
- **المرحلة III** زيادة اللمفاويات مع فقر دم.
- **المرحلة IV** زيادة اللمفاويات مع نقص صفيحات مع فقر دم وضخامات عقدية أو من دون ذلك.

التنميط المناعي: يشاهد في الابيضاض اللمفاوي المزمن إيجابية واضحة في: CD5, 20, 27 23, CD52، وإيجابية متغيرة في CD38 وخفيفة في CD22، مع سلبية CD10, CD107, CD79.

ملاحظات وبائية: أكدت دراسة وبائية واسعة زيادة خطر الإصابة في أقارب المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والآفات اللمفاوية التكاثرية الأخرى. وتكون التبدلات البيولوجية متطابقة بين الحالات العائلية والإصابات الفرادية sporadic من الـ CLL.

البيولوجيا الجزيئية بالـ CLL وعلاقتها بإنذار المرض:

١- **طفرة** بجين الغلوبولين المناعي للسلسلة الثقيلة المختلفة **IgVHmut**: يتمتع المرضى المصابون بهذه الطفرة بمتوسط عمر أطول من غيرهم؛ ولذا فاستعمال هذا التبدل مفيد كعامل إنذاري.

٢- التعبير عن **CD38**: وجود CD 38 expression مرتفع أكثر من ٣٠٪ على خلايا الـ CLL يعد مؤشراً إنذارياً سيئاً.

٣- التنميط المناعي والتلوين المناعي الخلوي يؤكد القيمة الإنذارية المهمة لدراسة **ZAP-70**: zeta chain- associated protein kinase-70 بوساطة الـ.

وتبين من ذلك أن دراسة العوامل الثلاثة السابقة (IGVHmutوCD38 والـ ZAP-70) معاً توفر معلومات إنذارية يكمل بعضها بعضاً.

الوبائيات الخلوية:

١- **وجود خبن 17p deletion**: يعبر عن إنذار سيئ واستجابة ضعيفة للمعالجة، ومعظم هؤلاء المرضى لديهم طفرة بالـ P53.

٢- **تثلث في trisomy 12 /- 119q-/ 13q-** وهو من أكثر التبدلات حدوثاً. والمركبات الكروموزومية المتبدلة تدل على سوء الإنذار.

٣- **ارتفاع الكريات البيض اللمفاوية البائية** - وحيدة النسيلة monoclonal B- cell lymphocytosis (MBL).

يبلغ تعداد الخلايا اللمفاوية المطلق دون حد الـ ٥٠٠٠/ ميكرول. وهي خلايا بائية وحيدة النسيلة تشاهد في نحو ٥-١٢٪ من مجموع السكان يتحول منهم ١٪ فقط إلى حالة CLL. وما زال الجدل قائماً حول ما إذا كانت هذه الحالة تعد حالة ما قبل الابيضاض اللمفاوي المزمن preleukemic.

الاضطرابات المناعية الذاتية: انحلال الدم المناعي الذاتي شائع في الـ CLL، ولكن الأسباب المؤهبة غير معروفة جيداً. ولكنها كثيراً ما يرافقها ما يلي:

١- أخماج مزمنة تؤدي إلى تبدل دون الطفرة بجينات الـ 1GVH.

٢- تبدلات كروموزومية ذات خطورة عالية أو متوسطة مثلاً: -17q-,11q أو trisomy 12 وقيم أعلى من الـ CD38.

٣- وهي أكثر حدوثاً في الإناث من حدوثها في الذكور.

يتحول نحو ١٥٪ من الحالات إلى اللمفومات العالية الدرجة (متلازمة رختر Richter syndrome) الأكثر خبثاً. وقد يكون للخمج بالـ EBV شأن في ذلك.

وتصبح فترة الحياة المتوقعة بعد تشخيص هذا التطور أقل من ١٢ شهراً.

والدراسات ما زالت مستمرة لتحديد الأسباب المؤهبة له.

الإنذار: انظر الجدول (١).

ملاحظة: لتصوير البطن والحوض تصويراً مقطعياً محوسباً CT حين التشخيص وفي المتابعة أهمية بتأثيره في مرحلة المرض وتطوره.

خطط المعالجة:

١- **المعالجات التقليدية:** كان الكلورامبوسيل chlorambucil حتى مطلع الثمانينيات العلاج الأساسي الوحيد للمرض، وأضيف لاحقاً الفلودارابين fludarabine (Flu) لمعالجة المرضى المعالجين سابقاً والمشخصين حديثاً. وبالمقارنة بالمعالجات بالعوامل المؤلكلة alkylating agents بدا أكثر فاعلية في إنقاص حجم الورم debulking activity وارتفاع نسبة الاستجابة التامة وإيقاف تطور المرض ولكنه لا يؤثر في مدة البقيا overall survival (OS).

ثم أشرك استعمال الفلودارابين والسيكلوفوسفاميد، وتبين بمقارنة فعلهما معاً بفعل الفلودارابين وحده أن نسبة الاستجابة التامة (CR) كانت أعلى حين استعمالهما معاً، وكذلك نسبة توقف تطور المرض. وأدى إعطاء مجموعة أدوية مؤلفة من الفلودارابين + سيكلوفوسفاميد + ميتوكسانترون في معالجة الحالات الناكسة والمعندة نتائج واعدة.

فترة الحياة المتوقعة بالأشهر	احتمال عدم الحاجة إلى المعالجة	تصنيف «راي» Rai staging
		المرحلة عند التشخيص (:Rai راي):
١٥٠ شهراً	في ٥٩٪	١- ازدياد تعداد البيض فقط، العدد المطلق (فوق الـ ٥٠٠٠)
١٠١ شهراً	في ٢١٪	٢- ضخامة عقد لمفاوية
٧١ شهراً	٠٪	٣- ضخامة طحال/ كبد ± عقد لمفاوية
١٩ شهراً	٠٪	٤- فقر دم - خضاب دون ١١غ ± ضخامة حشوية أو عقدية
١٩ شهراً	٠٪	٥- فقر دم مع نقص صفيحات دون ١٠٠ ألف
		الجدول (١)

٢- الأجسام الضدية وحيدة النسيلة:

أ- anti CD20 - rituximab (a): حين استعمل هذا الدواء بمفرده كانت فاعليته محدودة بالـ (CLL) وغير كافية، ولكنه حين اشترك والفلودارابين (Flu) كانت النتائج أفضل مع تحسن مدة البقيا في بعض الدراسات.

وأدى **استعمال** rituximab مع السيكلوفوسفاميد والفلودارابين إلى النتائج التالية: استجابة تامة بنسبة ٧٠٪ مع عودة اختبار الانسياب الخلوي flow cytometry للحد الطبيعي في معظم المعالجين.

وقد أثبتت هذه المشاركة الدوائية فعاليتها حتى في المرضى المعندين والناكسين واستجابة جزئية بنسبة ٣٢٪.

ب- **alemtuzumab**: أكثر فاعلية من الدواء السابق إذا استعمل منفرداً، ونتائجه جيدة في المرضى ذوي الإنذار السيئ المعندين على الـ Flu والمرضى حاملي خلايا إيجابية الـ CD52، وفي المرضى غير المعالجين سابقاً.

البقايا الزهيدة من المرض minimal residual disease: (MRD)

يمكن بالمعالجة الكيميائية المشاركة والمعالجة المناعية الوصول إلى نسبة عالية من الاستجابة السريرية: ٦٠-٧٠٪، ولكن من الممكن بالطرق المخبرية الحديثة - كالانسياب الخلوي والـ PCR - كشف بقايا زهيدة من المرض.

وتدرس الآن نتائج استعمال دواء الـ alemtuzumab في محاولة لتحسين نتائج معالجة المصابين بالـ CLL المستجيبين للمعالجة الأولية بالمقاييس الجزيئية مع إطالة فترة الهجوع وذلك على الرغم من المضاعفات الخمجية المرافقة لهذه الطريقة.

زرع الخلايا الجذعية stem cell transplantation (SCT):

لا يؤدي زرع الخلايا الجذعية الذاتي autologous إلى الشفاء التام حتى الآن بالرغم من أن نسبة الاستجابة التامة بهذه الطريقة أعلى من (٧٤٪) إذا أجريت بعد العلاج الكيميائي المبدئي مباشرة، وأن نسبة الوفيات المحدثة بالعلاج مقبولة وزهيدة (٥,١- ٥٪).

أما زرع الخلايا الجذعية الغيري allogeneic فقد تحدث فيه الاستجابة تامة (هجوع تام) في المصابين مع الإنذار السيئ كالمعندين على الـ فلودارابين. ولكن هذه الطريقة ترافقها نسبة عالية من الوفيات بسب السمية العلاجية بما فيها حالة الطعم ضد جسم المريض graft- versus- host (GVH)، وسمية المعالجة التحضيرية.

ثانياً- ابيضاض الدم النقوي المزمن chronic myeloid leukemia (CML):

مقدمة تاريخية:

اكتشف صبغي فيلادلفيا عام ١٩٦٠، وفي عام ١٩٧٣ تبين أنه ناجم عن إزفاء translocation أجزاء صبغية بين الصبغي ٩ و٢٢. وفي عام ١٩٨٠ حددت منطقة الانفكاك الكروموزومي break point بصبغي فيلادلفيا، ثم أمكن بسرعة تعرف خلايا الـ CML الجين المكتسب acquired BCR- fusion gene الذي يعبر عن نفسه ببروتين مع زيادة فاعلية للـ tyrosine kinase.

البيولوجيا الجزيئية:

يتشكل صبغي فيلادلفيا نتيجة تبادل أجزاء صبغية reciprocal translocation بين الأذرع الطويلة للصبغي ٩ و٢٢. هذا التبادل الصبغي قد يوجد أيضاً بأنماط أخرى من الابيضاضات وتحديداً في نحو ٣٠٪ من حالات ابيضاض

الدم اللمفاوي الحاد (ALL) في البالغين وفي حالات متفرقة من الخباثات الدموية، ولكن ليس في حالات ورمية أخرى خارج دموية.

المظاهر السريرية:

نسبة الحدوث عالمياً ١-١,٥ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص في السنة لـ CML المتميز بوجود صبغي فيلادلفيا Ph++e، ومع أن التبدلات الجزيئية متماثلة في جميع الحالات تبقى أعراض المرض وتطوره ومسيرته السريرية غير متماثلة.

يمر المرض بعدة مراحل:

١- **المرحلة المزمنة chronic phase(CP)** يموت نحو ٢٠٪ من المرضى في المرحلة المزمنة لأسباب غير متعلقة بالابيضاض.

٢- يتحول المرض فيما بعد **لأحد التبدلين التاليين أو لكليهما:**

- **المرحلة المتسارعة** accelerated phase.
- **التحول الأرومي:** blast transformation (BT).

يراوح متوسط العمر حين التشخيص بين ٥٥ و٦٠ سنة. وتظهر ١٠٪ من الحالات بعمر دون الـ ٢٠، وإصابة الذكور أكثر من إصابة الإناث بنسبة ١,٣/١.

الأعراض والعلامات:

١- **الوهن:** من الأعراض الشائعة، يحدث في ٦٠٪ من المرضى. وهو يتعلق بعمر المريض.

٢- **الأعراض الناجمة عن ضخامة الأحشاء:** يشكو ٣٠٪ من المرضى أعراضاً بطنية مختلفة. ولا يمثل هذا طبعاً نسبة حدوث ضخامات الأحشاء غير العرضية، فضخامة الطحال تلاحظ في أكثر من ٧٠٪ من المرضى وأكثر من نصف هؤلاء المرضى تكون الضخامة الطحالية مجسوسة بقدر ١٠سم تحت الحافة الضلعية، في حين تعد ضخامة الكبد من العلامات القليلة الحدوث.

٣- **الميل إلى النزف:** يلاحظ في ٢٠٪ من المرضى ولاسيما الفرفريات، علماً أن تعداد الصفيحات دون ٥٠ ألف قليل الحدوث (دون ١٪)، وتفسر الظواهر النزفية باضطراب وظائف الصفيحات كما في جميع أنماط الأمراض التكاثرية بالنقي (MPDs) وتعزى إلى نقص محتويات الصفيحات من مادة الـ serotonin والـ adenine nucleotides.

وعلى النقيض من ذلك فإن ارتفاع عدد الصفيحات الشائع الحدوث بالـ CML نادراً ما يؤدي إلى مضاعفات خثرية نموذجية (دماغية أو قلبية)، وقد تكون بعض المضاعفات الوعائية ناجمة عن ارتفاع الكريات البيض الشديد في بعض المرضى وزيادة لزوجة الدم. ويُذكر منها: الانتعاظ المؤلم priapism في ٣٪ من المرضى الذكور والنخرة الجافة في رأس الفخذ واعتلال شبكية العين leukocytic retinopathy، والتدبير السريع لهذه المضاعفات هو سحب الكريات البيض بالفصادة leukapheresis.

التشخيص:

قد يكون المرض غير عرضي ويشخص اتفاقاً **عن طريق التحاليل الدموية:**

ملاحظات مخبرية:

١- **التعداد** يجب أن يدعم بإجراء الصيغة الدموية يدوياً، وتؤخذ نسبة الأرومات blast والحمضات والأسسات من ٣٠٠ كرية لأن التعداد الآلي لا يعطي صيغة دموية دقيقة. ويكون تعداد البيض عادة بين ١٠٠ إلى ١٥٠ ألفاً. غالبيتها من النقويات myelocytes والمعتدلات segmented، وتكون الأرومات بحدود ٢٪ أو دون ذلك. وتلاحظ زيادة الأسسات دائماً إذا بحث عنها بدقة، وكثيراً ما ترتفع الحمضات.

أ- عدد الصفيحات غالباً **طبيعي أو زائد**، ونقص الصفيحات نادراً ما يحدث في المرحلة المزمنة. وبما أن بعض الحالات قد تبدأ بارتفاع الصفيحات أولاً لذا يجب دائماً البحث عن BCR-ABL fusion gene في المرضى حين يكون تعداد الصفيحات مرتفعاً بحالة تنشؤ نقوي (MPD)، النواءات بالنقي عادة صغيرة.

ب- **الأرومات** عادة دون ١٠٪ وغالباً دون ٥٪ في نقي العظام، وفي خزعة العظم قد تظهر درجة من التليف (بزيادة كمية الألياف الشبكية reticulin fibers)، وغالباً ما يرافق ذلك زيادة النواءات ودرجة من ضخامة الطحال.

٢- الكشف عن **صبغي فيلادلفيا.**

الإنذار:

يعتمد على حجم الطحال، والعمر، ونسبة الأرومات في الدم المحيطي، وتعداد الصفيحات، وللأخير قيمة حين يصل المستوى إلى ٧٠٠ ألف وما فوق.

متوسط الحياة للمجموعة ذات الإنذار الجيد ٦٠ شهراً تقريباً أي ضعف ما في الإنذار السيئ ٣٢ شهراً. وينطبق هذا النظام خاصة على المعالجات القديمة (هيدروكسي يوريا، بسلفان). ولكن ظهور الانترفرون أدى إلى تحسن نسب البقيا مدة خمس سنوات بمقدار ١٥٪. (من ٤١,٨٪ إلى ٥٦,٨٪). وأهم عامل إنذاري برز باستعمال الانترفرون هو الاستجابة الجينية cytogenetic باستعماله التي أصبحت بنسبة ١١-٢١٪.

- أدى اكتشاف الـ Imatinib الذي يُعطى بمقدار ٤٠٠ ملغ/يوم في الحالات المزمنة (CP) إلى استجابة جينية تامة complete cytogenetic response تصل إلى ٧٥٪ حين يستعمل الخط العلاجي الأول، وتصل الاستجابة الجينية إلى ٦٠٪ في المرضى الذين لم يستجيبوا للمعالجة بالانترفرون.

والعامل الإنذاري المهم والرئيس الآن بعد استعمال الـ imatinib هو عمق الاستجابة الجينية ونوعيتها. وفقدت العوامل الإنذارية القديمة كثيراً من أهميتها كالعمر المتقدم مثلاً الذي فقد الكثير من أهميته بوصفه عاملاً في الإنذار عند المسنين.

ومع تثبيط النقي الملحوظ بنسبة بين ٣٥ و٤٥٪ من الحالات التي استعمل فيها الـ imatinib بالجرعة المتعارف عليها - ولاسيما حين يستعمل بمرحلة متأخرة من مراحل المرض - فإنه يبقى أقل سمية بكثير من الانترفرون ويوفر نوعية حياة أفضل.

ونسبة التأثيرات الجلدية الجانبية لـ imatinib بين ٧ و٢١٪، وتراوح بين الحكة ونقص التصبغ والتهاب الجلد، وبين أشكال شديدة تشمل متلازمة Steven-Johnson.

المرحلة المتسارعة (AP):

يمكن الشك ببدء التحول إلى مرحلة التسارع حين يتزايد عدد الكريات البيض رغم المعالجة ولاسيما بوجود أكثر من ٥٪ من الأرومات، أو ازدياد تعداد الصفيحات، أو تطور نحو فقر الدم وزيادة حجم الطحال ولكن لا يوجد تعريف متفق عليه.

وقد حدد .Kantarjian et al عام ١٩٨٨ **الصفات الآتية لهذه المرحلة:**

- تطور جيني نسيلي clonal cytogenetic evolution.
- ازدياد نسبة الأرومات فوق ١٥٪، والأسسات basophiles فوق ٢٠٪. أو الأرومات وسليفات الخلايا النقوية promyelocytes معاً فوق ٣٠٪.
- نقص الصفيحات دون ١٠٠ ألف أو ازدياد عددها الشديد (فوق ٢ مليون).
- والحد الفاصل عن الهجمة الحادة هو: نسبة الأرومات فوق ٢٠-٣٠٪ بحسب النظام المعتمد.

متوسط الحياة بعد التطور للصفحة المتسارعة نحو ٢٠ شهراً. ويتحول غالبية المرضى للمرحلة الحادة (الأرومية) BT، ولكن نحو ٢٥٪ منهم يموتون وهم في المرحلة المتسارعة AP.

التطور النسيلي (CE) clonal evolution: تحدث التبدلات المعتادة في ٣٠-٥٠٪ قبل حدوث الهجمة الحادة trisomy 8, double Ph. isochromosoe 17q. BT، ومتوسط الحياة بعد ظهور التبدلات الكروموزومية نحو ١٩ شهراً.

ويعتمد كشف هذه التبدلات الصبغية على عينات من بزل النقي وليس عينات من الدم المحيطي ولاسيما أنه يمكن كشفها بخلايا يكون فيها صبغي فيلادلفيا سلبياً. وتنصح كثير من المراكز بإجراء تحليل خلوي جيني سنوياً.

أهمية متابعة الوضع الخلوي الجيني هو إمكان المداخلة المبكرة بجرعة عالية من الـ imatinib أو المركبات الأحدث من مثبطات الكيناز KIs بكشف ازدياد مستوى نتاج BCR-ABL في مرضى سبق أن استجابوا استجابة تامة من الناحية الجينية الخلوية (مستوى الجينات الخلوية) قبل ظهور ظواهر دموية أو سريرية لتطور حالة المرضى.

الهجمة الحادة أو الأرومية (BT) blast transformation:

تعرف بوجود نسبة من الخلايا الأرومية تفوق ٣٠٪ في الدم المحيطي أو بنقي العظام، أو بوجود مرض أرومي blastic في الأنسجة خارج النقوية. أما في الهجمة الأرومية اللمفاوية فيكتفى بنسبة فوق ٢٠٪.

يبدي غالبية المرضى المصابين بالهجمة الأرومية ظواهر تبدل في الجينات الخلوية، trisomy8، (tph)، isochromosome 17q. ويشاهد isochro.17q خاصة في الهجمة النقوية الحادة، وتشكل هذه الهجمة ٧٠-٧٥٪ من الهجمات الأرومية، وتشكل الهجمة اللمفاوية نسبة ٢٥-٣٠٪.

سريرياً: تظهر خزعة العظم والنقي درجة من التليف المتزايد مع أعراض عامة تشمل فقر الدم، والألم العظمي وضخامة الطحال المتزايدة.

تنشأ الهجمة الأرومية اللمفاوية عادة من طلائع اللمفاويات البائية precursor B، ولكنها تنشأ أحياناً من الـ (السلسة التائية) T. cell lineage.

واستجابة الهجمة اللمفاوية للعلاج أعلى من استجابة الهجمة النقوية (٤٢٪ مقابل ٣١٪)، ومتوسط بقيا أطول (١١ شهراً مقابل ٧ أشهر).

وعلى نحو عام يكون الإنذار سيئاً حين وجود تبدلات بالجينات الخلوية ونسبة تفوق ٥٠٪ من الأرومات.

المعالجة: بقيت المعالجة ملطفة فقط خلال معظم القرن الماضي، وكان على رأس الأدوية المستعملة حينئذٍ دواء Busulfan.

ثم بدأ استعمال بعض الأدوية الجديدة:

١- الهيدريا **hydroxyurea**: يعطى بمقدار ١-٦غ يومياً

بحسب تعداد الكريات البيض، وحين انخفاض التعداد إلى ٢٠,٠٠٠ تخفض الجرعة إلى ١-٢غ يومياً مع الحفاظ على تعداد الكريات البيض من ٣٠٠٠-١٠,٠٠٠.

٢- الانترفرون alpha. interferon (intron-A): يعطى بجرعة يومية ٣-٥ مليون وحدة تحت الجلد خمسة أيام أسبوعياً، وتخفض الجرعة إلى ١-٢ مليون مرة واحدة أسبوعياً حين الاستجابة، وتشاهد الهوادة الدموية في ٧٥٪ من الحالات. أما الهوادة الصبغية فتشاهد في ١-٢٪ من الحالات.

٣- imatinib mesylate: يعطى بمقدار ٤٠٠ ملغ يومياً وقد ترفع إلى ٦٠٠-٨٠٠ ملغ.

الفوائد العلاجية: تأكدت بدراسة IRIS :phIII العالمية: المقارنة بين الـ imatinib والانترفرون - cytarabine تفوق فائدة الـ imatinib ٤٠٠ملغ/يوم على الانترفرون/cytarabine معاً.

- كانت نسبة الاستجابة الدموية وبالجينات الخلوية ٩٧ و٨٧٪ على التوالي وهي أكبر بكثير من الانترفرون/.cytarab (٦٩٪ و٢٢٪ على التوالي).

وتبين بالمراقبة والمتابعة مدة ٦٠ شهراً استمرار الاستجابة الدموية التامة complete hematologic response (CHR) بنسبة ٩٨٪ والاستجابة بالجينات الخلوية على نحو تام CCyR بنسبة ٨٧٪ واستجابة تامة + جزيئية بنسبة ٩٢٪ للجينات الخلوية major cytog. resp. (MCyR). وبالواقع إن أحد أهم المقاييس الإنذارية الجيدة هو وجود MCR بعد ١٢ شهراً من العلاج.

يتبين مما تقدم أن الـ imatinib متفوق على الـ IFN بنسبة الاستجابة ونسبة البقيا في المصابين بالـ CML الذين هم بالصفحة المزمنة CP. مع ملاحظة أن البينات العلمية تدل على أن الخلايا النائمة (أو الهادئة) غير المنقسمة من الخلايا الجذعية لا تستجيب للـ imatinib، وقد تؤدي إلى النكس بعد إيقاف الدواء.

التأثيرات الجانبية للدواء: هي إجمالاً خفيفة إلى متوسطة الدرجة، أكثرها حدوثاً الغثيان والقياء والوذمة والمعص العضلي إضافة إلى تثبيط النقي. تتوضع الوذمة غالباً حول العينين أو في الأطراف السفلية وتعالج بالمدرات.

أما تثبيط النقي فيتجلى بنقص البيض من الدرجة الثالثة في ١١٪ ومن الدرجة الرابعة في ٢٪ من المرضى، ونقص الصفيحات في الدرجة ٣ في ٦,٩٪ والدرجة الرابعة في ١٪.

نسبة الأخماج المرافقة لنقص البيض أقل بكثير مما يحدث في المعالجات الكيميائية.

المقادير العلاجية للـ imatinib:

أ- في الحالات المزمنة CP - الجرعة ٤٠٠ ملغ/يوم.

ب- في الحالات المتسارعة AP - المقدار العلاجي ٦٠٠ ملغ/يوم.

ج- يرفع المقدار العلاجي من ٤٠٠ ملغ/يوم إلى ٦٠٠ ملغ/يوم في الحالات التالية:

عدم حدوث استجابة دموية كاملة بعد ٣ أشهر من المعالجة CHR، أو عدم حدوث أي استجابة على مستوى الجينات الخلوية MCyR بعد ١٢ شهراً من العلاج.

الأدوية الجديدة:

- **Nilotinib** مثبط قوي للـ Bcr-Abl TK وقادر على تثبيط معظم الحالات المعندة على الـ imatinib، الاستجابة له سريعة ومتينة في الصفحة المزمنة من الحالات التي أصبحت معندة على الـ imatinib.

يعطى بمقدار يومي ٤٠٠ ملغ/مرتين باليوم (٨٠٠ ملغ/يوم).

ويتعرض نحو ٢٠٪ من المرضى باستعماله لنقص الصفيحات و١٣٪ لنقص البيض و٤٪ لفقر الدم و٢٪ لعدم تصنع النقي. وللدواء تأثيرات جانبية جلدية في ٣٣٪ من الحالات ولكن معظمها بدرجة خفيفة تأخذ شكل اندفاعات حمامية وحكة يمكن معالجتها بمراهم الكورتيزون.

- **Dasatinib** وهو أقوى من الـ imatinib بـ ٢٦٠ مرة في تثبيط Bcr-Abl، وقد تم اعتماده في علاج الحالات المعندة على الـimatinib.

٤- زراعة نقي العظام.

معايير استجابة المعالجة في CML:

الاستجابة الصبغية:

الاستجابة الدموية التامة: انخفاض عدد الكريات البيض إلى أقل من ١٠,٠٠٠ والصفيحات إلى أقل من ٤٥٠,٠٠٠ والخضاب أكثر من ١١غ مع غياب الخلايا الفتية وغياب الضخامة الطحالية والأعراض الجهازية.

١- استجابة صبغية تامة بسلبية صبغي فيلادلفيا.

٢- استجابة صبغية جيدة (إيجابية صبغي فيلادلفيا ٣٤-٥١٪).

٣- استجابة **صغرى** (إيجابية صبغي فيلادلفيا نسبة ٣٥-٤٠٪).

ثالثاً- ابيضاض الدم النقوي - وحيد النواة chronic myelomonocytic leukemia (CMML):

هو متلازمة تجمع بين خلل التنسج myelodysplatic

syndrome (MDS) والتكاثر النقوي (MDS/MPD) myeloproliferative disease(MPD)، وغالبية المرضى بالـ CMML لديهم مظاهر خلل تنسج ثلاثي السلاسل trilineage.

تعريف الـ FAB للـ CMML: صُنِّفت الـ CMML أحد أنماط خلل تنسج النقي MDS. **وثوابت التشخيص بحسب الـ FAB:**

١- العدد المطلق لوحيدات النوى في الدم المحيطي: ١٠٠٠ بالمم٣.

٢- أرومات أقل من ٥٪ في الدم المحيطي وأقل من ٢٠٪ في نقي العظام.

٣- غياب عصيات أور Auer rods.

تعريف الـ WHO الجديد: تصنف CMML بما فيها CMML في الأطفال juvenile مع حالات CML غير النموذجية أو سلبية الـ BCR BCR-negative بزمرة جديدة هيMDS / MPD.

سريرياً: يتظاهر المرض في أغلب المرضى بـ:

١- ضخامة طحالية، وضخامة كبدية، وضخامة عقدية.

٢- ارتشاح في الأنسجة الرخوة المختلفة.

٣- انصبابات مصلية: جنبية، وتأمورية، وفي الأغشية المصلية synovial للمفاصل، وانصباب بطني (حبن).

دموياً: مظاهر عدة مختلفة:

١- ارتفاع عدد الوحيدات في الدوران.

٢- نقص كريات الدم cytopenia في بعض المرضى نقصاً شاملاً مع خلل تنسج واضح.

٣- حدوث ظواهر تكاثر نقوي بالدرجة الأولى.

وللمرض صنفان منفصلان: النمط التكاثري الذي يتميز بتعداد كريات بيض فوق ١٢٠٠٠مم٣، وترافقه ضخامات حشوية وأعراض عامة. والنمط غير التكاثري الذي يتميز بنقص تعداد البيض مع زيادة الخلايا الوحيدة النوى زيادة نسبية relative monocytosis. وتحدث هنا مضاعفات لنقص تعداد كريات الدم المختلفة تهيمن على الصورة السريرية للمرض.

الإنذار في نمطي الـ CMML متشابه، ومتوسط الحياة نحو ١٩ شهراً. ويجب متابعة العدد المطلق للأرومات في النقي بصفته عاملاً إنذارياً مهماً ورئيسياً.

التبدلات الجزيئية:

١- **إزفاء صبغي متوازن T(5; 12)** balanced translocation (q33, p13) عادة في النمط التكاثري.

٢- t(5; 10), t(5; 14), t(5; 7).

وقد أدى فهم هذه التبدلات إلى معالجة حديثة بمثبطات إنزيم التيروزين كاينيز وتحديداً الـ imatinib mesylate مع فاعلية كبيرة واستجابة متينة.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

تليف النقي مجهول السبب

هالة فوزي حديش

تليف النقي مجهول السبب idiopathic myelofibrosis (IMF)أحد الاضطرابات العديدة الواسعة الحدوث في السلسلة النقوية وصفه هوك Heuck أول مرة عام ١٨٧٩، وهو من الأمراض الخبيثة النادرة التي تشتق من خلية وحيدة ذات طاقات متعددة في السلسلة النقوية المكونة للدم. يصيب نحو ١ من ١٠٠ ألف شخص، ويتميز بحدوث: فقر دم، وكثرة معتدلات متوسط الشدة، وزيادة صفيحات وضخامة طحال. والمميزات الأساسية الثابتة للطاخة الدم المحيطي وجود: طلائع أرومات حمر ونقوية، مع كريات حمر دمعية الشكل وصفيحات عرطلة. ويحوي النقي كثيراً من الألياف الشبكية وفي مرحلة متقدمة ألياف الكولاجين. وقد يتضاعف هذا المرض بارتفاع ضغط وريد الباب نتيجة لدفق الدم العالي من الطحال ونقص مرونة الأوعية الكبدية، واحتمال تشكل الأورام الدموية الليفية في أي نسيج تؤدي إلى أعراض انضغاط الأعضاء الحيوية. يتميز هذا المرض بأنه من أكثر أمراض النقي التكاثرية سوء إنذار وبعدم استجابته للعلاج.

تراوح البقيا من ٥-٧ سنوات ويتحول المرض في نحو ٢٠٪ من المرضى إلى ابيضاض نقوي حاد فيموتون خلال ٤-٦ أشهر.

قد يبقى المرض بطيء السير عدة سنوات أو أنه يتطور بسرعة بسبب تراجع تكون الدم أو تضخم الطحال الشديد أو يتحول إلى ابيضاض نقوي.

معايير منظمة الصحة العالمية في تشخيص تليف النقي مجهول السبب:

يجب أن توجد المعايير الثلاثة الكبيرة كاملة إضافة إلى وجود معيارين ثانويين:

المعايير الرئيسة:

١- تكاثر النواءات مع الألياف الشبكية أو الكولاجينية غير النموذجية، وحين غياب الألياف الشبكية يجب وجود تغيرات في النواءات ويجب أن تترافق مع فرط خلوية النقي وتكاثر المحببات وغالباً ما يكون مع ازدياد تكون الحمر (أي مرحلة ما قبل تليف النقي).

٢- عدم وجود معايير تشخيص كل من الأمراض التالية: الابيضاض النقوي المزمن وكثرة الكريات الحمر (احمرار الدم) وخلل تنسج النقي أو أي تنشؤ نقوي آخر.

٣- سيطرة كل من JAK2-V617F أو أي علامة نسيلية أخرى، أو عدم ثبوت دليل واضح على وجود تليف نقي ارتكاسي.

المعايير الثانوية:

١- وجود أرومات الحمر والبيض في الدم المحيطي.

٢- ارتفاع LDH (نازعة الهدروجين اللبنية).

٣- فقر الدم.

٤- تضخم الطحال.

العوامل المرضية:

١- **عوامل خارجية المنشأ:** يؤهب التعرض للبنزين أو جرعات عالية من الأشعة المؤينة لحدوث تليف نقي في نسبة قليلة جداً من المرضى.

٢- **الاضطراب الدموي النسيلي:** ينشأ المرض من تحول ورمي لخلية وحيدة مكونة للدم ذات قدرات متعددة.

٣- **الجينات الورمية oncogenes**: بينت دراسة المرضى وجود تبدلات جينية عند بعضهم ولاسيما الجين RAS وC-KIR وC-FMS والجين JAK-2 الذي يوجد على الذراع القصيرة للصبغي ٩.

اختلال وظيفة تكون الدم:

تكاثر النقي هو الشذوذ المسيطر الذي يحدث في السلسلة النقوية وسلسلة النواءات مما يؤدي إلى نقي مفرط الخلوية وزيادة تعداد البيض والصفيحات في الدم المحيطي زيادة خفيفة إلى متوسطة.

يتم تكون الدم غير الفعال أو قليل الخلوية بسبب تقوض الطلائع الباكرة للخلايا تقوضاً شديداً، كما قد يحدث أيضاً كعملية ممرضة مسيطرة في مراحل متأخرة مما يسبب نقص معتدلات أو نقص صفيحات أو نقصهما معاً.

يحدث فقر الدم بسبب:

١- نقص تكون الأرومات الحمر المشارك.

٢- قصر عمر الكريات الحمر.

٣- تأثير ضخامة الطحال في توزع الكريات الحمر في

الدوران إذ يكون انحلال الدم هو العامل المسيطر في بعض الحالات.

إن زيادة الصفيحات وشذوذ تشكل الصفيحات الشديد هو تقريباً المظهر الثابت للمرض، حتى في حالات تليف النقي الشديد يُلاحظ وجود تجمعات من النواءات تنتشر بين حزم الكولاجين. وتعود زيادة تكوين النواءات إلى تضاعف بمعدل خمس مرات للتعبير عن FKBP51 في النواءات في مرض تليف النقي. وتزداد مقاومة الجين للتحطيم الذاتي.

التنسج الليفي fibroplasia:

يوجد أربعة أنماط من الخمسة الكبرى للكولاجين في النقي الطبيعي: النمط I في العظم. النمط II في الأوعية الدموية، النمطان IV وV في الأغشية القاعدية. إن النمط III من الكولاجين هو الألياف الشبكية الناعمة التي يمكن رؤيتها بتشريب النقي الطبيعي بالفضة. يلاحظ في كل المصابين بتليف النقي زيادة كمية ألياف الشبكة الليفية الناعمة (نمط III)، وقد تتطور الشبكة الليفية فتحوي أليافاً ثخينة من الكولاجين. تزداد أيضاً أنماط الكولاجين I وIII وIV وV في تليف النقي إلا أن النمط III من الكولاجين يزداد على نحو منتظم ومميز (الشكل ١).

تكون الدم خارج النقي:

يحدث على نحو مترابط في الكبد والطحال مما يؤدي إلى تضخم الأعضاء. يؤدي هروب سليفات الخلايا من النقي واستقرارها في أعضاء أخرى إلى تشكل الدم خارج النقي. ولا تعد عودة الكبد والطحال إلى تكوين الدم كما في الحياة الجنينية عاملاً مهماً في تكون الدم خارج النقي، كما أن تكوُّن دم فعال وبكمية واضحة **لا** يحدث خارج النقي (انظر الأورام الليفية المكونة للدم خارج النقي).

المظاهر السريرية:

الأعراض:

١- يكون نحو ربع المرضى **لاعرضيين** حين التشخيص، ويُكشف المرض حين إجراء الفحص الطبي لسبب آخر.

٢- ويبدو في المرضى العرضيين:

أ- الوهن والضعف، وضيق التنفس وخفقان القلب هي الشكوى المتكررة ولكنها ليست المميزة.

ب- نقص الوزن شائع.

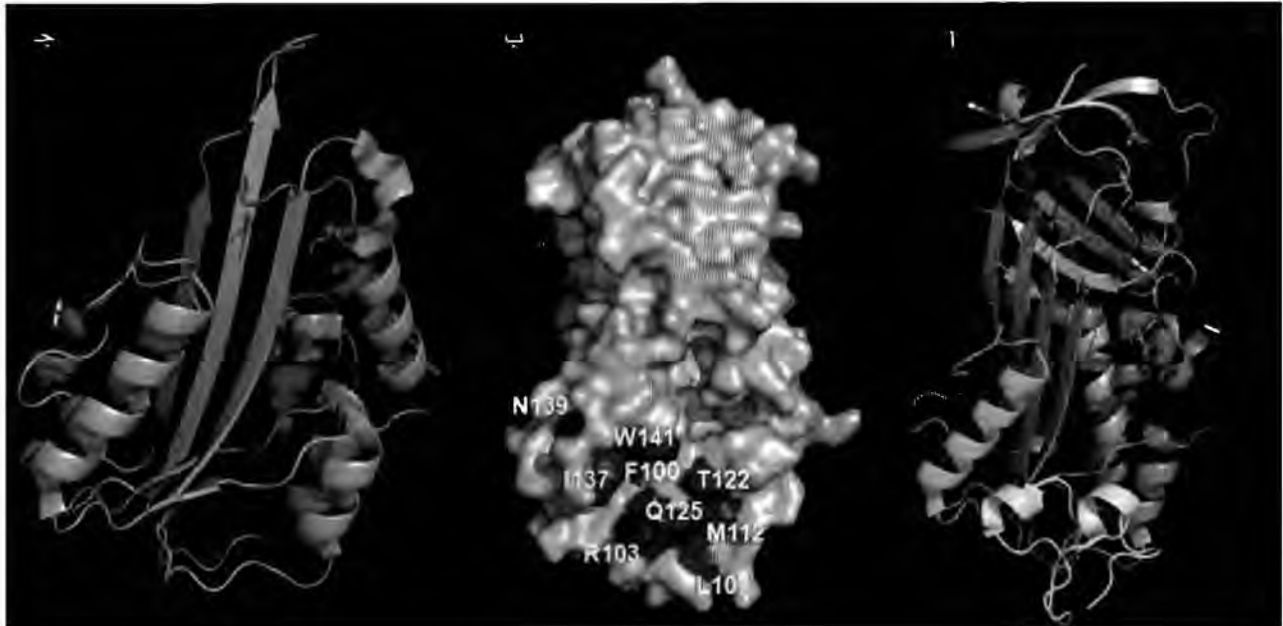
ج- فقد الشهية للطعام قليلة الوجود.

د- التعرّق الليلي أقل شيوعاً. قد يظهر شعور بالثقل في الجزء العلوي الأيسر للبطن بسبب تضخم الطحال (الشكل ٢)، أو قد يشعر المريض بالشبع التام المبكر بسبب تجاوز الطحال فوق المعدة.

هـ- قد يحدث ألم شديد في الربع العلوي الأيسر للجسم أو في الكتف اليسرى بسبب توشظ الطحال أو التهاب ما حول الطحال.

و- وقد يحدث نزف غير متوقع. وأحياناً قد يكون ألم العظم العرض الأبرز ولاسيما في الأطراف السفلية.

ز- الحمى، ونقص الوزن، والتعرق الليلي، وألم العظم هي



الشكل (١) التنسج الليفي في تليف النقي



الشكل (٢) تضخم الطحال

الأعراض الأكثر حدوثاً في المراحل الأخيرة من المرض.

العلامات:

● تُرى ضخامة كبدية في ثلثي الحالات، وتكشف ضخامة الطحال بالجس أو بالتصوير في كل المرضى في وقت التشخيص. وتكون ضخامة الطحال خفيفة في ربع المرضى ومتوسطة في نصفهم، وعرطلة في الربع الباقي منهم (الشكل ٢).

● ويرى على نحو أقل شيوعاً نقص الكتلة العضلية، ووذمات محيطية وفرفريات، وقد يحدث تلين عظمي. وكما في معظم الأمراض فإن ضخامة الطحال تكون أبكر العلامات في المراحل السريرية نظراً لتيسر الوسائل الطبية الحديثة.

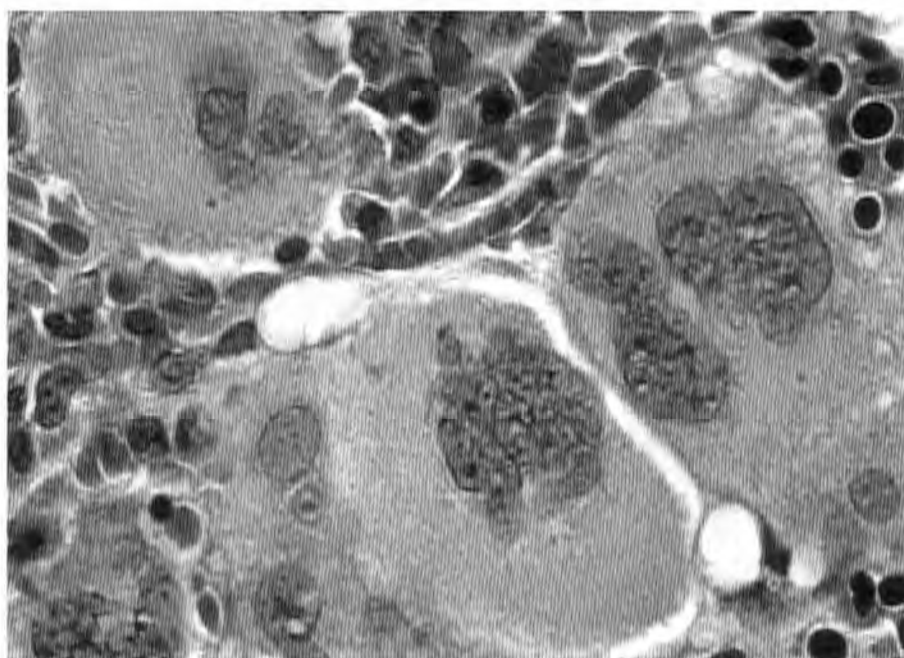
● وقد تظهر اندفاعات جلدية بالمعتدلات تماثل متلازمة عسر التعرق، وقد تتطور إلى حدوث فقاعات أو تقيح الجلد المواتي (الغنغريني).

إن إمراضية pathogenesis التهاب الجلد بالمعتدلات تختلف عما يحدث في الابيضاض وليس لها علاقة بالخمج أو التهاب الأوعية الدموية. والآفة الجلدية الأكثر حدوثاً هي ارتشاح جلدي بالمعتدلات المتعددة النوى.

مظاهر سريرية خاصة:

تليف النقي مجهول السبب في المرحلة ما قبل التليفية:

تتغير الموجودات السريرية للأمراض المشتقة من السلسلة النقوية بحسب كثرة الدخول إلى مراكز العناية الصحية وأسبقيته. فهناك مجموعة من المرضى لديهم تليف نقي مجهول السبب من دون ألياف شبكية في النقي، ويكون لديهم الخضاب طبيعياً وتعداد الكريات البيض مرتفعاً قليلاً. وتغيب عندهم الموجودات النموذجية للمرض **مثل:** الكريات الدمعية والكريات النقوية والكريات الحمر المنواة وضخامة الطحال، في حين يكون لديهم زيادة الصفيحات ثابتاً، ويشخص على أنه زيادة صفيحات أساسي (لكنه زائف). ويبدو بالمتابعة المستمرة للحالة أنها تتطور نحو (IMF).



الشكل (٣) تفصص نواة النواءة غير طبيعي في تليف النقي (نقص تفصص النواة)

فإذا لوحظ وجود كريات حمر دمعية، أو ضخامة طحال، أو ارتفاع تعداد البيض أكثر من ٢٥ ألفاً فإن الشك بوجود تليف نقي ما قبل تليفي يجب أن يوضع في الحسبان، والأكثر أهمية للتفريق هو طبيعة النواءات أو زيادتها أو توسعها، إذ إن الدليل القاطع على IMF هو التغيرات الشاذة والاختلاف الواسع لأحجام النواءات من صغيرة جداً إلى عرطلة جداً. كما أن تفصص نواة النواءة غير طبيعي (**الشكل٣**)، فهناك تفصص شديد أو نقص تفصص أو وجود نواة نواءة من دون هيولى. في حين لا تُرى في زيادة الصفيحات الأساسي الشذوذات الشكلية المذكورة سابقاً في النواءات. يتطور تليف النقي ما قبل التليف عادةً إلى تليف نقي خلال سنة.

الأورام الليفية المكونة للدم خارج النقي: قد تتشكل بؤر مولدة للدم في مختلف الأعضاء كالكلى والكبد والجلد، وإذا توضعت هذه البؤر في داخل القحف أو في المسافة خارج الجافية من العمود الفقري أدت إلى حدوث أعراض عصبية خطرة.

وقد يزيد في بعض المرضى تدفق الدم البابي الطحالي وتنقص مرونة الأوعية الكبدية أو بوجود خثار وريد الباب مما يؤدي إلى فرط ضغط وريد الباب الشديد وما يتلوه من حدوث الحبن ودوالي المريء والنزف الطمثي والاعتلال الدماغي الكبدي. ويعد خثار وريد الباب إحدى مضاعفات تليف النقي مجهول السبب وقد يحدث أحياناً قبل بدء أعراض المرض الأخرى.

المظاهر المناعية: لوحظ حدوث اضطرابات في آليات المناعة الخلطية في نحو نصف المرضى المصابين بـIMF. يتضمن نظام المنتجات المناعية والأحداث المناعية المذكورة:

١- أضداد الكريات الحمر anti-red cell antibodies.

٢- أضداد الصفيحات antiplatelet antibodies.

٣- أضداد النوى antinuclear antibodies.

٤- أضداد الغلوبولينات غاما.

٥- أضداد الفوسفوليبيد.

٦- معقدات مناعية جوالة.

٧- زيادة أعداد اللمفاويات البلازمية في النقي، وبالتالي تطور حدوث الداء النشواني amyloidosis.

مرحلة ما قبل التليف: ١- فقر الدم قد يكون خفيفاً أو غائباً. ٢- زيادة الكريات البيض قد يكون خفيفاً أو غائباً. ٣- زيادة الصفيحات شائعة نسبياً. ٤- الاندماج المورثي BCR-ABL غائب. ٥- خلوية النقي زائدة قليلاً في تكون السلسلة النقوية مع تجمعات بشكل جزر من نواءات ذات شذوذات شديدة في الشكل والنواة، مع زيادة في الألياف الشبكية - التي تظهر بتلوين الفضة - زيادة خفيفة أو من دون زيادتها. ٦- ضخامة طحال مجسوسة غير شائعة. ٧- غياب أو وجود قليل من اختلاف أشكال الكريات الحمر وأحجامها بما فيها كريات دمعية الشكل.
مرحلة التكامل التام للمرض: ١- انتشار التليف الشبكي reticular fibrosis في النقي إضافة إلى ألياف الكولاجين أو من دونها. ٢- غياب الاندماج المورثي لـ BCR-ABL. ٣- ضخامة طحال. ٤- وجود اختلاف أشكال الكريات الحمر وأحجامها بما فيها الكريات الدمعية في كل ساحة مجهرية بالعدسة الغاطسة. ٥- وجود أرومات نقوية في الدم المحيطي. ٦- وجود أرومات حمر في الدم المحيطي. ٧- النقي عادة مفرط الخلوية، وعلى نحو ثابت وجود تجمعات من نواءات شديدة الشذوذ في الشكل وفي تفصص النواة فيها.
جدول يبين الموجودات التشخيصية لتليف النقي مجهول السبب.

الشكل (٤) التغيرات العظمية في تليف النقي (تصلب العظم)

تبدلات العظم: يرى في نسبة كبيرة من المرضى تصلب العظم (الشكل ٤) عند التشخيص أو يحدث لديهم تصلب العظم في مراحل متقدمة من المرض. وهو يظهر بزيادة كثافة العظم بالتصوير الشعاعي. يندر حدوث الآفات الحالة، وقد تعكس تشكل ساركوما نقوية myeloid sarcoma. التهاب السمحاق غير شائع الحدوث لكنه قد يؤدي إذا حدث إلى ألم عظمي موهن.

الموجودات المخبرية:

● **شكل الخلايا الدموية وتعدادها:** تختلف الموجودات الدموية على نحو كبير، ويكون فقر الدم من النوع سوي الحجم سوي الصباغ في معظم المصابين بتليف النقي، ويراوح تركيز الخضاب الوسطي في سلسلة من المرضى وقت التشخيص بين ٩ و١٢غ/د.ل ويكون اختلاف أشكال الكريات الحمر والخلايا الحمر دمعية الشكل من الموجودات المميزة في لطاخة الدم المحيطي في كل حالات تليف النقي الحاد مع وجود الخلايا الحمر المنواة في اللطاخة عند معظم المرضى بمعدل ٢٪.

يزداد تعداد الكريات البيض قليلاً نتيجة لزيادة العدلات، ويراوح تعداد الكريات البيض الوسطي ما بين (١٠-١٤×١٠^٩ في اللتر). وتكون نسبة الخلايا النقوية والسليفة النقوية في اللطاخة قليلة في معظم المرضى، إضافة إلى نسبة قليلة من الخلايا الأرومية (٠,٥- ٥٪) أي تكون الخلايا البيض الفتية بنسب غير متفقة مع ما هو موجود في النقي، بخلاف الابيضاض النقوي المزمن. ويرتفع تعداد الأرومات في المراحل النهائية مما يلتبس مع الابيضاض النقوي الحاد.

تعداد الصفيحات وقت التشخيص نحو (١٧٥-٥٨٠×١٠^٩) في اللتر في عدة مجموعات من المرضى، لكن سجلت حالات فردية كان تعداد الصفيحات فيها (١٥-٣٢١٥×١٠^٩) في اللتر، يزداد تعداد الصفيحات عند ٤٠٪ من المرضى، وقد يحدث نقص الصفيحات الخفيف والمعتدل عند ثلث المرضى وقت التشخيص، تعد الصفيحات العملاقة والحبيبات الصفيحية الشاذة من الموجودات المميزة لهذا المرض.

يلاحظ في ١٠٪ من المرضى نقص تعداد شامل بسبب خلل التنسج الشديد في النقي مما يؤثر بدوره في كل سلالة خلوية، وكذلك يرافق نقص التعداد الشامل عادة تليف النقي في المرحلة الحادة بسبب التراكم والتحطم في الطحال المتضخم على نحو كبير.

● **فحص النقي:** غالباً ما لا ينجح بزل النقي بسبب التليف الموجود، لكن تكون خزعة نقي العظم نموذجية وتظهر فرط خلوية وفرط تنسج في المحببات والنواءات، أما الخلايا الحمر فقد تكون ناقصة العدد أو طبيعية أو زائدة. يظهر تلوين الخزعة زيادة الألياف الشبكية، وتكون الزيادة كبيرة في نصف المرضى. تكون خلوية النقي في المرحلة الحادة من تليف النقي ناقصة، لكن النواءات تبقى واضحة. وقد توجد أيضاً النواءات العرطلة والنواءات الصغيرة وتفصص النوى الشاذ ونوى النواءات المعراة.

● **التبدلات الصبغية:** الشذوذات الصبغية للخلايا المكونة للدم تكون واضحة في ٤٠-٦٠٪ من المرضى، وأكثر الموجودات مشاهدة تثلث الصبغي الأول الجزئي q1، أو خبن deletion قطعة فراغية من الذراع الطويل للصبغي ١٣، أو تثلث الصبغي الثامن.

● **التغيرات الكيميائية المصلية:** ترتفع المستويات المصلية لحمض البول ونازعة الهدروجين اللبنية (LDH) والبيليروبين والفوسفتاز القلوية والليبوبروتين مرتفع الكثافة (HDL)، وتكون المستويات المصلية للألبومين والكولستيرول منخفضة غالباً، والمستويات المصلية للكلسيوم منخفضة أو مرتفعة.

v⎕., ⎕⎕.,/.

التشخيص التفريقي:

١- يجب أن يؤخذ الابيضاض النقوي المزمن CML

بالحسبان حين وضع التشخيص التفريقي لتليف النقي حيث يكون تعداد الكريات البيض في CML أكثر من ٣٠×١٠^{٩}/لتر (٣٠,٠٠٠/1□) على الأغلب في كل المرضى وأكثر من ١٠٠×١٠^{٩}/لتر في نصف المرضى (١٠٠,٠٠٠/1□)، أما في تليف النقي فيكون تعداد الكريات البيض أقل من ٣٠×١٠^{٩}/لتر (٣٠٠٠٠/1□) وقت التشخيص. وفي CML يكون شكل الكريات الحمر طبيعياً أو قد تتغير تغيراً خفيفاً، أما في تليف النقي فتكون الكريات الحمر متفاوتة الشكل والحجم ودمعية، وغالباً ما تكون الشذوذات الخلوية والصبغية الكبيرة مهيمنة فيه، لكن في CML يكون في النقي فرط تنسج السلسلة المحببة الشديد وعلى الأغلب يكون هناك فرط خلوية عند كل المرضى والتليف يكون مفقوداً أو موجوداً بدرجة خفيفة جداً، أما في تليف النقي فتوجد زيادة خلوية خفيفة، وقد يكون هناك نقص خلوية مع تليف شديد ومميز.

ويحدث في المرضى المصابين بالـ CML وعلى نحو حاد تليف نقي مع تغيرات غير مميزة في الخلايا الحمر مما يجعل التمييز بين المرضين صعباً، ولكن وجود صبغي فيلادلفيا والجين BCR-ABL المندمج في CML وغيابهما في تليف النقي يسهل التمييز بينهما.

وفي المصابين بتليف النقي تنقص عناصر الدم نقصاً شاملاً أو ينقص عنصر منها وهو يشبه ما يحدث في المصابين بالابيضاض بقلة الأرومات (عسر تنسج النقي MDS). وعلى النقيض من ذلك فإن المرضى المصابين بالابيضاض بقلة الأرومات نادراً ما يحدث لديهم تليف شديد، وبوجود ضخامة الطحال العرطلة يتوقع الإصابة بتليف النقي وليس بمرض الابيضاض الأرومي الوحيدي. وما يساعد على التمييز بين هذين المرضين غياب الخلايا الحمر المنواة والدمعية والبكليلة poikilocyteالذي يستبعد على نحو كبير تشخيص تليف النقي.

٢- فرط الصفيحات الأساسي essential thrombocythemia: لما كان تعداد الصفيحات يزيد على ٦٠٠×١٠^{٩}/لتر في أغلب المصابين بتليف النقي فإن التشخيص التفريقي يلتبس بين المرضين: فرط الصفيحات الأساسي وتليف النقي، لكن الكريات الدمعية والمختلفة الأشكال والمنواة والنقويات غير الناضجة الموجودة في الدم المحيطي مميزة لتليف النقي وهي غير موجودة في فرط الصفيحات الأساسي، كما لا يوجد تليف نقي مهم في فرط الصفيحات الأساسي إضافة إلى غياب ضخامة الطحال وإن وجدت فهي خفيفة. وهكذا فإن التمييز بين المرضين يكون واضحاً ولكن الطور قبل مرحلة التليف في تليف النقي قد يكون مشابهاً لفرط الصفيحات الأساسي لكن ضخامة الطحال العرطلة والشذوذات في تكون النواءات كلها تساعد على التمييز بين الحالتين لذا يجب المراقبة بحرص لتقييم المرض.

٣- الابيضاض بالخلايا المشعرة HCL: حين يرافق HCL الشذوذات الشكلية في الكريات الحمر ونقص عناصر الدم الشامل وضخامة الطحال والنقي المتليف فقد يشابه تليف النقي، ولكن الفحص الدقيق للدم والنقي بالمجهر والدراسة النسيجية وإجراء التلوينات المناعية كل ذلك يظهر الخلايا المشعرة المميزة لهذا المرض وعلى نحو واضح.

٤- أمراض الكبد والطحال: قد يرافق أمراض الكبد نقص خلوية شامل وضخامة طحال ورغم ذلك فإن موجودات الدم والنقي الخاصة والمميزة تجعل التفريق واضحاً. ففي دراسة أجريت على ١٧٠ حالة ضخامة طحال في مشافي عديدة تبين أن أمراض الكبد هي السبب الثاني الأكثر شيوعاً للضخامة الطحالية العرطلة بعد تليف النقي.

٥- الأورام الانتقالية: قد يحدث تليف نقي ارتكاسي في الأورام الانتقالية ولاسيما من الثدي أو الموثة، أو وجود أخماج فطرية مستمرة وقد يتطور إلى تليف نقي أساسي، ويتم التمييز بوجود العامل المسبب الأساسي.

إن نحو ٢٥٪ من المصابين بكثرة الكريات الحمر الحقيقية (احمرار الدم) - فيما لو عولجوا بالفصادة أو المواد المؤلكلة أو الفسفور - قد تتحول حالتهم على نحو غامض إلى تليف نقي وذلك بمدة عشرين سنة من المراقبة. ويتطور فرط الصفيحات الأساسي لمرحلة تليف النقي ويتوقع حدوث ذلك عند نحو ٧٪ من المرضى، مما يدعو إلى التساؤل ما إذا كان فرط الصفيحات الأساسي يشكل المرحلة المبكرة جداً من تليف النقي. قد يتطور فقر الدم بالأرومات الحديدية لتليف النقي. ويمكن لتليف النقي أن يتحول نادراً إلى كثرة الكريات الحمر الحقيقية مع اختفاء مظاهر تليف النقي.

المعالجة:

هناك نحو ٣٠٪ من الحالات تبقى غير عرضية وعلى نحو ثابت عدة سنوات ولا يحتاجون إلى علاج، أما وجود الأعراض فيستدعي العلاج.

● **الأندروجينات والستيروئيدات**: استخدام الأندروجينات بكل مشتقاتها يحسن الحالة لكنها ذات تأثيرات جنسية مذكرة وتؤذي الخلية الكبدية لذا لابد من تقييم وظائف الكبد دورياً. وقد استخدم الدانازول بجرعة ٦٠٠-٨٠٠ ملغ سواء قبل استئصال الطحال أم بعده لتحسين فقر الدم.

يستفيد المرضى الذين لديهم فقر دم انحلالي مهم من المعالجة بالستيروئيدات كإعطاء البريدنيزون بجرعة ٢٥ملغ/م٢/يوم بالطريق الفموي، وإذا كان التحمل جيداً يمكن الاستمرار بالجرعة مدة شهر أو شهرين ثم تخفض تدريجياً، وقد بينت المعالجة بالستيروئيدات بجرعات عالية عند الأطفال تحسناً واضحاً في تكوين عناصر الدم وتراجع تليف النقي.

● **المعالجة الدوائية:** استخدمت أدوية متنوعة لمعالجة ضخامة الطحال العرطلة وفرط الصفيحات أو الأعراض البنيوية. وقد أصبح استخدام الهيدروكسي يوريا Hydrea الدواء المفضل والأكثر شيوعاً، إذ أنقص من حجم الطحال والكبد حتى إنه أزال الأعراض البنيوية: التعرق الليلي ونقص الوزن، وأدى إلى ازدياد تركيز الخضاب وأنقص من تعداد الصفيحات المرتفع وبالنتيجة أنقص درجة تليف النقي. ويعطى بجرعة من٥, ٠-١غ/يوم أو من ١-٢غ مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع، ويعتمد ذلك على التعداد الدموي العام قبل المعالجة، ويجب أن يتم تقييم المرضى أسبوعياً على الأقل ثم شهرياً. وقد اقترح استخدام الميلفالان كخط أول في العلاج حالياً.

● **السيتارابين Cytarabin:** عولج الحبن الناجم عن ازدراع الخلايا الدموية في الصفاق بحقن السيتارابين داخل جوف الصفاق. وقد أدى حقنه في الطحال عن طريق قثطرة الشريان الطحالي إلى تحسن الأعراض.

● **المعالجة الشعاعية: تفيد في:**

١- ألم الطحال الشديد (احتشاءات الطحال).

٢- ضخامة الطحال العرطلة مع وجود مضاد استطباب لإجراء العمل الجراحي مثل ارتفاع الصفيحات الشديد.

٣- الحبن الناجم عن الحؤول النقياني في الصفاق.

٤- الآلام العظمية الشديدة الموضعة (التهاب السمحاق، والانحلال العظمي الناجم عن الساركوما النقوية).

٥- الأورام النقوية التليفية خارج النقي ولا سيما في الفراغ فوق الجافية. كما استخدمت أيضاً في ضخامة الكبد وإصابة الرئة.

● **استئصال الطحال:** الاستطبابات الرئيسية لاستئصال الطحال:

الألم الناجم عن كبر حجم الطحال، والحاجة الشديدة المتكررة إلى نقل الدم أو فقر الدم الانحلالي المعند، ونقص الصفيحات الشديد، وارتفاع ضغط وريد الباب.

يصل معدل الوفيات بعد العمل الجراحي تقريباً لـ ١٠٪. ومن أسباب الوفاة بعد العمل الجراحي: النزف، والورم الدموي تحت الحجاب الحاجز، والخراجات تحت الحجاب الحاجز، وأذية ذيل المعثكلة ورأسها، والنواسير المعثكلية، وصمة كبيرة في وريد الباب. يعطى الكالادريبين بعد العمل الجراحي حين ارتفاع الصفيحات أو ضخامة الكبد. ويعطى الأناغريليد أيضاً في ارتفاع الصفيحات الشديد.

يجب أن يتم اختيار المرضى بعناية للعمل الجراحي.

● **زرع النقي:** ازداد إجراء زرع النقي عند المرضى الشباب الذين لديهم عوامل إنذار سيئة إذا توافر المعطي الموافق نسيجياً.

متابعة الحالة والإنذار:

يبلغ معدل البقيا لـ ٥ سنوات ٤٠٪ من المرضى مقارنة مع أقرانهم الأصحاء من العمر نفسه والجنس نفسه. كان السبب الرئيسي للوفاة: الخمج والنزف بعد استئصال الطحال والتحول إلى ابيضاض حاد. وتزداد خطورة التحول إلى ابيضاض عند المرضى الذين أجروا استئصال الطحال، والهدأة التلقائية عند المصابين بتليف النقي نادرة الحدوث.

يبدو أن تليف النقي عند الرضع والأطفال أكثر اختلافاً من ناحية البيولوجيا المرضية منه عند البالغين، ويمكن أن يعيش المرضى عقوداً من دون الحاجة إلى علاج مهم، ويمكن حدوث الهدأة تلقائياً بسبب اختلاف الحالة.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

خلل تنسج النقي

عدنان سومان

خلل تنسج النقي myelodysplasia (MDS) هو مجموعة من الاضطرابات المكتسبة في نقي العظام تنجم عن عيب في الخلايا الجذعية، يتطور على نحو تدريجي نتيجة عوامل بيئية ووراثية، ويشخص بتزايد فشل النقي مع اضطرابات في سلاسل النقي الثلاثة (الحمر والمحببة والصفيحات)، وتبدي القصة المرضية للآفة تنوعاً شديداً نتيجة فشل النقي.

تصيب الآفة غالباً المتقدمين بالسن، ويكون متوسط العمر حين الإصابة عادة فوق الستين سنة، أما نسبة حدوثه فهي ٠,٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة بأعمار أقل من خمسين عاماً، و٨٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة للأعمار فوق ٧٥ سنة.

ذكر من أسباب المرض العلاج الكيميائي السابق؛ ولاسيما بالمواد المؤلكلة، وهو يحدث بعد ٤-١٠ سنوات من المعالجة، وذكر أيضاً العلاج الشعاعي، كما أن هناك عوامل بيئية، أهمها التعرض المديد للبنزين وعوامل جينية كالإصابة بداء فانكوني.

تصنيف خلل تنسج النقي بحسب منظمة الصحة العالمية: (الجدول ١).

	النقي	الدم المحيطي
فقر الدم المعند	وجود فقر دم أرومات نادرة وغالباً غير موجودة	خلل تنسج السلسلة الحمراء فقط الأرومات أقل من ٥٪ الأرومات الحديدية أقل من ١٥٪
فقر دم معند مع أرومات حديدية	وجود فقر دم أرومات نادرة وغالباً غير موجودة	خلل تنسج السلسلة الحمراء فقط. أرومات أقل من ٥٪ أرومات حديدية أكثر من ١٥٪.
فقر دم معند مع أرومات حديدية	نقص عناصر سلسلتين أو ثلاث سلاسل دموية لا أرومات لا يوجد عصيات أور	خلل تنسج في أكثر من سلسلتين نقويتين الأرومات أقل من ٥٪ الأرومات الحديدية أكثر من ١٥٪
نقص عناصر الدم المعند مع خلل تنسج عديد السلاسل أرومات حديدية	نقص عناصر سلسلتين أو ثلاث سلاسل دموية لا أرومات لا يوجد عصيات أور	خلل تنسج في أكثر من سلسلتين نقويتين الأرومات أقل من ٥٪ الأرومات الحديدية أكثر من ١٥٪ أرومات حديدية حلقية ١٥٪
فقر دم معند مع زيادة الأرومات ١	نقص إنتاج السلاسل الدموية أرومات أكثر من ٥٪ وجود عصيات أور وحيدات أقل من ١٠٠٠	خلل تنسج وحيد أو عديد السلاسل أرومات ٥-٩٪
فقر دم مع زيادة الأرومات ٢	نقص إنتاج السلاسل الدموية أرومات أكثر من ٥٪ وجود عصيات أور وحيدات أقل من ١٠٠٠	خلل تنسج وحيد أو عديد السلاسل أرومات ٩-١٠٪ وجود عصيات أور

الجدول (١)

المظاهر السريرية والمخبرية:

تظهر أعراض فقر الدم أو النزوف أو الأخماج الناجمة عن نقص الكريات الشامل، ويبدي التعداد العام دلائل القصور النقوي. مخبرياً يشاهد فقر دم سوي الكريات سوي الصباغ ونقص العدلات ونقص الصفيحات الدموية وزيادة عدد الوحيدات التي قد تصل إلى أكثر من ١٠٠٠/لتر.

تبدي اللطاخة الدموية كريات حمراً ثنائية الشكل وأجسام بابنهايمر مع عدلات سيئة التفصص ناقصة التميز. أما الصفيحات الدموية فقد تكون طبيعية العدد أو ناقصة مع وجود صفيحات كبيرة الحجم.

بزل النقي: يبدي خلل التنسج، وتشاهد كريات حمر عرطلة مع طلائع الكريات الحمر كبيرة الحجم، وتشاهد نواءات صغيرة الحجم أو سيئة التصنيع وارتفاع نسبة الوحيدات. أما خزعة العظم فتكون أحياناً سوية أو ناقصة التصنيع أو زائدة التصنيع مع ازدياد التليف.

وتبدي الدراسة الصبغية **اضطرابات في الصبغيات** ٥، ٧, ١١،٨، ١٢، ١٣، ١٧، ٢٠. بيد أن أكثر الاضطرابات النموذجية تكون في الصبغيات ٥، ٧، ٨.

معايير التشخيص:

١- المعايير الأساسية:

نقص خلوية في سلسلة أو أكثر من السلاسل الدموية:

● السلسلة الحمراء (الخضاب أقل من ٨غ).

● السلسلة المحببة (العدلات أقل من ١٥٠٠ عدلة في ملم³).

● سلسلة النواءات (الصفيحات أقل من ١٠٠٠٠٠ صفيحة في ملم³)، وحين وجود نقص الخلوية يجب استبعاد كل الاضطرابات الدموية وغير الدموية التي قد تكون سبباً أولياً له.

٢- المعايير المتعلقة بخلل التنسج:

خلل تنسج في واحدة أو أكثر من السلاسل الدموية مع وجود أرومات حديدية حلقية أقل من ١٥٪. ووجود اضطرابات صبغية في الصبغيات ٥، ٧، ٨، ٢٠.

التدبير والمعالجة:

١- علاج دائم:

● **نقل دم** بحسب الأعراض.

● **إعطاء خالبات الحديد،** إن نقل الدم المتكرر أكثر من ٢٠-٢٥ مرّة يرفع مقدار الفيريتين في المصل. وتعطى خالبات الحديد إما بطريقة التسريب تحت الجلد وإما عن طريق الفم.

● **نقل الصفيحات**؛ وذلك حين حدوث نزف أو حين تصل أعداد الصفيحات إلى أقل من ١٠٠٠٠ صفيحة.

● إعطاء **الصادات** حين اللزوم.

٢- علاج خفيف الشدة:

● إعطاء **الإريتروبويتين** بمقدار ٤٠-٦٠ ألف وحدة من ١-٣ مرات أسبوعياً. تدوم المعالجة مدة ستة أسابيع، فإن لم تحدث الاستجابة تضاعف الجرعة، أما إذا استجابت الآفة فتخفض الجرعة تدريجياً للحفاظ على الاستجابة المطلوبة مع مراقبة المريض؛ ولاسيما وظائف الكلية والكبد.

● **المعالجة بمثبطات المناعة** مثل السيكلوسبورين والمصل المضاد للمفاويات.

● **المعالجة الكيميائية: تعطى حين تحول الإصابة إلى ابيضاض نقوي حاد، فتعامل الآفة كما في الابيضاض.**

زراعة النقي: يجرى زرع نقي غيري من متبرع شقيق لمرضى أعمارهم أقل من خمسين عاماً.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

داء كثرة الكريّات الحمر الحقيقية

محمد كلتا

يعدّ داء كثرة الكريّات الحمر الحقيقية polycythemia vera من أمراض النقي التكاثرية، يتميز بزيادة كتلة الكريّات الحمر في الدم من دون وجود سبب ثانوي لهذا الارتفاع، ويعتقد أن ازدياد إنتاج الكريّات الحمر ناجم عن خلل في بنية الخلايا الجذعية متعددة القدرات pluripotent. تراوح نسبة الحدوث بين ٠,٥ و ٢,٣ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص سنوياً، ويبلغ معدل العمر عند الإصابة ٦٠ سنة، ويشكل من هم أقل من ٤٠ سنة ٥٪ فقط من مجموع الحالات. والتعرض للأشعة من دون غيره من العوامل البيئية قد يزيد نسبة حدوث المرض.

الآلية الإمراضية:

يؤدي اضطراب تكاثر الخلايا الجذعية متعددة القدرات إلى ازدياد تعداد الكريات الحمر والصفيحات والكريات البيض المحببة وبعض الخلايا اللمفاوية من النمط B؛ إذ تعدّ كلها طلائع لخلايا ذات صفات خبيثة، وتتميز العملية الانقسامية بأنها مستقلة عن التحريض بهرمون الإريثروبويتين erythropoietin اللازم لتمايز الكريات الحمر. وليس للمرض علاقة بعدد المستقبلات الهرمونية أو وظيفتها. إن وجود مستويات مرتفعة للعامل BcL- XL المانع لاستماتة الخلايا anti apoptotic يفسر زيادة عمر الكريات الحمر عند المرضى إضافة إلى أن الكريات الحمر مرتفعة العدد.

التظاهرات السريرية:

يعاني نحو ٨٠٪ من المصابين أعراضاً مختلفة، ويشكو نحو ٥٠٪ من صداع أو حكة (ولاسيما بعد حمام ساخن) أو تعب وضعف. ويعاني الثلث تقريباً الزلة التنفسية والدوار والاضطرابات الصدرية، وفقدان الوزن، والآلام البطنية، وزيادة التعرق، وحس الخدر وألماً في أصابع اليدين أو القدمين أو ما يسمى احمرار الأطراف المؤلم erythromelalgia. غالباً ما يكون سبب الأعراض زيادة لزوجة الدم وفرط الاستقلاب وارتفاع الهيستامين أو حوادث وعائية في الأوعية الشعرية أو اضطراباً وعائياً حركياً. يكشف عند ١٥٪ من المصابين بالمرض خثرات شريانية وأقل من ذلك خثرات وريدية خلال السنتين السابقتين لتشخيص المرض. يتظاهر المرض في خمس المرضى بنقص تروية دماغي عابر transient ischemic attack أو حوادث وعائية دماغية أو احتشاء عضلة القلب أو الخثار الوريدي العميق أو خثرة الوريد الكبدي.

ويحدث الرعاف عند ١٧٪ من المرضى؛ والنزوف الهضمية عند ٣-٦٪ منهم.

وبالفحص السريري تبدو ضخامة طحال في ٥٠-٨٠٪، واحتقان الوجه أو الملتحمة في ٧٠٪، وارتفاع الضغط الشرياني في ٥٠٪، وضخامة الكبد في ٥٠٪، وقد يرافق المرض ارتفاع الضغط الرئوي في مراحله النهائية؛ إذ يقدر معدل البقيا بعد حدوثه بنحو ١٨ شهراً.

التشخيص التفريقي:

قد يرتفع الهيماتوكريت إما بسبب ازدياد كتلة الكريات الحمر red blood cell mass نسبياً وإما بسبب نقص حجم البلازما كما في حالة تناول المدرات أو الكحول وخلال فترة الكرب والتجفاف، وفي هذه الحالة يسمى احمرار الدم الكاذب أو النسبي، والمثال الذي يذكر هو متلازمة غيسبوك Gaisbock التي يترافق فيها ارتفاع الضغط الشرياني ونقص حجم البلازما وزيادة الهيماتوكريت. وكذلك الحال عند المدخنين الذين يعاني ١٥-٢٥٪ منهم نقص أكسجة وزيادة إنتاج الكريات الحمر.

يساعد قياس كتلة الكريات الحمر على التفريق بين كثرة الحمر النسبية وكثرة الحمر المطلقة، ويتم ذلك عن طريق استخدام النظائر المشعة لقياس حجم كلٍ من الكريات الحمر والبلازما، وتشخص كثرة الحمر المطلقة إذا كان حجم الكريات الحمر > ٣٦ مل/كغ من وزن الجسم عند الرجال أو > ٣٢ مل/كغ عند النساء، أو إذا كانت مستويات الهيموغلوبين أعلى من ١٨,٥ غ/دل عند الرجال أو أكثر من ١٧غ/دل عند النساء. إذا كان قياس الهيماتوكريت عند الرجال > ٦٠٪ وعند النساء > ٥٦٪ فلا حاجة إلى قياس حجم الكريات الحمر. عند التأكد من ارتفاع كتلة الكريات الحمر تكون الخطوة التالية بقياس مستوى هرمون الإريثروبويتين الذي يكون طبيعياً أو منخفضاً في كثرة الحمر الحقيقية، ويكون طبيعياً أو مرتفعاً

في كثرة الحمر الثانوية (بسبب نقص أكسجة الأنسجة أو بسبب إفراز الأورام في الكلية أو الكبد).

يجب السؤال عن التدخين أو التعرض للدخان؛ وكذلك قياس غازات الدم الشرياني ومستوى كاربوكسي هيموغلوبين عند المدخنين والأشخاص المعرضين للغازات المنبعثة من الآليات. فإذا كان إشباع الأكسجين أقل من ٩٢٪ تأكدت العلاقة بين نقص أكسجة الأنسجة وارتفاع مستوى الإريثروبويتين المؤدي إلى كثرة الحمر المطلقة، وكذلك يجب التحري عن الأمراض القلبية والرئوية وحالات انقطاع النفس في أثناء النوم sleep apnea.

قد يكشف التصوير بالأمواج فوق الصوتية وجود كيسات كبدية أو كلوية أو ضخامة الطحال. أما إذا كان ارتفاع الإريثروبويتين غير مفسر، ورافقه معدل إشباع أكسجين طبيعي؛ فيجب تحديد منحنى تفكيك الأكسجين (p50) لاحتمال وجود اعتلال الهيموغلوبين الناجم عن زيادة قوة ارتباطه بالأكسجين (high- oxygen- affinity hemoglobinopathy)، وغالباً ما تكون القصة العائلية إيجابية في مثل هذه الحالات. ويشمل التشخيص التفريقي أيضاً الحالات المرافقة لكثرة الحمر الثانوية مثل أورام المخيخ، وأورام الرحم الليفية، وأورام المبيض، وأورام الغدة النكفية، وأورام العقد اللمفاوية، وأورام غدة الكظر.

وقد يؤدي الإفراط في إعطاء الأندروجين إلى كثرة الحمر، وقد تحدث كثرة الحمر المطلقة عند ١٥٪ من المرضى الذين أجري لهم زراعة الكلية بعد ٨-٢٤ شهراً من الزراعة، وتتحسن الحالة تلقائياً في ربع الحالات، أو قد تحتاج إلى العلاج بمثبطات الإنزيمات الضرورية في تحويل الـ angiotensin أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين. يترافق داء كثرة الحمر الخلقي أو العائلي وانخفاض نسبة الإريثروبويتين ويعتقد أن ١٠٪ من الحالات ينجم عن طفرات في مستقبلات الإريثروبويتين.

تكون الأعراض المصاحبة متشابهة سواء في حالة احمرار الدم الحقيقي أم الثانوي، وتنجم عن زيادة لزوجة الدم إذ تنقص تروية الدماغ بتزايد مستويات الهيماتوكريت.

التشخيص:

حين غياب الأسباب الثانوية لكثرة الحمر يؤكد ارتفاع كتلة الكريات الحمر مع انخفاض مستوى الإريثروبويتين الإصابة بكثرة الحمر الحقيقية. وقد وضعت منظمة الصحة العالمية **المعايير التشخيصية للمرض**؛ كي يتم اعتمادها، وهي كالتالي:

١- المعايير الرئيسة:

A1- ارتفاع كتلة الكريات الحمر > ٢٥٪ فوق المعدل الطبيعي أو ارتفاع مستوى هيموغلوبين > ١٨,٥غ/دل عند الرجال و> ١٦,٥غ/دل عند النساء.

A2- عدم وجود أسباب ثانوية لكثرة الحمر، **وتشمل:**

- غياب القصة العائلية.
- عدم ارتفاع مستوى الإريثروبويتين.

A3- ضخامة الطحال.

A4- اضطرابات صبغية مرافقة ماعدا (صبغي فيلادلفيا أو الالتحام الجيني BCR - ABL في خلايا نقي العظم).

A5- تكاثر طلائع الكريات الحمر من دون تحريض على مستوى أنابيب الاختبار.

٢- المعايير الثانوية:

B1- تعداد صفيحات > ٤٠٠,٠٠٠/ميكرولتر.

B2- تعداد كريات بيض > ١٢,٠٠٠/ميكرولتر.

B3- تظهر خزعة نخاع العظم ازدياد خلوية النخاع وخاصة فرط التنسّج الحمرائي وفرط تنسج النواءات erythroid and megakaryocytic hyperplasia.

B4- انخفاض مستوى الإريثروبويتين.

ويتم التشخيص إما بوجود A1 + A2 وأي من A3 أو A4 أو A5 وإما بوجود A1 + A2 وأي عاملين من B. وقياس كتلة الكريات الحمر من الأمور غير الأساسية بحسب رأي بعض الباحثين؛ إذ يكفي ملاحظة ارتفاع الهيماتوكريت على نحو مستمر مع إريثروبويتين منخفض أو طبيعي إضافة إلى التغيرات النموذجية في عينة نقي العظم.

الفحوص المخبرية:

مستوى الإريثروبويتين منخفض في حين يكون طبيعياً في المراحل المبكرة للمرض أو بعد الفصادة. وكذلك يلاحظ ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض leucocyte alkaline phosphatase (LAP score) وارتفاع LDH وحمض البول.

عينة نخاع العظم ليست ضرورية لتأكيد التشخيص، ولكن وجود فرط التنسّج الحَمرائي وفرط تنسج النواءات (خلايا كبيرة مع زيادة تفصص النواة) وتجمعها بشكل مجموعات إضافة إلى وجود التليف؛ كلها تؤكد التشخيص مع ما سبق من الاختبارات.

- طفرات exon 12: تبين في إحدى الدراسات أن ٩٧٪ من حالات كثرة الحمر الحقيقية تترافق وطفرات الـ exon 14 في حين تترافق طفرات exon 12 و٣٪ من حالات كثرة الحمر

الحقيقية. ويعتقد أن طفرات الجين JAK2 تؤدي إلى تنشيط فسفرة التيروزين؛ مما يزيد استجابة الكريات الحمر لهرمون الإريثروبويتين. وينصح بتحري هذه الطفرة في آفات النقي التكاثرية myeloproliferative disorders وفي الحالات غير المفسرة من متلازمة Budd- Chiari أو خثرة وريد الباب.

تطور المرض والإنذار:

عند تشخيص المرض يبدأ بالفصادة، وتناول الأسبرين والأدوية المخفضة للصفيحات حين ارتفاع تعدادها؛ مما يؤدي إلى حياة المريض الحياة الطبيعية؛ إذا شُخص المرض بعمر ٦٥ سنة. إن معدل البقيا للأشخاص المصابين بعمر ٤٠ سنة يتجاوز الـ ١٥سنة، ويراوح ما بين ١٠-١٨ سنة عند الأشخاص غير المعمرين.

يتميز التطور المرضي بانتقاله من مرحلة تكاثرية تتميز بضخامة الطحال وفرط نشاط نخاع العظم وارتفاع كتلة الكريات الحمر والصفيحات الدموية؛ إلى طور يتميز بتليف النخاع مع ما يرافقه من ضخامة عرطلة في الكبد والطحال ناجمة عن تصنيع مكونات الدم خارج النخاع extramedullary hematopoiesis، ثم يحدث نقص خلايا شامل ناجم عن ازدياد تليف نخاع العظم، ويتحول ٢٥ - ٥٠٪ من الحالات المتقدمة إلى ابيضاض دم نقوي حاد، ويقدر حدوث التحول إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد بـ ١-٣,٥٪ من المرضى المعالجين بالفصادة وحدها.

ويعدّ العلاج بالفوسفور المشع ^{32}P من العوامل المؤهبة للإصابة بالسرطان وكذلك الكلورامبوسيل chlorambucil ومجموعة الأدوية المؤلكلة alkylating agents التي تزيد الخطورة بمقدار ١٥ مثلاً. وفي السنوات التالية للتشخيص يصاب ٤٠٪ من المرضى بالخثرات و١٥٪ بالنزيف ونحو ٢٠-٤٠٪ سيموتون من الخثرات و٥-١٠٪ من النزوف. وتكون نحو ثلثي الخثرات شريانية؛ والثلث وريدية، وتزداد نسب الحدوث عند كبار السن والمدخنين والسكريين والمصابين بقصور القلب الاحتقاني، وأخطرها على الإطلاق خثرات الوريد الكبدي والوريد المساريقي mesenteric vein. ويعتقد أن لزيادة اللزوجة (الناجمة عن زيادة الكريات الحمر إضافة إلى اضطراب وظائف الصفيحات وزيادة نشاط الكريات المحببة) دوراً في حدوث الخثرات.

تؤدي الفصادة إضافة إلى الأسبرين والأدوية الخافضة للصفيحات (حين ارتفاعها) إلى إنقاص حدوث الخثرات وتحسين الصورة السريرية للمرض والتخفيف من الأعراض مثل الصداع والدوار واحمرار الأطراف المؤلم، ويعد الـ anagrelide دواءً فعالاً في تخفيض عدد الصفيحات الدموية، ولذلك يؤدي إلى تخفيف الأعراض الناجمة عن الأذية الوعائية بسبب ارتفاع الصفيحات.

العلاج:

الفَصد phlebotomy يهدف للحفاظ على مستوى فيزيولوجي للهيماتوكريت أقل من ٤٥٪ للرجال وأقل من ٤٢٪ للنساء وأقل من ٣٧٪ للنساء الحوامل في الثلث الأخير من الحمل إضافة إلى الهيدروكسي يوريا أو الأدوية المثبطة لعدد الصفيحات أو وظيفتها. وفي المرضى الأصغر سناً قد يحتاج المريض إلى الفَصد مرّة أو مرتين أسبوعياً للسيطرة السريعة على الأعراض المصاحبة، وبعد الوصول إلى حالة عوز الحديد تجرى الفصادة مرّة كل ٣-٦ أشهر. أشارت الدراسات المبكرة إلى أن الفَصد المتكرر قد يزيد نسبة حدوث الخثرات ولاسيما عند كبار السن أو الأشخاص المصابين سابقاً بالخثرات؛ لذلك ينصح مع بدء الفصادة بإضافة الأدوية المثبطة لنخاع العظم ولاسيما عند المرضى فوق الـ ٦٠ سنة وكذلك عند الشباب المؤهبين - بسبب عوامل خطورة إضافية - لحدوث الخثرات أو لمن أصيبوا سابقاً بالخثرات.

الوقاية ضد الخثرات والعلاج العرضي:

للأسبرين بجرعة ١٠٠ملغ يومياً شأن أساسي في إنقاص معدل الخثرات والموت من أسباب قلبية وعائية عند المرضى المصابين، وقد بينت الدراسات السريرية التي أجراها Esclap على مجموعة مؤلفة من ٥١٨ مريضاً أن إعطاء الأسبرين قد خفض من نسبة الخثرات والموت من أسباب قلبية وعائية بنسبة ٦٠٪ بعد ٣ سنوات من المتابعة. وللأسبرين أيضاً أثر مهم في علاج حالات احمرار الأطراف المؤلم المصاحب والأعراض الوعائية الحركية المرافقة. وينصح كذلك بإضافة دواء هيدروكسي يوريا حين البدء بالفصادة للمرضى ذوي الخطورة العالية. ويجب تجنب التدخين واستخدام حبوب منع الحمل أو الهرمونات المعيضة. قد تعدّ الحكة عرضاً مزعجاً ينصح معه باستخدام مضادات الهيستامين أو الكوليسترامين أو المثبطات النوعية لإعادة التقاط السيروتونين serotonin reuptake inhibitors، ويستخدم الهيدروكسي يوريا والألفا إنترفيرون في الحالات المعندة. وكذلك تستخدم هذه الأدوية في حالة ضخامة الطحال المؤلمة، وقد يلجأ إلى إشعاع الطحال في حالات فشل العلاجات الدوائية أو عدم تحمّلها.

علاج الخثرات الحادة:

يشمل العلاج مضادات التخثر الجهازية كما في الخثرات

غير المرافقة لكثرة الحمر. ويجب السيطرة على ارتفاع الهيماتوكريت والصفيحات، ويتم العلاج لذلك بالفَصد سواء للكريات الحمر أم الصفيحات على نحو إسعافي لتخفيض مستوياتها لحدود مقبولة خلال فترة قصيرة. إضافة إلى مضادات التخثر الجهازية تعطى مضادات الصفيحات في الخثرات الشريانية، ويجب الانتباه لاحتمال زيادة النزوف مع هذه العلاجات.

العلاج بمضادات الانقسام الخلوي:

يعتمد استخدام هذه الأدوية على عمر المريض، ووجود ضخامة طحال مؤلمة، والحاجة إلى علاج ارتفاع الصفيحات.

إن استخدام هيدروكسي يوريا hydroxyurea يخفض نسبة الإصابة بالخثرات، ويسيطر على ارتفاع الصفيحات، ولكن بسبب الخوف من التأثيرات المسرطنة (وهي غير مؤكدة) لهذا العلاج لا ينصح باستخدامه بأعمار تحت الـ ٦٠ سنة.

يحسن استخدام ألفا إنترفيرون α interferon - تحت الجلد بجرعة ٣- ٥ ملايين وحدة ٣ مرات في الأسبوع - للأعراض السابقة، ويعدّ من الأدوية السليمة للاستخدام في أثناء الحمل. وبسبب الآثار الجانبية العديدة للإنترفيرون يجب أن يُحصر استخدامه في النساء الحوامل أو الأشخاص غير القادرين على تحمل الأدوية الأخرى.

والأناغراليد anagrelide مثبط لصنع البروستاغلاندين، ولا يعدّ مسرطناً، ويؤثر على نحو نوعي في تعداد الصفيحات الدموية من دون أن يؤثر في الكريات الحمر، وهو فعال في تخفيض نسبة الخثرات والنزوف والأعراض الوعائية الحركية من ١٧٪ إلى ٣٪ بعد سنة من الاستخدام. وإلى ٠٪ بعد سنتين. ومن الجدير بالذكر أن ثمنه يعادل عشرة أمثال ثمن الهيدروكسي يوريا، وهو كذلك لا يستخدم في أثناء الحمل بسبب احتمال التشوهات الجنينية. يعدّ الدواء موسعاً وعائياً؛ لذلك يجب استخدامه بحذر عند كبار السن والمصابين بأمراض قلبية. ومع التأثيرات الجانبية لهذا الدواء يرى بعضهم أنه الدواء الذي يجب اختياره عند علاج المرضى الشباب.

يستخدم pipobroman (مشتق الأميد المعتدل للبيرازين) في أوربا، وله خصائص مشابهة للهيدروكسي يوريا؛ إذ تشير الدراسات في أثناء عشر سنوات من المتابعة إلى أنه ينقص احتمال التحول إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد لـ ٥٪ وحدوث الخثرات لـ ١٥٪ والتحول لتليف النخاع لـ ٩٪. وكذلك يؤدي الفوسفور المشع ^{32}P إلى زيادة خطورة السرطانات الدموية وغير الدموية ولاسيما عند إشراكه مع العوامل المؤلكلة أو الهيدروكسي يوريا؛ ولذلك ينصح باستخدامه بصفة علاج تلطيفي عند المرضى فوق الـ ٧٠ سنة من العمر.

زراعة نخاع العظم من متبرع:

يعتقد أن زراعة نخاع العظم تستبدل الخلايا الخبيثة، وتخفف تليف النقي، وتستعيد النشاط الطبيعي لمكونات النخاع. ويعتقد أن تحقيق الهوادة الكاملة مع زيادة معدل الأعمار أمر ممكن تحقيقه؛ ولاسيما في الحالات المتقدمة حيث يلجأ إلى الزراعة بديلاً علاجياً فعّالاً، وتختلف النتائج بحسب خبرة المركز وبحسب نوع العلاجات التحضيرية المستخدمة قبل الزراعة وكذلك بحسب مرحلة المرض.

ويهدف التوجه الحالي إلى استخدام الزراعة بديلاً علاجياً فقط عند المرضى الأصغر سناً ولديهم مرض ذو إنذار سيئ.

علاج ابيضاض الدم النقوي الثانوي:

يعالج بالطرق التقليدية لعلاج سرطانات الدم مع العلم أن نسب الاستجابة قليلة كما أن المضاعفات والوفيات عالية الحدوث، ولما كانت الاستجابة قصيرة فإنه ينصح بزراعة نخاع العظم بعد الهوادة عند المرضى الشباب الذين يتوافر لهم متبرع مناسب.

الحمل وداء كَثْرَة الحُمْر الحقيقيَّة:

يجب استخدام الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) خلال فترات الحمل ومدة ستة أسابيع بعد الولادة عند النساء اللواتي في سوابقهن إسقاط أو تخثر وعائي، وينصح في بعض الحالات الأخرى باستخدام جرعات منخفضة من الأسبرين في أثناء الحمل واستخدام الهيبارين (LMWH) بعد الولادة. وبسبب عوز الحديد فغالباً ما ينصح باستخدام مركّبات الحديد؛ ولاسيما خلال الثلث الأخير من الحمل لتجنب الولادة بطفل ناقص الوزن. وبسبب فقر الدم الناجم عن تمدد البلازما في أثناء الحمل يجب الحفاظ على مستوى هيماتوكريت بمعدل ٣٦٪ في الثلث الأخير من الحمل؛ وذلك لإنقاص اللزوجة والمضاعفات النزفية والتخثرية. وعند الحاجة إلى الأدوية المضادة للانقسام يجب استخدام ألفاإنترفيرون دون غيره من الأدوية، ويفضل هذا الدواء عند الحوامل على الفصادة المتكرّرة.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

كثرة صفيحات الدم الأساسي

وسمة عشماوي

كثرة صفيحات الدم الأساسي essential thrombocythemia (ET) هو المرض الأكثر ندرة بين فئة الأمراض المسماة أدواء تكاثر النقي myeloproliferative disease، ومنها كثرة الكريات الحمر polycythemia vera وابيضاض الدم النقوي المزمن (CML) وتليف النقي (MF) ويميز منها بما يلي:

١- زيادة صفيحات الدم زيادة ثابتة مزمنة ومستمرة لعدة سنوات (غالباً ما تتجاوز ٦٠٠٠٠٠ صفيحة/ملل).

٢- زيادة كثافة خلوية النقي مع نشاط تكاثر الجمل الدموية الثلاث نشاطاً واضحاً ولاسيما جملة النواءات megakaryocytes التي تبدي تغيرات لا نموذجية atypical.

٣- غياب كثرة كريات الدم الحمر erythrocytosis.

٤- الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض سوية أو مرتفعة.

٥- غياب صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome.

٦- الميل لوجود ضخامة طحال وزيادة الألياف بالنقي.

٧- غياب الأمراض التي يمكن أن تسبب كثرة صفيحات الدم على نحو ثانوي (ارتكاسي).

ترتفع صفيحات الدم في غالبية مرضى الـ ET ارتفاعاً طفيفاً مع انحراف نحو الأيسر أو من دون ذلك، وتشاهد ضخامة طحال متوسطة الشدة في نصف المرضى وفقر الدم الخفيف الشدة في الكثير من المرضى.

وصف Epstein وBoedl المرض أول مرّة عام ١٩٣٤. ومن مرادفات اسم المرض فرط صفيحات الدم الأولي وفرط صفيحات الدم النازف.

نسبة الحدوث ٠,١ لكل ١٠٠٠٠٠ مع تساوي نسبة إصابة النساء والرجال.

العمر المتوسط للإصابة - كما في باقي أدواء النقي التكاثرية - في الكهولة المتأخرة من ٥٠ إلى ٦٠ سنة، ولم تذكر إصابات عائلية.

الإمراض:

غير معروف على نحو دقيق، فقد دلت دراسات كثيرة على عدم تجانس الآلية الإمراضية؛ إذ يكون الخلل مرتبطاً بنسيلة وحيدة للخلايا الجذعية الدموية في بعض المرضى في حين يكون متعدد النسيلة في مرضى آخرين.

ومن جهة أخرى، ليس في الإمكان ربط الآلية الإمراضية لهؤلاء المرضى بخلل كمي أو نوعي في الثرمبوبويتين thrombopoietin (TPO) أو مستقبلاته إذ إن (TPO) المصل كان سوياً أو قليل الارتفاع في الـET وغير مختلف عن مثيله في مصل الشاهد أو مصل المرضى الذين يعانون كثرة صفيحات الدم الإرتكاسي.

الصورة السريرية:

يكشف المرض مصادفة في بعض الحالات في سياق اكتشاف ارتفاع صفيحات ضمن صيغة دموية مطلوبة لسبب ما إذ يكون المرض لاعرضياً؛ لكن أغلبية المرضى عرضيون عادة.

أكثر الأعراض شيوعاً النزوف التي تتوضع غالباً في الأغشية المخاطية للسبيل المعدي المعوي (نزوف هضمية) والغشاء المخاطي للأنف والبلعوم (الرعاف). أما النزوف الجلدية التي تميز نقص الصفيحات أو هشاشة الأوعية كما في الكدمات والنمشات والفرفريات فغير مألوفة في الـET. قد تتظاهر النزوف أحياناً بعد المداخلات الجراحية أو قلع الأسنان، وتعود هذه الاضطرابات النزفية إلى خلل في وظيفة الصفيحات platelets dysfunction واضطراب في التصاق (تكدس) الصفيحات aggregation.

قد يتظاهر المرض في حالات أخرى بالخثارات الشريانية أو الوريدية، وهنا يتعلق الأمر بانسداد الأوعية الكبيرة والشرايين المحيطية وشرايين الأحشاء (احتشاء عضلة القلب مضاعفة مألوفة)؛ لكن خثارات الأوعية الدقيقة هي الأكثر شيوعاً غالباً، وتتظاهر باضطراب توعية النهايات (الشعور ببرودة أو حرارة في نهايات الأصابع) والأحداث الخثارية الدماغية (السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة)، والصمات الرئوية عرض شائع. وكذلك انسداد أوعية البطن الكبيرة (انسداد وريد الباب) واحتشاء الطحال واحتشاء الأوعية المساريقية والأوردة فوق الكبد (بود - كياري).

يتضخم الطحال في ٣٠٪ إلى ٥٠٪ من المرضى، وتكون الضخامة خفيفة إلى متوسطة الشدة، ولا تصل إلى

الضخامات الشديدة أو العرطلة المشاهدة في بقية أدواء النقي التكاثرية كابيضاض الدم النقوي المزمن وكثرة الكريات الحمر.

هناك أعراض شائعة نسبياً في سياق المرض كوجود قرحات هضمية في ٤٠٪ من المرضى، وشعور الخدر أو النمل أو الحرارة في نهايات الأطراف في نحو ٥٠٪ من المرضى، كما يذكر الصداع أحياناً مع ارتفاع الضغط الشرياني المرافق أو من دون ذلك.

الموجودات المخبرية:

أهم الموجودات الأساسية ارتفاع صفيحات الدم التي يمكن أن تصل حتى خمسة ملايين صفيحة/ملم.

قد تشاهد بعض الصفيحات العملاقة وحتى قطع من النواءات في الدم المحيطي، وقد تشاهد صفيحات بأشكال لانموذجية مع ميل للتجمع والالتصاق والتراص.

وبدراسة وظائف الصفيحات قد يوجد اضطراب وظائفها بشكل اضطراب التكدس (اختبار الأدرينالين- الكولاجين أو ADP). وقد يتطاول زمن النزف.

ترتفع الكريات البيض ارتفاعاً خفيف الشدة عند ٦٠٪ من المرضى بما لا يتجاوز ٢٠ ألف كرية/ملم. وغالباً ما يوجد فقر دم خفيف الشدة صغير الكريات، الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض سوية أو مرتفعة قليلاً.

تحري صبغي فيلادلفيا سلبي، وحين تثبت إيجابيته فغالباً ما يتعلق الأمر بابيضاض نقوي مزمن مع ارتفاع صفيحات الدم ارتفاعاً لا نموذجياً.

يرتفع الـ LDH في ٢٠٪ إلى ٣٠٪ من المرضى، وكذلك يرتفع في حمض البول، وترتفع نادراً أرقام الكرياتينين.

والجدول التالي يبين النسب المئوية لأهم الأعراض والعلامات المخبرية:

- ارتفاع صفيحات الدم ١٠٠٪
- ارتفاع كريات الدم البيض في الدم المحيطي ٧٢٪
- اضطرابات الأوعية الدموية الدقيقة ٦٧٪
- خثرات شريانية ٤٨٪
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض ٤٠٪
- صمات رئوية ٣٣٪
- تليف نقي ٣١٪
- ارتفاع كرياتينين المصل ٢٩٪
- أعراض عصبية مختلفة ٢٨٪
- ارتفاع حمض البول في الدم ٢٨٪
- ارتفاع نازعة الهدرجين اللبنية LDH ٢٧٪
- تطاول زمن النزف ١٨٪
- نزوف أغشية مخاطية مختلفة ١٣٪
- خثرات وريدية ٧٪

تبدي دراسة نقي العظام فرط تصنع الجملة النقوية وجملة النواءات خاصة وعلى نحو أقل الجملة الحمراء. النواءات غالباً كبيرة (عملاقة) مع مظاهر سوء تصنع. ألياف النقي غير موجودة حين تشخيص المرض عادة، لكنها غالباً ما تظهر لاحقاً؛ ولكنها لا تصل إلى درجة التليف التي تكون في تليف النقي (IMF).

التشخيص:

إلى جانب الموجودات الأساسية المذكورة سابقاً، لا بد من الأخذ بالحسبان النقاط التالية:

١- تقييم حالة الأوعية على نحو منتظم بالدراسات الشعاعية والإيكودوبلر؛ ولاسيما عند الاشتباه بوجود ما يشير إلى خثارات في الأوعية الكبيرة أو الصغيرة.

٢- قياس وظائف الصفيحات ولاسيما فيما يتعلق بسلامة وظيفة التكدس aggregation؛ وذلك باستخدام الأدرينالين- ADP والكولاجين.

٣- يمكن اللجوء إلى الدراسات الصبغية ونفي اضطرابات النسيلة clonal للجمل الدموية أو إثباتها حين يكون التفريق عن كثرة صفيحات الدم الارتكاسي عسيراً.

التشخيص التفريقي:

يجب التفريق بين ارتفاع صفيحات الدم الأساسي وارتفاع صفيحات الدم الثانوي أو الارتكاسي المرافق لبعض الظواهر والأمراض كما يلي:

١- كثرة صفيحات الدم الثانوي الحاد reactive thrombocythemia:

أ- في أثناء الكروب stress وبعد العمليات الجراحية.

ب- النزوف.

ج- نوب انحلال الدم.

د- مرافق لبعض الأمراض الخمجية (ذات العظم والنقي أو التدرن).

هـ- حالة تخرب الأنسجة (التهاب المعثكلة الحاد أو احتشاء عضلة القلب أو الحروق أو الرضوض الشديدة).

و- بعد عمليات المجازات الإكليلية.

ز- الارتفاع السريع التالي لمعالجة نقص الصفيحات الأساسي ITP- بعد نقاهة النقي من المعالجة.

٢- كثرة صفيحات الدم الثانوي المزمن:

أ- فقر الدم بعوز الحديد.

ب- فقد وظيفة الطحال التلقائية (بالاحتشاءات مثلاً) أو الجراحية (استئصال الطحال لأي سبب).

ج- الخباثات malignancy والأورام الانتقالية واللمفومات.

د- بعض الأمراض الالتهابية المزمنة كما في التهاب المفاصل الرثياني والتهاب الأوعية وداء كرون والتهاب القولون التقرحي والداء الزلاقي (البطني) والساركوئيد.

هـ- القصور الكلوي ومتلازمة النفروز الكلوي.

علماً أن ارتفاع صفيحات الدم في الأمراض المذكورة يكون متوسط الشدة، ولا يتجاوز ٨٠٠ ألف صفيحة/مل، ويسهل تفريقه عن ارتفاع الصفيحات في الـ ET بوجود أعراض المرض الأصلي ووجود بعض العلامات المخبرية الموجهة مثل ارتفاع سرعة التثفل، وارتفاع الـ CRP ووجود الأضداد المصلية الخاصة بالأمراض الالتهابية.

إن تفريق الـ ET عن بقية أمراض النقي التكاثرية أصعب قليلاً بسبب تداخل الآلية الإمراضية والعلامات المخبرية؛ إذ قد يستحيل تفريقها عن كثرة الكريات الحمر الحقيقيPV اللانموذجية التي يكون فيها ارتفاع الكريات الحمر قليلاً (تالياً لنزف شديد) بسبب تشابه موجودات النقي وانخفاض مستوى الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض في كلا المرضين.

كذلك يصعب تفريق الـ ET عن داء تليف النقي (IMF) في مراحله البدئية التي ما تزال فيها ضخامة الطحال صغيرة وكذلك ألياف النقي في حدودها الدنيا، لكن الصورة السريرية تتكامل مع تقدم المرض بازدياد ضخامة الطحال لتصل إلى العرطلة (بسبب ازدياد تشكل الدم خارج النقي) وكذلك ازدياد الألياف الواضح في النقي.

المعالجة:

لا توجد معالجة نوعية تماماً للمرض، ومن المهم معرفة الوقت الذي تستطب المعالجة المثبطة لنشاط النقي؛ إذ إن هناك مرضى عدد الصفيحات لديهم عالٍ جداً لعدة سنوات من دون أعراض، ومن جهة أخرى فإن أغلب الأعراض حتى الوفيات مرتبطة في هذا المرض على نحو أساسي بالمضاعفات الخثارية أو النزفية. وفي كل الأحوال يجب معالجة هؤلاء المرضى وكذلك المرضى الذين ترتفع فيهم الصفيحات على نحو متسارع في صفيحات الدم (أكثر من ١,٥ مليون صفيحة/مل).

المعالجة المثبطة للنقي:

● **للعلاج المثالي عقاران:** البوسلفان **busulfan** والهدروكسي يوريا **hydroxyurea**، وذلك للعمل على خفض أرقام الصفيحات، ويلاحظ أن المقادير العلاجية هنا أقل من مثيلتها اللازمة لمعالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن. وقد قل استخدام عقار البوسلفان بسبب تثبيطه غير العكوس للنقي aplasia أحياناً. يفيد عقار الأناغريليد anagrelide في خفض الصفيحات المعند على المعالجات السابقة.

● **المعالجة بالأدوية المؤلكلة،** قد تحمل خطر حدوث نوبة ابيضاضية.

● وأثبتت **المعالجة بالألفا إنترفيرون** فائدتها في خفض الصفيحات لدى بعض المرضى، وسمحت بمراقبة الأرقام الدموية مراقبة دقيقة مع تأثيرها الجيد في النشاط التكاثري للنقي عموماً؛ لكن صعوبة تحمل التأثيرات الجانبية تحد من استعمالها لدى المرضى.

بقية الإجراءات العلاجية:

أثّر استخدام الأسيدساليسيليك (الأسبرين) بالمقادير القليلة (١٠٠ ملغ) في المرضى الذين يميلون إلى الأحداث الخثارية تأثيراً جيداً واضحاً بتحسين الأعراض، لكن تطبيق هذا الدواء الوقائي يجب أن يحتفظ به فقط للمرضى الذين ليس لديهم أي قصة نزفية، وزمن النزف لديهم طبيعي.

في بعض الحالات النادرة لارتفاع الصفيحات الشديد غير المسيطر عليه والذي يترافق والنزوف الشديدة المهددة للحياة أو الخثارات يمكن خفض أرقام الصفيحات على نحو إسعافي بفصل الصفيحات عن البلازما thrombapheresis. كذلك قد يستطب نقل الصفيحات السريع في حالات النزوف الشديدة.

السير والإنذار:

متوسط البقيا في الـ ET ١٠ إلى ١٥ سنة، وهو يشابه البقيا في كثرة الكريات الحمر.

السبب الأساسي للوفيات هو المضاعفات الخثارية أو النزوف الشديدة. يتطور الداء في ٥٪ إلى ١٠٪ من المرضى إلى ابيضاض دم حاد acute leukemia. ويتطور في ٣٪ إلى كثرة الكريات الحمر؛ وفي ٤٪ إلى تليف النقي.

الاضطرابات اللمفية التكاثرية

عدنان سومان

أولاً- لمفومة هودجكن:

لمحة تاريخية:

وصف توماس هودجكن Thomas Hodgkin القصة السريرية والموجودات في هذا الداء بعد فحص الجثث التي شاهد فيها ضخامة العقد اللمفاوية والطحال ضخامة شديدة.

وصف العديد من الأطباء الخلايا العملاقة المميزة (النوعية) الموجودة في العقد اللمفاوية والطحال لدى مرضى مصابين بلمفومة هودجكن، وقد نسب شرف الوصف المجهري الأول للمفومة هودجكن إلى كارل ستيرنبرغ Carl Sternberg عام ١٨٩٨ ودوروثي ريد Dorothy Reed عام ١٩٠٢ اللذين اعتقدا مع غيرهما من الأطباء أن سبب لمفومة هودجكن كان خمجاً مرافقاً، وليس ورماً صرفاً في العقد اللمفاوية.

الوبائيات:

- **الجنس:** نسبة إصابة الذكور إلى الإناث ١,٤:١.
- **العمر:** توجد ذروتان للإصابة بلمفومة هودجكن، الذروة الأولى في أثناء العقد الثالث من العمر والذروة الثانية - بنسبة أقل - بعمر ٥٠ عاماً. وتختلف نسبة الإصابة بالنسبة إلى العمر بحسب النمط النسجي.
- **العرق:** تحدث الإصابة لدى الأمريكيين الأفارقة بنسبة أقل منها لدى القوقازيين.
- **التوزع الجغرافي:** يختلف توزع الإصابة بلمفومة هودجكن بحسب العمر على نحو واضح باختلاف المنطقة. فنسبة الإصابة في اليابان منخفضة ولا توجد ذروة عمرية باكرة، في حين تنزاح ذروة الإصابة باتجاه الطفولة في بعض البلدان النامية.

الأسباب وعوامل الخطورة:

سبب لمفومة هودجكن مجهول، ولا توجد عوامل خطورة محددة بدقة لتطور هذا المرض. ولكن لوحظت بعض الارتباطات التي تعد أدلة على عوامل مسببة محتملة منها:

١- العوامل العائلية: تفترض بعض الدراسات وجود تأهب وراثي للإصابة بلمفومة هودجكن؛ إذ تزيد نسبة الإصابة لدى اليهود ولدى أقارب الدرجة الأولى للمصابين بهذا المرض. والخطورة في الأشقاء تبلغ مثلين إلى خمسة أمثال، وتزيد هذه الخطورة لتبلغ نحو تسعة أمثال لدى الأشقاء من الجنس نفسه. كما تم ربط الإصابة بلمفومة هودجكن بأنواع محددة من الـ HLA.

٢- العوامل الڤيروسية: هناك دلائل متزايدة على علاقة لمفومة هودجكن بمسببات ڤيروسية. أوضحت الدراسات الوبائية والمصلية على حد سواء علاقة الإصابة بلمفومة هودجكن بڤيروس ابشتين بار (EBV) الذي عزل في ٢٠-٨٢٪ من العينات الورمية.

ليس هناك دراسات بلاسمية فيما يخص احتمال تزايد الإصابة بلمفومة هودجكن لدى المرضى حاملي ڤيروس عوز المناعة المكتسب HIV، بيد أن المرضى إيجابيي المصل والمصابين بداء هودجكن يكونون عادة متقدمين في العمر وتكون نتائج العلاج لديهم مخيبة للآمال.

المناعيات:

يساعد التنميط المناعي للخلايا التنشؤية في لمفومة هودجكن على التفريق بينها وبين حالات تنشؤية أخرى وتحديد النمط الفرعي تحديداً دقيقاً. تبدي خلية Reed-Sternberg على نحو عام إيجابية لـ CD30 (٨٠-١٠٠٪ من الحالات)، والـ CD15 (٧٥-٨٥٪ من الحالات)؛ وللبروتين المفعل الخاص بالخلايا البائية B-cell specific activating protein (BSAP) في (>٩٠٪ من الحالات). بيد أن- حتى في الحالات التي تكون فيها واضحة - نسبة ضئيلة فقط من الخلايا الورمية تبدي إيجابية لواسمات CD،BSAP. ويكون CD20 - وهو واسم مميز للسلسلة البائية - إيجابياً في نحو ٤٠٪ من الحالات في لمفومة هودجكن المدرسية (الكلاسيكية).

للتنميط المناعي في بعض الحالات الصعبة شأن مهم في التفريق بين لمفومة هودجكن وبين غيرها من الأمراض، وعلى نحو خاص، تكون لمفومة هودجكن المدرسية إيجابية لـ CD30 وCD15 وسلبية لـ CD45، في حين تكون لمفومة هودجكن العقيدية التي تسيطر فيها اللمفاويات nodular lymphocyte-predominant HL على العكس تماماً؛ أي سلبية لـ CD30وCD15 وإيجابية لـ CD45، أما التفريق بين لمفومة هودجكن المدرسية واللمفومة بائية الخلايا الغنية بالخلايا التائية T- cell-rich B-cell lymphoma فيكون بأن الأخيرة سلبية لـ CD30 وCD15 وإيجابية لـ CD20 وCD45.

الجينيات:

تبدي الخلايا التنشؤية الموجودة في لمفومة هودجكن

مراتبة (إعادة ترتيب) جين الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة للغلوبولينات المناعية monoclonal immunoglobulin gene rearrangement في جميع الحالات تقريباً، مما يثبت نسيليتها ومنشأها البائي.

التشريح المرضي:

يعتمد تشخيص لمفومة هودجكن على وجود خلية Reed-Sternberg (R-S) ضمن وسط خلوي مناسب يتألف من خلايا لمفاوية وحمضات وخلايا ناسجة. وتعد لمفومة هودجكن مرضاً خبيثاً مميزاً من وجهة التشريح المرضي، ذلك أن الخلايا الورمية فيها تؤلف جزءاً ضئيلاً من مجموع الخلايا، في حين تشكل الخلايا الالتهابية الطبيعية الجزء الأعظم من الخلايا المكونة لهذه اللمفومة. كذلك قد يكون من الصعب إيجاد خلايا (R-S) في بعض العينات، كما قد توجد في بعض الأمراض خلايا مشابهة لـ R-S مما يجعل التشخيص التفريقي عملية صعبة.

تتصف خلايا (R-S) بحجمها الكبير ونواتها المضاعفة التي تحوي نوية حمضة كبيرة. ويوجد واسمان أساسيان للتزويد بمعلومات تشخيصية هما: (Leu-M1) CD15 وCD30 (Ber-H2) وهما موجودان في خلايا (R-S) وغير موجودين في الخلايا الالتهابية المحيطة.

ويعد التفعيل المستمر للعامل النووي nuclear factor (NF)-KB علامة مميزة للخلايا الورمية وخلايا (R-S) في لمفومة هودجكن، ويبدو أن العامل يتحكم بشبكة إشارات في هذه الخلايا مما يؤدي إلى تحريضها على النمو ومقاومتها للموت المبرمج.

الأنماط النسيجية:

توجد أربعة أنماط نسيجية للمفومة هودجكن بحسب تصنيف راي Rye classification الذي يعتمد على عدد خلايا (R-S) وشكلها وعلى الوسط الخلوي المحيط بها:

١- النمط المصلب العقيدي nodular sclerosis: وهو النمط الأكثر شيوعاً، يشاهد لدى الشباب (ولاسيما الإناث) ويكون في مرحلة باكرة فوق الحجاب الحاجز. ومن خصائصه المميزة وجود حجب من الكولاجين تفصل النسيج اللمفاوي إلى عقيدات مجهرية، وكذلك وجود نمط خاص من خلايا R-S تدعى الخلايا الجوبية lacunar cells.

٢- النمط مختلط الخلوية mixed cellularity: يلي النمط الأول من حيث الشيوع وهو أكثر مشاهدة لدى الذكور. يظهر على شكل ضخامة عقدية منتشرة أو مرض خارج عقدي مع أعراض جهازية مرافقة. تشاهد خلايا R-S بغزارة من دون وجود حجب كولاجينية مع وجود بعض التليفات ذات المظهر الشبكي أحياناً. وتتألف الرشاحة الخلوية الالتهابية من خلايا لمفاوية وحمضات ومعتدلات وخلايا ناسجة.

٣- نمط سيطرة اللمفاويات lymphocyte predominant: هو نمط قليل الشيوع يتميز بندرة خلايا R-S وكثرة الخلايا اللمفاوية التي توجد بشكل عقيدي أو منتشر. تبدي خلايا R-S تنميطاً بائياً (إيجابية CD20 وسلبية CD15) مما حدا الباحثين إلى افتراض نمط سيطرة اللمفاويات خباثة بائية ذات تنميط بائي ناضج مختلف عن بقية الأنماط النسيجية للمفومة هودجكن. **سريرياً:** يكون هذا النمط موضعاً والعلاج الشعاعي وحده فعال فيه، وقد ينكس متأخراً ونسبة البقيا فيه ممتازة.

يعرّف تصنيف منظمة الصحة العالمية نمطاً آخر هو النمط الغني باللمفاويات lymphocyte rich، يشبه شكلياً نمط سيطرة اللمفاويات، بيد أن لخلايا R-S صفات شكلية وتنميطاً مدرسياً مختلفاً: أي إنها إيجابية لـ CD30 وسلبية لـ CD20 إضافة إلى أن اللمفاويات المحيطة هي خلايا تائية ارتشاحية. لا يبدي هذا النمط ميلاً إلى النكس المتأخر وتتم مقاربته بطريقة مماثلة لمقاربة الأنماط المدرسية.

٤- نمط نضوب اللمفاويات lymphocyte depletion: هو نمط نادر التشخيص ولاسيما بعد توافر الواسمات الضدية التي أبدت أن معظم الحالات التي كانت تشخص على أنها لمفومة هودجكن من هذا النمط ما هي في الحقيقة سوى لمفومة لاهودجكن تائية الخلايا T-cell NHL. تكون خلايا R-Sفي هذا النمط وافرة على عكس الرشاحة الخلوية المحيطة، وقد يرافقه تليف أو نخر منتشران. كثيراً ما يترافق هذا النمط والإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب HIV وغالباً ما يشخص لدى المسنين ولاسيما في البلدان النامية. يُشخص المرض في مراحله المتقدمة، ويتظاهر بإصابة خارج عقدية وسير عدواني، وإنذاره سيئ.

يبين الجدول (رقم١) التصنيفات المختلفة للمفومة هودجكن.

المظاهر السريرية وتقييم المريض:

● **الأعراض والعلامات:** تتظاهر لمفومة هودجكن لدى معظم المصابين بضخامة العقد اللمفاوية وخاصة في المناطق الرقبية وتحت الإبطية والمنصفية. في حين تتوضع الضخامات العقدية تحت الحجاب الحاجز لدى أقل من ١٠٪ من المرضى. ومع أن الضخامات المحيطية نادراً ما تصل إلى

تصنيف منظمة الصحة العالمية	تصنيف ريل REAL	تصنيف راي Rye	تصنيف لوكس وبتلر LukeS and Butler	تصنيف جاكسون وباركر Jackson and Parker
سيطرة الخلايا اللمفاوية العقيدية Lymphocyte predominant nodular	سيطرة الخلايا اللمفاوية Nodular lymphocyte predominant	سيطرة الخلايا اللمفاوية Lymphocyte predominant	خلايا لمفاوية أو ناسجة أو كلتاهما Lymphocyte and /or histiocytic, nodular	نظير الورم الحبيبي paragranuloma
هودجكن المدرسي classic HL	هودجكن المدرسي	---	خلايا لمفاوية أو ناسجة أو كلتاهما منتشرة Lymphocyte and /or histiocytic diffuse	----
هودجكن المدرسي الغني باللمفاويات lymphocyte - rich / classic HL	هودجكن المدرسي الغني باللمفاويات	---	---	----
تصلب عقيدي nodular sclerosis	تصلب عقيدي	تصلب عقيدي	تصلب عقيدي	ورم حبيبي granuloma
مختلط الخلوية mixed cellularity	مختلط الخلوية	مختلط الخلوية	مختلط الخلوية	---
نافذ اللمفاويات lymphocyte depleted	نافذ اللمفاويات	نافذ اللمفاويات	تليف منتشر diffuse fibrosis	ساركومة sarcoma
هودجكن مدرسي غير قابل التصنيف unclassifiable classic HL	---	---	شبكي reticular	---

الجدول (١) التصنيفات المختلفة للمفومة هودجكن

حجوم كبيرة إلا في الحالات المهملة؛ فقد يمكن أن تتشكل كتل منصفية عرطلة حتى مع غياب الأعراض السريرية الواضحة. أما الضخامات العقدية الصفاقية الكبيرة فأكثر شيوعاً لدى المرضى كبار السن. تكون العقد اللمفاوية المصابة غير مؤلمة بيد أن بعض المرضى يشعرون ببعض الألم في المناطق العقدية المصابة مباشرة بعد تناول الكحول. يعاني نحو ٢٥٪ من المصابين بلمفومة هودجكن أعراضاً جهازية تتضمن نقصاً كبيراً في الوزن (أكثر من ١٠٪ من الوزن الأساسي) وتعرقاً ليلياً وارتفاع حرارة مستمراً، تدل هذه الأعراض المدرسية - والتي تدعى أيضاً الأعراض B- على مرض منتشر أو متقدم موضعياً يحتاج إلى إقحام إحدى المعالجات الجهازية بصفتها جزءاً من الخطة العلاجية. قد تسبق الحكة - التي نادراً ما تكون شديدة - تشخيص لمفومة هودجكن بعدة سنوات، في حين يراجع بعض المرضى شاكين الإزعاج الذي تسببه الكتل المتضخمة كالسعال وبحة الصوت الناتجين من الضغط على الشجرة القصبية حين وجود إصابة منصفية، أو الآلام العظمية التالية لآفات انتقالية. ولما كانت لمفومة هودجكن قادرة على إصابة نقي العظم بشدة؛

فإن بعض المرضى يراجعون بأعراض فقر دم أو هبوط التعداد هبوطاً شاملاً. وقد ذكرت بعض المتلازمات العصبية أو الغدية نظيرة الورمية المرافقة للمفومة هودجكن، ولكنها نادرة للغاية.

● **الدراسات المخبرية والتصويرية:** حين يوضع تشخيص لمفومة هودجكن لابد من البدء بالفحوص الملائمة لتحديد المرحلة وامتداد المرض. وتستحق ثلاثة جوانب لتقييم المريض وقفةً مطولة وهي:

١- **أولاً:** لابد من تحديد امتداد المرض ضمن العقد اللمفاوية.

٢- **ثانياً:** من الضروري تقييم المواقع خارج اللمفاوية الأربعة التي لا تتعداها لمفومة هودجكن عادةً، وهي: نقي العظم والكبد والرئتان والعظام.

٣- **وأخيراً:** لابد من تقييم مدى تحمل بعض الأعضاء كالقلب والرئتين ونقي العظام للأذية التي قد تنجم عن العلاج والذي من المرجح أن يتضمن معالجة كيميائية أو شعاعية أو كلتيهما. ومن الواجب كذالك تقييم قدرة الأعضاء على الإطراح كالكبد والكليتين كي تعاير جرعات الأدوية بدقة. وبالإمكان تحقيق الأهداف الثلاثة على النحو الأمثل باستخدام الوسائل المخبرية والتصويرية المعيارية المتوافرة، (الجدول رقم٢ ورقم٣).

لا يضيف التصوير بالغاليوم gallium scanning الكثير على المعلومات التي يقدمها التصوير المقطعي المحوسب الدقيق مع أنه ما يزال شائع الاستخدام، كما أنه عرضة لنتائج إيجابية أو سلبية كاذبة، مما يحد من الفائدة التي يمكن أن يقدمها للمرضى لتحديد المرحلة. ولكن من جهة أخرى قد تستمر بعض الضخامات المتبقية في الصور المقطعية بعد إنهاء العلاج الكيميائي الأساسي ولاسيما في

- مراجعة التشريح المرضي. - قصة مرضية كاملة للبحث عن الأعراض B أو غيرها من الأعراض الجهازية التي قد تفترض وجود مرض متقدم. - فحص سريري لضخامات العقد اللمفاوية و الضخامات الحشوية. - فحوص مخبرية: × تعداد عام وسرعة التثفل. × كرياتينين المصل، الفوسفاتاز القلوية، LDH، البليروبين، الكلسيوم،AST، رحلان بروتينات المصل (وتتضمن نسبة الألبومين). - صورة صدر أمامية وجانبية. - تصوير مقطعي محوسب (CT) للصدر والبطن والحوض.
الجدول (٢) الاختبارات المستخدمة لتقييم المريض المصاب بلمفومة هودجكن.

الحالة السريرية	الفحص
وجود الأعراض B أو WBC > ٤,٠ × ١٠^٩/ل أو Hb > ١٢٠غ/ل للنساء و > ١٣٠غ/ل للرجال أو plts > ١٢٥× ١٠^٩/ل.	بزل النقي + خزعة نقي العظم.
المرحلة IA أوIIA مع ضخامات عقد لمفية رقبية علوية.	فحص أنف وأذن وحنجرة.
ألم عظمي موضع ولا سيما في العمود الفقري أو الحوض.	صور شعاعية بسيطة للعظام.
نمط حياة يدل على الإصابة أو وجود إصابة بلمفومة هودجكن في أماكن غير اعتيادية.	أضداد فيروس عوز المناعة المكتسب HIV.
الجدول (٣) بعض الاختبارات الضرورية لبعض تظاهرات لمفومة هودجكن أو لحالات سريرية محددة.	

الصدر. وهنا يأتي دور كل من التصوير بالغاليوم 67 أو التصوير البوزيتروني (PET) اللذين قد يفيدان كثيراً في تدبير المرضى ومتابعتهم في هذه الحالات.

يعد التصوير بالغاليوم دليلاً ذا حساسية عالية لوجود إصابة فوق الحجاب الحاجز ولاسيما لدى استخدام جرعة 10mCi؛ إضافة إلى تقنية التصوير المقطعي المحوسب (SPECT) بإرسال فوتون واحد. يدعم الحصول على نتيجة سلبية بالغاليوم افتراض عدم وجود داء فعال بعد إنهاء العلاج حتى حين وجود ضخامات متبقية في الصورة المقطعية. بيد أن هذه الدراسة تبقى دليلاً نسبياً وليس قاطعاً على وجود المرض أو غيابه.

أما التصوير البوزيتروني لكامل الجسم (PET) الذي يستخدم نشاط [^{18}F] fluorodeoxyglucose: فهو وسيلة تصويرية أكثر حساسية من التصوير بالغاليوم، بيد أنه يبقى كسابقه دليلاً غير قاطع على الشفاء التام بعد إعطاء المعالجة الكيميائية وحدها. ولا تزال المعلومات - حتى الزمن الحاضر- قاصرةً حول كفاية هذه الدراسات لتحديد ضرورة استخدام المعالجة الشعاعية للحقل المصاب بعد إنهاء المعالجة الكيميائية في المراحل الباكرة للمفومة هودجكن.

تصنيف مراحل لمفومة هودجكن:

يدعى نظام التصنيف المتبع في لمفومة هودجكن بنظام آن أربور Ann Arbor، وهي المدينة التي اجتمع فيها الخبراء للاتفاق على تعريفات ومعايير ثابتة. استطاع هذا النظام أن يثبت حتى الآن وما يزال مستخدماً. يصنف المرض فيه **في أربع مراحل:**

١- **المرحلة I** تتضمن إصابة مجموعة لمفاوية واحدة.

٢- **المرحلة II** تتضمن إصابة مجموعتين لمفاويتين أو أكثر على جانب واحد من الحجاب الحاجز.

٣- **المرحلة III** تمثل إصابة لمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز.

وتعد كل من حلقة ڤالدير Waldeyer اللمفاوية في البلعوم الفموي والطحال مجموعة لمفاوية في نظام التصنيف هذا.

٤- **المرحلة IV** الإصابات خارج العقدية التي تضم إصابة نقي العظام والرئتين والعظام والكبد. أما وجود إصابة خارج عقدية بلمفومة هودجكن في مناطق أخرى فيجب أن يثير شكوكاً حول صحة التشخيص؛ أو تساؤلاً وبحثاً عن الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب HIV.

يصنَّف المريض بعد تعيين المرحلة بحسب وجود الأعراض B أو غيابها، وهي ارتفاع الحرارة أو التعرق الليلي أو نقص الوزن. أما التفريق بين التصنيف السريري والتشريحي المرضي فقد عاد غير مستخدم بعد أن تم التخلي عن فتح البطن الاستقصائي. ويتم تصنيف المرضى جميعاً في الوقت الحاضرعلى أساس الفحص السريري والتقييم الشعاعي وخزعة العظم؛ أي إنه تصنيف سريري بحت.

الإنذار:

تحسن إنذار المرضى المصابين بلمفومة هودجكن على نحو كبير في نصف القرن المنصرم. ويسيطر عاملان أساسيان على إنذار هذا المرض وهما: العمر والمرحلة. يؤلف المرضى المسنون - أي الذين تبلغ أعمارهم ٦٥ إلى ٧٠ سنة - نحو ٦٪ من مرضى لمفومة هودجكن بيد أن نسبة شفائهم لا تتجاوز نصف النسبة في الأصغر عمراً. ينجم ذلك عن صعوبة إيصال كامل الجرعة لكبار السن بسبب الحالة الصحية والأمراض المرافقة لدى هذه الفئة العمرية، إضافة إلى قصور الأعضاء والمقاومة الداخلية في الشيخوخة. أما العامل المهم الثاني فهو المرحلة، ففي حين تتجاوز نسبة الشفاء ٩٠-٩٥٪ حين يراجع المرضى في مرحلة باكرة محدودة تهبط هذه النسبة إلى ٦٥-٧٠٪ لدى المصابين بمرحلة متقدمة. وهكذا يبقى العمر والمرحلة أهم عاملين إنذاريين للمرضى المصابين بلمفومة هودجكن. ويحدد الجدول رقم٤ العوامل الإنذارية السيئة في لمفومة هودجكن.

العلاج:

يعد الشفاء الكامل حالياً النتيجة المتوقعة لمعظم المعالجين من المصابين بلمفومة هودجكن. ومن هنا تأتي ضرورة محاولة الحدّ من عقابيل المعالجة بعيدة الأمد. ومع

الجنس	ذكر
العمر	> ٤٥سنة
المرحلة	IV
الخضاب Hb	< ١٠٥غ/ل
تعداد الكريات البيض WBC	< ١٥×١٠^{٩}/ل
تعداد اللمفاويات	< ٠,٦×١٠^{٩}/ل أو ٨٪ من صيغة الكريات البيض
البومين المصل	< ٤٠ غ/ل

الجدول (٤)
عوامل إنذارية سيئة في لمفومة هودجكن المتقدمة.

أن احتمال الشفاء في لمفومة هودجكن عال جداً؛ فإن توقعات البقيا ليست كما في الأشخاص الطبيعيين. وما زال المرضى المشفيون من لمفومة هودجكن يتوفون بنسب متزايدة بعد عدة عقود من الشفاء، ويعود جزء من هذه الخطورة على الأقل إلى نتائج العلاج المباشرة. ويقود هذا إلى تطبيق علاج أوّلي يحقق الشفاء التام لمعظم المرضى مع سميات ضئيلة، والاحتفاظ بالعلاج الثانوي الذي قد يكون أكثر سمية للذين ينكس فيهم المرض. توضع خطة واضحة للعلاج الأساسي بالاعتماد على المرحلة السريرية والأعراض B وحجم أكبر الكتل.

طرائق المعالجة:

١- المعالجة الشعاعية:

مبادئ المعالجة الشعاعية: بدأت المحاولات الأولى لعلاج لمفومة هودجكن بأشعة X عام ١٩٠١ بعد اكتشافات رونتجن Roentgen وبيكريل Becquerel وكوري Curies التي أظهرت أن العلاج بوساطة الأشعة X يؤدي إلى تقليص حجم العقد اللمفاوية المتضخمة على نحو مذهل، وتطورت تقنيات المعالجة الشعاعية الحديثة في العشرينيات بأعمال Gilbert، وهو معالج شعاعي سويسري. وتضمنت طريقته تطبيق المعالجة الشعاعية للعقد اللمفاوية واضحة الإصابة والعقد التي يتوقع إصابتها مجهرياً. وقد أعطت Peters دليلاً - في مقالتها التاريخية التي نشرت في American Journal of Roentgenology عام ١٩٤٠- على أن شفاء المرضى المصابين بلمفومة هودجكن المحدودة أمر ممكن الحدوث باستخدام المعالجة الشعاعية للعقد المصابة ومجاوراتها. بيد أن فكرة احتمال شفاء المراحل الباكرة من لمفومة هودجكن باستخدام جرعات عالية لتشعيع حقول واسعة لم تحظ بقبول سريع؛ إذ ظل معظم المرضى قبل الستينيات يتلقون جرعات صغيرة من الأشعة أو يتركون من دون علاج.

٢- المعالجة الكيميائية: بعد اكتشاف خصائص الخردل الآزوتي nitrogen mustard السامة للخلايا في الأربعينيات صُنع عدد من **الأدوية الفعّالة** في لمفومة هودجكن **مثل:** chlorambucil, cyclophosphamide, procarbazine, vinblastine, vincristine. وقد توقع الباحثون الحصول على نتائج أفضل باستخدام عدد من الأدوية التي لها طرائق عمل مختلفة من دون سميات مشتركة في آن معاً. وفي عام ١٩٧٦ طبق DeVita وزملاؤه معالجة كيميائية مشتركة تتضمن **أربعة أدوية:** {nitrogen mustard, vincristine (oncovin), procarbazine, prednisone} (MOPP) وأفضت هذه المشاركة إلى نسب شفاء تتجاوز ٥٠٪ في المصابين بالمرحلتين III، IV من لمفومة هودجكن، وهكذا كان تطوير طريقة MOPP قفزة في عالم الأورام، إذ أظهر أن لمفومة هودجكن المتقدمة قابلة للشفاء. بعد ذلك قام Bonadonna وزملاؤه، بمحاولة لإيجاد طريقة لمعالجة المرضى الذين فشل لديهم العلاج بـ MOPP بوضع نظام ABVD أو ما يسمى الجيل الثاني الذي يضم الـ doxorubicin والـ bleomycin والـ vinblastine والـ dacarbazine وقد أظهرت الدراسات أن كلاً من ABVD وحده وABVD/MOPP متفوقان على MOPP وحده. إضافة إلى أن السميات الحادة وطويلة الأمد الناجمة عن الـ ABVD أقل بكثير من الناجمة عن الـ MOPP.

أما الجيل الثالث فيتضمن ما يدعى النظم المهجنة hybrid regimens، وجاء استخدامها انطلاقاً من الفكرة القائلة إن الاستخدام الباكر لجميع العناصر الفعالة سيساعد على تجنب نشوء ذراري مقاومة من الخلايا الورمية.

وقد أثبت نجاح الـ ABVD أن العناصر المؤلكلة ليست أساسية للتوصل إلى علاج شاف للمفومة هودجكن المتقدمة، بيد أن السمية الرئوية للـ bleomycin التي تكون واضحة لدى الأطفال أو لدى مشاركة العلاج الكيميائي مع تشعيع المنصف؛ ظلت عيباً كبيراً في الـ ABVD. وهكذا أصبحت بعض الأدوية التي أبدت فعالية كبيرة في علاج لمفومة هودجكن الناكسة مرشحة للاستخدام خطاً أولياً مما أدى إلى ظهور الجيل الرابع من النظم العلاجية للمفومة هودجكن وهي: stanfoer V، VAPEC-B، Chl VPP/EVA.

٣- المعالجة المشتركة: إن الهدف من إضافة وسيلة علاجية ثانية هو التغلب على المقاومة التي يبديها الورم تجاه الوسيلة الأولى. وحين إضافة التشعيع إلى المعالجة الكيميائية في لمفومة هودجكن؛ فإن جرعة كاملة من الأشعة قد تكون ضرورية للتغلب على المقاومة الأولية للمعالجة الكيميائية. ومن الجدير بالذكر هنا أن أهم عقابيل التشعيع المتأخرة يمكن الحد منها بتخفيض الجرعة الشعاعية؛ إذ أظهرت الدراسات أن خطورة الإصابة بخباثات ثانوية ولاسيما سرطان الثدي عند الإناث؛ يمكن أن تحد بإنقاص جرعة الأشعة المستخدمة. والسمية المتأخرة الثانية التي ترافق الجرعة الشعاعية؛ هي السمية القلبية الوعائية التي تزداد بازدياد الجرعة المستخدمة لتشعيع المنصف مما يرفع نسبة الوفيات الناتجة من أمراض قلبية.

يمكن استخدام مقاربة بديلة للحد من السميات الناتجة من مشاركة المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية، وهي

DOXORUBICIN-CONTAINING REGIMENS					
Regimen	Dose (mg/m²)	Route	Schedule (days)	Use of Radiotherapy	Cycle Length (days)
ABVD				—	28
Doxorubicin	25	IV	1,15		
Bleomycin	10	IV	1,15		
Vinblastine	6	IV	1,15		
Dacarbazine	375	IV	1,15		
EVA*				For bulky or residual disease	28
Etoposide	100	IV	1-3		
Vinblastine	6	IV	1		
Doxorubicin	50	IV	1		

STANDARD ALKYLATING AGENT-CONTAINING REGIMENS				
Regimen	Dose (mg/m²)*	Route	Schedule (days)†	Cycle Length (days)
MOPP				21
Mechlorethamine	6	IV	1,8	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40	PO	1-14	
ChlVPP				28
Chlorambucil	6 (max 10)	PO	1-14	
Vinblastine	6	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40 total	PO	1-14	
COPP				28
Cyclophosphamide	650	IV	1,8	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40	PO	1-14	
MVPP				42
Mechlorethamine	6	IV	1,8	
Vinblastine	6	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40 total	PO	1-14	
LOPP				28
Chlorambucil	10 total	PO	1-10	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-10	
Prednisone	25	PO	1-14	

HYBRID REGIMENS				
Regimen	Dose (mg/m²)	Route	Schedule (days)	Cycle Length (days)
ChlVPP/EVA*				28
Chlorambucil	10 total	PO	1-7	
Vinblastin	10 total	IV	1	
Procarbazine	150 total	PO	1-7	
Prednisolone	50 total	PO	1-7	
Etoposide	200	IV	8	
Vincristine	2 total	IV	8	
Doxorubicin	50	IV	8	
MOPP/ABVD hybrid†				28
Mechlorethamine	6	IV	1	
Vincristine	1.4	IV	1	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-7	
Doxorubicin	25	IV	15	
Bleomycin	10	IV	15	
Vinblastine	6	IV	15	
Dacarbazine	375	IV	15	
MOPP/ABV hybrid†				28
Mechlorethamine	6	IV	1	
Vincristine	1.4‡	IV	1	
Procarbazine	100	PO -	1-7	
Prednisone	40	PO	1-14	
Doxorubicin	35	IV	8	
Bleomycin	10	IV	8	
Vinblastine	6	IV	8	

INTENSIVE INVESTIGATIONAL REGIMENS					
Regimen	Dose (mg/m²)	Route	Schedule	Use of Radiotherapy	Cycle Length
BLACOPP (escalated BEACOPP)†				For bulky or residual disease	28 days
Bleomycin	10	IV	Day 8		
Etoposide	100 (200)	IV	Days 1-3		
Doxorubicin	25 (35)	IV	Day 1		
Cyclophosphamide	650 (1250)	IV	Day 1		
Vincristine	1.4*	IV	Day 8		
Procarbazine	100	PO	Days 1-7		
Prednisonc	40	PO	Days 1-14		
G-CSF	- (+)	SQ	Day 8+		
Stanford V‡				For bulky disease	12 weeks
Mechlorethamine	6	IV	Wk 1,5,9		
Doxorubicin	25	IV	Wk 1,3,5,9,11		
Vinblastine	6	IV	Wk 1,3,5,9,11		
Vincristine	1.4	IV	Wk 2,4,6,8,10,12		
Bleomycin	5	IV	Wk 2,4,6,8,10,12		
Etoposide	60×2	IV	Wk 3,7,11		
Prednisone	40	PO	Wk 1-10 qod		
G-CSF			Dose reduction or delay		

الجدول (٥) البروتوكولات المستعملة في علاج لمفومة هودجكن.

المضاعفات القاتلة:
- الابيضاض النقوي الحاد AML. - لمفوما لاهودجكن المنتشرة عالية الدرجة. - الأورام الصلبة (سرطانا الرئة والثدي خاصة). - خمج معمم بعد استئصال الطحال أو تشعيعه (OPSI).
المضاعفات الخطرة:
- أذية العضلة القلبية الناتجة من التشعيع أو من الأنتراسيكلينات anthracyclines. - تليف الرئة الناتج من التشعيع أو البليومايسين bleomycin. - العقم في الجنسين. - خلل النمو لدى الأطفال واليافعين. - الأخماج الانتهازية. - مشاكل نفسية.
المضاعفات الثانوية:
- قصور الدرق المخبري أو السريري. - اضطراب مزمن في وظيفة الخلايا اللمفاوية.
الجدول (٦) المضاعفات الناتجة من معالجة لمفومة هودجكن.

تقليص امتداد الحقل المشعع. إذ أظهرت دراسات عدة تضمنت مرضى مصابين بمراحل باكرة للمفومة هودجكن؛ النتائج الجيدة حين مشاركة المعالجة الكيميائية بتشعيع الحقل المصاب involved field irradiation مقارنة باستخدام الأشعة وحدها في حقل واسع.

ومن الأدوية الكيميائية الحديثة التي تُجرب دواء الجمسيتابين gemcitabine. وتدل النتائج الأولية لاستعماله على جودة تأثيره ولكنه بحاجة إلى المزيد من الدراسة.

تعد **المعالجة المناعية الموجهة targeted immunotherapy** إحدى أهم المعالجات الجديدة الواعدة، فقد أظهر الـ rituximab فعالية في العديد من أنماط اللمفومات بائية الخلايا B-cell lymphomas. ولما كانت جميع الخلايا التنشؤية في لمفومة هودجكن التي تسيطر فيها اللمفاويات تبدي إيجابية CD20؛ فإن هذا يشير إلى إمكان معالجتها بـ rituximab. وتبدي النتائج الأولية لعدة دراسات صغيرة نسب استجابة تفوق ٥٠٪، بيد أن مدة الاستجابة بدت محدودة. يمثل علاج لمفومة هودجكن بالـ rituximab خياراً جذاباً لعدم وجود سميات تراكمية أو متأخرة باستعماله، ولكنه يجب أن يشترك والعلاجات التقليدية ليكون تأثيره واضحاً.

تدل فعالية أحد أنماط المعالجة المناعية الموجهة على أن أنماطاً أخرى قد تكون مفيدة. وإن العديد من هذه المعالجات تحمل أملاً كبيراً لمستقبل تدبير لمفومة هودجكن كالأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد خلايا بائية أخرى، أو أضداد الخلايا اللمفاوية والعناصر الشعاعية المناعية radio-immunoconjugates، وجزيئات السموم المناعية immunotoxin molecules، ونوعية specificity كل من هذه التقنيات تبدو واعدة لتحسين فعالية العلاج مع تقليص السميات الحادة والمتأخرة إلى حدودها الصغرى.

ثانياً- لمفومة لاهودجكن:

تمثل لمفومة لاهودجكن ٤٪ من كل السرطانات، كما تسبب ٤٪ من كل الوفيات الناتجة من السرطان سنوياً.

حدوث لمفومة لاهودجكن في ازدياد مستمر في العقود الأربعة الماضية، وقد يكون لهذا علاقة بتزايد حدوث متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) وتزايد زرع الأعضاء وأسباب أخرى غير معروفة.

لمفومة لاهودجكن أكثر شيوعاً عند الرجال من النساء، وعند العرق الأبيض أكثر من المجموعات العرقية الأخرى لأسباب غير معروفة، وقد يكون للوراثة أثر في جزء منها. وللاختلافات العرقية أثر في حدوث بعض الأنماط مثل اللمفومة الجريبية التي تؤلف الغالبية العظمى من حالات

لمفومة لاهودجكن في الدول الغربية ولكنها نادرة نسبياً في الدول النامية، وبعض أنماط لمفومة لاهودجكن شائعة على نحو خاص في بعض الدول وترتبط بالأخماج الفيروسية مثل فيروس أبستاين - بار EBV (لمفومة الخلايا القاتلة بطبيعتها في أمريكا الجنوبية وآسيا، ولمفومة بوركيت في إفريقيا) وفيروس HTLV (لمفومة ابيضاض الخلايا T عند البالغين في دول بحر الكاريبي وآسيا)، وفيروس التهاب الكبد C (بعض أنماط لمفومة الخلايا B في شمالي إيطاليا واليابان).

تكون معظم حالات لمفومة لا هودجكن فرادية من دون وجود عوامل وبائية خاصة.

أظهرت الدراسات أن التعرض للمبيدات الحشرية قد يكون له أثر في زيادة حدوث لمفومة لاهودجكن، وكذلك التعرض للمواد الكيميائية المستعملة في بعض المهن: (الكيميائيون، عمال النظافة، عمال الطباعة، عمال الأخشاب، العاملون في مجال التجميل والزينة وصباغات الشعر). وبعض العوامل الغذائية - مثل زيادة تناول البروتين ونقص تناول الفيتامينات والنباتات - قد تزيد من خطورة حدوث لمفومة لاهودجكن.

لا يترافق التعرض للتشعيع عموماً وخطورة عالية لحدوث لمفومة لاهودجكن.

وخطورة حدوث اللمفومة البطيئة النمو indolent عند الأشخاص الذين لديهم سوابق عائلية للمفومة أو للابيضاض تعادل ٣,٣ مثلاً عما في غيرهم.

يترافق نقص المناعة وزيادة حدوث لمفومة لاهودجكن، وأفضل مثال على ذلك زيادة حدوثها عند المصابين بالإيدز، وفي الحالات الأخرى التي تترافق مع نقص المناعة مثل الداء الرثياني، وداء جوغرن وزرع الأعضاء.

العامل الخمجي الأكثر مشاهدة في حدوث اللمفومة هو فيروس EBV الذي يترافق ومعظم أنماط لمفومة لاهودجكن سواء عند أسوياء المناعة أم مثبطي المناعة، وكذلك الخمج بـ HTLV، وHP (الملوية البوابية) الذي يعد العامل الخمجي الذي يسبب لمفومة MALT المعدية، واستئصال هذا الفيروس هو أحد المقاربات العلاجية لهذا النمط من اللمفومة.

ولم يتأكد من ترافق الخمج الفيروسHCV وزيادة خطورة لمفومة لاهودجكن لخلايا B.

تصنيف لمفومة لا هودجكن:

تتألف لمفومة لا هودجكن من مجموعة متغايرة من الخباثات اللمفاوية التي يختلف بعضها عن بعض بالمظاهر النسيجية ومنشأ الخلية السرطانية والتنميط المناعي الظاهري لها والاضطرابات الجزيئية والجينية وكذلك المظاهر السريرية ونتائج المعالجة والإنذار، وبسبب هذا الاختلاف فإنها تصنف في أنماط تشريحية مرضية خاصة. وخلال العقود الثلاثة الماضية ظهرت تصانيف كثيرة أحدثها تصنيف REAL الذي قدم عام ١٩٩٤ وعدل من قبل منظمة الصحة العالمية في العام التالي ويسمى حالياً **تصنيف WHO/REAL**، ويضم جميع الخباثات اللمفاوية بما فيها اللمفومات والابيضاضات اللمفاوية؛ معتمداً ليس فقط على المظاهر النسيجية والسريرية بل على التنميط المناعي الظاهري (التلوينات المناعية) والوراثيات الخلوية والدراسات الجزيئية والوبائيات والعوامل الإمراضية، وهو بذلك يضم أنماطاً من لمفومة لاهودجكن غير موجودة في التصانيف السابقة مثل لمفومة خلايا المعطف، ولمفومة MALT، ولمفومة الخلايا T عند البالغين.

صنفت لمفومة لاهودجكن بحسب السير السريري في:

- **اللمفومات البطيئة indolent**: تعد البقيا فيه لمريض غير معالج بالسنوات.
- **اللمفومات العدوانية aggressive**: تعد البقيا فيه لمريض غير معالج بالأشهر.
- **اللمفومات العدوانية بشدة highly aggressive**: تعد البقيا لمريض غير معالج بالأسابيع.

كما صنفت بحسب منشأ الخلية السرطانية في

- لمفومة الخلايا B.
- لمفومة الخلايا T.
- لمفومة الخلايا NK (القاتلة بطبيعتها).

وعلى الرغم من أن داء هودجكن هو خباثة لمفاوية لكنه يصنف ضمن كيان منفصل لإنذاره الممتاز. ويوضح الجدول رقم (٦) تصنيف WHO/REAL:

والمهم في هذه الدراسة هي اللمفومات التي ستتم مناقشة أنماطها النسيجية كلاً على حدة.

١- اللمفومات البطيئة:

تمثل اللمفومات البطيئة ٣٥-٤٠٪ من لمفومة لاهودجكن المشخصة في الدول الغربية، وأكثرأنماط هذه اللمفومات هي اللمفومة الجريبية (٢٠٪) ولمفومة اللمفاويات الصغيرة (٥٪) ولمفومة خلايا المعطف (٧٪) ولمفومة المنطقة الهامشية خارج العقدية (٥٪)، أما بقية الأنماط فنادرة الحدوث.

أ- لمفومة اللمفاويات الصغيرة B- cell small lymphocytic lymphoma:

يسجل في تصنيف WHO/REAL مع (B-chronic lymphocytic leukemia) B-CLL تحت الصنف نفسه لأنهما

١- اللمفومات البطيئة:

لمفومات الخلاياB:

- لمفومة اللمفاويات الصغيرة/CLL الخلاياB (الابيضاض اللمفاوي المزمن).
- لمفوما lymphoplasmocytic (± داء والدنستروم).
- الورم النقي المتعدد / ورم البلازميات.
- ابيضاض الخلية المشعرة.
- اللمفومة الجرابية (درجة I وII).
- لمفومة خلية B المنطقة الهامشية.
- لمفومة خلايا المعطف.

لمفومة الخلايا T:

- ابيضاض اللمفاويات الحبيبية الكبيرة لخلايا T.
- الفطار الفطراني.
- ابيضاض طليعة لمفاويات الخلايا T.

لمفومة الخلايا NK:

ابيضاض اللمفاويات الحبيبية الكبيرة لخلايا NK.

٢- اللمفومات العدوانية:

- اللمفومة الجريبية (درجة III).
- اللمفومة كبيرة الخلايا B المنتشرة.
- لمفومة الخلايا T المحيطية.
- اللمفومة الكبيرة غير المتمايزة mull cell/T.

٣- اللمفومات العدوانية بشدة:

- لمفومة بوركيت.
- لمفومة / ابيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية.
- لمفوما/ ابيضاض الخلايا T عند البالغين.

لمفومة / ابيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية T.

الجدول (٦) تصنيف WHO/REAL للمفومة لاهودجكن.

يعدان مرضاً واحداً بمراحل مختلفة، إذ يتصف كلاهما بوجود لمفاويات صغيرة مدورة بوظيفة سيئة وحيدة الشكل، تتوضع في الدم المحيطي والنقي والعقد اللمفاوية وذلك بالنسبة إلى B-CLL، أما الشكل الثاني فيتميز بارتشاح هذه الخلايا في الأنسجة، وفي حين يؤلف B-CLL ٩٠٪ من الابيضاضات اللمفاوية المزمنة في الدول الغربية؛ فإن أقل من ١٠٪ منها تتظاهر بصورة غير ابيضاضية بشكل إصابة عقدية فقط (بشكل لمفومة اللمفاويات الصغيرة)، وهي تؤلف أقل من ٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن.

متوسط عمر الإصابة ٦٥ سنة، ويراجع المرضى الطبيب بسبب الضخامات العقدية المعممة غير المؤلمة التي تكون موجودة غالباً منذ عدة سنوات، ويكون ٨٣٪ منهم بمرحلة IV، والأعراض الجهازية B تحدث في أقل من ثلث المرضى وإصابة النقي تكون موجودة في ٧٥٪ (لمفاويات صغيرة بالنقي > ٣٠٪)، والدم المحيطي قد يكون طبيعياً أو يظهر ارتفاعاً متوسط الشدة في اللمفاويات.

يلاحظ وجود نظير بروتين (بارا بروتين) في الدم في ٢٠٪ من الحالات أو نقص غاما غلوبولين في ٤٠٪ منها.

متوسط البقيا ٩ سنوات ولكنه يختلف بحسب المرحلة وبحسب العوامل الإنذارية، وللاضطرابات الصبغية والتنميط المناعي أهمية في الإنذار.

قد تتحول لمفومة اللمفاويات الصغيرة وB-CLL إلى شكل أكثر عدوانية هو اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة B (متلازمة ريختر) التي تتظاهر بنمو الكتلة الورمية نمواً سريعاً وارتفاع

LDH وظهور الأعراض B وتكون البقيا المتوقعة عندئذ قصيرة.

ب- لمفومة البلازميات اللمفاوية (± داء والدنستروم) lymphoplasmocytic lymphoma: هي لمفومة على حساب الخلايا B، تتكون من تكاثر منتشر لخلايا B صغيرة وبلازميات وناسجات تصيب العقد اللمفاوية والنقي والطحال. يوجد عادة بروتين IgM وحيد النسيلة مع الأعراض الناجمة عن فرط اللزوجة والغلوبولينات القرية، ويترافق هذا الاضطراب وداء والدنستروم. وهي تؤلف ١,٢٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن، ومتوسط عمر الإصابة بها ٦٥ سنة، ويكون أكثر من ٧٠٪ من المرضى بالمرحلة IV حين التشخيص بسبب إصابة النقي، كما تشيع إصابة العقد اللمفاوية والطحال. أما الأعراض B وارتفاع LDH فغير شائعة.

وقد تبين أن الحالات التي تترافق والغلوبولينات القرية لها علاقة بالخمج بـ HCV، ومعالجة هذه الحالات بالأنترفرون لإنقاص الحمل الفيروسي تترافق وتراجع اللمفومة.

السير السريري بطيء ومتوسط البقيا ٥-٧ سنوات، والبقيا لمدة ٥ سنوات ٥٨٪.

ج- اللمفومة الجريبية (درجة I وII) follicular lymphoma (grade I, II):

تعدّ اللمفومة الجريبية اللمفومة الأكثر شيوعاً بين اللمفومات البطيئة، وكانت تسمى سابقاً لمفومة مركز الجريب follicle center lymphoma، وهي تتركب من خلايا مركزية centrocyte مسيطرة وأقل منها خلايا أرومات مركزية centroblast، وتختلف النسبة بين هذين النوعين من الخلايا من حالة إلى حالة أخرى، وتزداد صفة الورم العدوانية مع ازدياد عدد الأرومات المركزية وتصنف بذلك في **(٣) درجات.** وتعد الدرجة **I** و**II** من اللمفومات **البطيئة** أما الدرجة **III** فتسلك سيراً عدوانياً وتصنف ضمن اللمفومات **العدوانية** وتتطلب مقاربة مختلفة.

وإضافة إلى اللمفومات الجريبية النموذجية هناك **نمطان مختلفان لهما علاقة باللمفومات الجريبية هما:**

- **لمفومة مركز الجريب الجلدية الأولية** primary cutaneous follicle center cell lymphoma: التي تحدث في الرأس والجذع وتميل لأن تبقى موضعة في الجلد.
- **ولمفومة مركز الجريب المنتشرة** diffuse follicle center cell lymphoma: وهي لمفومة نادرة، ونادراً ما تشخص من دون إجراء التنميط المناعي.

تأتي اللمفومات الجريبية في الدرجة الثانية من الشيوع فهي تؤلف ٢٠٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن وأكثر من ٧٠٪ من اللمفومات التي كانت تسمى منخفضة الدرجة، واللمفومة الجريبية درجة I هي الأكثر شيوعاً وتأتي في المرتبة الأولى، متوسط عمر الإصابة ٦٠ سنة مع رجحان خفيف لإصابة النساء.

هذه اللمفومات أقل شيوعاً في آسيا وعند السود، ويتظاهر المرض عادة بضخامات عقدية غير مؤلمة في العنق والإبط والمغبن وغالباً ما تكون موجودة منذ فترة طويلة مع فترات من زيادة الحجم وفترات من نقصه.

تصاب عقد سرة الرئة والعقد المنصفية غالباً، وقد تظهر في بعض المرضى كتل بطنية كبيرة لا عرضية مع مظاهر هضمية أو من دون ذلك. ويرى في ٢٠٪ من المرضى الأعراض B وارتفاع LDH، ولا ترافق اللمفومات الجريبية اضطرابات مخبرية نوعية.

يختلف السير السريري من حالة إلى أخرى فقد يبقى المرض في بعض المرضى عدة سنوات من دون الحاجة إلى المعالجة مع فترات من زيادة حجم الضخامات العقدية ونقصها، ويتظاهر في آخرين بمرض منتشر ونمو سريع يتطلب المعالجة بسبب الضخامات العقدية الشديدة أو الضخامة الحشوية الشديدة أو الانسداد اللمفاوي أو انسداد عضو أجوف، متوسط البقيا في المرحلتين III، IV ‏٧-١٠ سنوات. ومعدل الوفاة ٨٪ سنوياً.

قد تتحول الآفة إلى اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة، سواء أكانت المعالجة هجومية أم محافظة، ويحدث هذا التحول بمعدل ٥-١٠ ٪ سنوياً معتمداً على كثرة الأرومات المركزية.

د- لمفوما المنطقة الهامشية B marginal zone B-cell lymphoma:

تضم **(٣) كيانات مستقلة تتشابه من حيث التشريح المرضي والتنميط المناعي والصفات الجزيئية والجينية** ولكنها **تختلف سريرياً وهي:**

- لمفومة المنطقة الهامشية الطحالية splenic marginal zone lymphoma (± لمفاويات زغابية villous lymphocytes).
- لمفومة المنطقة الهامشية (خارج العقدية) أو لمفومة mucosa associa- ted lymphoid tissue (MALT). marginal zone lymphoma MALT.
- لمفومة المنطقة الهامشية العقدية nodal marginal zone B-cell lymphoma.

(١)- لمفومة المنطقة الهامشية الطحالية (+ لمفاويات زغابية): هي لمفومة على حساب لمفاويات B صغيرة تصيب الطحال، وعقد سرة الطحال ونقي العظم، كما توجد الخلايا الورمية في الدم المحيطي، وتأخذ اللمفاويات نموذجاً زغابياً. وهي تؤلف أقل من ٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن، ومتوسط عمر المصابين ٦٥ سنة والمرض غير شائع قبل ٥٠ سنة.

يتظاهر المرض نموذجياً بضخامة طحال (غالباً مع فرط طحالية) وفرط اللمفاويات بالدم من دون ضخامة العقد المحيطية، وتشيع فيها إصابة الدم المحيطي والنقي وارتشاح الكبد، يظهر المرض بمرحلة IV حين التشخيص في أكثر من ٩٠٪ من المرضى. سير المرض بطيء جداً والبقيا أكثر من ١٠ سنوات في أكثر من ٧٠٪. وهذا النمط من اللمفومة مقاوم للمعالجة الكيميائية الفعالة المستخدمة في معالجة B-CLL مقاومة شديدة. المعالجة المختارة هي استئصال الطحال، وقد يتلوه هدوء طويل الأمد، وتشبه بقية اللمفومات البطيئة باحتمال تحولها إلى نمط عدواني.

(٢)- لمفومة المنطقة الهامشية خارج العقدية أو لمفومة MALT: تتألف من لمفاويات B صغيرة تصيب الأنسجة اللمفاوية المرافقة للمخاطيات، وهي تؤلف ٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن، والمعدة أكثر المواقع إصابة ولكن معظم اللمفومات المنخفضة الدرجة - (أو ما تسمى لمفومات كاذبة) في الرئة والدرق والكبد والمعثكلة والكلية والجلد والنسج الرخوة والثدي والغدد الدمعية والغدد اللعابية والحجاج - هي من هذا النمط.

تترافق لمفومة MALT على نحو شائع وحالات التهابية مزمنة مثل متلازمة جوغرن في النكفة، والتهاب الدرق لهاشيموتو، والتهاب المعدة بـ Hp (الحلزونيات البوابية).

تتظاهر معظم الحالات بشكل مرض موضع بمرحلة I وII خارج عقدي. وقد تتظاهر بأعراض داء قرحي أو ألم بطني، أو متلازمة الجفاف أو كتلة في موقع الإصابة، الأعراض B غير شائعة، وتحدث الإصابة في كل الأعمار.

قد يحدث الانتشار والنكس وغالباً ما يكون إلى مواقع خارج عقدية أخرى موضعية أو إلى النقي في ٣٠٪ من الحالات وغالباً ما يحدث ذلك في المراحل المتأخرة، السير بطيء جداً والبقيا لمدة ١٠ سنوات في أكثر من ٨٠٪.

ومن **الأمثلة** على هذا النمط من اللمفومات المرض المعروف باسم لمفومة البحر الأبيض المتوسط أو مرض السلسلة الثقيلة الفا أو مرض الأمعاء الدقيقة التكاثري المناعي (IPSID) وهو يحدث عند الشباب في دول شرق البحر المتوسط وقد يستجيب للمعالجة بالصادات.

(٣)- لمفومة المنطقة الهامشية العقدية: وهي شكل من لمفومة المنطقة الهامشية في العقد اللمفاوية، كانت تسمى monocytoid lymphoma، متوسط عمر المصابين ٦٠سنة مع رجحان إصابة النساء، وتترافق والآفات المناعية الذاتية مثل متلازمة جوغرن. وهي مرض نادر تشكل ١٪ من حالات لمفومة لاهودجكن، ومعظم الحالات لاعرضية وتتظاهر بمرض عقدي غير كبير معزول أو معمم وغالباً ما تكون بمرحلة باكرة I أو II، يكون السير السريري بطيئاً ومتوسط البقيا أكثر من ١٢ سنة مع أنها قد تتحول إلى نمط نسيجي أكثر عدوانية.

هـ- لمفومة خلايا المعطف mantle cell lymphoma:

هي على حساب الخلية B الناضجة، تؤلف ٧٪ من لمفومة لاهودجكن عند البالغين في الدول الغربية، ومتوسط عمر الإصابة ٦٣ سنة ومعظمهم من الرجال (٧٥٪)، يتظاهر المرض في ٧٠٪ بمرحلة متقدمة، وثلث المرضى لديهم الأعراض B. تتضمن مواقع الإصابة العقد اللمفاوية والطحال وحلقة فالداير والنقي (> ٦٠٪) والدم المحيطي (٢٥-٥٠٪) والمواقع خارج العقدية مثل الجهاز الهضمي حيث قد تتظاهر بشكل سلائل معوية متعددة، أما إصابة الجهاز العصبي المركزي فنادرة (أقل من ٥٪) ويرافق عادة الطور الابيضاضي للمرض، وقد تحدث ضخامة الطحال مع غياب الضخامات العقدية.

السير السريري متوسط العدوانية، ومتوسط البقيا ٣-٤ سنوات، المعالجة بالأنظمة التي تضم الأنتراسيكلينات لم تحسن الإنذار، والنتائج الأولية لزرع النقي بعد جرعات عالية من المعالجة الكيميائية مخيبة للآمال.

و- الفطار الفطراني mycosis fungoides:

الفطار الفطراني ومتلازمة سيزاري هي مجموعة من لمفومة لاهودجكن البطيئة خارج العقدية على حساب الخلايا T مع إصابة أولية في الجلد، وهي تختلف عن بقية لمفومات الخلايا T الأولية الجلدية بالمظاهر السريرية والنسيجية.

هذه اللمفومة غير شائعة إذ تؤلف ٥٪ من حالات لمفومة لاهودجكن وذروة الحدوث بعمر ٥٥-٦٠ سنة مع رجحان إصابة الذكور، تتظاهر سريرياً بشكل طفح جلدي بطيء مع لطخات أو لويحات وسفية محمرة غالباً ما تشبه الاضطرابات الجلدية الشائعة مثل الأكزيمة أو الصداف. متوسط البقيا ١٤ سنة، وقد تتحول إلى اللمفومة كبيرة الخلايا الجلدية ويصبح الإنذار أسوأ؛ إذ يصبح متوسط البقيا ٣ سنوات.

أما متلازمة سيزاري Sezary فتتصف باحمرار في الجلد المعمم مع ضخامة العقد اللمفاوية ووجود الخلايا T اللانموذجية (خلايا سيزاري) في الدم المحيطي، وهي أسوأ إنذاراً من الفطار الفطراني.

٢- اللمفومات العدوانية:

تمثل اللمفومات العدوانية نحو ٥٠٪ من لمفومة لاهودجكن المشخصة، وأكثر أنماطها شيوعاً اللمفومة الجريبية درجة III (٣٠٪) ولمفومة الخلايا T المحيطية (١٥٪).

أ- اللمفومات الجريبية (درجة III) follicular lymphoma (grade III):

تسمى أيضاً اللمفومة كبيرة الخلايا الجريبية، وتختلف عن بقية اللمفومات الجريبية (درجة II، I) بأنها ترتشح بالنقي بدرجة أقل وإصابة الدم المحيطي فيها غير شائعة، تتظاهر بضخامات عقدية كبيرة. والتظاهرات السريرية والسير السريري ونتائج المعالجة تشبه اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة لذلك تصنف ضمن اللمفومات العدوانية.

ويعكس اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة يبقى معدل النكس فيها عالياً بعد المعالجة الكيميائية ولكن البقيا طويلة.

ب- اللمفومة كبيرة الخلايا B المنتشرة diffuse large B-cell lymphoma:

هي أكثر نمط نسيجي شيوعاً في لمفومة لاهودجكن إذ تؤلف ٣٠٪ منها، وهي تحدث على حساب اللمفاويات B التي تكون كبيرة الحجم وبنموذج منتشر، ولها عدة أشكال بحسب صفات الخلايا، منها:

(١)- اللمفومة كبيرة الخلايا B الغنية بالخلايا الناسجة أو/ الخلايا T (T cell/histiocytes rich large B- cell lymphoma): تحدث على حساب لمفاويات B كبيرة الحجم، وتشبه داء هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات أو مختلط الخلايا، ولكنها تختلف عنه بأنها تتظاهر بمرض منتشر يصيب الكبد والطحال مع بقيا سيئة.

ومنها: لا نمط داء الورم الحبيبي شبه اللمفاوي lymphomatoid granulomatosis: وهو يتظاهر بمرض خارج عقدي يصيب الرئة (أكثر مواضع الإصابة شيوعاً) والدماغ والكلية.

تصيب اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة متوسطي الأعمار وكبار السن إذ إن متوسط عمر الإصابة ٦٤ سنة، وتتظاهر نموذجياً بكتلة عرضية تكبر بسرعة يعود معظمها إلى الضخامات العقدية ولاسيما في العنق والبطن، بيد أن المرض قد يتظاهر بشكل خارج عقدي وذلك في ٤٠٪ من الحالات، والمواقع الشائعة هي الجهاز الهضمي والخصية ونقي العظم والدرق والغدد اللعابية والجلد والجهاز العصبي المركزي.

توجد الأعراض الجهازية في ٣٠٪ من المرضى، وارتفاع LDH عند أكثر من ٥٠٪. تتصف هذه اللمفومة بأنها غازية بشدة وقد تضغط الأوعية الدموية والطرق التنفسية والأعصاب المحيطية وتآكل العظم.

(٢)- اللمفومة كبيرة الخلايا B المنصفية الأولية primary mediastinal large cell lymphoma: وهي شكل من اللمفومة كبيرة الخلايا B تصيب المنصف على نحو أولي، (غدة التوتة thymus)، وهي تؤلف ٢,٤٪ من مجموع حالات لمفومة لاهودجكن، مع سيطرة إصابة النساء قليلاً، متوسط سن الإصابة العقد الرابع.

يتظاهر المرض بكتلة منصفية في المنصف الأمامي، غازية موضعياً من منشأ التوتة مع انضغاط الطرق التنفسية وانسداد الأجوف العلوي على نحو شائع حيث تحدث متلازمة الأجوف العلوي في ٥٧٪.

قد يحدث النكس ويميل لأن يكون في المواقع خارج العقدية، أما الإنذار والمعالجة فما زالت الدراسات مختلفة بشأنها.

(٣)- اللمفومة كبيرة الخلايا B داخل الأوعية intravascular large cell lymphoma: هي حالات نادرة من اللمفومة كبيرة الخلايا B، تظهر بتكاثر الخلايا الورمية المنتشر في لمعة الأوعية الصغيرة لمعظم الأعضاء من دون وجود كتلة واضحة خارج الأوعية أو ابيضاض، ويعرف هذا الشكل من اللمفومة بأسماء عديدة مثل: angiotropic lymphoma -angioendotheliomatosis - intravascular lymphomatosis.

يتظاهر المرض بأعراض مبهمة متغايرة تنجم عن سوء وظيفة العضو التالي للانسداد الوعائي التي قد تكون عابرة، ويشيع في هذا الشكل حدوث الحمى والطفح الجلدي والعلامات العصبية المترقية بسرعة والمسيطرة (العته).

ج- لمفومة الخلايا T المحيطية والخلايا NK:

وهي تضم مجموعة متغايرة من اللمفومات العدوانية التي تؤلف أقل من ١٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن عند البالغين، وهي على حساب الخلية T المحيطية: أي التي نضجت في التوتة وسلبية TdT، أو على حساب الخلية NK (القاتلة بطبيعتها)، وتضم:

- لمفومة الخلايا T المحيطية غير المصنفة peripheral T-cell lymphoma unspecified.

● اللمفومة كبيرة الخلايا غير المتمايزة، النمط الجهازي الأولي anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type.

● لمفومة الخلايا T بالأرومات المناعية الوعائية angioimmunoblastic T- cell lymphoma.

● لمفومة الخلايا NK/T خارج العقدية، النمط الأنفي extranodal T/NK cell lymphoma، nasal type.

● لمفومة الخلايا T الشبيهة بالتهاب السبلة الشحمية تحت الجلد subcutaneous panniculitis-like T- cell lymphoma.

● لمفومة الخلايا T، نمط الاعتلال المعوي enteropathy- type, T-cell lymphoma.

● لمفومة الخلايا T غاما/دلتا الطحالية الكبدية hepatosplenic gamma/delta T -cell lymphoma.

٣- اللمفومات الشديدة العدوانية:

تمثل اللمفومات العدوانية بشدة ١٠-١٥٪ من لمفومة لاهودجكن في الدول الغربية، وكل أنماط هذه اللمفومة غير شائعة.

لمفومة بوركيت Burkitt's lymphoma: تعد لمفومة بوركيت والابيضاض بخلايا بوركيت تظاهرات مختلفة للمرض نفسه وتصنفان معاً في تصنيف WHO/REAL، أما اللمفومة الشبيهة ببوركيت Burkitt-like lymphoma فهي تشكل الاختلافات المورفولوجية للمفومة بوركيت وتعامل مثلها، وجميعها على حساب الخلية B.

أما الأنواع الأخرى فهي قليلة الشيوع.

التقييم الأولي للمفومة لاهودجكن:

يماثل تقييم داء هودجكن ويضم القصة المرضية والفحص السريري والدراسات النسيجية والشعاعية والمخبرية مع التركيز على نقاط معينة.

١- القصة السريرية:

يبدأ تقييم المريض المشتبه بإصابته بلمفومة لا هودجكن بأخذ قصة سريرية كاملة مع فحص سريري دقيق ويجب التركيز في القصة السريرية على النقاط التالية:

أ- الضخامات العقدية: تبدو في أكثر من ٦٧٪ من المرضى ضخامات عقدية، ويجب سؤال المريض عن المدة، والمواقع الملاحظة، وامتداد الضخامات وكذلك سؤاله عن نوب سابقة من زيادة حجم الضخامات وتراجعها فهي ضرورية للأسباب التالية:

● زيادة حجم الضخامات العقدية وتراجعها يشيع في اللمفومات البطيئة لمدة عدة سنوات.

● تدل ضخامة العقد السريعة والمترقية على اللمفومة العدوانية أو الشديدة العدوانية، تشاهد ضخامة العقد اللمفاوية مع ارتفاع اللمفاويات في الدم في الأخماج، ويجب أن يركز التقييم الأولي على استبعاد الأسباب الخمجية متضمنة الجراثيم (السعال الديكي، التدرن) والفيروسات (HIV، CMV، EBV) والطفيليات (توكسوبلاسموز).

ب- الأعراض الجهازية: تظهر في نحو ٤٠٪ من المصابين بلمفومة لاهودجكن الأعراض الجهازية **وتتضمن**:

● **الحمى**: حرارة أكثر من ٣٨ْ.

● **نقص الوزن** غير المفسر أكثر من ١٠٪ من وزن الجسم خلال ٦ الأشهر الماضية.

● **التعرق** ولاسيما الليلي الغزير.

فإذا وجد واحد أو أكثر من هذه الأعراض وتسمى الأعراض B عند مريض يجب أن يشار إليها في أثناء تحديد المرحلة وهي مهمة للإنذار، ويجب أن تسجل حالة المريض العامة أيضاً لأن لها قيمة إنذارية.

تكون الأعراض B أكثر شيوعاً في مرضى اللمفومات شديدة العدوانية (٤٧٪) ولاسيما حين وجود إصابة كبدية أو إصابة خارج عقدية، وبالمقابل فإن الأعراض B تظهر في ٢٥٪ فقط من المصابين باللمفومات البطيئة.

أما الشكاوي الجهازية الأخرى مثل التعب والوهن العام والحكة فتحدث في أقل من ١٠٪ من المرضى، ومن الضروري حين وجودها تسجيلها؛ علماً أنها لا تؤثر في الإنذار مثل الحمى ونقص الوزن والتعرق الليلي، ووجود الألم العظمي أو الأعراض الهضمية قد يشير إلى إصابة خارج عقدية وتحتاج لاستقصاءات نوعية.

كما يجب الانتباه للسوابق المرضية كوجود قصة خباثة سابقة شخصية أو عائلية، أو معالجة شعاعية سابقة أو معالجة كيميائية أو مثبطة للمناعة أو زرع عضو، وكذلك الأمراض الخمجية السابقة أو المرافقة وتتضمن الخمج بـ HIV أو HTLV أو EBV، وأمراض النسيج الضام مثل الذأب الحمامي والداء الرثياني ومتلازمة جوغرن، وأمراض نقص المناعة، وكذلك الحصول على القصة المهنية والسفر إلى مناطق معينة في العالم.

٢- الفحص السريري:

يجب التركيز بالفحص السريري على المواقع العقدية المعروفة (الرقبية، وفوق الترقوة، والإبطية، والمغبنية) وكذلك الكبد والطحال، والمواقع العقدية الأقل شيوعاً (القفوية، وأمام الأذن، وخلف البكرية) وحلقة فالداير (اللوزات، وقاعدة

اللسان والبلعوم الأنفي).

أ- إصابة الرأس والعنق: تكون إصابة حلقة فالداير أكثر مشاهدة في المصابين بلمفومة لاهودجكن مما في المصابين بداء هودجكن، وغالباً ما تكتشف هذه الإصابة فقط بتنظير الحنجرة غير المباشر، ويشير وجود ضخامة عقد أمام الأذن إلى احتمال وجود إصابة حلقة فالداير.

ب- إصابة الصدر والرئة: مع أنها أقل شيوعاً مما في داء هودجكن فإن نحو ٢٠٪ من المصابين بلمفومة لاهودجكن توجد لديهم ضخامة العقد المنصفية، وقد يشكو هؤلاء المرضى سعالاً معنداً وانزعاجاً صدرياً وقد لا يشكون أعراضاً صدرية بل تشخص بصورة صدر بسيطة، ومتلازمة الأجوف العلوي تكون جزءاً من التظاهرات السريرية في ٣-٨٪ من مرضى لمفومة لاهودجكن، وتتضمن المظاهر الأخرى لإصابة الصدر انصباب الجنب الذي يشاهد في ١٠٪ من الحالات عند التشخيص، وانصباب التامور.

ج- إصابة البطن والحوض: من الشائع إصابة العقد المساريقية وخلف الصفاق والحوضية في معظم الأنماط النسيجية للمفومة لاهودجكن وتكون لاعرضية باستثناء الضخامات العقدية الشديدة أو المسببة لانسداد عضو، ويشكو المرضى - الذين لديهم كتلة بطنية أو ضخامة طحال عرطلة أو لمفومة جهاز هضمي أولية - أعراضاً تشبه الأعراض الناجمة عن آفات شاغلة للحيز في البطن؛ مثل نقص الشهية والغثيان والقياء ونقص الوزن والألم البطني المزمن وانتفاخ البطن وحس الشبع الباكر، وكذلك الأعراض المرافقة لانسداد حشوي أو انثقاب حاد أو نزف هضمي وأحياناً سوء امتصاص.

من الشائع حدوث ضخامة الكبد والطحال في اللمفومات البطيئة، ولكن وظائف الكبد المخبرية تكون عادة طبيعية، وبالمقابل فإن كتل الكبد الخفية تكون ناجمة عن اللمفومات العدوانية والعدوانية بشدة.

د- إصابة المواقع خارج العقدية: يرى في ١٠-٣٥٪ من المصابين بلمفومة لاهودجكن إصابة مواقع خارج عقدية حين التشخيص وتحدث في نحو ٥٠٪ منهم إصابة خارج عقدية في سياق المرض، وأكثر المواقع خارج العقد شيوعاً هي الجهاز الهضمي ثم الجلد وهما أكثر شيوعاً في اللمفومات العدوانية والعدوانية بشدة، وغير شائعة في اللمفومات البطيئة. والمواقع الأخرى التي تصاب باللمفومات العدوانية عند التشخيص هي الخصية والعظام والكلية. تصاب الخصية في ١٪ من كل المصابين بلمفومة لاهودجكن، أما إصابة العظم فتشاهد في ٢٠٪ من الحالات وتكون عادة تظاهرة لمرض منتشر، وإصابة الكلية توجد في ٢-١٤٪ من الحالات في الأنماط العدوانية والعدوانية بشدة. والمواقع خارج العقدية النادرة عند التشخيص: الموثة والمثانة والمبيض والحجاج والقلب والثدي والغدد اللعابية والدرقية والغدة الكظرية.

هـ- إصابة الجهاز العصبي المركزي: تحدث لمفومة لاهودجكن الأولية في الجهاز العصبي المركزي في ١٪ فقط من مجموع حالات لمفومة لاهودجكن، وقد ازداد حدوثها مع زيادة الخمج بـ HIV وزيادة استعمال مثبطات المناعة، وتتظاهر هذه الإصابة بالصداع والوسن وأعراض عصبية بؤرية كالصرع أو الشلل. ومن التظاهرات غير الشائعة للإصابة العصبية انضغاط الحبل الشوكي الذي يحدث في ٠,١-٦,٥٪ من الحالات، والتهاب السحايا باللمفومة.

٣- الخزعة النسجية:

يجب أخذ قطعة نسيجية من العضو المصاب لوضع تشخيص لمفومة لاهودجكن تشخيصاً صحيحاً، ويجب أن تكون كافية لإجراء دراسات التنميط المناعي والدراسات الجزيئية والجينية؛ لأن التنميط المناعي يعد جزءاً أساسياً للتشخيص في تصنيف WHO/REAL، ويجب أخذ عقدة لمفاوية كاملة كلما أمكن ذلك.

تؤخذ الخزعة في الإصابة البطنية من الموقع المصاب سواء من الخارج أم من الداخل وهي تقدم مادة كافية للتشخيص غالباً، وتحل الخزعة المخروطية بالإبرة cone needle biopsy محل الخزعة الاستئصالية في مثل هذه الحالات، ولكن التقييم المناسب لبنية العقدة اللمفاوية قد لا يكون دوماً ممكناً وقد يقود إلى تشخيص خاطئ أحياناً.

٤- بزل النقي وخزعة العظم:

يفيد بزل النقي وخزعة العظم في لمفومة لاهودجكن في تحديد المرحلة (أي تحديد انتشار المرض)، ويجب أن تجرى منوالياً، وحين تكون إيجابية فإن المريض يوضع تلقائياً في المرحلة IV.

تحدث إصابة النقي في ٣٠-٥٠٪ من مجموع المصابين بلمفومة لاهودجكن، وهي أقل حدوثاً في الأنماط البطيئة (٤٠-٩٠٪) وأقل في الأنماط العدوانية والعدوانية بشدة (١٨-٣٦٪).

٥- البزل القطني:

يعد البزل القطني التشخيصي جزءاً من التشخيص في المصابين باللمفومات العدوانية بشدة، كما يجب إجراؤه في

اللمفومات العدوانية مع وجود عوامل خطورة عالية للنكس في الجهاز العصبي المركزي (مثل ارتفاع LDH أو إصابة عدة مواقع خارج عقدية)، أو عند وجود توضعات خاصة مثل لمفومة الخصية وفي اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة التي تصيب النقي.

٦- خزعة الكبد:

تجرى فقط حين وجود اشتباه بإصابة الكبد اعتماداً على نتائج الدراسات المخبرية والشعاعية.

٧- الدراسات المخبرية:

بعد تشخيص اللمفومة يجب **إجراء الاختبارات الدموية التالية:**

- التعداد العام وصيغة الكريات البيض، وفحص اللطاخة المحيطية لكشف الخلايا اللانموذجية التي يفترض معها إصابة الدم المحيطي وإصابة النقي.
- وظائف الكبد والكلية والعظم متضمنة BUN، والكرياتين، والفوسفاتاز القلوية LDH، SGPT، SGOT، والألبومين والكالسيوم وحمض البول والشوارد.

وعلى الرغم من أن هذه الاختبارات لا تفيد في تحديد المرحلة لكنها تفيد في توجيه المعالجة وتوجيه الاستقصاءات الأخرى لمواقع الإصابة المحتملة.

ومن **الواسمات الورمية:** هناك **اختباران مصليان** لهما قيمة خاصة في مختلف أنواع اللمفومات **وهما:**

■ **المستوى المصلي لـ B2** ميكرو غلوبولين الذي يستعمل لغرض إنذاري لقياس حجم الورم والمراقبة والاستجابة للمعالجة.

■ **المستوى المصلي لـ LDH** الذي يعد مؤشراً مستقلاً مهماً للبقيا عند المصابين بلمفومة لاهودجكن.

يفيد إجراء رحلان البروتينات في بعض اللمفومات مثل لمفومة اللمفاويات الصغيرة والخلية اللمفية البلاسمية lymphoplasmocytic يكشف ذروة لنظير بروتين أو نقص غاما غلوبولين.

٨- دراسة التنميط المناعي والدراسات الجزيئية والوراثيات الخلوية:

تعد هذه الدراسة حالياً مهمة جداً لأنها تتدخل في التصنيف والتشخيص وتحديد المرحلة وكشف المرض الخفي في لمفومة لاهودجكن.

٩- الدراسات الشعاعية:

يجب إجراء صورة بسيطة للصدر والتصوير المحوسب الطبقي CT للبطن والحوض منوالياً لكل المصابين بلمفومة لاهودجكن، والـ CT أكثر حساسية على نحو واضح في كشف المرض مقارنة بالأشعة العادية ولكنه مع ذلك لا يؤثر إلا قليلاً في المعالجة الأولية.

تحديد المرحلة:

تطورت أنظمة تحديد المرحلة وآخرها نظام Cotswolds المتبع حالياً وهو نفسه المطبق في داء هودجكن. وهو يقدم معلومات إنذارية كما يمكن أن يؤثر في اختبار المعالجة؛ ولكن على الرغم من ذلك يبقى أقل فائدة في لمفومة لاهودجكن حيث يكون الانتشار دموياً مقارنة بداء هودجكن.

أما العوامل التي تؤثر في الإنذار فقد حددت منها عدة عوامل وعدة مشعرات، وعموماً **تضم العوامل التي تسيء إلى الإنذار ما يلي:**

- العمر أكثر من ٦٠ سنة.
- ارتفاع LDH.
- الحالة العامة السيئة.
- المرحلة III وIV
- إصابة عدة مواقع خارج عقدية.
- وجود الأعراض B (الأعراض الجهازية).
- قطر الكتلة الورمية أكثر من ٧سم.
- ارتفاع ESR.
- ارتفاع B2 - ميكروغلوبولين.

وعوامل أخرى تعتمد على التنميط المناعي والدراسات الجزيئية والوراثيات الخلوية.

المعالجة:

١- معالجة اللمفومات البطيئة:

العامل الوحيد الأكثر أهمية لتحديد التدبير والمعالجة في اللمفومات البطيئة هو مرحلة اللمفومة.

- **معالجة المرضى في المرحلة الباكرة (I و II):** مع أن معظم مرضى اللمفومات البطيئة يشخصون في مرحلة متقدمة (III أو IV) فإن نحو ١٥-٣٠٪ منهم يشخصون في مرحلة باكرة (I وII)، وهؤلاء المرضى قد يشفون شفاءً تاماً بالمعالجات المختلفة في أكثر من ٥٠٪ من الحالات، والمعالجة الأساسية هنا هي المعالجة الشعاعية وقد تستعمل معالجات مشاركة بين المعالجة الشعاعية والكيميائية (**مثلاً** CHOP، CVP) أو نادراً المعالجة الكيميائية.

وقد ذكرت المعالجة النوعية لبعض أنماط اللمفومات البطيئة حين ذكرها في التصنيف.

- **معالجة المرضى في المرحلة المتقدمة (III وIV):** المعالجة الأساسية هي المعالجة الكيميائية الجهازية ونادراً ما تستعمل

المعالجة الشعاعية، وقد تعطى معالجة كيميائية مكونة من عامل واحد مثل كلورامبوسيل أو سيكلوفوسفاميد، أو معالجات كيميائية أكثرهجومية مثل Cop-Bleo (سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، بردنيزولون، بليوميسين) وCHOP (سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين، فينكرستين، بردنيزولون) أو CHOP -Bleo (عناصر النظام CHOP مع بليوميسين) أوCVPP (سيكلوفوسفاميد، فينبلاستين، بردنيزولون، بروكاربازين)، M-BACOD (ميتوتركسات، بليوميسين، أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، دي كادرون) وأنظمة علاجية أخرى مختلفة وبعضها في طور الدراسة. ومن المعالجات المستعملة الأنترفيرون وحده أو مع المعالجات الكيميائية وكذلك مشابهات البورين مثل فلودارابين وكالدرابين التي تستعمل وحدها أو مع المعالجات الكيميائية.

وكذلك أضداد وحيدة النسيلة مثل ريتوكسيماب rituximab (ضد CD20) التي تستعمل وحدها أو مع المعالجات الكيميائية.

وحين حدوث التحول النسيجي إلى لمفومات أكثر عدوانية تطبق المعالجات الخاصة باللمفومات العدوانية أو بإعطاء جرعات عالية من المعالجة الكيميائية مع زرع النقي أوزرع الخلايا الجذعية الذاتي أو إعطاء ريتوكسيماب مع المعالجة الكيميائية.

٢- معالجة اللمفومات العدوانية:

● **معالجة المرحلة الباكرة (I وII)** تستخدم المعالجة الشعاعية فقط أو بمشاركتها مع المعالجة الكيميائية (مثلاً ٣ أشواط CHOP) أو بالمعالجة الكيميائية فقط.

● **معالجة المرحلة المتقدمة (III وIV)**: المعالجة الأساسية هنا هي المعالجة الكيميائية التي تتضمن الأنتراسيكلينات والنظام الأكثر استعمالاً هو CHOP الذي يظهر أن فعاليته تساوي فعالية الأنظمة الأكثرتعقيداً والأكثر تكثيفاً مثل M-BACOD والنظام MACOP-B (ميتوتركسات، أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، بردينزولون، بليوميسين)، EPOCH (أتيوبوسيد، بردينزولون، فينكرستين، سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين) CAP-BOP (سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين، برينزولون، بليوميسين، فنكرستين، بروكاربازين)، وأنظمة أخرى مختلفة.

وقد يستعمل نظام CHOP مع ريتوكسيماب (ضد CD20) أو جرعات عالية من المعالجات الكيميائية مع زرع النقي أو زرع الخلايا الجذعية الذاتي ولاسيما في حالات النكس.

المتابعة وتقييم الاستجابة للمعالجة:

يختلف معدل الاستجابة للمعالجة باختلاف العوامل الإنذارية المهمة ولاسيما في اللمفومات العدوانية، وتنقص الاستجابة أو ترقي المرض على نحو واضح في المرضى حين وجود العوامل الإنذارية السيئة التي ذكرت سابقاً.

تتم إعادة تحديد المرحلة عادة بعد شوط أو شوطين من المعالجة الكيميائية، وهي تشمل إعادة أي اختبارات كانت غير طبيعية في التقييم الأولي، وتتضمن الفحص السريري والدراسات الدموية والدراسات الشعاعية وخزعة العظم، ويستطب إعادة تحديد المرحلة على نحو باكر إذا حدث تغير ما في الحالة السريرية.

وبعد انتهاء المعالجة يعاد تحديد المرحلة على نحو كامل، وإذا أصبح ومضان الغاليوم طبيعياً في أثناء المعالجة فإنه لا يعاد، وقد تجرى الخزعة بالإبرة الدقيقة (FNA) أيضاً لتقييم الكتل المتبقية بعد المعالجة، ومن المألوف إعادة إجراءات تحديد المرحلة بفواصل منتظمة بعد انتهاء المعالجة، ومع أن إعادة هذه الإجراءات تكون مفيدة في طمأنة المريض ومفيدة لتقييم الدراسات السريرية، لكن لم يظهر أنها تساعد على كشف معظم حالات النكس قبل تطور العلامات الأخرى مثل ارتفاع LDH أو تطور الأعراض.

وفي اللمفومات البطيئة تكون سرعة الاستجابة للمعالجة ومعدلها بطيئة لذلك تجرى إعادة تحديد المرحلة بفواصل أقل تكراراً، وتعاد عادة بعد ٣-٤ أشواط من المعالجة الكيميائية.

الإنذار:

يختلف الإنذار كثيراً بحسب الأنماط النسيجية وبحسب وجود عوامل سوء الإنذار، ويراوح معدل البقيا مدة ٥ سنوات من ٨٠٪ حين عدم وجود عوامل سوء الإنذار إلى ٣٠٪ حين وجود عدة عوامل.

وعلى نحوعام تعد لمفومات الخلايا T أسوأ إنذاراً من لمفومات الخلايا B.

اعتلالات الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة أو حثل الخلايا البلازمية

محمد نبيل راجح

مجموعة من الأمراض الدموية الشائعة في الممارسة السريرية مختلفة الطبيعة والإنذار، وتشترك بأنها جميعاً تطوّر وحيد النسيلة لخلايا مفرزة للغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة (ذات الوزن الجزيئي نفسه والمكونة من الحموض الأمينية نفسها)، وهي الخلايا البلازمية أو اللمفاوية ذات الصفة البلازمية. وتتضمن هذه المجموعة الورم النقوي العديد وفرط الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة غير المحدد الأهمية، وورم الخلايا البلازمية المنعزل، وورم الخلايا البلازمية خارج النقي العظمي، والداء النشواني ومتلازمة بويم، وداء والدنستروم، وداء السلاسل الثقيلة، وداء السلاسل الخفيفة.

أولاً- الورم النقوي المتعدد multiple myeloma:

الورم النقوي المتعدد أكثر الخباثات الدموية شيوعاً يشخص ١٤٠٠٠ حالة منه سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، ويصيب الرجال أكثر من النساء بنسبة ١-١,٥، ووسطي العمر حين التشخيص ٦٥ سنة مع زيادة إصابة العرق الإفريقي بنسبة ١-٢ لأسباب اقتصادية أو اجتماعية وقد تكون جينية.

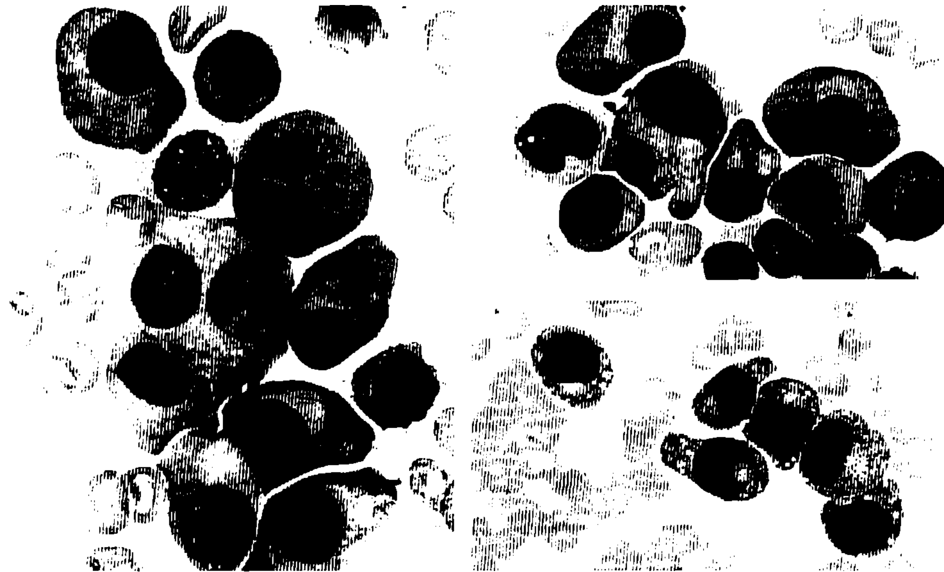
يعدّ تقدم العمر من عوامل الخطورة وكذلك التعرض للأشعة والمواد الكيميائية المختلفة في صناعات كثيرة والتدخين، ولم يبت في شأن فيروس الحلأ ٨ في الخلايا ذوات الاستطالات في تحول الخلايا البلازمية إلى خلايا ورمية.

الإمراض:

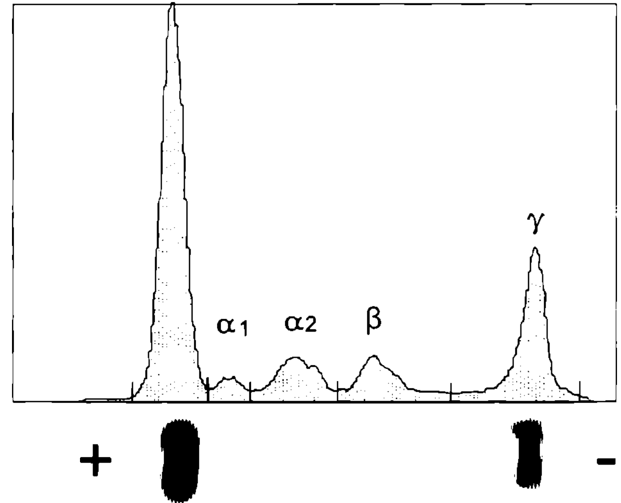
لا يوجد نمط جيني خاص للورم النقوي المتعدد كصبغي فيلادلفيا في الابيضاض النقوي المزمن، مع وجود الكثير من التشوهات الجينية التي قد تكون العامل المحدث أو المسبب لورم الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة. من هذه التبدلات ما يصيب الصبغيات ١ و١٣ و١٤ويحوي الأخير الجين الخاص للغلوبولين المناعي عالي الوزن الجزيئي. وقد وصفت في حالات كثيرة طفرات في RAS وP53 في الحالات المعندة على المعالجة. ولعل أهم ما يحرض على نمو الخلايا البلازمية هو الانترلوكين ٦ الذي توجد مستقبلاته على الخلايا البلازمية علماً أنه يعمل مع غيره من الانترلوكينات الأخرى مثل ١ و٣ و٧ و١١ والعامل المنخر للورم. ويدل ارتفاع الانترلوكين ٦ الشديد على سوء الإنذار وتقدم مرحلة المرض.

التشخيص:

يشخص المرض اتفاقاً في خُمس المرضى لعدم وجود أعراض لديهم. **وأهم المظاهر السريرية:** الآلام العظمية الهيكلية والكسور الانهدامية الفقرية وما يصاحبها من آلام شديدة وترقق عظمي شديد، وفقر الدم وما يصاحبه من وهن وسرعة تعب وشحوب، والقصور الكلوي وما يصاحبه



خلايا بلازمية مع وجود خلايا بلازمية منقسمة



مخطط رحلان بروتينات الدم الكهربائي

من إعياء ووذمات ونقص الصادر البولي، وفرط كلس الدم وما يصاحبه من بوال وعطاش ونعاس قد يصل للسبات، والأخماج المتكررة وما قد يصاحبها من حمى ومظاهر خمجية ولاسيما ذوات الرئة المتكررة.

تضطرب بعض الفحوص المخبرية ومنها ارتفاع سرعة التثفل والبروتين الارتكاسي C وفقر الدم سوي الكريات، وزيادة الإنزيم نازعة الهدرجين اللبنية LDH. وربما لا يكشف المرض إلا بالفحوص المخبرية الخاصة كرحلان بروتينات الدم الكهربائي والرحلان المناعي بوساطة التنميط المناعي الذي يكشف البروتينات الدموية بأنواعها ووجود بروتين وحيد النسيلة M-protein وكميته، ووجود سلاسل البروتينات الخفيفة والثقيلة، ومعايرتها لمتابعة تطور المرض واستجابته للمعالجات المختلفة وكشف نكس المرض بعد انتهاء المعالجة. كما أن رحلان بروتينات بول ٢٤ ساعة يكشف البروتينات وحيدة النسيلة المنطرحة في البول التي لا يمكن كشفها بالدم لانطراحها السريع. وتفيد معايرة البيتا ٢ ميكروغلوبولين لمعرفة إنذار المرض.

يؤكد التشخيص ببزل نقي العظم مع خزعة نقي العظم أو من دونها بوجود ١٠٪ أو أكثر من الخلايا البلازمية في النقي.

ومن الضروري إجراء مسح عظمي لكشف البؤر الانحلالية العظمية وشدتها ومعالجتها قبل تفاقمها.

تحديد المرحلة:

هناك أكثر من نظام لتحديد المرحلة، ويُستخدم حالياً النظام الدولي الذي يصنف المرض في المرحلة الأولى إذا كان البيتا-٢ ميكروغلوبولين أقل من ٣,٥ ملغ/الليتر والألبومين أكثر من ٣,٥ غرام/ديسيليتر، وترى هذه المرحلة في ٣٠٪ من المرضى، ويصنف المرض في المرحلة الثالثة إذا كان البيتا-٢ ميكروغلوبولين أكثر من ٥,٥ ملغ/الليتر وترى هذه المرحلة في ٤٠٪ من المرضى، ويكون المريض في المرحلة الثانية إذا لم يكن في الأولى أو الثالثة ونسبة هذه المرحلة ٣٠٪.

الإنذار:

وسطي البقيا لكل المرضى ٣ سنوات، وقد تتجاوز البقيا في بعض المرضى عشر سنوات. ووسطي البقيا ٦٢ شهراً في المرحلة الأولى و٤٤ شهراً في المرحلة الثانية و٢٩ شهراً في المرحلة الثالثة. ويعد المريض عالي الخطورة حين نقص عدد الصبغيات (نقص الضعفانية hypodiploidy) وتبادل الصبغي ٤-١٤، و٤-١٦، وارتفاع مشعر الخلايا البلازمية أكثر من ٣٪.

المعالجة:

ليس ما يدل على أن معالجة المرضى اللاعرضيين تحسن الإنذار أو تزيد معدل البُقيا. ولا ينصح هؤلاء المرضى بالمعالجة المبكرة. ويقسم المرضى حين بدء المعالجة إلى مرضى مؤهلين لزراعة الخلية الجذعية ومرضى غير مؤهلين لهذه الزراعة.

١- المرضى المؤهلون لزراعة الخلايا الجذعية: يجتنب استعمال الأدوية المؤلكلة alkylating مثل الملفلان melphalan لسميتها الخلايا الجذعية، ويفضل استعمال الثاليدومايد thalidomide ٥٠-٢٠٠ملغ كل يوم مع الديكساميتازون ٤٠ملغ مدة أربعة أيام ثم راحة أربعة أيام ثم معاودة الكرّة مدة ٢-٣ أشهر ويعاد التقييم بعدها. وتقدر نسبة الاستجابة للثاليدومايد مع الديكساميتازون بـ ٧٠٪. ومن الممكن استعمال الديكساميتازون وحيداً إلاّ أن الاستجابة بالمشاركة مع الثاليدومايد أعلى ولكن المضاعفات أكثر بنسبة ٢٠٪ ومنها التهاب الوريد الخثري.

والمعالجة المدرسية VAD (الديكساميتازون والدوكسوروبيسين والفنكريستين) عادة غير مستعملة كثيراً لأنها أقل فعالية، ولضرورة فتح وريد مركزي من أجل تسريب الأدوية مدة ٩٦ ساعة واحتمال حدوث أذيات عصبية يستحسن تجنبها لأن حالة المريض في المستقبل قد تتطلب استعمال أدوية أكثر فعالية وذات سمية عصبية مثل الثاليدومايد والبروتيزوميب. ومع عدم استعمال هذه المعالجة اليوم كثيراً في الغرب تبقى مقبولة في بلادنا لأنها اقتصادية الكلفة في وقت تتصاعد فيه نفقات العلاجات بصورة لا يمكن تغطيتها.

ويمكن مشاركة الديكساميتازون والبروتيزوميب، أو الديكساميتازون مع الليناليدومايد lenalidomide بنسب استجابة قد تصل إلى ٨٠٪. تُقيَم استجابة المرضى بعد ٢-٣ أشهر من المعالجة بمعايرة الغلوبين المناعي أو بمعايرة السلاسل الخفيفة وقد يتطلب التقييم بزل نقي العظم.

يعالج المرضى المستجيبون استجابة كاملة أو جيدة بزراعة الخلايا الجذعية فتقطف هذه الخلايا من المريض وتخزن في السائل الآزوتي ويعطى المريض الجرعة العالية من العلاج الكيميائي مثل الملفلان ٢٠٠ملغ/م²، وتزرع الخلايا الجذعية بعد القضاء على أكبر عدد ممكن من الخلايا البلازمية الشاذة، ولهذه المعالجة نسبة من المراضات والوفيات ١٪ وهي غير شافية ولكنها تزيد البُقيا والاستجابة الكاملة.

وبينت إحدى الدراسات أن الزرع الثاني يزيد الاستجابة والبُقيا ويتم مباشرة بعد المعافاة من الزرع الأول وتقطف الخلايا الجذعية مرة واحدة للزرعين قبل الزرع الأول.

ويمكن زرع الخلايا الجذعية المأخوذة من المتبرعين مما يحقق الشفاء في بعض الحالات ولكن نسبة المراضات والوفيات فيها مرتفعة تصل إلى ٤٠٪.

٢- المرضى غير المؤهلين لزراعة الخلايا الجذعية: مثل المرضى المتقدمين بالسن أو الذين يشكون من سوء الحالة الوظيفية أو من وجود أمراض أخرى، يعالج هؤلاء بالملفلان ٨-١٠ملغ يومياً لمدة أسبوع مع الكورتيزون ٦٠ملغ يومياً مدة أسبوع وتكرر كل ٣-٦ أسابيع. وهي جرعة سهلة التحمل واقتصادية وآثارها الجانبية قليلة نسبياً.

وتستعمل أدوية كيميائية مختلفة مثل الفينكريستين، الكارموستين carmustine والسيكلوفوسفاميد والكورتيزون. كما يستعمل الديكساميتازون مع الثاليدومايد أو مع الليناليدومايد أو مع البروتيزوميب، كما في المرضى المؤهلين لزراعة الخلية الجذعية. وليس ما يدل على أن أياً من هذه المعالجات المختلفة أو المكثفة تزيد البقيا ولكن درجة الاستجابة أكبر في بعض الطرائق من غيرها.

٣- المعالجة المحافظة: لم تثبت فعالية المعالجة المحافظة بالإنترفيرون ولا بالكورتيزون، ولم ينته الجدل حول فعالية الاستعمال المديد للثاليدومايد.

٤- معالجة المريض عالي الخطورة: إنذار المريض عالي الخطورة (مثل حذف الصبغي ١٣ ونقص عدد الصبغيات و تبادل الصبغي ٤-١٤. و٤-١٦، وارتفاع مشعر الخلايا البلازمية أكثر من ٣٪) سيئ حتى في الزراعة المزدوجة، ويجب التفكير دائماً بعلاجات مبتكرة لتحسين الإنذار.

٥- معالجة المريض الناكس: كل المرضى ينكسون في النهاية ويمكن إعادة المعالجة السابقة إذا كان النكس بعد أكثر من ستة أشهر على انتهاء المعالجة السابقة، ويمكن زراعة الخلايا الجذعية إن كانت محفوظة ويستعمل الملفلان والكورتيزون أو غيرها من المعالجات التي لم تستعمل من قبل.

٦- المعالجة في القصور الكلوي المزمن المرافق: يمكن إعطاء الديكساميتازون مع الثاليدومايد.

٧- المعالجات الداعمة: وهي معالجات على درجة كبيرة من الأهمية **وتضم:**

● **البيسفوسفونات** مثل الباميدرونات وحمض الزوليدرونيك Zoledronic acid (Zometa) التي تنقص الحوادث العظمية مثل الكسور والحاجة إلى المعالجة الشعاعية وانضغاط النخاع الشوكي، ويعطى الزوليندرينيك مرة كل شهر حين وجود أكثر من آفة حالّة عظمية. وتفيد هذه المعالجة في منع فرط كلس الدم ومعالجة فرط كلس الدم.

● **الإريثروبويتين** لمعالجة فقر الدم وهو فعال جداً بجرعة مقدارها ٤٠٠٠٠ وحدة كل أسبوع، أو داريوبوتين ٢٠٠مكغ كل أسبوعين.

يعطى لقاح الرئويات والأنفلونزا لكل المرضى للوقاية من الأخماج، وفي الأخماج المتكررة يعطى الغلوبولين المناعي غاما كل ٤ أسابيع.

● **فصل البلازما:** يجرى في فرط اللزوجة الشديد أو القصور الكلوي المترقي الناجم عن ترسب السلاسل الخفيفة. ويجب تجنب مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وحقن المادة الظليلة والتجفاف والأخماج للوقاية من القصور الكلوي في المصابين بالورم النقوي المتعدد.

ثانياً- اعتلال الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة غير المحدد الأهمية:

يتصف اعتلال الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة غير المحدد الأهمية بارتفاع الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة أقل من ٣ غرام من دون وجود أي من أعراض الورم النقوي المتعدد أو الداء النشواني، وتحديداً يكون النقي مرتشحاً بخلايا بلازمية بنسبة تقل عن ١٠٪ ومن دون آفات عظمية انحلالية، ولا يوجد تثبط للغلوبولين المناعي الطبيعي. هذا المرض لا يحتاج إلى معالجة وإنما إلى متابعة سريرية ومخبرية فقط لأن ١٪ من المرضى قد يتطور فيهم هذا الاعتلال إلى الورم النقوي المتعدد أو داء والدنستروم أو الداء النشواني. وقد

يحدث في بعض المرضى اعتلال أعصاب محيطي غير مفسر ويعالج بفصل البلازما.

ثالثاً- ورم الخلايا البلازمية المنعزل:

يتميز ورم الخلايا البلازمية المنعزل بتجمع خلايا بلازمية وحيدة النسيلة تجمعاً ورمياً في بؤرة عظمية وحيدة مع فحص نقي عظم طبيعي. يجب أن تدرس مثل هذه الحالات بعناية لنفي وجود آفات أخرى عظمية. ويمكن الاستعانة بمسح عظمي بالمرنان المغنطيسي لكشف أي بؤر إضافية. يكون رحلان البروتينات طبيعياً (في الدم والبول) في معظم هؤلاء المرضى أو يكون الغلوبين وحيد النسيلة بكمية قليلة ولا يوجد تثبط للغلوبين المناعي الطبيعي.

يعالج ورم الخلايا البلازمية المنعزل بالأشعة بجرعة ٤٥٠٠ سنتيغري وهذه الجرعة شافية لأن هذا الورم حساس على الأشعة ولكنه يتطور في معظم المرضى إلى الورم النقوي المتعدد خلال سنوات قليلة في حين يبقى ربع المرضى بحالة هوادة بعد عشر سنوات.

رابعاً- ورم الخلايا البلازمية خارج النقي العظمي:

ورم الخلايا البلازمية خارج النقي العظمي تتجمع فيه في الأحشاء خلايا بلازمية وحيدة النسيلة تجمعاً ورمياً في بؤرة حشوية واحدة، ولابد من فحص نقي العظم ومسح العظام. تعالج بالأشعة ٤٥-٥٠ غري.

خامساً- الداء النشواني:

مرض نادر يرافقه الورم النقوي المتعدد في ١٠٪ من الحالات. يحدث فيه ترسب ارتشاحي ومخرب من البروتين الليفي المؤلف من سلاسل خفيفة مشابهة للسلاسل الخفيفة الموجودة في الورم النقوي المتعدد. ويكون رحلان البروتينات المناعي في الدم أو في البول أيجابياً لبروتين وحيد النسيلة في ٨٠٪ من الحالات مع سلاسل خفيفة «كابا» أكثر من السلاسل الخفيفة «لامبدا». يشك بالتشخيص حين وجود ورم نقوي متعدد مع وهن شديد أو نقص وزن غير مفسر. كما قد يلفت الانتباه للتشخيص ضخامة قلبية أو اعتلال قلبي أو هبوط ضغط انتصابي أو ضخامة لسان أو متلازمة كلائية أو متلازمة نفق الرسغ أو فرفريات حول الحجاج أو ضخامة كبد. ويتم التشخيص بالخزعة من شحم البطن أو خزعة من الشرج ورؤية الليفات النموذجية للداء النشواني بعد تلوين خاص بأحمر كونغو. ويكون الإنذار سيئاً في القصور القلبي أو الكلوي أو الكبدي والدنف الشديد والورم النقوي. وللداء النشواني **ثلاثة أنواع** رئيسة منها **الداء النشواني الأولي** amyloid light chain (AL) الذي سبق وصفه وهو شكل من حثول الخلايا البلازمية، ويعالج هذا النوع من الداء النشواني الأولي بالملفلان melphalan والكورتيزون ويستفيد من هذه المعالجة ١٠٪ من المعالجين، ويستفيد المرضى أكثر من زراعة الخلايا الجذعية بعد الجرعة الكيميائية العالية من الملفلان. كما يوجد **الداء النشواني الثانوي** التالي لإصابة التهابية مزمنة مثل ذات العظم والنقي المزمنة، ويعالج هذا النوع بمعالجة السبب والقضاء على الخمج المزمن. ويوجد نوع نادر هو **الداء النشواني الوراثي** يعالج بزراعة العضو المصاب كالقلب والكلية والكبد.

سادساً- متلازمة بويم Poems:

متلازمة نادرة نسبياً، تتميز بوجود اعتلال أعصاب محيطي متعدد وضخامات حشوية وزيادة غلوبولين مناعي وحيد النسيلة واندفاعات جلدية. وهي شكل من حثول الخلايا البلازمية يتظاهر بالاعتلال العصبي المحيطي الذي يغلب أن يكون حسياً. وغالباً ما يكون رحلان البروتينات المناعي إيجابياً لـ IgA من نوع «لامبدا»، وتوجد الإصابة العظمية البانية للعظم عند كثير من المرضى. وتظهر في المرضى التصبغات الجلدية وسماكة الجلد والشعرانية ووذمة العصب البصري والضخامات العقدية اللمفاوية والوذمات المحيطية وضخامة الكبد والطحال وقصور الغدة الدرقية. وأعمار المرضى الذين يصابون بهذه المتلازمة أصغر من أعمار المرضى الذين يصابون بالورم النقوي المتعدد، ويتطور المرض بالاعتلالات العصبية المحيطية بعمر وسطي ٨ سنوات ولا يفيد فصل البلازما في هذه الحالة.

سابعاً- داء والدنستروم Waldenstrom's disease:

داء والدنستروم أو ما يعرف بفرط الغلوبولين المناعي الكبير الحجم هو من الخباثات اللمفاوية البطيئة المتميزة بوجود لمفاويات ناضجة بلازمية الشكل تنتج الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة IgM، وتحوي هذه الخلايا على سطحها مستقبلات التمييز CD5، CD19، CD20، CD38 ومستقبل الغلوبولين المناعي على السطح وفي السيتوبلازما. وتحدث أعراض داء والدنستروم وعلاماته بسبب ارتشاح هذه الخلايا في النقي والطحال والعقد اللمفاوية، كما يسبب ارتفاع الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة IgM فرط لزوجة وزيادة الغلوبولينات الدموية المجمدة وفقر الدم بالراصات الباردة، ويُحدث ترسب الغلوبولين المناعي IgM أو تفاعله بالأنسجة اعتلالات الأعصاب والمرض الكبي الكلوي والداء النشواني. وحين تكون اللزوجة الدموية مرتفعة بشدة (أكثر من ٤ أمثال) يعاني المريض من اضطراب الرؤية ودُوار

وأعراض قلبية رئوية واضطراب الوعي وميل للنزوف.

يعالج المصابون إسعافياً بفصل البلازما لإنقاص الغلوبولين المناعي IgM ثم يعالجون بالعلاج الكيميائي لإنقاص الخلايا المفرزة له والمرتشحة في الأنسجة. ويكتفى في المرضى اللاعرضيين - كالمصابين بالورم النقوي المتعدد - بالمعالجة الكيميائية بالأدوية المؤلكة مع الستيروئيدات وتصل نسبة الاستجابة لهذا العلاج إلى ٥٠٪ ووسطي بُقيا ٥ سنوات في المرضى غير المعالجين سابقاً. ويمكن استعمال جرعتين من الكلادريبين 2CdA cladribine الذي تصل نسبة الاستجابة فيه إلى ٧٥٪. وفي المرضى الناكسين أو المعندين على معالجات سابقة لا تتجاوز فرصة الاستجابة ١٥٪، ويجب اللجوء هنا إلى علاجات مكثفة كزراعة الخلايا الجذعية ولو أنها معالجة ملطفة بأحسن الأحوال.

ثامناً- داء السلاسل الثقيلة:

يتميز داء السلاسل الثقيلة بإنتاج الغلوبولين المناعي في السلسلة الثقيلة من دون السلسلة الخفيفة.

ينجم داء السلاسل الثقيلة ألفا عن ارتشاح الخلايا البلازمية في العقد المساريقية والأمعاء الدقيقة مما يؤدي إلى إسهال ونقص وزن وسوء امتصاص، ويمكن تحري سلاسل ألفا في الدم أو البول أو مفرزات الأمعاء الدقيقة.

يشاهد داء السلاسل الثقيلة غاما في المصابين بالابيضاض اللمفاوي المزمن حيث تكون الخلايا البلازمية ذات فجوات والسلاسل الخفيفة كابا في البول، ويتظاهر سريرياً بالحمى وضخامة العقد اللمفاوية وضخامة الكبد والطحال، وفرط الحمضات ونقص الكريات البيض والصفيحات وإصابة حلقة فالداير Waldeyer.

تاسعاً- داء السلاسل الخفيفة:

ينجم داء السلاسل الخفيفة عن ترسب السلاسل الخفيفة في الكلية والقلب والكبد، يوجد لدى ٣٠٪ من المرضى ورم نقوي متعدد صريح, في حين يوجد في بقية المرضى حثل الخلايا البلازمية غير المتطور خلوياً ولكنه متطور من حيث ترسب الغلوبولين المناعي في الأنسجة. ويكون التشخيص بالخزعة والدراسة بالتألق المناعي لكشف السلاسل الخفيفة في الكلية مثلاً في حل البيلة البروتينية غير المفسرة. الإنذار سيئ بوجود قصور كلوي. يؤدي زرع الكلية إلى بُقيا طويلة المدى.

الإرقاء الدموي واضطراباته

- فيزيولوجيا الإرقاء الأولي
- الاضطرابات النازفة وعائية المنشأ
- الاضطرابات النازفة صفيحية المنشأ
- الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة
- اضطراب وظيفة الصفيحات الوراثية والمكتسبة
- فيزيولوجيا الإرقاء الثانوي
- اضطرابات التخثر الوراثية
- اضطرابات التخثر المكتسبة
- حالات فرط الخثار
- انحلال الليفين (مولد الليفين) الأولي

فيزيولوجيا الإرقاء الأولي

قصي حسين

الإرقاء الأولي هو خطوة أولية تؤدي إلى تشكل الخثرة الصفيحية أو الخثرة البيضاء، ولبطانة الأوعية شأن فيه إلى جانب الصفيحات، ثم تتداخل مع عوامل التخثر والعوامل الحالة للتخثر في علاقات معقدة. ولبعض العناصر الخلوية شأن في الإرقاء وهي الصفيحات والخلايا البطانية مع عوامل بروتينية ملتصقة على البطانة الوعائية أو جوالة في الدوران.

يعد الفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند عاملين ضروريين لالتصاق الصفيحات وتجمعها، كما أن لحالة الأوعية شأناً في استمرار النزف الدموي وتشكل الخثرة.

الدراسة الشكلية للصفيحات:

الصفيحات أصغر الخلايا الدموية إذ تقيس ٢-٥ ميكرومتر، وهذه الخلايا غير المنواة هي أجزاء سيتوبلازمية تنفصل من النواءات في نقي العظام. يبلغ تعداد الصفيحات ١٥٠-٤٥٠×١٠٠٠/دل وتستمر جائلة في الدوران ٩-١٢ يوماً.

تبدو الصفيحات قرصية الشكل تحت المجهر الضوئي ولكنها قد تغير شكلها حينما تتفعل وتصبح قادرة على التقلص والإفراز. وقد مكّن المجهر الإلكتروني من معرفة بنيتها على نحو دقيق.

يتألف غشاء الصفيحات من طبقتين من الفوسفوليبيد والليبيدات السكرية موزعة على نحو غير متناظر، ويندخل ضمن هذا البناء بروتينات قد يكون بعضها عابراً للغشاء. وللليبيدات السكرية فعل المستقبلات وتؤثر في وظيفة التجمع والالتصاق. كما يوفر الهيكل الصفيحي المؤلف من القنيات والألياف الحفاظ على الشكل القرصي للصفيحات ويؤثر في التقلص الصفيحي الذي يؤدي إلى إفراغ الحبيبات الصفيحية الموجودة بين الألياف.

هناك ثلاثة أنواع من الحبيبات:

١- الحبيبات الكثيفة: وتعد ٥-٦ في الصفيحة الواحدة وهي غنية بالكالسيوم ومخزن الـ ADP-ATP والسيروتونين.

٢- حبيبات ألفا: تحوي في غشائها pselectin (CD62),GPIIb-IIIa,) والذي يظهر على سطح الصفيحات عند بدء الإفراز. كما أنها تحوي العديد من المواد التي تتجمع بفضل الاستقلاب الخلوي أو المصنعة من قبل النواءات، وبعضها مواد بروتينية تؤثر في عملية الإرقاء كالعامل الخامس عامل فون ويلبراند والفيبرينوجين والبروتين S, PAI-1.

٣- الحبيبات الحالة: وتحوي إنزيمات كالفوسفاتاز الحمضة وأ. ريل فوسفاتازو الكاتبسين G cathepsin. عندما تتفعل الصفيحات، تفقد شكلها القرصي وتصبح مكورة ذات استطالات وتتجمع الحبيبات محاطة بالقنيات ثم يتحرر محتواها إلى خارج الصفيحات وعند انكماش العلقة تتمادى استطالات الصفيحات مع خيوط الفيبرين.

بنية الأوعية ووظيفتها في الإرقاء:

تتألف الأوعية من ثلاث طبقات: البطانية والمتوسطة والمصلية.

تتألف الطبقة **البطانية** من طبقة وحيدة من الخلايا في تماس مع الدم من جهة والطبقة تحت البطانية من جهة أخرى. وتتكون الطبقة **المتوسطة** من عضلات ملس. تنفصل الطبقة **المصلية** عن المتوسطة بطبقة مرنة خارجية تحوي التوعية الدموية والألياف العصبية والنسيج الداعم، وتتغير هذه البنية بتغير حجم الوعاء.

يمنع السطح البطاني تشكل الخثرات بآلية فاعلة ومنفعلة، فالوجه الداخلي للخلايا البطانية غني بالغليكوأمينوغليكان ذي الشحنة السلبية التي تتنافر مع الشحنات السلبية للصفيحات، كما أن الخلايا البطانية تصنع عوامل مضادة للتخثر وتجمع الصفيحات كالبروستاسيكلين (prostacyclin) PGI2 وEDRF أو NO (أحادي أكسيد الآزوت).

تساعد كل أذية وعائية على كشف الطبقة تحت البطانية وتطلق الشرارة لبدء حادثة الخثار والإرقاء الأولي، وعند حدوث هذه الاستجابة الأولية تشكل حلقة ذاتية التفعيل تعتمد على حجم الأذية الوعائية وبنية الوعاء المصاب، فكلما صغر قطر الوعاء زاد غنى الطبقة تحت البطانة بالليفات الدقيقة والقدرة على إيقاف النزف.

وظائف الصفيحات:

١- وظيفة الالتصاق:

تكون الاستجابة الأولية للأذية الوعائية بالتصاق الصفيحات على السطح المصاب، وتعتمد هذه الخطوة على قدرة الصفيحات على تمييز السطح المصاب، ويعتمد ذلك على **آليتين:** فالصفيحات تتفاعل من جهة مع مادة لاصقة تصبح مكشوفة بتأثير الأذية الوعائية ومن جهة أخرى تتفعل الصفيحات بمحرض يتحرر عند الأذية الوعائية ويسمح لها

بالالتصاق بالسطح المصاب. ويتطلب هذا الالتصاق عوامل صفيحية، وعائية وبلازمية:

أ- **البروتينات السكرية الغشائية:** أهمها **المعقد Gp-Ib/IX** الذي يرتبط بالهيكل الصفيحي بفعل البروتين الرابط للأكتين والذي يرافق بروتيناً آخر غنياً باللوسين (غليكوبروتين V).

وتسهم بروتينات سكرية أخرى من زمرة integrins في عملية الالتصاق مثل GPIc-IIa وهو مستقبل اللامنين وGPIa/IIa وهو مستقبل الكولاجين وGPIIIb، GPIV.

ب- **البروتينات اللاصقة:** تحرض مكونات النسيج الضام للطبقة تحت البطانية التصاق الصفيحات وتفعيلها بآليات مختلفة، فالصفيحات تلتصق بالكولاجين وبنيات وعائية وليفية بوساطة عامل فون ويلبراند.

وللكولاجين وعامل فون ويلبراند والفيبرونيكتين شأن في الالتصاق داخل الأوعية، وكذلك للفيبرينوجين والفيبرين تأثير محدد فيه.

ج- **عامل فون ويلبراند:** هو بروتين سكري عالي الوزن الجزيئي، تصنعه النواءات والخلايا البطانية، ويقع الجين المسؤول عن صنعه على الصبغي١٢، ويخزن في الحبيبات α في الصفيحات وفي الخلايا البطانية.

لعامل فون ويلبراند شأن مهم في التصاق الصفيحات بالأوعية وبعضها ببعض، كما يشكل مركباً مع العامل الثامن عبر جسور ثنائية الكبريت تقع في نهاية السلسلة الأمينية ويحميه من الانحلال. وقد تم تعرف سلسلة الحموض الأمينية المشكلة لعامل فون ويلبراند وأمكن معرفة وظائف الأجزاء المختلفة منها.

ولعامل فون ويلبراند شأن في نقل العامل الثامن ولصق الصفيحات بالبطانة حيث يرتبط بـ(GPIb) الصفيحي بفضل ثلاث سلاسل ويبدأ عملية تفعيل الصفيحات.

د- **الحالة الوعائية:** لجريان الدم أثر مهم في الالتصاق؛ إذ يزداد الالتصاق بزيادة الجريان، لأن الصفيحات تكون على هوامش الوعاء في حين تكون الكريات الحمر مركزية الجريان.

تزيد القوة النابذة التصاق الصفيحات بالبطانة الوعائية وبعضها ببعض، وعند ضعف الجريان تلتصق الصفيحات بالكولاجين خاصة.

تزيد قوة جريان الدم عندما ينقص قطر الوعاء، كما تقل نسبة الكولاجين في بنية الوعاء، وهنا تلتصق الصفيحات بالبنية الليفية بوجود عامل فون ويلبراند.

٢- تفعيل الصفيحات:

يتم بعد نقل إشارة من خارج الخلية وترجمتها إلى معلومات داخل الخلية، وتتم هذه العملية بعد الاتصال بمستقبلات نووية تتصل بنظام محفز أو مثبط. تتحول الصُفيحة المفعلة إلى الشكل المكور وتمتد منها استطالات وتلتحم الحبيبات بالغشاء وتفرز محتواها الذي يضاعف من عملية التفعيل وتظهر مستقبلات جديدة على سطح الغشاء الصفيحي، كما يعدل هذا التفعيل GPIIb،IIIa الذي يكتسب المقدرة على الالتصاق بالفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند.

٣- التجمع الصفيحي:

تتجمع محرضات التجمع الصفيحي في موضع الأذية الوعائية وهي الترومبين والكولاجين ومنتجات وسيطة منحلة تتحرر عند تفعيل الصفيحات وهي الترومبوكسان A2 والعامل المفعل للصفيحات PAF وADP.

تعدل هذه المنتجات شكل الصفيحات التي تشكل بدورها جسوراً بين الجزيئات المختلفة. يتفعل التجمع الصفيحي بارتباط الفيبرينوجين والمركب GPIIb¨IIIa الموجود على سطح الصفيحات المفعلة. إن المركب GPIIb¨IIIa هو من عائلة Integrins وهي بروتينات سكرية نافذة عبر الغشاء تتألف من سلسلتين مرتبطتين، ووظيفتها تثبيت العناصر الأخرى.

٤- وظائف التخثر:

تعد الصفيحات الملتصقة على الطبقة تحت البطانية مصدراً مهماً للفوسفوليبيدات المحرضة للتخثر، وكانت هذه الفعالية تدعى العامل الصفيحي الثالث الذي يظهر في أثناء تفعيل الصفيحات.

تتوضع الفوسفوليبيدات في الحالة العادية على نحو غير متناظر على الطبقة الباطنة وبعد التحريض يسرُع مرور الأمينو فوسفوليبيد باتجاه الوريقة الخارجية. ويلاحظ شأن الصفيحات أيضاً في إفراز العامل الخامس ، كما يرتبط العامل الثامن بعامل فون ويلبراند بالتركيز العالي.

استقصاء الإرقاء الأولي:

يستدعي هذا الاستقصاء دراسة الصفيحات وعامل فون ويلبراند، كما يستدعي الدراسة العامة بقياس زمن النزف الذي يجب أن يجري بشروط دقيقة، وليس له أهمية عند نقص تعداد الصفيحات عن ٥٠,٠٠٠/دل وهو يؤثر في تقييم وظيفة الصفيحات.

١- **تعداد الصفيحات:** وهو يظهر التوازن بين الإنتاج في نقي العظام والاستهلاك في المحيط الوعائي، ويراوح بين

١٥٠,٠٠٠- ٤٠٠,٠٠٠/دل.

يجمع الدم الطازج بعد سحبه من الوريد في أنبوب يحوي مانعاً للتخثر EDTA وكل تعداد للصفيحات تحت المستوى الطبيعي يستدعي قراءة لطاخة محيطية لتحري التجمعات الصفيحية، وليس من النادر حدوث هذا الأمر حتى بوجود مانع التخثر.

تفيد العدادات الإلكترونية في هذا المجال، فتعطي العدد والحجم الوسطي للصفيحات وتعطي مخططاً لتوزع الحجم الصفيحي.

٢- قياس زمن النزف: أصبح لا يجرى منوالياً قبل العمليات الجراحية، ولكن تبقى له أهميته لتقييم وظيفة الصفيحات وبعض أشكال داء فون ويلبراند، ويجب قياس زمن النزف عند كل مريض له قصة نزفية إذا كان تعداد الصفيحات طبيعياً. ولا فائدة من إجرائه في مرضى يتناولون مضادات التصاق الصفيحات.

والطرق المعتمدة للقياس معايرة جيداً حالياً، فتقنية Ivy بالنقاط الثلاث أو بالشق تجرى على مقدم الساعد بوجود ضغط مستمر يقدر بـ(٤٠ ممز)، وتختلف القيم بحسب الطريقة المعتمدة.

٣- معايرة عامل فون ويلبراند: تجب معايرته عند كل شخص لديه قصة نزف متكرر شخصي أو عائلي مهما يكن زمن النزف وزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعلPTT. تتم المعايرة المناعية لعامل فون ويلبراند VWFAg بتقنية ELISA، والمجال المتوقع كبير يراوح بين ٥٠-٣٠٠٪ ويزداد المستوى مع تقدم العمر، ويكون مستواه أقل عند ذوي الزمرة O.

وأما قياس فعالية عامل فون ويلبراند فيعتمد على قياس فعالية التميم ريستوسيتين VWFRco وينخفض هذا المستوى في كل أشكال داء فون ويلبراند، وهو الفحص الأكثر أهمية.

يؤمن عامل فون ويلبراند نقل العامل الثامن ولذلك يجب معايرة العامل الثامن الذي قد ينقص مسبباً تطاول PTT.

يعتمد تصنيف نمط داء فون ويلبراند على قياس التجمع الصفيحي بوجود الريستوسيتين بوسط بلازمي غني بالصفيحات أو فقير بها، ودراسة توزع المماثلات بالرحلان الكهربائي على agarose، ويساعد هذا التصنيف على توجيه العلاج.

٤- قياس تجمع الصفيحات في الزجاج: يجرى بطرق القياس الضوئي بوجود بلاسما غنية بالصفيحات، ويقوم الجهاز بتسجيل كمي لزيادة نقل الضوء بدرجة حرارة ٣٧ درجة مئوية وبتحريك ثابت للصفيحات الموضوعة بتماس محرضات التجمع.

٥- طرائق أخرى لقياس وظائف الصفيحات:

أ- الالتصاق: لا توجد طريقة بسيطة لقياس التصاق الصفيحات على البطانة. ولقياس الالتصاق على الكولاجين يجرى القياس على مراشح غنية بالسيفاروز، ويتثبط تجمع الصفيحات بالعمل بوسط حامضي أو بوجود EDTA.

ب- قياس إفراز الصفيحات: يتم بقياس thromboglobulin β وقياس إفراز السيروتونين الموسوم C14 وكمية ATP المتحررة من الصفيحات والمعايرة بطريقة حيوية ضوئية.

ج- الاستقلاب داخل الصفيحات: من المهم دراسة الاستقلاب داخل الصفيحات، وذلك بمعايرة الكالسيوم داخل الخلوي ودراسة استقلاب حمض الأراشيدونيك وتغيرات مستوى AMPc وفسفرة البروتينات الصفيحية.

د- دراسة البروتينات السكرية في الصفيحات: استبدلت بتقنيات القياس الكهربائية الضوئية التي تحتاج إلى كمية كبيرة من الدم تقنيات القياس بالجريان التي تتمتع بميزتين: أولاهما الحاجة إلى كمية بسيطة من الدم، وثانيهما سرعة إجراء التحليل الذي يعطي النتائج خلال ساعة.

تتعرف الأضداد المستخدمة محددات موجودة على البروتينات السكرية على الصفيحات anti-IIb,IIIa,anti-Ib في أثناء الراحة أو في أثناء التفعيل anti-GMP-140، أو محدداً موجوداً على ربيطة ligand التي تتثبت على الصفيحات بعد تفعيلها anti- fibrinogen, anti-RIBS .

هـ- الدراسة المناعية للصفيحات: تتمتع الصفيحات بمستضدات نوعية مختلفة يدعى كل منها المستضد الصفيحي البشري HPA (human platelet antigen)، وقد تم تعرف ثمانية منها حتى الآن. وقد تكون مسؤولة عن بعض المظاهر المرضية كنقص الصفيحات بالتمنيع الغيري الذي يحدث بين الأم والجنين بعد الولادة، أو بعد نقل الدم، ويعتمد تشخيص هذه التظاهرات على دراسة التنميط المناعي للصفيحات.

قد تظهر أضداد ذاتية في بعض الاضطرابات المناعية وفي سياق نقص الصفيحات المناعي الذاتي ITP.

إن قياس الغلوبولينات المناعية غير نوعي في هذه الحالات ويفضل تحري الأضداد الذاتية بتقنيات خاصة MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen) أو باختبار Western blot، مع ملاحظة أن هذه التقنيات غير ضرورية لوضع التشخيص في سياق الفرفريات

المناعية ITP.

و- **الفعالية المحرضة للخثار:** تتعلق هذه الفعالية للصفيحات بفعالية prothrombinase، ويمكن تحريها على نحو غير مباشر بمعايرة العامل الثاني في المصل بعد ٢٤ ساعة من حدوث التخثر.

الاضطرابات النازفة وعائية المنشأ

إيمان الخطيب

أسباب النزوف الشاذة:

قد ينجم النزف الشاذ عن أحد الأسباب التالية:

١- الاضطرابات الوعائية.

٢- نقص الصفيحات الدموية.

٣- خلل وظيفة الصفيحات.

٤- اضطراب عوامل التخثر.

ويساعد تحديد مكان النزف غالباً على اكتشاف السبب، فالاضطرابات الوعائية ونقص الصفيحات الدموية مثلاً يرافقها نزف من الأغشية المخاطية والجلد، في حين يرافق اضطرابات عوامل التخثر غالباً نزف في المفاصل والأنسجة الرخوة.

اضطرابات الجملة الوعائية:

هي مجموعة من الحالات متغايرة المنشأ heterogeneous group تتصف بسهولة التكدم والنزوف التلقائية من الأوعية الدموية الصغيرة. ويكون الشذوذ الأساسي في هذه الحالات إما في الأوعية ذاتها وإما في الأنسجة البطانية حول الأوعية الدموية. وتكون معظم حالات النزف المرافقة خللاً معزولاً بالأوعية الدموية غير شديدة، ويظهر النزف على نحو أساسي في الجلد مسبباً حبرات petechia وكدمات (الجدول رقم١) ومن الأغشية المخاطية في بعض الحالات. تقسم الاضطرابات الوعائية إلى وراثية ومكتسبة.

ولا بد قبل التحدث عن الاضطرابات الوعائية المنشأ من التحدث قليلاً عن الأعراض السريرية والتشخيص التفريقي الذي يجب من أجله أخذ قصة مرضية دقيقة وإجراء فحص سريري جيد وفحوص مخبرية مناسبة.

ويجب أن يقرر الطبيب ما إذا كان هناك:

١- اضطراب نزفي.

٢- وهل هو وراثي أو مكتسب؟

٣- وتحديد الخلل بدقة هل هو في الإرقاء الأولي أو الثانوي؟

القصة المرضية: تتضمن **الاستفسار عن النواحي التالية:**

١- **عمر المريض حين ظهور الأعراض**؛ إذ أن ظهور الأعراض النزفية مباشرة أو بعد مدة قصيرة من الولادة يشير إلى اضطراب وراثي، ولو أن البدء المتأخر للنزف لا ينفي الاضطراب الوراثي. كما يشير النزف من الحبل السري والختان إلى خلل في عوامل التخثر.

٢- **شدة الأعراض:** يسأل المريض عن شدة النزوف واستمرارها، وهل سيرها مستمر طويلاً خلال الحياة أو تحدث على نحو وحيد أو متقطع؟ وقد تكون زيادة النزف المتوقع - بعد استئصال اللوزات أو قلع الأسنان أو الرضوض أو الجراحة أو الولادة - مفتاح التشخيص.

٣- **القصة العائلية:** يوحي وجود أقارب في العائلة لديهم أعراض مشابهة بمرض وراثي، وقد يقرر تحليل شجرة النسبpedigree analysis نموذج الوراثة، وقد لا يكون لدى المصابين بالشذوذات الوراثية بالضرورة قصة عائلية إيجابية.

٤- **الأمراض المرافقة:** يجب السؤال عن وجود أمراض مرافقة مثل الخباثات وفقر الدم اللامصنع والابيضاض واليوريميا وأمراض الكبد أو الأخماج؛ إذ إن هذه الحالات كثيراً ما يرافقها عيب في عوامل التخثر أو خلل في الصفيحات أو في الأوعية الدموية.

الموجودات السريرية	الصفيحات - الأوعية الدموية	عوامل التخثر
نزوف مخاطية	شائع	نادر
حبرات	شائع	نادر
أورام دموية عميقة	نادر	مميزة
نزوف من جرح الجلد	شائع	نادر
جنس المريض	متساوٍ	> ٨٠٪ (ذكور)

الجدول (١) يوضح الاختلافات السريرية بين أمراض الصفيحات والجملة الوعائية وعوامل التخثر.

٥- معرفة السوابق الدوائية: إذ إن العديد من الأدوية معروفة بتداخلها بالعملية الإرقائية مثل الأسبرين والمميعات والأدوية الكيميائية وغيرها.

٦- أخيراً: الاستقصاء عن التعرض لمواد سمية كيميائية سابقاً أو حاضراً مثل البنزين benzene والمبيدات الحشرية أو أصبغة الشعر.

الفحص السريري: يركز على نوع النزف ومكانه ووجود حبرات أو كدمات، وهل النزف من مكان واحد أو من أمكنة متعددة؛ وهل هو تلقائي أو ناجم عن رض كبير؟ وهكذا فإن المعلومات المستخلصة من القصة المرضية والفحص السريري مهمة جداً للطبيب للتوجه نحو إجراء التحاليل المخبرية المناسبة ومعرفة الإصابة النوعية في الجهاز الإرقائي.

التقييم المخبري للشذوذات النزفية: لا توجد تحاليل مخبرية خاصة لتقييم الجهاز الإرقائي تقييماً كاملاً، وإنما تجرى بداية فحوص ماسحة screening test يستطاع بالاعتماد عليها تقرير وجود شذوذ إرقائي. تتألف الفحوص الماسحة الأولية من تعداد عام وتعداد صفيحات الدم وزمن النزف وزمن البروترومبين PT وزمن الترمبوبلاستين الجزيئي PTT ويضيف بعضهم عيار الفيبرينوجين وزمن تخثر الترومبين thrombin clotting time، وتجرى كذلك تحاليل لمنتجات تدرك الفيبرين FDP أو قياس معدل antithrombin III، ومع هذا قد تكون الأعراض عند بعض المرضى خفيفة إلى درجة تكون معها الفحوص الماسحة الإرقائية غير حساسة لكشف الشذوذ، وهنا يجب على الطبيب الاستعانة بخبرته السريرية مستفيداً من القصة السريرية وفحص المريض الفيزيائي.

اضطرابات الجملة الوعائية:

الأوعية الدموية مسؤولة عن الإرقاء بطرق عديدة، قد تؤدي شذوذات تركيب هذه الأوعية بتخرب طبقتها البطانية أو النسيج ما تحت البطاني إلى العديد من الأعراض السريرية والحالات المرضية.

وتتضمن **الأعراض** سهولة التكدم والحبرات وزيادة النزف أو النزوف التلقائية من الأغشية المخاطية. ويكون تعداد الصفيحات وعوامل التخثر screenings test كلها طبيعية ويكون زمن النزف طبيعياً وقد يتطاول في بعض الحالات.

هناك فحص قديم وغير شائع الاستعمال من قبل الأطباء لتقييم الجملة الإرقائية البدئية هو **اختبار العاصبة** tourniquet test، ويسمى كذلك اختبار رامبل ليد -Rumple Leede test أو اختبار الهشاشة الوعائية. ويجرى بتطبيق كم جهاز الضغط على القسم العلوي من الذراع ورفع الضغط إلى ٨٠-١٠٠مم ز مدة ٥ دقائق، وبعد فترة راحة مدة ١٠-١٥ دقيقة تفحص منطقة قطرها نحو (٤)سم على الوجه الراحي للساعد للبحث عن وجود الحبرات petechiae. التي يشير ظهورها إلى زيادة نفوذية الأوعية الذي يسمح للدم بالتسرب من اللمعة.

يكون اختبار العاصبة إيجابياً في الحالات التالية:

١- إصابة وعائية (الأوعية الدموية).

٢- نقص تعداد الصفيحات.

٣- اضطراب وظيفة الصفيحات.

والمأخذ على هذا الاختبار أنه لا يساعد على التشخيص التفريقي للإصابات الوعائية وتبقى القصة السريرية والفحص الفيزيائي هي الأهم.

ويوضع تشخيص أمراض الأوعية الدموية حين عدم وجود دليل على اضطراب الصفيحات أو عوامل التخثر عند مرضى لديهم أعراض نزفية.

تكون أمراض الأوعية الدموية وراثية أو مكتسبة، وتنجم الأمراض الوعائية الوراثية عن شذوذ تركيب النسيج الضام تحت البطاني، وهي: توسع الشعريات الوراثي hereditary telangiectasia ومتلازمة إهلر دانلوس Ehlers- Danlos ومتلازمة مارفان Marfan Syndrome وتكون العظم الناقص osteogenesis imperfecta والورم الأصفر الكاذب المرن pseudoxanthoma elasticum.

أما الأسباب المكتسبة فتنجم عن شذوذ النسيج تحت البطاني وعن أسباب أخرى لها علاقة بتغير الخلايا البطانية.

وتسمى معظم هذه الأمراض الفرفريات الوعائية لعدم وجود نقص صفيحات فيها.

تصنيف الاضطرابات المكتسبة للأوعية الدموية:

١- الفرفريات الناتجة من نقص النسيج الضام:

- الفرفرية الشيخوخية senile purpura.
- داء كوشينغ.
- المعالجة بالكورتيزون.
- عوز الفيتامين C.

٢- الفرفريات المترافقة مع البارابروتينات:

- البارابروتينميا (البارابروتين في الدم) paraproteinemia.
- الداء النشواني.

٣- الفرفريات الناتجة من التهاب الأوعية:

- الفرفريات التحسسية (هينوخ شونلاين).
- الأخماج.
- الأدوية.

٤- الفرفريات الرضية:

- ارتفاع الضغط الوريدي.
- الإدمان.
- الفرفرية المصطنعة.

أولاً- الاضطرابات الوراثية للجملة الوعائية:

١- توسع الشعيرات الوراثي النزفي hereditary telangiectasia (HT):

يسمى أيضاً داء أوسلر ويبر ريندو Osler Weber-Rendu disease وهو يورث بصفة جسدية قاهرة. وصف Sutton المرض أول مرة عام ١٨٦٤ ثم وصفه كل من Osler, Weber, Rendu وسمي بأسمائهم.

الإمراض: توسع الشعيرات الوراثي هو اضطراب جيني وراثي يؤدي إلى شذوذ في الأوعية الدموية ويحدث بنسبة واحد لكل ٥٠٠٠٠ شخص.

يحدث لدى المرضى ميل إلى تشكيل أوعية دموية من دون وجود شعيرات capillaries بين الشرايين والأوردة كما هو موجود في الإنسان الطبيعي، مما يؤدي إلى مرور الدم الشرياني من الشرايين ذات الضغط العالي مباشرة إلى الأوردة ذات الضغط المنخفض خلافاً لانخفاض الضغط الدموي التدريجي الذي يحدث في الشعيرات الدموية الدقيقة في الخلايا الطبيعية، وتكون هذه الأمكنة التي تصل الشرايين بالأوردة مباشرة هشة قد تتمزق بسهولة وتؤدي إلى النزوف. يطلق اصطلاح توسع الشعيرات telangiectasia على الأوعية الدموية الصغيرة المصابة، في حين يسمى تشوه الأوعية الدموية الكبيرة التشوه الشرياني الوريدي arteriovenous malformation. ويميل توسع الشعيرات إلى الحدوث على سطح الجسم مثل الجلد والأغشية المخاطية، في حين يميل التشوه الشرياني الوريدي للحدوث في الأعضاء الداخلية للجسم.

الوراثة: يورث المرض وراثة جسمية سائدة؛ أي إذا كان أحد الأبوين حاملاً للجين المصاب فإنه ينقله إلى أولاده بنسبة ٥٠٪، ويكون المرض قاتلاً في النمط المتماثل الأمشاج.

يصنف المرض في خمسة نماذج بالاعتماد على الطفرة المسببة: النموذج الأول من HHT ناجم عن طفرة بجين يسمى إندوغلين endoglin يتوضع على الصبغي التاسع، النموذج الثاني من HHT ناجم عن طفرة بالجين ACVRL1.

وهناك نموذج متلازمة توسع الشعيرات الوراثي النزفي الشبابي السلائلي ناجم عن طفرات بالجين SMAD4، ويرافقه ظهور سلائل في السبيل المعدي المعوي وإنشاء بروتينات موجودة في الطبقة الداخلية للأوعية الدموية، وتتفاعل هذه البروتينات مع عوامل النمو التي تسيطر على تطور الأوعية الدموية.

الأعراض السريرية:

١- الرعاف: أكثر المظاهر شيوعاً ويكون تلقائياً ومتردداً

النمط HHT	الجين المصاب	الأعراض السريرية
HHT1	endoglin على الصبغي (٩)	الميل إلى تطور الأعراض باكراً مع احتمال أكبر لحدوث التشوهات الشريانية الوريدية في الرئة والدماغ
HHT2	ALK-1 على الصبغي (١٢)	خطورة الإصابة الكبدية أكثر
juvenile hemorrhagic hereditary/ polyposis telangiectasia syndrome	SMAD4 على الصبغي (١٨)	تشوهات شريانية وريدية مع الميل إلى تشكل سليلات في السبيل المعدي المعوي
HHT3	لم يعرف بعد، قد يكون متوضعاً على الصبغي (٥)	خطورة الإصابة الكبدية أكثر
HHT4	لم يعرف بعد، قد يكون متوضعاً على الصبغي (٧)	خطورة الإصابة الكبدية أكثر

الجدول (٢) أشكال داء توسع الشعيرات الوراثي النزفي.

(ليلي خاصة).

٢- مظاهر توسع الشعيرات في الأغشية المخاطية: يتميز بوجود فرفريات مسطحة flat حمر أو أرجوانية على الأغشية المخاطية. تحدث هذه الآفات على الشفتين واللسان والسبيل المعدي المعوي والسبيل التنفسي وراحة اليدين وأخمص القدمين، وقد تشاهد هذه الآفات في كل الأعضاء بتشريح الجثة (الشكل ١).

قد يتجاوز قطر هذه البقع (٣)ملم وتتحد أحياناً لتصبح ممتدة بشكل عنكبوتي، تشحب أو تبيض بالضغط. يبدأ توسع الشعيرات بالحدوث في الطفولة وتصبح أكثر وضوحاً مع تقدم العمر.

٣- التشوهات الشريانية الوريدية الحشوية: هي تشوهات شريانية وريدية لا تحوي أوعية شعرية، مؤلفة من اتصال مباشر بين الشرايين والأوردة، وهذه التشوهات قد تكون رئوية أو دماغية أو كبدية أو نخاعية أو معدية معوية.

يؤكد التشخيص بالاستجواب والفحص السريري الدقيق والسوابق العائلية وإجراء تحليل صبغي للبحث عن الجينات المصابةmutation scanning.

العلاج: لا يوجد علاج نوعي للمرض، والعلاج داعم فقط بإيقاف النزف بالضغط الموضعي وإعطاء مركبات الحديد الفموية إذا حدث فقر الدم؛ والعلاج بالليزر؛ وترقيع الأوعية الدموية المصابة في الحالات الشديدة.

٢- متلازمة اهلر دانلوس Ehlers- Danlos syndrome:

هي مجموعة من اضطرابات النسج الضامة الوراثية ناجم عن عيب في تركيب الكولاجين (بروتين في النسيج الضام)، يساعد الكولاجين الأنسجة على مقاومة التشوه (بإنقاص المرونة elasticity). تنجم الآلية الإمراضية عن زيادة المرونة بسبب النقص الثانوي للكولاجين الشاذ.



الشكل (١) فرفريات على الأغشية المخاطية لمريض لديه متلازمة أوسلر ويبر

تتفاوت الأعراض بحسب الطفرة المسببة من أعراض خفيفة إلى أعراض مهددة للحياة.

الموجودات السريرية: تنجم الأعراض عن عيب كمية الكولاجين III أو نقصها.

تصيب متلازمة EDS على نحو نموذجي المفاصل والجلد والأوعية الدموية وتتضمن العلامات والأعراض السريرية الكبرى:

- أصابع وأظفار مرنة (قابلة للانثناء)، مفاصل رخوة قابلة للالتواء والخلع وفرط البسط، وأقدام مسطحة flat feet(الشكل ٢-ب).
- سهولة التكدم، وهشاشة الأوعية الدموية مع ميل إلى تشكيل أمهات دم، جلد ناعم مطاطي (قابل للمط)، تأخر شفاء الجروح، نقص المقوية العضلية وضعف عضلي (الشكل ٢-أ).
- إصابات قلبية مثل أمراض القلب الدسامية.
- اضطرابات وعائية مثل (ظاهرة رينو والتزرق الشبكي livedo reticularis) وخلل في تكدس الصفيحات.
- وهناك أعراض أقل حدوثاً مثل نقص التصنع العظمي وتشوهات العمود الفقري مثل الجنف والحدب وانضغاط الأعصاب (متلازمة نفق الرسغ واعتلال أعصاب ونمل الأطراف).

الأسباب: هناك طفرات جينات معينة مسؤولة عن متلازمة اهلر دانلوس. تسبب طفرات هذه الجينات تغيراً في تركيب الكولاجين وإنتاجه أو البروتينات المتفاعلة مع الكولاجين ، يسهم الكولاجين في تركيب النسيج الضام في الجسم ودعمه، ولذلك فإن أي عيب في تركيبه قد يضعف الأنسجة الضامة في الجلد والعظام والأوعية الدموية وأعضاء أخرى مما يقود إلى ظهور أعراض المرض السريرية.

تورث معظم حالات اهلر دانلوس بنموذج الوراثة الجسدية السائدة، وهناك حالات تورث بصفة جسدية متنحية.

التشخيص: سريري، وقد تفيد خزعة الجلد ودراسة DNA والدراسات الكيميائية الحيوية لتأكيد التشخيص؛ ولكنها ليست حساسة لتعرّف كل نماذج المرض.

التصنيف: صنف المرض في الماضي في عشرة نماذج، ثم وضع الباحثون عام ١٩٩٧ تصنيفاً مبسطاً أنقصوا فيه عدد النماذج وجعلوها ستة نماذج أساسية، وقد تكون هناك نماذج أخرى قليلة سجلت في بعض العائلات فقط.

العلاج: لا يوجد لمتلازمة اهلر دانلوس علاج شاف، والعلاج داعم فقط مع مراقبة الجهاز القلبي الوعائي دورياً وفحص سريري ومعالجة فيزيائية واللجوء إلى استعمال أدوات




الشكل (٢) متلازمة اهلر دانلوس أ- الجلد المطاطي، ب-مفاصل رخوة قابلة للالتواء

تجبيرية تقويمية؛ وتجنب الفعاليات المؤذية للمفاصل وإصلاح المفاصل جراحياً وتعليم المرضى كيفية الحفاظ على المفاصل وإعطاء ڤيتامين C لإنقاص الكدمات وتحسين التئام الجروح.

ويجب على عائلة المصاب إجراء استشارة وراثية لتحري المرض.

يعتمد الإنذار على نموذج المرض.

٣- متلازمة مارفان Marfan syndrome (الشكل ٣):

هي حالة وراثية يحدث فيها عيب في النسيج الضام. ولما كان النسيج الضام موجوداً في كل الجسم فإن المتلازمة تصيب معظم الأعضاء بما فيها الهيكل العظمي والعينين والقلب والأوعية الدموية والجلد والجهاز العصبي والرئتين.

الأعراض السريرية: يقدر وقوع متلازمة مارفان بـ ١ لكل ٥٠٠٠ شخص في الولايات المتحدة الأمريكية. والأعضاء المتأثرة هي:

أ- الجهاز الهيكلي: يكون المصاب بهذه المتلازمة طويل القامة، أطرافه طويلة غير متناسبة مع باقي الجسم، ومن التشوهات الهيكلية الأخرى الحدب والقدم المسطحة.

ب- العينان: انخلاع الجسم البلوري انخلاعاً تاماً أو جزئياً عند ٥٠٪ من المرضى، وانفصال الشبكية، والزرق، وحسر البصر.

ج- الجهاز القلبي الوعائي: تسلخ الأبهر aortic dissection، ونفخات قلبية heart murmur بسبب الإصابة الدسامية.

د- الجهاز العصبي: خدر ونمل وضعف في الساقين.

هـ- الجلد: علامات تمدد الجلد stretch marks، فتق سري أو أُربي.

و- جهاز التنفس: الشخير، وانقطاع النفس حين النوم.

يورث المرض وراثة جسدية سائدة، وتبدي التحاليل المخبرية تطاول زمن النزف وشذوذات مختلفة في وظيفة تكدس الصفيحات.

العلاج: لا يوجد علاج شافٍ والمعالجة داعمة فقط.

٤- تكون العظم الناقص osteogenesis imperfecta:

يورث وراثة جسدية سائدة، وهو مجموعة من الاضطرابات الجينية للنموذج I من طلائع الكولاجين. تشمل الأعراض السريرية بقعاً جلدية وخللاً أو عيباً بمَطْرِس نقي العظام bone matrix ويتشكل بالنتيجة عظم هش سهل الكسر.

وتتظاهر الأعراض النزفية بنزوف ضمن القحف وكدمات تلقائية ورعاف ونفث دم، وتظهر الفحوص المخبرية شذوذاً



الشكل (٣) متلازمة مارفان

في زمن النزف واضطراباً في وظيفة تكدس الصفيحات.

٥- الورم الأصفر الكاذب المرن pseudoxanthoma elasticum: اضطراب نادر يورث وراثة جسدية متنحية، وهو تنكس النسيج المرن الموجود في الجلد وكل الشرايين، ولا زال الخلل الجيني غير واضح.

لا تظهر الأعراض إلا في العقد الثاني أو الثالث من العمر حين تبدو نزوف في أي مكان من الأعضاء ولاسيما في الجهاز المعدي المعوي والعين والكليتين والجلد على شكل كدمات وحبرات وفرفريات، ويحدث في بعض المرضى ميل إلى الخثار واحتشاء العضلة القلبية الحاد، وقد يتطاول زمن النزف.

ثانياً- الاضطرابات المكتسبة في الجهاز الوعائي:

١- تتضمن اضطرابات الجملة الوعائية التي تصيب على نحو أولي التراكيب تحت البطانية subendothieial structures مايلي:

الفرفرية الشيخوخية، ومتلازمة كوشينغ، وإعطاء جرعات عالية من الكورتيزون، والبثع scurvy (عوز الفيتامين C).

ينقص في كل هذه الحالات تركيب النسيج تحت البطاني الضام الداعم مما يؤدي إلى النزف وسهولة حدوث الكدمات كما في البروتينات الشاذة (اضطراب البارابروتين) والداء النشواني، أما الفرفريات الأرجية والفرفريات الناجمة عن الأخماج والفرفريات الدوائية فسببها التهاب الأوعية. يتصف النموذج الأساسي للفرفريات بوجود كدمات صغيرة أو حبرات petechiae إما بشكل تلقائي وإما بعد رض صغير وتسمى الفرفريات البسيطة purpura simplex. تتميز النزوف في الاضطرابات الخلقية بأنها شديدة وتنجم عن تمزق الجلد، في حين تنجم النزوف في الاضطرابات المكتسبة عن تمزق الأوعية الدموية عبر الجلد المصاب.

أ- الفرفرية الشيخوخية senile purpura: تشاهد عند الأشخاص المسنين وتبدو الكدمات على نحو تلقائي أو بسبب ضغط بسيط ولاسيما في مناطق الجسم التي تعرضت لضوء الشمس، وسبب هذه الفرفرية تنكس ألياف الكولاجين الداعمة بسبب تقدم العمر وتعرضها للإشعاع السافع actinic radiation، وكذلك تنكس النسيج المرن والنسيج الشحمي تحت الجلد مما يؤدي إلى تشقق الأوعية الدموية الصغيرة وتشكل الكدمات، ويكون الجلد المصاب رقيقاً مع نقص المرونة وسهولة التمزق وصعوبة شفاء الجروح عقب الرضوض. وتشبه الفرفرية الشيخوخية مظهر الفرفريات المتحرضة بالستيروئيدات أو فرفريات داء كوشينغ (الشكل ٤).

ب- متلازمة كوشينغ: آلية حدوث الكدمات بمتلازمة



الشكل (٤) الفرفرية الشيخوخية

كوشينغ مشابهة للآلية بالفرفريات الشيخوخية، وقد يكون لها علاقة بتغير النسيج الضام الداعم لجدران الأوعية الدموية أو لشذوذ السكاريدات المخاطية للنسيج الداعم.

ج- المعالجة بالكورتيزون: يسبب العلاج بجرعات عالية من الكورتيزون كدمات شبيهة بالكدمات المشاهدة بمتلازمة كوشينغ.

د- البثع scurvy: مرض سببه عوز الفيتامين C. الفيتامين C ضروري لتركيب الكولاجين وبغيابه يصبح الكولاجين غير كافٍ أو شاذاً، ويحدث النزف بسبب نقص النسيج الداعم تحت بطانة الأوعية الدموية.

الأعراض السريرية هي نزف لثوي مع نزوف حول جريبات الشعر على الذراعين والفخذين وقد تشاهد الكدمات والنزوف داخل العضلات. يكون زمن النزف طبيعياً، والعلاج بإعطاء فيتامين C فموياً.

٢- أمراض البارا بروتينات (البروتينات الشاذة):

البارا بروتينات هي غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة تنتج من نسيلة مفردة للخلايا البلازمية الشاذة. تحدث في عدة أمراض أو أورام خبيثة مثل الورم النقوي المتعدد multiple myeloma (MM)وأمراض التكاثر اللمفي.

تتضمن الأعراض المتعلقة بالإرقاء الفرفريات والنزوف والخثارات. تسبب البارا بروتينات خللاً نوعياً في الصفيحات وتشكل مثبطات ضد عوامل التخثر وأعوازاً بعوامل التخثر، وقد تنقص الصفيحات الدموية، ويؤدي فرط اللزوجة الناجم عن البروتين الشاذ إلى ركودة في الأوعية ونقص تروية وحماض ثم إلى زيادة نفوذية الأوعية.

تتضمن الأعراض النزفية بسبب العوامل السابقة الرعاف - الذي يشاهد بنسبة ٢٥٪ في المصابين بالبارا بروتينات - والحبرات والفرفريات والنزوف في أعضاء أخرى ولاسيما شبكية العين.





الشكل (٥) فرفرية هينوخ شونلاين

٣- الداء النشواني:

يحدث الداء النشواني إما بشكل أولي وإما بشكل ثانوي للبارابروتينات مثل الورم النقوي المتعدد الذي يترسب فيه الأميلوئيد المتشكل حول الأوعية وفي جدران الأوعية مما يؤدي إلى هشاشة الأوعية وحدوث الكدمات، وقد يحدث نزف ضمن الأحشاء أو تحدث الخثارات.

٤- الفرفرية الأرجية allergic purpura:

هي مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بالحبرات والفرفريات ترافقها أعراض عامة أخرى، وتعد الفرفرية التأقية وفرفرية هينوخ شونلاين من مظاهرها (الشكل ٥).

يحدث المرض بعد السنتين من العمر ويعتقد أنها مناعية بطبيعتها، وقد يكون سببها أضداداً موجهة على نحو نوعي ضد البطانة الوعائية؛ لكن الأدلة على ذلك ضئيلة؛ عدا أنه قد لوحظ حدوث خمج سابق عند ٥٠٪ من المصابين.

تبدأ **الأعراض السريرية** بدءاً فجائياً، وهي مختلفة مثل الطفح والدعث والصداع والحمى والاضطراب المعدي المعوي والألم المفصلي. تبدأ الإصابة الجلدية على شكل شرى يصبح بعدها نزفياً، وقد تلتحم الإصابات المفردة لتشكل لويحات كبيرة وقد تشاهد حبرات، والمرض محدد لذاته. الفحوص المخبرية سلبية ماعدا اختبار العاصبة tourniquet test الذي قد يكون إيجابياً.

٥- الأخماج:

قد تحدث فرفريات بسبب الأخماج بأنواع مختلفة من العضويات المرضة، منها المكورات السحائية وغيرها من الجراثيم والفيروسات.

تترافق الفرفريات التالية للأخماج ونقص الصفيحات الدموية، وحين يكون تعداد الصفيحات طبيعياً يكون سبب الفرفريات التهاب الأوعية الدموية vasculitis وتخربها (الشكل ٦).

٦- الأدوية:

من المعروف عن بعض الأدوية إحداثها التهاب أوعية مع ظهور كدمات بغياب نقص الصفيحات، ومن هذه الأدوية الأسبرين والكينين والوارفرين.

وهناك آليات مناعية مختلفة ناجمة عن الآلية الإمراضية مشابهة للفرفريات الخمجية.

٧- الفرفرية البسيطة purpura simplex:

حالة سليمة معروفة بالفرفرية البسيطة أو متلازمة سهولة التكدم easy- bruising syndrome تحدث في النساء الشابات، تظهر كدمات تلقائية صغيرة على الجلد في الفخذين أو الذراع العلوي تدعى أحياناً حبرات



الشكل (٦) الفرفريات التالية للأخماج

الشيطان devil's pinches.

الفحوص المخبرية سلبية في بعض المرضى؛ في حين يكون اختبار تكدس الصفيحات شاذاً في بعضهم. سبب هذه الحالة غير معروف ويعتقد أن لدى بعضهم اضطراباً خفيفاً في وظيفة الصفيحات أو تحسساً دوائياً لا يمكن كشفه بالطرق المخبرية المتوافرة حالياً، ويظهر في نحو ٣٠-٤٠٪ من الأشخاص صفيحات كبيرة الحجم في اللطاخة الدموية.

٨- الفرفرية (الميكانيكية) mechanical purpura:

قد يكون سبب النزف الحبري في الجلد زيادة الضغط على لمعة الشعيرات بعد تمارين مجهدة أو سعال شديد أو نوبات صرعية.

٩- الفرفرية الصنعية artificially induced purpura:

قد تكون الكدمات الصنعية محدثة ذاتياً أو ناجمة عن الإدمان، ويصعب تمييزها من الكدمات المرضية الحقيقية. وهناك سبب آخر محرض للفرفريات والنزوف هو استهلاك مضادات التخثر مثل الهيبارين والكومارين استهلاكاً مفرطاً لا ضرورياً.

الاضطرابات النازفة صفيحية المنشأ

زاهرة فهد

أولاً- قلة الصفيحات:

تتميز النزوف الناجمة من قلة الصفيحات أو اعتلالها بأنها نزوف تلقائية جلدية على شكل حبرات (نمشات) أو فرفريات وكدمات مع نزوف في الأغشية المخاطية ولاسيما اللثوية، كما تترافق وتطاول النزف بعد الرضوض.

أهم أسباب قلة الصفيحات:

لنقص الصفيحات أسباب عديدة تبدو في الجدول رقم (١).

١- نقص إنتاج الصفيحات:

وهو أكثر الأسباب شيوعاً وقد يكون جزءاً من قصور النقي الشامل، أما تثبيط النواءات الانتقائي فينجم إما بسبب سمية دوائية وإما بسبب خمج فيروسي، وفي حالات نادرة قد يكون ولادي المنشأ بسبب طفرة تحدث على مستقبلات الترمبوبيوتين (مولد الصفيحات) c-MPL والذي يترافق أيضاً وتشوهات جسمية، ويشخص نقص الصفيحات بالقصة السريرية وتعداد الدم الكامل واللطاخة الدموية ودراسة نقي العظام.

٢- زيادة تخريب الصفيحات واستهلاكها:

١- قلة الصفيحات المناعية المجهولة السبب.

٢- قلة الصفيحات المناعية المحرضة بالأدوية.

٣- الفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات TTP.

٤- فرط نشاط الطحال وزيادة الطور الطحالي.

٥- التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC.

١- قلة الصفيحات المناعية مجهولة السبب Idiopathic immune thrombocytopenic purpura:

يمكن تقسيم قلة الصفيحات المناعية إلى **شكل** مزمن وشكل حاد.

أ- قلة الصفيحات المناعية المزمنة chronic ITP:

هي اضطراب شائع نسبياً ولاسيما عند النساء في عمر الـ ١٥-٥٠ سنة وهي أكثر أسباب قلة الصفيحات المعزولة من دون فقر دم أو نقص كريات بيض شيوعاً، وهي عادة أولية مجهولة السبب ولكنها قد تشاهد بالترافق وبعض الأمراض مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE والخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) وغيرها (الجدول رقم١).

الآلية الإمراضية: يؤدي ارتباط الصفيحات بأضداد ذاتية من نوع IgG إلى إزالتها على نحو مبكر من الدوران من قبل البالعات في الجهاز الشبكي البطاني ولاسيما الطحال.

إن مدة حياة الصفيحات الطبيعية نحو ٧ أيام، تنقص في حالات الـ ITP إلى عدة ساعات. وتزداد كتلة النواءات ومعدل إنتاج الصفيحات على نحو متوازٍ إلى نحو خمسة أمثال الحد الطبيعي.

١- نقص إنتاج الصفيحات: أ- تثبيط النواءات الانتقائي: ● خلل وراثي نادر. ● دوائي وفيروسي وتعرض للكيميائيات. ب- جزء من قصور النقي الشامل: ● الأدوية السامة للخلايا. ● المعالجة الشعاعية. ● فاقة الدم اللاتنسجية. ● الابيضاضات. ● خلل تنسج النقي. ● تليف النقي. ● ارتشاح النقي بالأورام الخبيثة. ● الورم النقوي العديد. ● الخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب. **٢- زيادة استهلاك الصفيحات:** **أ- مناعي:** ● مناعة ذاتية (مجهولة السبب). ● مرافق للذئبة الحمامية، والابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات. ● أخماج: ملاريا، وفيروس نقص المناعة المكتسب HIV، وفيروسات أخرى. ● محدث بالأدوية: هيبارين، والمسكنات، ومضادات الالتهاب، والصادات. ● بعد نقل الدم. ● نقص الصفيحات بالتمنيع الوالدي الجنيني. ب- التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC. ج- TTP فرفرية قلة الصفيحات الخثارية. د- توزيع الصفيحات توزيعاً غير طبيعي: ضخامات الطحال. هـ- الضياع بالتمديد: نقل الدم الكتلي المحفوظ.
الجدول (١)

المظاهر السريرية: غالباً ما يكون بدء الأعراض خفياً وتدريجياً؛ إذ تظهر نزوف نمشية (حبرات) وكذلك سهولة التكدم، وقد تظهر عند النساء نزوف طمثية. أما النزوف من المخاطيات مثل الرعاف ونزوف اللثة فتحدث غالباً في الحالات الشديدة من قلة الصفيحات وهي لحسن الحظ نادرة.

يميل السير السريري لقلة الصفيحات المزمنة إلى النكس والهجوع التلقائي لذلك من الصعب التنبؤ بسيره. وهناك عدد من الحالات اللاعرضية التي تكشف منوالياً بالتحاليل الدموية. لا يجس الطحال ما لم ترافق قلة الصفيحات أمراض تسبب ضخامة الطحال.

التشخيص:

(١)- يراوح عدد الصفيحات بين ١٠-٥٠ ×١٠^٩/ل، ويكون الخضاب وتعداد الكريات البيض طبيعياً إلا في حالات عوز الحديد الناجم عن الضياع الدموي والنزوف.

(٢)- تظهر اللطاخة المحيطية نقصاً في عدد الصفيحات وغالباً ما تكون الصفيحات الموجودة كبيرة الحجم.

(٣)- بزل النقي طبيعي أو يبدي زيادة في عدد النواءات.

(٤)- تظهر بعض التحاليل النوعية الحساسة وجود أضداد ضد الغليكوبروتين (IIIa - IIb GP) أو GPIb على سطح الصفيحات أو في المصل عند معظم المرضى.

العلاج: لما كانت هذه الحالات مزمنة فإن هدف العلاج الحفاظ على مستوى يكون فيه عدد الصفيحات أعلى من المستوى الذي يؤدي إلى نزوف وكدمات تلقائية بأقل التداخلات العلاجية الممكنة. وعلى نحو عام فإن تعداد الصفيحات إن كان أكثر من ٥٠ × ١٠^٩/ل لا يحتاج إلى علاج:

(١)- **الستيروئيدات القشرية:** يستجيب نحو ٧٥-٨٠٪ من المرضى للجرعات العالية من الكورتيزون. والجرعة البدئية عند البالغين ١ملغ/كغ يومياً. وتخفض تدريجياً بعد ٢-٣ أسابيع. أما عند المرضى ذوي الاستجابة الضعيفة فتنقص الجرعة ببطء أكثر، وفي هذه الحالات يمكن أن يفكر باستئصال الطحال أو إعطاء مثبطات المناعة.

(٢)- **استئصال الطحال:** ينصح باستئصال الطحال حين استمرار نقص الصفيحات بمستوى أقل من ٣٠×١٠^٩/ل مدة تتجاوز ثلاثة أشهر من العلاج بالستيروئيدات، أو في المرضى الذين يحتاجون إلى جرعات عالية جداً من الستيروئيدات للحفاظ على الصفيحات بمستوى أعلى من ٣٠×١٠^٩/ل. ويؤدي استئصال الطحال إلى نتائج جيدة في معظم الحالات.

(٣)- **العلاج بالجرعات العالية الوريدية من الغلوبولينات المناعية** تؤدي إلى ارتفاع تعداد الصفيحات بسرعة عند معظم المرضى، وينصح بالجرعة ٤٠٠ملغ/كغ يومياً مدة ٥ أيام. ويفيد خاصة المرضى الذين يعانون نزوفاً مهددة للحياة أو المرضى المعندين على الستيروئيدات أو في أثناء الحمل أو قبل الجراحة.

(٤)- **الأدوية المثبطة للمناعة:** مثل ازاتيوبرين - الفنكريستين vincristine السيكلوفوسفاميد أو السيكلوسبورين وحده أو بالمشاركة ولاسيما في المرضى الذين لم يستجيبوا للستيروئيدات واستئصال الطحال.

(٥)- **بعض الأدوية الأخرى** التي قد تؤدي إلى هجوع الآفة مثل الدانازول danazol (مركب إندروجيني) أو مضادات الـ ant:D.

(٦)- **نقل الصفيحات:** يفيد نقل الصفيحات في حالات النزوف المهددة للحياة وتستمر هذه الفائدة عدة ساعات فقط.

ب- قلة الصفيحات المناعية الحادة acute ITP:

قلة الصفيحات الحادة أكثر شيوعاً عند الأطفال. وتتلو في نحو ٧٥٪ من الحالات التلقيح أو الخمج مثل الحماق وداء وحيدات النوى. وتعزى معظم الحالات إلى وجود معقد مناعي غير نوعي. من الشائع حدوث هجوع عفوي بيد أن الآفة تتحول في ١٠-١٥٪ من الحالات من الشكل الحاد إلى الشكل المزمن (الاستمرار أكثر من ٦ أشهر).

يعتمد التشخيص على استبعاد الحالات الأخرى.

العلاج: إذا كانت الصفيحات أكثر من ٣٠×١٠^٩/ل لا حاجة إلى العلاج ما لم يكن هناك نزوف شديدة. أما إذا كانت الصفيحات أقل من ٢٠×١٠^٩/ل فيستطب العلاج بالستيروئيدات وحدها مع البروتينات المناعية الوريدية ولا سيما إذا كان هناك نزوف مهمة.

قلة الصفيحات المرافقة للأخماج: تترافق قلة الصفيحات وعدداً من الأخماج الفيروسية وداء وحيدات النوى، وآلية قلة الصفيحات هنا مناعية.

قلة الصفيحات التالية لنقل الدم post- transfusion: تحدث بعد نحو ١٠ أيام من نقل الدم، وتعزى إلى تشكل أضداد عند الآخذ ضد المستضد الإنساني للصفيحات المنقولة (HPA-Ia) (وهي عادة غائبة على سطح صفيحات الآخذ) ما يؤدي إلى تخريب الصفيحات المنقولة، أما آلية تخرب صفيحات الآخذ فغير معروفة.

العلاج بإعطاء الغلوبولنيات المناعية الوريدية أو فصل

البلازما أو الستيروئيدات.

٢- قلة الصفيحات المناعية المحرضة بالأدوية:

تبين أن آلية قلة الصفيحات المحرضة بالأدوية هي آلية مناعية.

ومن الأدوية الشائعة التي تسبب ذلك: الكينين والكينيدين والهيبارين.

مخبرياً: تكون الصفيحات أقل من ١٠×١٠^٩/ل، أما بزل نقي العظام فيكون ضمن الحدود الطبيعية أو يبدي زيادة في عدد النواءات. وقد تكتشف الأضداد في مصل المريض في بعض الحالات.

العلاج الفوري هو إيقاف كل الأدوية المشتبهة، ويجب نقل الصفيحات إلى المرضى المصابين بنزوف خطيرة.

٣- الفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)، والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية:

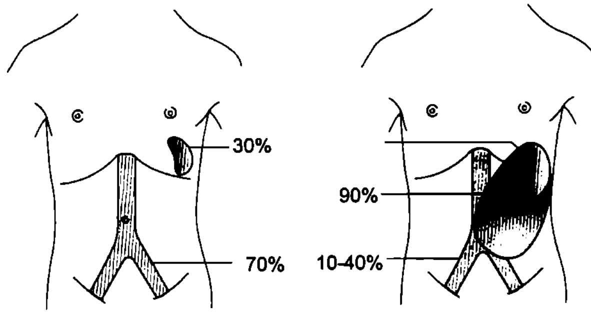
للفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات شكل عائلي وشكل مكتسب. يوجد فيه نقص في إنزيم (caspase) metalloprotease الذي يحطم القسم العالي الوزن الجزيئي من عامل فون ويلبراند المتكوثر.

يكون في الأشكال العائلية منها خلل جيني، أما في الأشكال المكتسبة فتنشأ الإصابة من تشكل أضداد مثبطة ناجمة عن الأخماج. يؤدي عامل فون ويلبراند المتكوثر العالي الوزن الجزيئي في البلازما إلى تجمع aggregation الصفيحات في الأوعية الدقيقة. أما في المتلازمة الانحلالية اليوريميائية والتي تشبه الفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات فإن مستوى الـ caspase يكون طبيعياً.

يتميز الـ TTP بوجود حمى ونقص صفيحات شديد مع أعراض فقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة. تعتمد المعالجة على فصل البلازما لإزالة عامل فون ويلبراند المتكوثر العالي الوزن الجزئي والأضداد من الدوران الدموي باستخدام بلازما مجمدة طازجة (FFP) أو مستحضرات قريئة. وفي الحالات المعندة تفيد المعالجة بالجرعات العالية من الستيروئدات القشرية ومثبطات المناعة؛ مثلاً الازاتيوبرين أو السيكلوفوسفاميد. إن إنذار TTP سيئ وقد تصل الوفيات إلى ٩٠٪ من الحالات إذا لم تعالج، والنكس عادة شائع.

٤- فرط نشاط الطحال وزيادة الطور الطحالي:

السبب الرئيسي المسؤول عن قلة الصفيحات في حالات الضخامات الطحالية هو زيادة حجم الدم المحتجز في



الشكل (١) في الأيمن توزع الصفيحات عند مرضى ضخامات الطحال، في اليسار توزع الصفيحات في الدوران والطحال عند الأشخاص الطبيعيين.

الطحال؛ إذ قد يحتجز في الطحال ٩٠٪ من الصفيحات في حين لا تتجاوز نسبة الصفيحات في الطحال في الحالات الطبيعية الثلث (الشكل ١). إن فترة حياة الصفيحات عادة طبيعية، وإن النزوف نادرة في حالات قلة الصفيحات المرافقة للضخامات الطحالية.

متلازمة نقل الدم الكتلي: يهبط تعداد الصفيحات سريعاً في الدم المخزن أكثر من ٢٤ ساعة. يحدث لدى المرضى الذين نقل لهم دم محفوظ كتلي (أكثر من ١٠ وحدات في الـ ٢٤ ساعة) اضطراب في التخثر وقلة الصفيحات. ويجب أن يصحح هذا بنقل الصفيحات والبلازما الطازجة المجمدة FFP.

٥- التخثر المنتثر داخل الأوعية:

هو مضاعفة أو طور متوسط لعديد من الأمراض وقد يكون مرضاً مستقلاً. من الأمثلة على الأمراض التي تسبب هذه الحالة الرضوض، وانفكاك المشيمة الباكر والأورام الخبيثة المتقدمة، والابيضاضات ومتلازمة انحباس الجنين؛ إذ يقوم الترمبوبلاستين في هذه الحالات السريرية بتفعيل جملة التخثر. يمكن للأخماج ولاسيما بالجراثيم السلبية الغرام أن تؤدي إلى DIC بإنتاجها ذيفانات داخلية. أما عضة الأفعى فتؤدي إلى دخول مواد تطلق التخثر بتفعيل مباشر للفبرينوجين وتحويله إلى فيبرين.

ثانياً- اعتلال الصفيحات:

يشك باعتلال وظيفة الصفيحات عند المرضى المصابين بنزوف في الجلد والمخاطيات ولديهم تطاول في زمن النزف مع تعداد صفيحات طبيعي. وهذه الاعتلالات قد تكون وراثية أو مكتسبة.

١- الاضطرابات الوراثية:

قد تؤدي بعض الاضطرابات الوراثية إلى خلل في أي مرحلة من أطوار تفاعل الصفيحات المؤدية إلى تشكيل خثرة الصفيحات الإرقائية:

أ- وهن الصفيحات أو داء غلانزمان thrombasthenia: Glanzmann's disease هو مرض ينتقل بالوراثة الجسمية المقهورة ويؤدي إلى خلل في تجمع الصفيحات الأولي بسبب نقص الغليكوبروتين IIb، aIII على سطح الصفيحات.

يتظاهر في الوليد والرضيع. وتبدي الصفيحات فشلاً في تجمعها في الزجاج in vitro.

ب- متلازمة برناردسوليه: تكون الصفيحات في هذا المرض كبيرة الحجم ويكون هناك عوز في الغليكوبروتين GPTb، وخلل في الارتباط بعامل فون ويلبراند وخلل في الالتصاق بالنسيج تحت البطاني للأوعية. ولا تتجمع الصفيحات بوجود الريستوسيتين ristocetin وترافقها عادة درجات متفاوتة من نقص الصفيحات.

ج- داء الصفيحات الرمادية: تكون الصفيحات أكبر من الحجم الطبيعي؛ مع عوز مرئي في الحبيبات ونقص في بروتيناتها.

٢- الاضطرابات المكتسبة:

أ- الأدوية المضادة للصفيحات:

(١)- **الأسبرين** هو أكثر شيوعاً ويسبب خللاً في وظيفة الصفيحات إذ يؤدي إلى تطاول زمن النزف، ومع أن الإصابة لا تكون واضحة فإن الخلل قد يسهم في إحداث نزوف هضمية. يؤدي الأسبرين إلى تثبط إنزيم cyclooxygenase مع تأذٍ في تصنيع الترومبوكسان A2 (thromboxane A2). إن إعطاء جرعة وحيدة من الأسبرين يؤدي إلى خلل في وظيفة الصفيحات يستمر ٧-١٠ أيام.

(٢)- **الـ dipyridamole** يثبط تجمع الصفيحات بإحداث حصار على التقاط الادينوزين وهو يستعمل عادة مع مضادات التخثر الفموية.

(٣)- **clopidogrel** يثبط ارتباط الـ ADP بمستقبلاته على الصفيحات الخثرية ويستعمل للوقاية من الحوادث الخثرية. **مثال:** بعد الجراحة على الأوعية الإكليلية أو بعد تركيب الشبكات الإكليلية، وعند المرضى الذين لديهم تصلب وعائي.

(٤)- **الـ eptifibatide والـ abciximab والـ tirofiban** مثبطات لمستقبلات الغليكوبروتين IIb، aIII، وقد تستخدم في المرضى الذين خضعوا لمداخلات إكليلية عبر الجلد أو الذين يعانون خناق صدر غير مستقر.

ب- فرط البروتينات: يترافق فرط البروتينات والورم النقوي العديد أو داء والدنسزوم وقد يؤدي إلى اضطراب في التصاق الصفيحات وتجمعها وتفاعل الإطلاق.

ج- متلازمة فرط تكاثر النقي وخلل تنسج النقي: تعاني الصفيحات في فرط الصفيحات الأساسي وبعض أدواء تكاثر النقي myeloproliferative disease وخلل تنسج النقي myelodysplasia والبيلة الاشتدادية الليلية؛ من شذوذات داخلية في الوظيفة.

د- اليوريمية: يترافق ارتفاع اليوريا الدموية وعدداً من اضطرابات وظيفة الصفيحات، وكذلك قد تسبب بعض المستحضرات مثل الهيبارين والدكستران والكحول والـ radiographin خللاً في وظيفة الصفيحات.

تشخيص اضطرابات الصفيحات:

في حالات الشك بوجود اضطراب صفيحات يجب أن يجرى تعداد الصفيحات وفحص لطاخة دم محيطي إجراءاً أولياً.

وإجراء بزل النقي ضروري حين وجود نقص الصفيحات لمعرفة وجود نقص في إنتاج النواءات أو وجود آفات أخرى (**جدول رقم ١**).

حين نقص الصفيحات - وغياب قصة تناول أدوية مع عدد نواءات طبيعي في النقي وعدم وجود شذوذات أخرى في النقي وبغياب ضخامة الطحال - فالتشخيص المعتاد هو ITP. ويجرى اختبار أضداد الصفيحات لتأكيد التشخيص، ولكن مثل هذه الاختبارات لا تتوافر إلا في مراكز محدودة ذات اختصاص عالٍ.

وإجراء مسح لاختبارات الـ DIC قد يكون مفيداً لأنها أيضاً اختبارات لأمراض خفية مثل الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus والخمج بالـ HIV.

إذا كان تعدادا الصفيحات واللطاخة طبيعيين فإن تطاول زمن النزف يشير إلى خلل في وظيفة الصفيحات.

نقل الصفيحات:

يستطب نقل ركازة الصفيحات في الحالات التالية:

١- **نقص الصفيحات أو اعتلال وظيفة الصفيحات** حين وجود نزوف أو قبل الإجراءات الجراحية حين لا تتوافر بدائل علاجية مثل الستيروئيدات القشرية أو الجرعات العالية من البروتينات المناعية الوريدية. يجب أن يكون عدد الصفيحات **أكثر** من ٥٠×١٠^٩/ل قبل أي إجراء مثل الخزعة الكبدية أو بزل القطن.

٢- **نقل الصفيحات الوقائي** حين تكون الصفيحات أقل من ٥× ١٠^٩/ل وذلك عند وجود خمج أو ميل إلى النزف أو اعتلال تخثر حيث يجب أن يحافظ على الصفيحات بحد أعلى من ٢٠× ١٠^٩/ل.

الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة

أحمد علي باشا

يتميز الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathy بانحلال دم ونقص عدد الصفيحات وقصور كلوي من دون وجود مرض مستبطن. وقد يحدث هذا المركب في ظروف متعددة مثل آفات النسج الضامة المناعية الذاتية والأخماج والخباثات المنتقلة وزرع نقي العظم، وحين التعرض لطيف واسع من الأدوية.

ينجم نقص الصفيحات هنا عن ارتفاع نسبة استهلاكها، في حين ينجم التشظي الذي يحدث في كريات الدم الحمر وانحلالها عن أذية آلية (ميكانيكية) بالتراكب مع الخثار الوعائي الدقيق.

تعد فرفرية قلة الصفيحات الخثارية والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا (بعد الإسهال) المرضين الأكثر شهرة في هذه الفئة ويليهما الخثار داخل الأوعية المنتثر.

أولاً- فرفرية قلة الصفيحات الخثارية thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP):

اتضح في السنوات الأخيرة أن للتنظيم المعيب لفعالية عامل فون ويلبراند von Willebrand factor (vWF) شأناً في العديد من المصابين بفرفرية نقص الصفيحات الخثارية التقليديين، في حين وجد التنظيم المعيب لتفعيل المتممة في أغلب المصابين بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية غير التقليدية، وقد أدت هذه التطورات العلمية إلى إعادة تصنيف اعتلالات الصفيحات الدقيقة معتمدة على العيوب الجزيئية المستبطنة وعلى مرافقتها للحالات المرضية المختلفة.

أمكن تمييز نوعين من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية: الفرفرية الوراثية والفرفرية المكتسبة. ويرى النوع المكتسب في ٩٩٪ من الحالات عند اليافعين والبالغين.

التشريح المرضي:

أهم التغيرات التشريحية المرضية المصادفة هي:

الخثار الهياليني واسع الانتشار في الشرينات النهائية والشعريات يرافقه طيف واسع من الارتشاح بالأرومات الليفية والبطانيات، وقد يظهر توسع وعائي قبيل انسدادي. توجد الخثرات على نحو واسع في القلب والمعثكلة والطحال والكلية والكظر والدماغ (ولا سيما القشر الدماغي) وتتألف على نحو أساسي من الصفيحات وعامل فون ويلبراند، وتكون الخثرات الدقيقة الكبيبية بقعية. ومن غير الشائع حدوث تنخر قشري في الكلية في سياق فرفرية نقص الصفيحات الخثارية.

الفيزيولوجيا المرضية:

من المعروف أن عامل فون ويلبراند - وهو غليكوبروتين glycoprotein يفرز من خلايا البطانة الوعائية بأشكال مكثورية (بلمرية) polymeric - يعزز التصاق الصفيحات ويكدسها في مواقع الأذيات الوعائية.

وقد أظهرت الدراسات وجود عوز في العامل ADAMTS13 عند المصابين بفرفرية قلة الصفيحات الخثارية؛ وعزي هذا النقص إلى طفرة في الجين المسؤول عن هذا العامل والموجود على الصبغي ٩.

يجب تجنب معاملة الحالات التي لا يوجد فيها عوز في ADAMTS13 كفرفرية قلة الصفيحات الخثارية؛ لأنها قد تنجم عن آليات إمراضية تحتاج إلى مقاربات علاجية مختلفة.

الوقوع:

قُدِّر حدوث فرفرية قلة الصفيحات الخثارية بـ ٢-٧ حالات لكل مليون شخص في السنة الواحدة، وتختلف نسبة الوقوع بحسب العرق والجنس ووجود فيروس نقص المناعة المكتسب (الإيدز) وعوامل أخرى غير معروفة حتى الوقت الحالي، وتقع ذروة حدوث المرض بين سن الثلاثين إلى الخمسين سنة. وتقدر نسبة إصابة النساء إلى الرجال من مثلين إلى ثلاثة أمثال.

الأعراض والعلامات:

تظهر فرفرية قلة الصفيحات الخثارية في أشخاص صحيحين سابقاً مع ظهور أعراض مبهمة ولا نوعية تشمل التعب والدوار والصداع؛ قبل التحول الى أعراض وتظاهرات عصبية أكثر وضوحاً مثل الرنح والأعراض البصرية والغشي والتخليط الذهني والخزل paresis والمذل paresthesia والرتة والحبسة ونوب الاختلاج والذهول والغيبوبة.

تحدث الحمى في خمسين بالمئة من الحالات وتكون الفرفريات موجودة لكن النزف الداخلي أو الخارجي نادر الحدوث. قد تتظاهر فرفرية قلة الصفيحات الخثارية بألم بطني أو أعراض معدية معوية غالباً بسبب نقص التروية الحشوية أو التهاب المعثكلة.

قد يتظاهر مرض فرفرية قلة الصفيحات الخثارية بألم صدري أو اضطراب نظم، وقد يظهر خلل وظيفي رئوي قلبي

سريرياً ولكن هذا غير شائع أبداً إلا في المراحل قرب النهائية. ونادراً ما يحدث الموت المفاجئ نتيجة النخر القلبي الواسع، وحين وجود فرط حمل السوائل وارتفاع الضغط الشرياني والقصور الكلوي المتقدم يميل التشخيص إلى وجود المتلازمة الانحلالية اليوريميائية.

السير السريري:

تؤدي فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الحادة غير المعالجة إلى الوفاة في جميع الحالات تقريباً بمدة عشرة أيام إلى أربعة عشر يوماً، يحدث النكس في ثلاثين الى ستين بالمئة من الحالات بعد علاج المرحلة الحادة الأولى مع نسب وفيات أكثر ارتفاعاً. يتظاهر النكس بأعراض بؤرية عصبية مثل الدوار والشلل النصفي واللوثة الكلامية والحبسة ويترافق ذلك وهبوط مقدار الصفيحات من دون انحلال واضح في الدم، وربما زادت هذه المشاكل العصبية في صعوبة وضع التشخيص حينما لا يرافقها نقص الصفيحات أو انحلال الدم باعتلال الأوعية الدقيقة. يختلف سير الأعراض على نحو واسع من السير السريع خلال أيام إلى الامتداد على أسابيع وربما أشهر.

الموجودات المخبرية:

ينخفض عدد الصفيحات وقد يصل إلى أقل من عشرين ألفاً في المكرو ليتر في معظم المرضى في الظهور الأول، ويكون تعداد الشبكيات مرتفعاً وقد تزيد الكريات البيض المعتدلة زيادة خفيفة مع قليل من الأشكال الفتية. وترى كريات حمر منواة وأخرى مجزأة وتنقط الكريات البيض الأسسة. ولا تحدث تبدلات مهمة في نقي العظم.

تكون نتائج اختبارات التخثر طبيعية ويرتفع مستوى كل من نازعة هدروجين اللاكتات LDH والبيلروبين غير المقترن، وتنخفض مستويات الهابتوغلوبين وتظهر بيلة الخضاب والبلروبين والبروتين.

تبقى البولة الدموية والكرياتينين في معظم الحالات طبيعيتين أو مرتفعتين ارتفاعاً معتدلاً، ووظائف الكبد طبيعية ونادراً ما يتأثر تحليل السائل الدماغي الشوكي.

ولا تظهر شذوذات في الدماغ على التصوير المقطعي المحوسب.

قياس عامل ADAMTS 13:

تكون فعالية ADAMTS 13 (وهو إنزيم بروتياز يقوم بتفكيك ملتيميرات عامل فون ويلبراند) أقل من ١٠٪ حتى ٥٪ من القيمة الطبيعية عند المرضى في الطور الحاد من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وتظل مستويات ADAMTS 13 منخفضة إلى أقل من ١٠٪ من القيمة الطبيعية في العديد من الحالات الناكسة. وقد يظهر التحليل نتائج ايجابية كاذبة في ٥-١٥٪ من الحالات.

مستويات مستضد وملتيميرات multimers عامل فون ويلبراند: تستنزف الملتيميرات الكبيرة في معظم مرضى فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وتكشف الملتيميرات العملاقة ultra-large vWF multimers خلال المرحلة الباكرة من التعافي أو في أثناء النكس. ويبقى مستوى فعالية ADAMTS 13 منخفضاً، وكذلك انخفاض عامل فون ويلبراند الرابط للصفيحات.

التشخيص التفريقي:

ثلاثية قلة الصفيحات واعتلال الأوعية الدقيقة والاضطرابات العصبية العابرة إضافة إلى الحمى والشذوذات الكلوية موجودات شائعة ليس فقط في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية؛ ولكن في بعض حالات الذئبة الحمامية الجهازية أو بعض الأمراض الأخرى.

ويستبعد تشخيص فرفرية قلة الصفيحات الخثارية إذا حدث لدى المريض قصور كلوي واضح أو إذا وجد لديه اضطراب مستبطن كالخثار داخل الوعائي المنتثر أو أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية أو الحمل أو الخباثات أو زرع نقي العظم أو خمج بالمكورات الرئوية أو بغيرها أو استعمال بعض الأدوية أو العناصر الكيميائية كالميتومايسين C والجمستابين ومثبطات الكالسينورين والكينين والكوكايين.

هناك بعض الأشكال من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية تحت السريرية أو غير النموذجية؛ لذلك لا يتعارض غياب نقص الصفيحات أو الانحلال مع تشخيص فرفرية قلة الصفيحات الخثارية. والتشخيص الدقيق صعب في الحالات المعقدة وغير النموذجية من دون إجراء تحليل ADAMTS 13 وملتيميرات عامل فون ويلبراند von Willebrand factor multimers.

يُرَجِّح ظهور أعراض معينة مثل الألم البطني والإسهال المدمى تشخيص المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا.

قد يكون الانحلال ونقص الصفيحات ناجمين عما قبل الإرجاج الحملي أو عن متلازمة HELLP أو غيرها.

من الشائع ترافق الذئبة أو أحد أمراض المناعة الذاتية الأخرى وفرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وقد ينخفض مستوى فعالية ADAMTS 13 انخفاضاً خفيفاً في المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية أو الاضطرابات الأخرى المشابهة.

قد يتظاهر المرضى المصابون بداء تنشئي بانحلال الدم ونقص تعداد الصفيحات نتيجة صمات الخلايا الورمية أو بسبب الأدوية الكيميائية أو بآليات أخرى مجهولة. ولا تترافق مثل هذه الحالات وعوز شديد في ADAMTS 13 أو بالتثبيط الإنزيمي.

أما الاضطرابات الأخرى التي يرافقها نقص تعداد الصفيحات وانحلال الدم باعتلال الأوعية الدقيقة فتشمل البيلة الدموية الانتيابية الليلية مع خثرات الأوعية الدقيقة وخاصة في الدوران المساريقي.

العلاج والإنذار:

كان هذا المرض قاتلا في أكثر من تسعين بالمئة من الحالات قبل ظهور فصادة البلازما وتسريبها في سبعينيات القرن الماضي، أما حالياً فينجو نحو ثمانين إلى تسعين بالمئة من المرضى الذين يعالجون معالجة مكثفة بفصادة البلازما التغييرية (تبديل البلازما) في المراحل الأولى من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية.

قد تكون نتائج العلاج بتبديل البلازما سريعة عند بعض المرضى وقد يتطلب الأمر لدى غيرهم تبديل البلازما عدة مرات قبل ظهور التحسن السريري.

يجب تفادي نقل الصفيحات لأن المضاعفات النزفية غير شائعة في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وقد تتدهور الوظيفة العصبية بشدة نتيجة نقل الصفيحات.

ومن الجدير ذكره أن تسريب البلازما أقل فعالية من تبديلها، لكن تسريب البلازما يستعمل بصفة إجراء قصير الأمد ريثما يتم تطبيق فصادة البلازما.

مازال دور العقاقير المضادة للصفيحات والقشرانيات السكرية والريتوكسيماب ومثبطات الكالسينيورين لمنع النكس غير واضح، ويكون الإنذار أسوأ في المرضى الذين لديهم اثنان أو ثلاثة عوامل خطورة (عمر أقل من أربعين سنة، حمى > ٣٨,٥، الخضاب < ٩٠ غ/ليتر).

- **فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura:**

تعرف كذلك بمتلازمة شولمان - أبشاو Schulman- Upshaw syndrome، وهي اضطراب نادر يعتقد بأنه يؤلف أقل من ١٪ من حالات فرفرية قلة الصفيحات الخثارية ولا يشخص إلا متأخراً في الحياة.

الوراثيات: أظهر تحليل متواليات الدنا DNA أن المصابين بفرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية لديهم طفرات مثنوية متغايرة الأعراس (وعلى نحو أقل متماثلة الأعراس) لجين ADAMTS 13 على الصبغي 9q34، وكشف أكثر من ٦٥ طفرة من شتى الأنواع عند هؤلاء المرضى.

المظاهر السريرية: يتظاهر المرض عند الوليد في الحالات النموذجية بِعقْيٍ مُصْطبغ بالدم حين الولادة، ويظهر بعد الولادة بساعات: يرقان، ونقص تعداد الصفيحات، وقد يلاحظ انحلال الدم مع التشظي في لطاخة الدم. تتحسن الأعراض بعد نقل الدم الهادف إلى علاج فقر الدم أو فرط بليروبين الدم، ولذلك قد يخرج الولدان من المستشفى من دون تشخيص صحيح لتتظاهر لديهم مضاعفات المرض بعد أسابيع أو سنوات.

تتنوع فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية في شدتها، وقد تتظاهر الحادثة الخثارية بالتهاب معثكلة وبأذيات عصبية بؤرية ونوب الاختلاج والقصور الكلوي الحاد الذي قد يكون شديداً في هذه الحالة ولكنه عكوس إذا تم العلاج بالبلازما على نحو سريع ومناسب.

التشخيص والعلاج: تتشابه الموجودات المخبرية مع الموجودات في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية المكتسبة ويكون مستوى فعالية ADAMTS 13 أقل من ١٠٪ من قيمته الطبيعية، ولكنه قد يكون أعلى في الحالات الأكثر اعتدالاً. يكون الوالدان ناقصي فعالية ADAMTS 13 ولكنهما يكونان لاعرضيين عادة.

تكون ملتيميرات فون ويلبراند العملاقة ultra-large vWF multimers مقاسة ضمن الهدأة، في حين يترافق التسارع ونقص تعداد الصفيحات مع نفاد الملتيميرات العملاقة والكبيرة large and ultra-large multimers.

تعالج فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية بإعطاء ١٠-١٥مل من البلازما الطازجة المجمدة لكل كيلو غرام من وزن الجسم كل أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع.

ثانياً- المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا Shiga toxin-associated hemolytic-uremic syndrome:

الإمراضية:

ثبت سبق التعرض لخمج معوي بالإشريكية القولونية Escherichia coli ذات النمط المصلي النموذجي O157:H7 في ٩٠٪ تقريباً من الأطفال المصابين بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية في شمالي أمريكا وأوربا، ويحدث الخمج غالباً في فصلي الخريف والصيف.

يكون مستودع الإصابة في البقر وتنتقل بالطعام غير المطهو جيداً أو الحليب غير المبستر، أو الطعام والشراب الملوث

ببراز البقر وقد يحدث الانتقال من شخص إلى آخر في أثناء طور الإسهال الحاد.

اتهمت الشيغيلا الزحارية من النمط المصلي الأول والإشريكية القولونية من النمط المختلف عن O157 في التسبب بالتهاب القولون النزفي والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية بعد الإسهال.

التشريح المرضي:

يشاهد في المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا احتقان الكبيبات الكلوية وتثخن جدران الشعريات وتنخر الخلايا البطانية وغيرها كما ترى الخثرات الهيالينية في العرى الكبيبية، وقد تتأثر بعض الأعضاء الأخرى مثل القلب والمعثكلة والدماغ بالخثرات ولاسيما في الحالات الشديدة.

الفيزيولوجيا المرضية:

يعتقد أن إصابات الكلية والأعضاء الأخرى هي نتيجة مباشرة للخثار الحادث بسبب التعرض لذيفانات الشيغا. يؤدي ارتباط ذيفان الشيغا بمستقبله إلى اختلال عملية تصنيع البروتين وتثبيطها مما يؤثر تأثيرات سامة في الخلايا الهدف.

تترافق المتلازمة الانحلالية اليوريميائية وتفعيل التخثر وحل الفيبرين، ويثبت ذلك ارتفاع واسمات تفعيل الثرومبين وارتفاع مستويات الـ د- دايمر D- dimer.

وهناك سلالات عديدة من الإشريكية القولونية المنتجة لذيفان الشيغا لا تترافق والإسهال النزفي أو المتلازمة الانحلالية اليوريميائية، مما يشير إلى وجود صفات أخرى مهمة في العضويات ترتبط بظهور المتلازمة الانحلالية اليوريميائية. ولوحظ كذلك عند تفشي العدوى أن قسماً قليلاً من الأشخاص يصابون بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية بعد التعرض للسلالة الإشريكية القولونية نفسها مما يدل على وجود عامل في المضيف ضمن آلية الإصابة.

المظاهر السريرية:

تؤدي الإصابة العرضية المعوية بالإشريكية القولونية إلى المتلازمة الانحلالية اليوريميائية في نحو ١٥٪ من الحالات. يحدث الإسهال والأعراض الأخرى المعدية المعوية بعد دخول الإشريكية القولونية المرضة بيومين إلى اثني عشر يوماً، ويظهر الإسهال المدمى بعدها بيوم إلى ثلاثة أيام، أما أعراض المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا فتبدأ بالظهور مع تحسن حالة الإسهال.

تحدث معظم حالات المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا عند الأطفال.

قد تكون بداية الانحلال الدموي والقصور الكلوي فجائية بألم بطني وشحوب وقياء وظهور بول أحمر غامق أو أسود تقريباً، هذه المظاهر تؤدي بسرعة الى حدوث قلة بول أو انقطاع البول. تحدث إصابات خارج الكلوية في ٥٠٪ من المرضى تقريباً، تبدو بالتهاب المعثكلة والتنخر القولوني والاحتشاء القلبي والانصباب التأموري، وتشمل المشاكل العصبية التهيج والتخليط والشلل العابر ونوب الاختلاج والسبات.

الموجودات المخبرية:

الموجودات الدموية مشابهة لمثيلتها في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، بيد أن شدة نقص الصفيحات متفاوتة في هذه الحالة، أما فقر الدم فيكون شديداً وقد يرافقه ارتفاع معتدل في تعداد الكريات البيض، وقد يلاحظ بيلة خضاب أيضاً.

يرتفع عيار البلروبين كما ترتفع منتجات تدرك الفيبرين والدي - دايمر D- dimers وتكون مستويات الهابتوغلوبين منخفضة أو غائبة، وقد ترتفع مستويات الأميلاز والإنزيمات الكبدية واليوريا والكرياتينين، وغالباً ما يحوي البول الخضاب والهيموسيدرين والألبومين وكلاً من الكريات الحمر والبيض والأسطوانات.

وقد تظهر دراسة الدماغ بالمرنان أو بالتصوير المقطعي المحوسب عند المرضى الذين يعانون مشاكل عصبية شذوذات عديدة؛ ولكنها قد تشفى خلال الفحوص التالية.

مستويات فعالية ADAMTS 13 طبيعية أو منخفضة قليلاً في غالبية المرضى، وقد تنخفض ملتيمرات multimers فون ويلبراند.

التشخيص والعلاج والإنذار:

يمكن كشف الإشريكية القولونية O157:H7 بزرع البراز.

لا يوجد علاج نوعي للمتلازمة اليوريميائية الانحلالية المرافقة لذيفان الشيغا، ولكن التدبير المبكر للقصور الكلوي الحاد وارتفاع الضغط الشرياني والاستعمال الحكيم لنقل الكريات الحمر المحضرة أثبت أنه المقاربة الأكثر فعالية وأماناً عند الأطفال.

يحتاج ٥٠٪ من الأطفال المصابين بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية إلى التحال، وتصل نسبة الوفاة عند الأطفال المصابين بالمتلازمة اليوريميائية الانحلالية الوبائية إلى ١٢٪، وتظهر في ٢٥٪ من المرضى الناجين آثار جانبية كلوية طويلة

الأمد مثل انخفاض التصفية الكبيبية، ووجود بروتين في البول وارتفاع الضغط الشرياني وقد تصل إلى القصور الكلوي.

● **المتلازمة الانحلالية اليوريميائية اللانموذجية atypical hemolytic-uremic syndrome:**

يشير مصطلح المتلازمة الانحلالية اليوريميائية اللانموذجية إلى متلازمة من القصور الكلوي الحاد مع انحلال الدم باعتلال الأوعية الصغيرة من دون ظهور إسهال نزفي أو سبب واضح آخر.

معدل حدوث هذه المتلازمة ثلاث حالات من كل مليون نسمة، يظهر المرض في الطفولة أو في سن البلوغ، ويبدأ على نحو تلقائي أو يحرض بالإجهاد الناجم عن خمج حاد أو الإسهال أو الحمل.

المظاهر المعتادة هي الشحوب وتسرع التنفس والتعب وقد تترافق وارتفاع الضغط الشرياني وفرط حمل السوائل. أوانصباب جنب وتامور وحبن، وقد تحدث نوبات الاختلاج والغيبوبة.

المظاهر الدموية مشابهة للمظاهر في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، والقيم الكيميائية الحيوية معبرة عن حالة انحلال الدم وعسر الوظيفة الكلوية وربما أذية الكبد.

سير المرض والتدبير والإنذار: يختلف سير القصور الكلوي والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية بين حالة وأخرى. يتضمن التدبير في المرحلة الحادة علاج كل خمج أو التهاب وتصحيح توازن السوائل والشوارد والسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني ونقل المنتجات الدموية الصحيح لعلاج فقر الدم والتحال الدموي الداعم حين يكون مستطباً. يؤدي العلاج بالبلازما الطازجة إلى التهدئة في بعض المرضى، يستعمل العلاج طويل الأمد بتسريب البلازما للحالات الحرجة لمنع نكس المتلازمة الانحلالية اليوريميائية أو حدوث القصور الكلوي.

ثالثاً- الخثار داخل الأوعية المنتشر disseminated intravascular coagulation:

مصطلح يستعمل لتوصيف متلازمة من تفعيل التخثر إلى درجة شاذة ينجم عنها تولد الثرومبين بكميات كافية لإغراق مثبطات الثرومبين thrombin الفيزيولوجي مشتملة الأنتيثرومبين antithrombin والثرومبوموديولين thrombomodulin، يفعّل الثرومبين عوامل التخثر بسرعة كافية لتهبط مستوياتها إلى مستويات لا تسمح أحياناً لإنتاج الاستتباب الدموي الطبيعي. لا يولد تشكل الثرومبين الفيبرين فقط وإنما حل الفيبرين أيضاً مما يؤدي إلى فرط إنتاج نواتج تدرك degeneration الفيبرين، كذلك لا بد من الإشارة إلى أن وجود جدائل الفيبرين قد يؤدي إلى أذية الكريات الدموية الحمر ينجم عنها لطاخة دم شاذة وكريات حمر مجزأة تعد مشخصة لفقر الدم الانحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة.

لا يعد الخثار داخل الأوعية المنتشر مرضاً بذاته؛ وإنما هو عرض يحدث في بعض الحالات مثل الخمج (الإندوتوكسينات endotoxins) والرض وتنخر الخلايا والمواد الغريبة (المواد الكيميائية والمحاليل منخفضة التوتر وبعض الأدوية) والأورام الصلبة والابيضاضات والقصور الكبدي الشديد وأمهات الدم الأبهرية والأورام الدموية الكبيرة والتحديات المناعية؛ مثل عدم توافق الـ ABO عند نقل الدم ورفض الاغتراس والإنزيمات الغريبة عن الجسم كسم بعض الأفاعي التي تفعّل نظام التخثر عن طريق الإنتاج المفرط لتوليد الفيبرين fibrin.

يعد النزف العلامة السريرية الأكثر شيوعاً وهو يحدث في أكثر من موقع، أما الحوادث الخثارية فتكون أكثر اعتدالاً؛ ولكنها قد تتظاهر بتغيرات الحالة الذهنية والقصور الكلوي أو الاحتشاءات الموضعية في أعضاء أخرى، وهي الناجمة عن انسداد الأوعية الصغيرة.

لا يوجد اختبار موثوق واحد لتشخيص الخثار داخل الأوعية المنتشر، ولكن وجود منتجات تدرك الفيبرين مثل د- دايمر D- dimer وانخفاض مستوى الفيبرينوجين fibrinogen والصفيحات يساعد على وضع التشخيص، ومن الشائع تطاول زمن الـ PT في هذه المتلازمة، وكذلك تطاول زمن الـ aPTT.

يعد نقص عدد الصفيحات علامة مهمة ولكنه ليس نوعياً للخثار داخل الأوعية المنتشر، ويظهر في ٩٨٪ من الحالات مع رقم أقل من٥٠×١٠(٩) في ٥٠٪ من الحالات.

وقد تكون اختبارات الترسيب بالبروتامين والإيتانول مفيدة لتشخيص هذا المرض.

لتقييم الخطر يجب طرح السؤال التالي أولاً:

هل يعاني المريض داء مستبطناً معروفاً بترافقه والخثار داخل الأوعية المنتشر؟

إذا كانت الإجابة لا، يجب عدم استخدام الخوارزمية التالية.

أما إذا كانت الإجابة نعم فتجرى الاختبارات الواردة في الجدول (١) ويوضع لنتيجة كل منها العلامة الموافقة:

الاختبار	المقادير	العلامة
عدد الصفيحات	< ١٠٠	٠
	١٠٠>	١
	< ٥٠	٢
ارتفاع مستوى نواتج تدرك الفيبرين	غير مرتفع	٠
	ارتفاع بسيط	١
	ارتفاع متوسط	٢
	ارتفاع شديد	٣
تطاول PT	< من ٣ ثوان	٠
	٣ - ٦ ثوان	١
	< ٣ ثوان	٢
مستوى الفيبرينوجين	< ١ غ/ل	٠
	< ١غ/ل	١
النتيجة		
٥ نقاط أو أكثر	الحالة توافق الخثار داخل الأوعية المنتشر الصريح يعاد الاختبار يومياً	
أقل من ٥ نقاط	الحالة لا توافق الخثار داخل الأوعية المنتشر الصريح يعاد الاختبار بعد يوم أو يومين	
الجدول (١)		

العلاج:

العلاج السريع للاضطرابات المستبطنة قد يحل المشكلة في الكثير من حالات الخثار داخل الأوعية المنتشر: مثل إعطاء الصادات الحيوية ونزح (تصريف) المفرزات حين يكون الخمج الشديد هو سبب الخثار داخل الأوعية المنتشر.

ولا بد من التركيز على العلاج الداعم لتقليل شذوذات التخثر أو تصحيحها، ولا بد من الانتباه أن تسريب الصفيحات والبلازما لا يتم بناء على القيم المخبرية على نحو رئيسي بل يجب الاحتفاظ به لحالات نزف المريض.

يجب مراقبة المرضى المصابين بنزف أو هم في خطر عالٍ لحدوث نزف مثل المرضى الذين سيخضعون لإجراءات غازية أو المرضى بعد الجراحة، ويجب التفكير بنقل الصفيحات للمرضى الذين يقل عدد الصفيحات فيهم عن ٥٠×١٠[٩]/ ليتر، ويجب أن يعد الحد المنطقي لتسريب الصفيحات اعتماداً على تعداد الصفيحات وهو ١٠-٢٠×١٠[٩]/ليتر، أما في المرضى الذين لديهم خطر عالٍ لحدوث النزف فيجب تسريب الصفيحات بحد أعلى من المذكور سابقاً مثل ٥٠×١٠[٩]/ليتر، ويجب التفكير بنقل البلازما الطازجة المجمدة حين وجود تطاول زمن البروترومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي في المرضى المصابين بالنزف.

أما إذا تعذر نقل البلازما الطازجة المجمدة للمرضى النازفين المصابين بفرط حمل السوائل فيجب استعمال ركائز العوامل مثل ركيزة معقد البروثرومبين الذي يؤثر في شذوذات العلقة clot جزئياً لأنها تحوي عوامل معينة فحسب،

ولكن في الخثار داخل الأوعية المنتثر هناك نقص أكثر من عامل من عوامل التخثر. ويمكن استعمال بعض العلاجات كالركائز القرية مثل الفيبرينوجين المركز أو استعمال مضاد الترومبين إذا كان مستوى الأنتي ترومبين منخفضاً، ونادراً ما يوصف الهيبارين في غياب الخثار إلا إذا فشلت الجهود الرامية إلى استبدال عوامل التخثر.

رابعاً- تضرر الصفيحات الناجم عن السطوح الوعائية الشاذة platelet damage by abnormal vascular surfaces:

تعد الصفيحات الدموية هدفاً للأذيات التي تنتجها السطوح اللافيزيولوجية ضمن الجملة الوعائية. تضم التغيرات المرضية الوعائية التي تحدث مثل هذه الأضرار في الصفيحات الصمامات القلبية الخشنة والعصيدة والتصلب الشرياني والانتقالات السرطانية والأمراض الكلوية المترافقة وتغيرات وعائية شديدة في أوعية الكلية. كما تضم الصمامات الصنعية القلبية والطعوم الوعائية والقثاطر الوعائية والمضخات داخل الأبهرية ذات البالون والوسائل الداعمة خارج الجسم والقلب الاصطناعي. وقد بذلت جهود ضخمة لتصنيع مواد غير مؤدية إلى التخثر واستعمالها، ومع ذلك فإن معظم هذه الأجهزة تسبب تحطم الصفيحات وانحلال الدم بدرجات مختلفة .

يقود تمديد الدم إلى نقص الصفيحات نقصاً سريعاً بنسبة قد تصل إلى ٥٠٪ بعد بدء الجراحة (جراحة المجازات القلبية الرئوية) بزمن قصير. ويصل خلل زمن النزف إلى حده الأعظم في أثناء إجراء المداخلة ويتراجع خلال ٢٤ ساعة من الجراحة. بذلت جهود كثيرة لتقليل شذوذات الصفيحات والتخثر المرافقة للجراحة القلبية، ويشمل ذلك جرعات عالية من الهيبارين لتثبيط تطور الترومبين والدارات الصنعية المغلفة بالهيبارين والدارات المغلقة المصممة بحجم أصغر والعمليات المجراة من دون مضخة.

قد يؤدي تجنب بعض الإجراءات في أثناء الجراحة مع إعطاء مثبط الترومبين المباشر- مثل البيفاليرودين bivalirudin كمضاد للتخثر- إلى الحد من تفعيل نظام التخثر. وغالباً ما يتم تقليل النزف بتسريب الصفيحات الطبيعية وب ١- دي أمينو- ٨- د - أرجنين فازوبرسين deamino-8-D-arginine vasopressin-1 أو الأبروتينين aprotinin وحمض الإبسيلون أمينو كابروئيك epsilon aminocaproic acid. وقد يخفض أوكسيد النتريك مع الإيلوبروست الآثار السيئة المؤذية في الصفيحات في المجازات القلبية الرئوية حتى إنقاص النزف بعد العمليات.

خامساً- الأشكال المختلفة لتحطم الصفيحات اللامناعي miscellaneous forms of nonimmunologic platelet destruction:

تترافق الحروق الواسعة ونقص صفيحات خفيف إلى متوسط الشدة ناجم عن تحطيم الصفيحات اللامناعي، ومازالت آلية حصول ذلك غير واضحة. وقد يصبح نقص الصفيحات شديداً أو يحدث النزف حين وجود خمج مختلط أو خثار منتثر داخل الأوعية، ولحسن الحظ فإن المتلازمة الأخيرة غير شائعة؛ حتى في حالات الحروق الشديدة من دون وجود خمج. وقد وصفت حالات من نقص الصفيحات بعد العلاج الكبدي القري وعلاج السكتة الدماغية بالحرارة المنخفضة، وقد تؤدي بعض الأدوية إلى نقص الصفيحات بآليات لا مناعية.

اضطراب وظيفة الصفيحات الوراثية والمكتسبة

وفاء محمد طير

للصفيحات شأن أساسي في عملية الإرقاء وهي تشكيل علقة الإرقاء الأولية الذي يحدث عقب أذية الأوعية الدموية، يسبقها التقبض الوعائي استجابة مباشرة. تكشف الأذية المنطقة تحت البطانة الوعائية التي تحوي بروتينات التصاق متعددة (الكولاجين والفيبرونكتين وعامل فون ويلبراند) فتأتي الصفيحات التي يوجد على سطحها مستقبلات نوعية تسهل التصاقها بالبطانة ثم تفعيل إفراز محتويات حبيباتها وتجمعها بموضع الأذية (تجمع أولي وثانوي).

تحدث اضطرابات وظيفة الصفيحات من خلل أي طور من أطوار وظيفة الصفيحات: الالتصاق والتجمع والإفراز فيتطاول تشكل العلقة الأولية أو يكون شكلها لا طبيعياً، ويتظاهر ذلك بالكدمات والنزف من الأغشية المخاطية الذي قد يكون شديداً ومهدداً الحياة.

تظهر التحاليل المخبرية تطاول زمن النزف مع بقاء زمن البروترومبين وزمن الترومبوبلاستين الجزئي واختبارات مسح عوامل التخثر والفيبرنيوجين طبيعية.

أما عدد الصفيحات فطبيعي أو ناقص قليلاً.

تصنف اضطرابات وظيفة الصفيحات ضمن مجموعتين:

- اضطرابات وراثية.
- اضطرابات مكتسبة.

أولاً- اضطرابات وظيفة الصفيحات الوراثية hereditary platelet disorders:

تتظاهر خاصة **بنزوف المخاطيات:** الرعاف والنزف الطمثي والهضمي، وبسهولة التكدم.

مخبرياً: بتطاول **زمن النزف**.

١- شذوذات الغليكوبروتين abnormal glycoprotein (GP):

أ- وهن الصفيحات - داء غلانزمان - Glanzmann thrombasthenia أو اضطراب الغليكوبروتين IIb/IIIa:

هذا الداء الذي وضعه غلانزمان عام ١٩١٨ نادر جداً، يتميز بانخفاض الصفيحات انخفاضاً شديداً أو بانعدام تجمعها استجابة للعديد من المحرضات الفيزيولوجية.

الآلية والإمراضية: يعمل GPIIb/IIIa بصفة مستقبل للفيبرينوجين وغلوكوبروتينات الالتصاق الأخرى، وهو ضروري لتجمع الصفيحات التي تعمل في الجسم الحي. تكون الوراثة جسدية صاغرة في نحو٤٠٪ من المرضى متخالفي الأعراس gamete.

العلامات السريرية: غزارة الطمث وكدمات ورعاف ونزف لثة لا تتناسب شدتها وشدة الاضطرابات المخبرية، وتختلف من وقت إلى آخر في الشخص نفسه، أما الحملة فهم لاعرضيون، ووظيفة الصفيحات عندهم طبيعية.

العلامات المخبرية:

- الصفيحات طبيعية العدد والشكل.
- تطاول زمن النزف.
- ضعف تشكل الخثرة أو عدم تشكلها.
- اضطراب تجمع الصفيحات استجابة لـ ADP والأيبنفرين والكولاجين.

التشخيص التفريقي: يجب تفريق هذه الحالة عن حالات:

(١)- نقص الصفيحات.

(٢)- داء «فون ويلبراند» وعوز الفيبرينوجين والناعور.

(٣)- الاضطرابات النوعية الأخرى.

العلاج: الوقاية بنظافة الفم والأسنان، والابتعاد عن الأدوية المضادة للصفيحات، ولقاح التهاب الكبد B في الطفولة. العلاج الهرموني لتجنب النزف الطمثي؛ والحديد وحمض الفوليك في حالات النزف المستمر لتفادي فقر الدم.

في حالة النزف: أربطة ضاغطة، وجلفوم Gelfoam، وتعويضات سنية، قد تفيد الأدوية المضادة لحل الخثرة. ويمكن أن تنقل الصفيحات في النزف الخطير المهدد للحياة لأن نقل الدم المتكرر يؤدي إلى تشكل أضداد للصفيحات، وتنقل الكريات الحمر المركزة في فقر الدم النزفي (باستخدام مرشحة للكريات البيض دائماً).

- أما **زرع النقي** فيتم في بعض حالات النزف الغزير.

الإنذار: البقيا جيدة على الرغم من النزف الشديد والمتكرر.

ب- متلازمة برنار سولييه Bernard - Soulier syndrome متلازمة الصفيحات العملاقة:

اضطراب الغليكوبروتين GPV,Ib: وصفت عام ١٩٤٨: **(نقص صفيحات وصفيحات عرطلة)**.

يحدث هنا اضطراب الالتصاق بالكولاجين بوساطة عامل فون ويلبراند لاضطراب المعقد GPIb/IX المستقبل الصفيحي لعامل فون ويلبراند.

الآلية والإمراضية: نقص في الغليكوبروتين V, IX, GPIb.

الوراثة: جسدية صاغرة، وحددت أشكال جسدية قاهرة مكتسبة.

العلامات السريرية: رعاف وسهولة التكدم وغزارة الطمث ونزف اللثة ونزف هضمي. تتفاوت الشدة من مريض إلى آخر في العائلة نفسها.

العلامات المخبرية:

- نقص الصفيحات التي يراوح عددها من ٢٠ ألفاً حتى العدد الطبيعي عند كل الناس، وتكون الصفيحات كبيرة الحجم قد يصل حجمها إلى حجم الخلية اللمفية ويرى ذلك في أكثر من ثلثي الحالات.
- زمن النزف متطاول دائماً وانكماش العلقة طبيعي.
- لا يتم تكدس الصفيحات استجابة للريستوسيتين ristocetin، وعلى عكس فون ويلبراند لا يصلح هذا الخلل بإضافة بلازما طبيعية.
- الفعالية الخثارية للصفيحات ناقصة، أو سوية، أو زائدة.

التشخيص التفريقي: يجب تفريقها عن متلازمة غلانزمان.

العلاج والإنذار: تطبق معالجة متلازمة غلانزمان نفسها.

ج- اضطراب الغليكوبروتين GPIb فون ويلبراند الكاذب أو النمط الصفيحي:

مجموعة غير متجانسة من المرضى تكون لديهم الأعراض النزفية معتدلة أو متوسطة الشدة، ونقص الصفيحات متفاوت الشدة، والصفيحات ضخمة على نحو متغاير.

الآلية والإمراضية: يعد GPIb/IX مستقبل عامل فون ويلبراند الضروري لالتصاق الصفيحات.

الوراثة: جسدية قاهرة.

السريريات:

- نزوف المخاطيات المعتدلة إلى متوسطة الشدة.
- تطاول زمن النزف.
- نقص الصفيحات في بعض الحالات مع وجود صفيحات عرطلة.
- انخفاض تركيز عامل فون ويلبراند مرتفع الوزن الجزيئي.
- تحرض تكدس الصفيحات استجابةً لتركيز منخفض من الريستوسيتين. ولا يصلح بإضافة البلازما الطبيعية (في حين تتعدل الاستجابة بإضافة البلازما بالنمط II من داء فون ويلبراند).

العلاج: قد يفيد إعطاء عامل فون ويلبراند بجرعات صغيرة، وتنقل الصفيحات في حالات النقص الشديد.

٢- الاضطرابات في تفاعلات الهيكل الخلوي لغشاء الخلية:

متلازمة ويسكوت ألدريتش Wiskott- Aldrich syndrome:

هو نقص الصفيحات مع صفيحات صغيرة وأخماج متكررة وأكزيمة/ قد تظهر مفردة أو مجتمعة. الوراثة: مرتبطة بالصبغي X.

العلامات السريرية: نزف المخاطيات، وأخماج متكررة، وأكزيمة، وازدياد خطورة الخباثات وأمراض المناعة الدموية: (انحلال الدم ونقص الصفيحات).

العلامات المخبرية:

- نقص الصفيحات التي قد تصل حتى ٢٠,٠٠٠ مع صغر حجمها.
- تطاول زمن النزف.
- اضطراب تكدس الصفيحات.
- اضطراب المناعة الخلطية والخلوية.

المعالجة:

- الصادات.
- استئصال الطحال يُحسّن النقص ويزيد حجمها ووظيفتها.
- زرع النقي قد يشفي المرضى حاملي المتلازمة الكاملة.

٣- شذوذات حبيبات الصفيحات:

أ- عوز جميعة الخزن d- storage pool deficiency d:

- اضطراب نزفي خفيف مع اضطراب الموجة الثانية لتكدس الصفيحات وعوز بمحتوى الحبيبات الكثيفة.
- يؤهب العوز للإصابة بخباثات دموية في بعض المرضى.
- يكون الاضطراب أولياً أو يرافق اضطرابات متعددة الأجهزة.

نمط الوراثة بالاضطراب الأولي جسمي قاهر غالباً، أما الأشكال الأخرى فتورث بحسب أمراضها.

السريريات: نزف المخاطيات خفيف إلى متوسط لكنه شديد في المصابين بمتلازمة هيرماتسكي بودلاك،، وتكدم زائد، ورعاف، ونزف زائد بعد الجراحة والرض.

المخبر:

- تطاول زمن النزف.
- شذوذات متغايرة بالموجة الثانية من تكدس الصفيحات مميزة.

المعالجة:

- تجنب مضادات الصفيحات.
- جراحية في حالة النزف الشديد.

● الستيروئيدات، الديسموبرسين أو الرسابة القرية، ونقل الصفيحات.

ب- متلازمة الصفيحات الرمادية = عوز الحبيبات gray platelet syndrome /granule deficiency:

تُشكل أغشية الحبيبات ∝ بنية حويصلية شاذة بدل أن تشكل حبيبات، والصفيحات فقيرة بمحتويات الحبيبات ∝ بما فيها الفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند.

المخبر:

● صفيحات شاحبة كالشبح، بيضوية، أكبر من (الطبيعية).

● عوز صفيحات شائع أقل من ٥٠,٠٠٠.

● تكدس الصفيحات طبيعي أو قريب من الطبيعي، وقد يكون شاذاً.

السريريات: مظاهر نزفية خفيفة، وقد سجلت نزوف شديدة في بعض الحالات.

يجب تفريق هذه المتلازمة عن داء غلانزمان.

العلاج:

● التدابير العامة: كما هي في داء غلانزمان.

● الديسموبرسين أو مضادات حل الفيبرين مفيدة أحياناً.

● للنقص العددي: الستيروئيدات.

● للنزف الشديد: نقل الصفيحات.

٤- اضطرابات فعالية الصفيحات الخثارية abnormalities of platelet coagulant activity:

وجد عند قليل من المرضى خلل الفعالية الخثارية للصفيحات مما أدى إلى إبطاء تشكل الخثرة.

السريريات: النزف: غزير أحياناً يحدث بعد الرض أو قلع الضرس أو الولادة أو الجراحة أو الطمث أو الرعاف، والنزف الأساسي ليس من المخاطيات عكس الاضطرابات الأخرى.

المخبر:

● زمن النزف طبيعي.

● تطاول PT.

● انخفاض «platelet factor 3».

التشخيص التفريقي: يتميز من بقية الاضطرابات النزفية بتطاول زمن البروترومبين PT؛ مع بقاء زمن النزف طبيعياً.

العلاج:

● نقل الصفيحات وقاية وعلاجاً.

● قد تفيد ركازة معقدات البروترومبين، لكن قد تحدث خثارات.

ثانياً- اضطرابات وظيفة الصفيحات المكتسبة acquired platelet disorders:

التظاهرات السريرية خفيفة عادة، وتكون شديدة حين وجود اضطرابات إرقاء أخرى أو آفة موضعية مؤهبة للنزف.

- يتطاول **زمن** النزف أو يضطرب التكدس أو يجتمع العرضان معاً من دون ازدياد خطورة النزف.

١- اضطراب وظيفة الصفيحات في اليوريميا abnormal platelet function in uremia:

وصف سنة ١٩٥٦، يضطرب الالتصاق والتكدس مع الأهبة للتخثر في الوسط اليوريميائي بآليات مجهولة، يسهم فقر الدم باضطراب الالتصاق وتطاول زمن النزف، ويزيد الأسبرين والهيبارين من نقص الصفيحات، لكن النقص دون ١٠٠,٠٠٠ يبحث له عن سبب آخر.

السريريات والمخبر: اضطراب الإرقاء خفيف، النزف شائع من الجلد، والجهاز الهضمي والبولي (هناك مشكلة تشريحية مؤهبة للنزف الهضمي)، زمن النزف متطاول لا يتناسب وخطورة النزف.

العلاج: بالتحال المتكرر، الديسموبرسين (الاسم التجاري DDAVP) ينقص زمن النزف ويعطى عن طريق التسريب الوريدي أو عن طريق الأنف.

● نقل الكريات الحمر المركزة ليصل الهيماتوكريت إلى ٣٢٪ ولاسيما مع DDAVP.

● الإستروجين المرتبط بجرعة ٠,٦ملغ/كغ وريدي لـ ٥ أيام.

● الرسابة القرية.

● الصفيحات المنقولة تصاب بالاعتلال سريعاً وتعطى في حالات النزوف الشديدة.

٢- أضداد الصفيحات antiplatelet antibodies:

ترافق كل الحالات تقريباً وITP. تؤثر الأضداد في الوظيفة من خلال الارتباط مع المكونات الوظيفية للغشاء، وبعضها يحفز التكدس أو الإفراز.

السريريات: ترى في المصاب بالـ ITP وSLE ولديه نزف مخاطيات مع أن العدد فوق حد النزف.

المخبر: تطاول زمن النزف لا يتناسب ونقص العدد، اضطراب التكدس في معظم المرضى. وأكثرها شيوعاً غياب استجابة الصفيحات لجرعة صغيرة من الكولاجين، وغياب الموجة الثانية من الاستجابة لـ ADP أو الأيبينفرين.

العلاج: معالجة السبب.

٣- المجازة القلبية الرئوية cardiopulmonary bypass:

يحدث النزف في أكثر من نصف الحالات نتيجة اضطراب

الوظيفة وازدياد حل الفيبرين وذلك بعد عمليات المجازات ويكون الخلل غالباً من تفعيلها وتجزئتها، ويتداخل الهيبارين والبروتامين المستخدم أيضاً.

السريريات: اضطراب الوظيفة سبب محتمل للنزف بعد الجراحة.

المخبر: تطاول زمن النزف، واضطراب تكدس الصفيحات لعديد من المحرضات، ونقص عدد الصفيحات إلى النصف خلال العملية وقد يبقى أياماً.

العلاج: يؤخذ بالحسبان الأسباب الجراحية للنزف، وعدم معاكسة الهيبارين تماماً، استمرار نقص الحرارة، يستخدم DDAPV لتطاول زمن النزف وازدياد النزف بعد الجراحة وقد يفيد الأبروتينين aprotinin، ونقل عناصر الدم المناسبة عند الضرورة.

٤- الاضطرابات التكاثرية النقوية المزمنة chronic myeloprolifrative disorders:

حُدّد العديد من اضطرابات وظيفة الصفيحات في هذه الأمراض، وحُدّد تطاول زمن النزف في القليل من المرضى.

سريرياً: خثار أو نزف في ثلث الحالات. يحدث النزف من المخاطيات أو الجلد، وقد يحدث بعد الرض أو الجراحة.

مخبرياً: تطاول زمن النزف في بعض الحالات.

العلاج: يفيد DDAVP في بعض المرضى. يعطى الأسبرين لمرضى الخثار مع تأهب للنزف منه.

٥- الابيضاضات الحادة ومتلازمة خلل تنسج النقي acute leukemia and myelodysplastic syndrome:

قد تضطرب وظيفة الصفيحات في هذه الأمراض، ويستجيب النزف الشديد لنقل الصفيحات مع معالجة السبب.

٦- البارابروتينيميا paraproteinemia:

تتدخل البروتينات الشاذة وحيدة النسيلة بعمل الصفيحات معيقة تجمعها.

العلاج: خفض تركيزها بالعلاج الكيميائي أو بالفصادة.

٧- الأدوية التي تؤثر في عمل الصفيحات:

تؤثر بعض الأدوية في زمن النزف وتسبب تفاقم الاضطراب النزفي، وبعضها يطيل زمن النزف أو يسبب اضطراب اختبارات عمل الصفيحات، لكنها لا تسبب نزفاً سريرياً، **اكثرها شيوعاً:**

أ- الأسبرين aspirin: يثبط الأسبرين إنزيم سيكلوأوكسيجناز cyclooxygenase على نحو غير عكوس فيؤثر في التكدس ويتطاول زمن النزف بقدر ٢,١-٢ ضعف الحد الطبيعي. ويبقى التطاول أربعة أيام بعد إيقاف الدواء، يستمر اضطراب التكدس أسبوعاً. يحدث لدى هؤلاء المرضى أهبة للتكدم والرعاف والنزف الهضمي.

قد يحسن تسريب الـ DDAVP زمن النزف. يوقف الأسبرين خمسة أيام قبل الجراحة الانتقائية، في الجراحة العصبية والعينية الإسعافية، تنقل الصفيحات لتعويض سوء الوظيفة.

ب- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى other NSAIDS:

تثبط السيكلوأوكسجيناز على نحو عكوس، ويستمر ٤ ساعات، ويتطاول زمن النزف تطاولاً عابراً.

جـ- الصادات antibiotics: تسبب معظم البنسلينات تطاول زمن النزف لارتباطها بغشاء الصفيحات وتدخلها بوظيفتها، يحدث اضطراب التكدس وتكون الذروة بعد يوم حتى٣ أيام ولعدة أيام بعد إيقافها، النزف المهم سريرياً نادر.

د- التينوبيريدين thienopyridines: تستخدم بصفة عوامل مضادة للخثار في الأمراض الشريانية، وهي تثبط التكدس وتطيل زمن النزف كالأسبرين، ذروة التأثير خلال ٤-٦ أيام، البدء بعد يوم إلى يومين ويستمر ٤-١٠ أيام بعد إيقافه. منها الـ ticlopidine والـ clopidogrel.

ومن الأدوية المؤثرة أيضاً:

- صادات مستقبلات GP-11B/111A.
- مضادات الخثار، وحالات الفيبرين، ومضادات ضد الفيبرين.
- معيضات الحجم مثل dextran.
- نيتروفورانتوئين - ميكونازول.
- بعض الأدوية القلبية كالنيتروغلسيرين وايزوسوربيد دي نترات وبروبراتولول ونيتروبروسيد.
- نيفيدبين وفيراباميل وديلتيازم وكينيدين.
- بعض الأدوية النفسية كالايميبرامين والكلوربرومازين.
- بعض المخدرات الموضعية والعامة.
- بعض أدوية الأورام كالميترامايسين والدونوروبيسن

٨- الطعام:

الأطعمة الغنية بزيت السمك المحتوية على الحموض الدسمة w-fatty acids تطيل زمن النزف.

٩- الكحول:

استهلاك الكحول طويلاً بكميات كبيرة قد يسبب اضطراب وظيفة الصفيحات عند بعضهم.

فيزيولوجيا الإرقاء الثانوي

موفق نوفل

يقصد بالإرقاء الدموي hemostasis مجموعة من الآليات المتعددة والمعقدة تكفل بقاء الدم بحالة سائلة قادرة على الجريان من جهة، وإمكانية تخثره لتشكيل سدادة تمنع النزف من جهة أخرى، ويوفر جهاز الإرقاء hemostatic system في الإنسان توازناً دقيقاً بين الآليات المحرضة على التخثر والآليات المعاكسة له على نحو يمنع في الحالة الطبيعية من حدوث النزف؛ ويمنع من حدوث التخثر في الوقت نفسه.

يشمل الإرقاء الطبيعي أربع مراحل أساسية، هي: تشكيل

الرقم أو الاسم	الوظيفة
الفيبرينوجين F I	تشكيل الخثرة (الفيبرين)
بروثرومبين F II	يتحول إلى ثرومبين، ويفعِّل العوامل I,V,VII,VIII,XI, XIII وبروتين C والصفيحات الدموية.
العامل النسجي	تميم العامل السابع المفعل VIIa، وأعطي سابقاً الرقم III.
الكلس	تحتاج إليه عوامل التخثر عند الارتباط بالفوسفوليبيد، سمي سابقاً العامل IV.
العامل الخامس FV	تميم العامل العاشر، ويساعده على تحويل البروترومبين إلى ترومبين.
العامل السادس F VI	غير موجود (أطلق الاسم سابقاً على FVa).
العامل السابع F VII	يفعِّل العامل التاسع والعاشر.
العامل الثامن F VIII (العامل A المضاد للناعور)	تميم العامل التاسع لتفعيل العامل العاشر.
العامل التاسع F IX (العامل B المضاد للناعور أو عامل كريسماس)	تفعيل العامل العاشر بمؤازرة العامل الثامن.
العامل العاشر F X (عامل ستيوارت)	يحول البروثرومبين إلى ثرومبين بمساعدة العامل الخامس.
العامل الحادي عشر F XI	يفعِّل العامل التاسع.
العامل الثاني عشر F XII (عامل هاغمان)	تفعيل العامل الحادي عشر والبريكاليكرئين.
العامل الثالث عشر F XIII	يصالب ألياف الفيبرين.
عامل فون فيليبراند vWF	يربط العامل الثامن، ويتواسط التصاق الصفيحات الدموية.
البريكاليكرئين	تفعيل العامل ١٢ وشطر الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي.
الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي	يدعم تفعيل العامل ١٢ والعامل ١١ والبريكاليكرئين

الجدول (١) يبين عوامل التخثر والمواد ذات الصلة

سدادة الصفيحات الدموية، وتشكيل خثرة الفيبرين، والآليات المعاكسة للتخثر، وأخيراً جهاز حل الخثرة.

تشكل خثرة الفيبرين fibrin clot formation:

تسمى هذه العملية الإرقاء الثانوي، وتعتمد على نحو أساسي على عوامل التخثر، وهي مجموعة من طلائع إنزيمات proenzymes بحالة غير فعالة، ولكنها قادرة على تفعيل بعضها بعضاً على نحو تسلسلي وتفاقمي stepwise response amplification، ومثال ذلك: يؤدي تشكل عدد قليل من جزيئات العامل السابع المفعَّل إلى تفعيل أعداد كبيرة من جزيئات العامل العاشر.

تُصنع كل عوامل التخثر في الكبد عدا عامل فون فليبراند von Willebrand الذي يصنع في النواءات وخلايا بطانة الأوعية. تتعرض العوامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر إلى تعديل ما بعد الترجمة post-translational modification بوساطة فيتامين K، إذ تتوضع زمرة كاربوكسيل على تلك العوامل، فتصبح قادرة على ربط شوارد الكلس الضرورية في عملية التخثر: ويؤدي نقص فيتامين K إلى أن تصبح عوامل التخثر المذكورة غير وظيفية، وينجم عن ذلك اضطرابات في الإرقاء الدموي.

تبدلت تسمية عوامل التخثر مرات عديدة في الماضي، فأطلق عليها أحياناً أسماء جهازية، أي بحسب وظيفتها في جهاز التخثر، وأخذ بعضها أسماء أشخاص، مثل عامل Stuart وHageman، وفي عام ١٩٥٥ أجمع خبراء الإرقاء على ترقيمها بالأرقام الرومانية، فرقمت هذه العوامل عام ١٩٦٢ من I إلى XII، وفي عام ١٩٦٣ رقم العامل الثالث عشر XIII ويضاف إلى الأرقام حرف a إذا كان عامل التخثر مفعلاً، مثلاً: العامل العاشر المفعل: Xa.

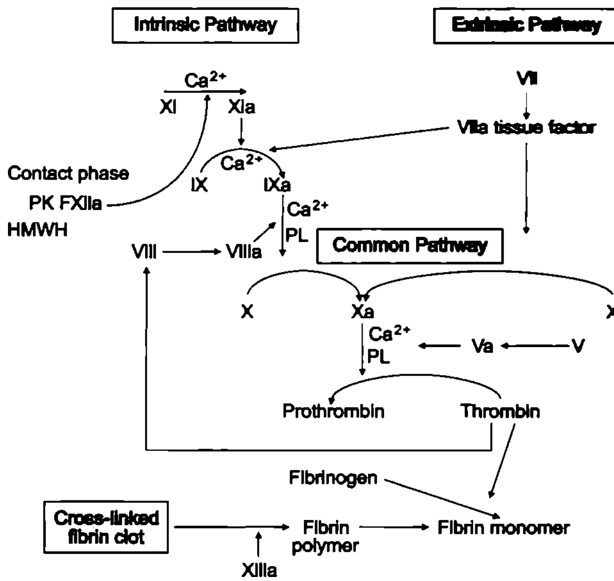
وتوقفت تسمية عوامل التخثر بهذه الطريقة بعد ذلك، فأخذ البريكاليكرئين prekallikrein اسم عامل Fletcher، وأخذ الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي high- molecular weight kininogen اسم عامل Fitzgerald.

وتستخدم حالياً الأرقام الرومانية غالباً، ولكن بعض التسميات الأخرى مازالت مستخدمة، فغالباً ما يقال: الفيبرينوجين أو البروثرومبين أو عامل Hageman...إلخ.

يبين الجدول (١)أسماء عوامل التخثر ووظيفة كل منها.

تدور عوامل التخثر في الدم وهي بحالة غير فعالة، كما ذكر آنفاً، وتتفعل عند الضرورة على نحو متتالٍ، إذ يفعل كل منها الآخر، ولذلك تسمى العملية بشلال التخثر.

وصف في الماضي طريقان لتشكل ألياف الفيبرين في



الشكل (١) شلال التخثر، ويشمل السبيل الداخلي والسبيل الخارجي والسبيل المشترك

الزجاج؛ أي مخبرياً: الطريق الخارجي أو طريق العامل النسجي، والطريق الداخلي أو طريق التفعيل بالتماس، كما هو موضح في (الشكل١).

١- السبيل الداخلي intrinsic pathway:

سمي هذا السبيل كذلك؛ لأن جميع العوامل المشاركة فيه موجودة داخل الدوران، ويبدأ بتفعيل العامل XII بوساطة البريكاليكرئين والكينينوجين عالي الوزن الجزيئي وبوجود سطح تماس، يفعل العامل XIIa العامل XI؛ وهذا يفعل العامل I، ثم يقوم العامل IXa بتفعيل العامل العاشر X وذلك بمساعدة شوارد الكلس وعامل الصفيحات الثالث والعامل الثامن المفعل لاحقاً من قبل الثرومبين، ويلتقي - عند تفعيل العامل العاشر- السبيل الداخلي مع السبيل الخارجي؛ ليبدأ بعد ذلك السبيل المشترك.

٢- السبيل الخارجي extrinsic pathway:

سمي كذلك؛ لأنه يبدأ بدخول مادة من خارج الدوران، هي العامل النسجي tissue factor، الذي يفعل العامل السابع، وهذا يفعل العامل العاشر .

٣- السبيل المشترك common pathway:

يحول العامل العاشر المفعل البروثرومبين إلى ثرومبين، وذلك بمؤازرة شوارد الكلس وعامل الصفيحات الثالث والعامل الخامس المفعل لاحقاً من قبل الثرومبين، يتحول الفيبرينوجين بوساطة الثرومبين إلى فيبرين موحود monomer ثم إلى فيبرين مكوثر polymer، ثم يقوم العامل الثالث عشر المفعل من قبل الثرومبين بمصالبة cross-linking

ألياف الفيبرين؛ ليزيد من ثبات العلقة الدموية.

من الشرح السابق لخطوات شلال التخثر، يبدو للوهلة الأولى أن تخثر الدم يمكن أن يتم بتفعيل أحد الطريقين وأن أحدهما يغني عن الآخر، ولكن الواقع ليس كذلك، فنقص العامل السابع - الأساسي في السبيل الخارجي- يؤدي إلى نزف شديد أحياناً مع أن الطريق الداخلي سليم. كما يعاني مرضى الناعور - نقص العامل الثامن - من نزوف خطرة جداً كما هو معروف على الرغم من سلامة الطريق الخارجي. وعلى نقيض ذلك لا يعاني الأشخاص الذين لديهم عوز في العامل XII أيَّ نزف، وهذا ما يفرض فهماً آخر لعملية تشكل علقة الفيبرين.

باختصار، ما ذكر آنفاً عن كيفية حدوث التخثر بطريقين خارجي وداخلي؛ إنما هو وصف لما يحدث في المخبر، ولا يوضح تماماً عملية التخثر على حقيقتها في الجسم.

والآن يفهم التخثر بأنه يبدأ دائماً من الطريق الخارجي؛ وذلك بدخول العامل النسجي إلى الدوران، وتتفاقم عملية التخثر، وتشتد بوساطة عناصر تابعة للطريق الداخلي؛ وليس كل العناصر. عند تأذي جدر الأوعية يدخل العامل النسجي الموجود على سطح الخلايا تحت بطانة الأوعية مثل مولدات الليف وخلايا العضلات الملس إلى الدوران، ويقوم بتفعيل العامل السابع، ومن ثم يتحد معه ليشكل معقداً يفعِّل العامل العاشر مباشرةً أو بعد تفعيل العامل الحادي عشر. يحول العامل العاشر المفعل البروثرومبين إلى ثرومبين وذلك بوجود شوارد الكلس وعامل الصفيحات الثالث والعامل الثامن المفعل لاحقاً من قبل الثرومبين، كما ذكر قبل قليل.

يعد تشكل **الثرومبين** أهم مرحلة في عملية التخثر، والثرومبين هو إنزيم متعدد الوظائف، يقوم بـ:

أ- تحويل الفيبرينوجين المنحل بالبلازما إلى فيبرين غير منحل.

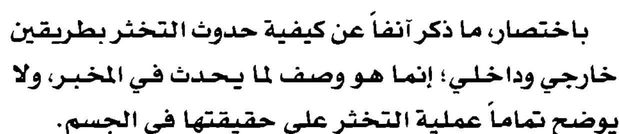
ب- تفعيل العامل الثامن الذي يعمل تميماً cofactor للعامل العاشر.

ج- تفعيل العامل الخامس الذي يعمل تميماً للثرومبين نفسه.

د- يفهم من ذلك أن العامل الخامس والثامن يتفعلان بعد تشكل الثرومبين، ويدخلان عملية التخثر لاحقاً، ويؤدي ذلك إلى اشتدادها وتضخمها.

هـ- تفعيل العامل الثالث عشر الذي يقوم بمصالبة جزيئات الفيبرين بعضها مع بعض وتشكيل علقة ثابتة ومتينة.

حين يتشكل المركَّب TF/FVIIa/FXa- أي بعد انطلاق السبيل الخارجي- يبدأ ما يسمى بمثبط السبيل النسجي tissue factor pathway inhibitor (TFPI) بالعمل، ويوقف عملية التخثر بهذا الطريق، وتصبح عملية التخثر معتمدة بعد ذلك على الدارة المؤلفة على نحو رئيس من الثرومبين والعامل التاسع المفعَّل والعامل الثامن المفعَّل، كما هو موضح في (الشكل ٢).



الشكل (٢) يبدأ التخثر بوساطة العامل النسجي الذي يفعل العامل السابع، ثم يفعلان سوية العامل التاسع والعاشر، وبمساعدة العامل الثامن والخامس اللذين يعملان بصفة عوامل تميمية cofactors يتشكل الثرومبين، ويحول الفيبرينوجين إلى فيبرين. يعود الثرومبين ويفعل العامل XI وVIII وV

يفسر هذا الفهم الجديد لآلية التخثر كيف أن كلاً من السبيل الداخلي والخارجي ضروري لتشكل الفيبرين، ولا يمكن لأحدهما أن يغني عن الآخر، لكن العوامل الأولى في السبيل الداخلي ليست ضرورية لتفعيل هذا السبيل في الجسم، إنما هي ضرورية لتفعيل التخثر في السبيل الداخلي في الزجاج، ويفسر هذا كيف أن نقص العامل الثاني عشر- الذي يتظاهر مخبرياً بتطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PTT) - لا يؤدي إلى أي نزف.

من الجدير بالذكر أن عوامل التخثر تتفعل بوتيرة أكبر إذا تجمعت على سطوح خلوية محتوية على الفوسفوليبيدات الحامضة، وهذه المكونات لا توجد على نحو طبيعي على سطح الخلية وهي بحالة الراحة، أما إذا ما تفعلت الصفيحات الدموية أو الوحيدات أو خلايا بطانة الأوعية، بسبب أذية وعائية أو حالة التهابية؛ فيعاد عندها تموضع جزيئات الفوسفوليبيدات بصورة تبرز معها رؤوسها الفعالة، أو تتحرر هذه الجزيئات لتدعم عملية التخثر، وتحرضها.

الآليات المضادة للتخثر antithrombotic mechanisms:

هناك العديد من الآليات التي تعمل بتناسق تام؛ لتمنع حدوث التخثر في الحالة الطبيعية، فتضمن قابلية الدم للجريان، ولا تسمح بحدوث التخثر إلا حين الحاجة وفي مواقع الأذية الوعائية فقط. وأهم هذه الآليات:

١- الخلايا البطانية:

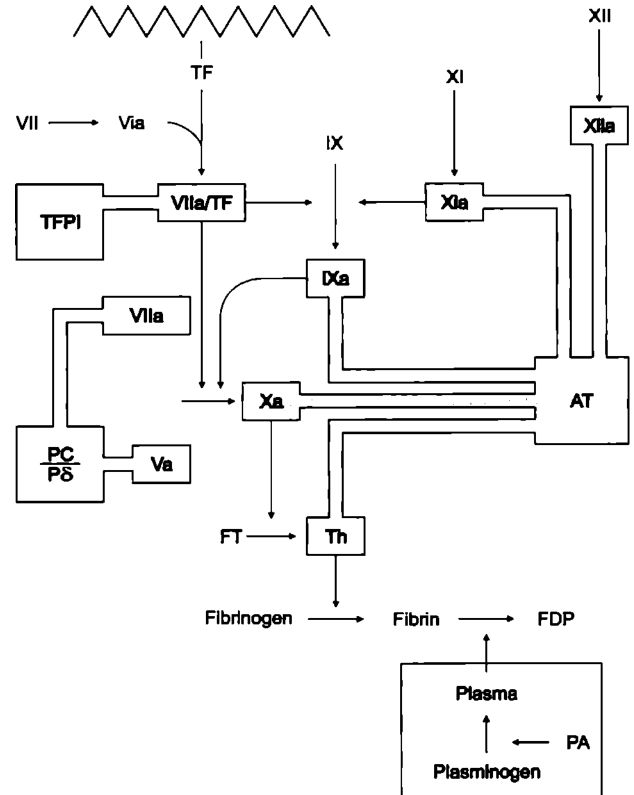
تملك خلايا بطانة الأوعية آليات كثيرة معاكسة للتخثر، منها:

أ- إنتاج مادة البروستاسيكلين prostacyclin وأكسيد الآزوت nitric oxide والـ ectoADPase، وكل هذه المواد تعمل على تثبيط التصاق الصفيحات الدموية وتجمعها.

ب- إنتاج عوامل مضادة للتخثر مثل مادة الهبارين heparin proteoglycan ومضاد الثرومبين antithrombin ومثبط سبيل العامل النسجي tissue factor pathway inhibitor والـ thrombomodulin.

ج- تفعيل آليات حل الخثرة بإنتاج مفعل البلاسمين -١ plasminogen activator 1 والـ urokinase.

و(الشكل٣) يوضح أهم مواقع تأثير العوامل الفيزيولوجية المضادة للتخثر.



الشكل (٣) الآليات الأربع الفيزيولوجية الرئيسة المضادة للتخثر ١- مضاد الثرومبين AT III، ٢- بروتين C و S، ٣- مثبط سبيل العامل النسجي TFPI، ٤- الجهاز الحال للخثرة.

٢- مضاد الثرومبين ٣ antithrombin III:

يعدّ مضاد الثرومبين ٣ البروتياز الأساسية الموجودة في البلازما والتي تقوم بتثبيط الثرومبين وعوامل التخثر الفعالة الأخرى مثل العامل العاشر FXa، وذلك بارتباط المركز الفعال من مضاد الثرومبين مع الموقع الفعال من الثرومبين وبالتالي تعديله. ويزداد هذا التأثير المثبط من ألف مرّة إلى أربعة آلاف مرّة بوجود الهبارين.

يتم تثبيط الثرومبين بوساطة الـ AT III على سطح بطانة الأوعية حيث توجد جزيئات الغلوكوزأمينوغليكان مثل الهبارين heparin التي تزيد من القدرة المثبطة المذكورة. ولذلك فإن النقص الكمي أو الكيفي في مضاد الثرومبين سواء كان موروثاً أم مكتسباً يؤدي إلى تأهب للخثار الوريدي بأماكن عديدة في الجسم.

٣- البروتين C protein C:

هو غليكوبروتين يصنع في الكبد بشكل طليعة عامل profactor، ويحتاج إلى فيتامين K؛ ليتم تعديله، ويصبح وظيفياً، تماماً مثل عوامل التخثر X، IX، VII، II التي تصنع في الكبد، وتكسب شكلها الوظيفي بوساطة فيتامين K. يعدّ بروتين C من مضادات التخثر المهمة، يتفعل بوساطة الثرومبين الموجود على جزيء الـ thrombomodulin، وهذا الأخير هو الموقع الرابط للثرومبين على سطح الخلايا البطانية.

يرتبط البروتين C قبل تفعيله بمستقبلات خاصة على سطح الخلايا البطانية بالقرب من المركّب thrombin-thrombomodulin؛ مما يسهل من تفعيله. يقوم بروتين C المفعل بشطر عاملي التخثر V وVIII المفعلين أصلاً من قبل الثرومبين وتثبيطهما.

ويحتاج بروتين C في عمله إلى عامل تميم cofactor هو بروتين S، الذي يشابه بروتين C بأنه يصنع في الكبد، ويعتمد على فيتامين K؛ ليأخذ شكله الوظيفي.

يؤدي نقص بروتين C أو S إلى حالة فرط خثار hypercoagulable state، ويعود ذلك إلى نقص تثبيط العاملين V وVIII أو انعدامه. ومن أسباب فرط الخثار المعروفة مقاومة العامل الخامس لعمل بروتين C المفعل وذلك بسبب طفرة في موقع شطره من قبل بروتين C. ويطلق على هذا العامل الخامس الطافر اسم العامل الخامس لايدن (factor V Leiden).

٤- مثبط سبيل العامل النسجي (TFPI):

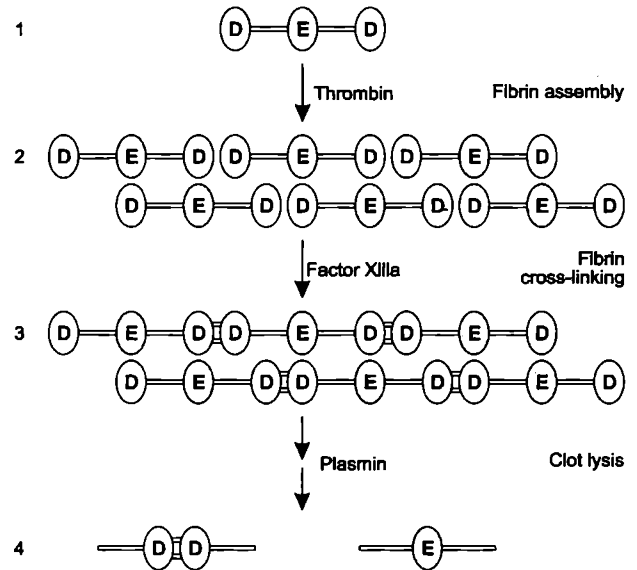
هو بروتياز بلازمية تثبط المركّب TF/FVIIa/FXa، وتوقف

على نحو أساسي السبيل الخارجي للتخثر بعد إطلاق الشرارة الأولى من قبل العامل النسجي، وتصبح عملية التخثر بعد ذلك معتمدة على الـ«amplification loop»؛ أي تفعيل العامل التاسع والثامن بوساطة الثرومبين. كما هو موضح في (الشكل٢).

يستطيع الهبارين إطلاق الـ TFPI من الخلايا البطانية ومن الصفيحات، ويمكن أن يضاف ذلك إلى تأثيرات الهبارين الأخرى المضادة للتخثر.

٥- الجهاز الحال للفيبرين fibrinolytic system:

بعد تشكل العلقة الدموية من الصفيحات الدموية وألياف الفيبرين، وتوقف النزف؛ يأتي عمل الآليات التي تعمل لمنع امتداد العلقة الدموية أكثر من اللازم ليبقى الوعاء الدموي مفتوحاً؛ وجريان الدم سالماً. من أجل ذلك يتفعل الجهاز الداخلي الحال للفيبرين الذي يؤدي إلى تكون البلاسمين، وهو الإنزيم الأساسي الحال للبروتينات في هذا الجهاز، والذي يعمل على هضم ألياف الفيبرين وتقطيعها وتحويلها



الشكل (٤) تشكل الفيبرين وانحلاله
١- يحتوي هيكل الفيبرينوجين على ثلاث عقد، اثنتان D وواحدة E.
٢- ينجم عن عمل الثرومبين تجمع ألياف الفيبرين بعضها إلى جانب بعض.
٣- يصالب العامل XIII النهايات D في جزيئات الفيبرين المتجاورة.
٤- يقوم البلاسمين بحل الفيبرين وتنشأ الجزيئات الثنائية D-dimers من انحلال الفيبرين الكامل.

إلى نواتج تدرك fibrin degradation products. والشكل (٤) يوضح أهم مكونات الجهاز الحال للخثرة.

يتحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين بوساطة مفعل البلاسمينوجين النسجي tissue type plasminogen activator (tPA) أو بوساطة اليوروكيناز urokinase type plasminogen activator (uPA)؛ فينشطر البلاسمينوجين عند الرابطة Arg560-Val561bond.

يرتبط البلاسمين أو البلاسمينوجين بالفيبرين على نحو نوعي، وبالتحديد بوساطة الموقع الخاص الرابط لليزين lysine-binding sites، كما أن لـ tPA ولعاً نوعياً specific affinity للارتباط بالفيبرين؛ أي بالخثرة، وبذلك يكون انحلال الفيبرين بالحالة الفيزيولوجية عملية نوعية محصورة بألياف الفيبرين المكونة للخثرة فقط.

يحرض المعقد الثلاثي المكون من البلاسمينوجين والـ tPA والفيبرين على تحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين الذي يبدأ بتقطيع ألياف الفيبرين وتحطيمها، ويؤدي هذا إلى كشف مواقع أخرى في الفيبرين محتوية على الليزين lysine residues، وينجم عن ذلك ارتباط جديد للبلاسمينوجين والـ tPA، وبالتالي تتوالى عملية حل الفيبرين.

عند تقطيع البلاسمين لألياف الفيبرين المتصالبة بعضها ببعض على نحو تكافؤي covalently cross-linked fibrin تتحرر الجزيئات الثنائية D، D-dimers، وهي أحد نواتج تحطم الفيبرين المهمة التي يمكن معايرتها في الدم، وتدل على أن خثرة ما قد تشكلت وأن عملية حلها جارية، لذلك تفيد معايرة نواتج تحطم الفيبرين ولاسيما الـD-dimers في تشخيص خثرة الوريد العميق DVT والصمة الرئوية والتخثر داخل الأوعية المنتشر DIC.

تبقى **عملية حل الفيبرين** منظمة فيزيولوجياً وتحت السيطرة على نحو أساسي **بآليتين:**

١- مثبطات مفعلات البلاسمينوجين plasminogen activator inhibitors (PAI-1 PAI-2)، التي تثبط الـ t-PA والـ uPA في البلاسما.

٢- مضاد البلاسمين ألفا-٢ α-2 antiplasmin: وهو المثبط الرئيس للبلاسمين إذا ما وجد في البلاسما؛ أي البلاسمين الحر غير المرتبط بالفيبرين.

اضطرابات التخثر الوراثية

ليلى سلوم

أولاً- الناعور أ والناعور ب:

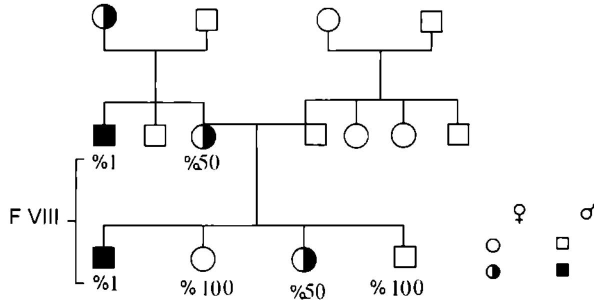
هي أمراض نزفية خلقية وراثية مرتبطة بالجنس تتميز بانخفاض مستوى عامل التخثر الثامن في المصل (الناعور أ hemophilia A، الناعور المدرسي) أو انخفاض عامل التخثر التاسع (الناعور ب **hemophilia B**، داء عيد الميلاد Christmas disease). وفيها يصاب الذكور في حين تكون الإناث حاملة للمرض carrier، ونادراً ما تكون عرضية.

الوبائيات:

يعدّ الناعور أ ثاني أكثر الاضطرابات النزفية الوراثية شيوعاً. وتختلف نسبة حدوثه باختلاف الشعوب، فهو نادر بين الصينيين. يحدث بنسبة $\frac{١}{١٠٠٠٠}$ - $\frac{١}{٢٠٠٠٠}$، وتغيب القصة العائلية لدى ٣٠-٤٠٪ من الحالات؛ ويفسّر ذلك بحدوث طفرات حديثة في جين العامل الثامن في المرحلة الجنينية لدى عائلة غير مصابة سابقاً. أما الناعور ب فيحدث بنسبة $\frac{١}{٥٠٠٠٠}$ (خمس حالات الناعور أ).

الفيزيولوجيا المرضية:

- **العامل الثامن FVIII**: بروتين، يصنع في الكبد، ويجول في الدوران مرتبطاً بعامل فون ويليبراند vWD. ويقع جينه على الذراع الطويلة للصبغي الجنسي X في الموقع Xq28.
- **العامل التاسع FIX**: بروتين يصنَع في الكبد بتواسط فيتامين ك. ويقع جينه بجوار جين العامل الثامن في الموقع Xq26.
- في الحالة الطبيعية يتفعّل العامل الثامن بالثرومبين، في حين يتفعّل العامل التاسع بوساطة معقد العامل النسيجي/العامل السابع المفعّل. ويفعّل كلا العاملين الثامن والتاسع العامل العاشر؛ مما يؤدي إلى توليد الثرومبين وتحويل مولد الليفين fibrinogen الحلول إلى ليفينfibrin غير حلول.
- يتميز مرض الناعور بنوعيه بعدم القدرة على توليد العامل العاشر المفعّل وإعاقة تشكل الخثرة. والسبب نقص عامل التخثر الثامن (الناعور أ) أو العامل التاسع (الناعور ب) أو غيابهما، أو وجود عامل تخثر غير وظيفي كما في ثلث مرضى الناعور ب (النمط الثاني من الناعور ب).
- ينتقل المرض بوراثة سائدة مرتبطة بالجنس (الشكل ١)، والذكر المصاب لا ينقل المرض إلى أبنائه؛ لأنّ الصبغي الجنسي Y طبيعي، في حين تكون جميع بناته حاملة للمرض. وتنقل



الشكل (١) يبين نمط الوراثة المرتبطة بالصبغي X لدى مرضى الناعور أ وب

الأنثى الحاملة المرض إلى نصف أبنائها الذكور، وتكون نصف بناتها حاملة للمرض.

- ومع أن القاعدة هي أن تكون الإناث حاملة للمرض وغير عرضيّة؛ فإنّ بعض الإناث اللواتي لديهن مستويات عامل ثامن أقل من ٥٠٪ بكثير كنّ عرضيات، وقد تحدث لديهن نزوف طمثية أحياناً، أو تحدث نزوف في الجراحات الكبرى.
- الشذوذات الجينية: شائعة في الناعور أ في حين أنها قليلة في الناعور ب، وربما كان هذا سبب قلّة وجود المثبطات في الناعور ب. الطفرات المسببة للناعور أ هي في الذكور ثلاثة أمثال ما في الإناث. وهي قابلة للكشف باستخدام PCR.

التظاهرات السريرية:

لا يمكن سريرياً التمييز بين الناعور أ والناعور ب. وتعتمد شدة الأعراض على مستوى عامل التخثر في المصل، وهي تبدو بنزوف قد تحدث في أي عضو أو نسيج في الجسم. وربما أدت إلى مضاعفات تشمل انضغاطات عصبية وانكماشات عضلية تؤدي إلى إعاقة حركية. يشكل الدم النازف ورماً دموياً يتوضع عادة في الأماكن التالية:

١- **الورم الدموي hematoma تحت الجلد وضمن العضلات:** هي نزوف شائعة في الناعور أ، وقد تنتشر لتشمل أكثر من نصف مساحة الجسم، ويكون الانتشار وصفياً من المركز الذي يمثل البؤرة الأولى للنزف إلى الاتجاهات كافة، تترافق هذه النزوف وفرط كريات بيض leukocytosis، وحمى وآلاماً شديدة، وقد ترافقها أعراض وعلامات سريرية ناجمة عن انضغاط إحدى البنى الأساسية في موقع النزف كالأعصاب والأوعية الدموية.

وتعدّ نزوف اللسان والبلعوم الأنفي والفموي والحنجري والعنق نزوفاً خطرةً قد تضغط السبيل الهوائي، وتهدد الحياة.

مرض شديد	< ١ وحدة/دل	يراجع في السنة الأولى من العمر بنزوف تلقائية شديدة.
مرض متوسط الشدة	١-٥ وحدة/دل	نزوف متوسطة الشدة بعد الرضوض والجراحات الصغرى.
مرض خفيف	> ٥ وحدة/دل	نزوف خَفيفة بعد الرضوض و الجراحات الكبرى.
التظاهرات العامة	تدمٍّ مفصلي (ركبة > مرفق > كاحل > ورك > رسغ) يرافقه نمل موضعي وألم خفيف، يتلوه تورم وتحدد حركة وحرارة موضعية واحمرار وألم شديد.	
الجدول (١) يبين التظاهرات السريرية للناعور بحسب شدة المرض.		

٢- الورم الدموي في عضلة البسواس psoas وخلف الصفاق: هي نزوف شائعة في الناعور أ. قد يقلّد الورم الدموي في عضلة البسواس اليمنى التهاب الزائدة الحاد سريرياً، وإذا ضغط على العصب الفخذي سبّب ألماً ينتشر على الوجه الأمامي للفخذ يرافقه خدر ونمل، وقد يحدث ضعف عضلي أو حتى شلل في العضلات المعصَّبة بالعصب المضغوط، (وتكون علامة البسواس psoas sign إيجابية)، في حين يحافظ المريض على مفصل الورك بوضعية عطف جزئي. ويفيد التصوير المقطعي المحوسب في تشخيص هذه النزوف.

٣- نزوف السبيل الهضمي: نزوف الفم واللثة واللسان شائعة. في حين يندر حدوث تغوط مدمى hematemesis أو تغوط زفتي melena في المصابين بالناعور، وقد يرافقها عند حدوثها ألم بطني، وتطبُّل البطن، والخزل المعوي، والحمى، وفرط الكريات البيض.

٤- النزوف البولية التناسلية: البيلة الدموية شائعة، وغالباً ما تكون محددة لذاتها، ولا تحتاج إلى معالجة نوعية، وإنما يحتاج المريض إلى الراحة التامة في الفراش والإماهة الجيدة (٣ لتر/م٢ من مساحة الجسم يومياً) لمدة ٤٨-٧٢ ساعة. وترافق الإصابة إذا تشكلت خثرات دموية وقولنج كلوي.

٥- التدمي المفصلي hemarthrosis والاعتلال المفصلي المزمن chronic arthropathy: التدمي المفصلي هو التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً وألماً، والمرضى كبار السن غالباً ما يحدث فيهم اعتلال مفصلي. فالدم مخرش بشدة للغشاء الزليل؛ مما يسبب فرط التصنع وزيادة التوعية ثم الميل لمعاودة النزف. كما يحرض الحديد المترسب في خلايا الغشاء الزليل الالتهاب المتواسط بالسيتوكينات، والنتيجة حدوث التهاب مفصلي تنكسي سريع له مظاهر كلٍ من الفصال العظمي (OA) بألمه الميكانيكي المتقطِّع الذي يسوء بالحركة، والتهاب المفاصل الرثياني (RA) بألمه الالتهابي المستمر المتبدّل الذي يسوء بالراحة، ويترافق واليبوسة المفصلية الصباحية. وأكثر ما يصيب الاعتلال المفصلي الوركين والركبتين والمرفقين.

٦- الأورام الكيسية الكاذبة: هي ضخامة ورم دموي ضخامة كيسية مترقية غالباً ما تصيب العظام الطويلة في البالغين، وقد تصيب العضلات ولاسيما عضلة البسواس، وهي تنجم عن النزف المتكرر تحت السمحاق والتشكل العظمي الارتكاسي الجديد الذي يؤدي إلى تهدم عظمي.

٧- النزوف لدى الولدان والأطفال: قد تحدث النزوف لدى الولدان بشكل ورم دموي في الفروة أو تطاول النزف من الحبل السري أو نزف ضمن الحجاج أو نزف ملتحمة، ومن النادر حدوث النزف ضمن المقلة. وقد يتمزّق الطحال تمزقاً تلقائياً.

٨- النزوف الرضية: شائعة جداً لدى المصابين بالناعور، تبدأ مع بدء الطفل بالحركة والمشي. وتختلف في شدتها بحسب شدة الناعور والرض. وقد تكون مهددة للحياة (نزوف الجملة العصبية المركزية...).

التشخيص: يعتمد على:

١- تقييم طبيعة النزف ومدته، والاستفسار عن التعرض لرض سابق أو جراحة، والقصة العائلية. والبحث عن النزوف النمشية والكدمات، وعن علامات باكرة للأذية المفصلية.

٢- الفحوص المخبرية التالية:

أ- زمن البروثرومبين PT: طبيعي.

ب- زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT: متطاول بحسب درجة نقص عامل التخثر، مع أنّ العيار الطبيعي لا يستبعد الناعور الخفيف.

جـ- معايرة المستوى المصلي للعامل الثامن ثم العامل التاسع.

٣- إجراء الفحوص الشعاعية: حين الشك بالنزف الحاد يفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي

المحوسب في التحري عنه. وبالنسبة إلى الأذية المفصلية يتفوق التصوير بالرنين المغنطيسي على التصوير الشعاعي البسيط أو المقطعي المحوسب في تقييم الاعتلال المفصلي الباكر.

المضاعفات:

١- مثبطات العامل الثامن: هي أضداد للعامل الثامن من نمط IgG. لها نمطان يختلفان حيوياً وسريرياً:

● **نمط I:** يحدث بعد المعالجة بالعامل الثامن، وتكون الأضداد فيه مرتفعة، ويعالج باستخدام rVIIa أو FEIBA التي تتجاوز دور العامل الثامن في تشكل الخثرة.

● **نمط II:** لا تتحرض أضداده بالتعرض للعامل الثامن، وتكون منخفضة، ويستجيب للمعالجة بعيارات عالية من العامل الثامن. كما يمكن استخدام rVIIa بوصفه علاجاً مرافقاً وداعماً في الحالات الشديدة منه أيضاً.

يشكّ بوجود المثبطات حين زيادة تواتر النزف أو نقص الاستجابة للمعالجة بركازات عوامل التخثر أو وجودها معاً. هناك ميل عائلي لحدوث المثبطات، وهي أكثر حدوثاً في المصابين بالناعور أ المصابين بطفرات أو خبن في جين العامل الثامن.

٢- ويتم التشخيص ب:

أ- تطاول aPTT مع فشل التصحيح بالبلازما الطبيعية.

ب- **تحري المثبطات:** عيار aPTT مباشرةً بعد مزج بلازما المريض ببلازما طبيعية وبعد ساعتين من الحضن بدرجة حرارة ٣٧,٥ درجة مئوية.

ج- معايرة المثبطات كمياً.

يعالج النزف الحاد عند حامل مثبطات العامل الثامن بإعطاء العامل السابع المفعّل المأشوب rVIIa أو FEIBA.

أما المرضى الذين تكون لديهم كمية منخفضة من المثبطات فلا حاجة إلى معالجتهم، وإنما تكفي فيهم المراقبة ريثما تزول المثبطات تلقائياً.

٣- انتقال الفيروسات (HIV, HCV, HBV) في أثناء المعالجة: لا خطورة من استخدام المستحضرات الحديثة المأشوبة recombinant، أما المستحضرات المشتقة من البلازما الإنسانية: فإن إجراءات التثبيط الفيروسي viral inactivation المتّبعة منذ العام ١٩٨٤ قد حدّت من انتقال الفيروسات عبر هذه المستحضرات.

٤- عوز الحديد: مع تكرر النزوف في المصابين بالناعور، فإن إصابتهم بعوز الحديد غير شائع؛ وذلك لأن معظم النزوف داخلية، ويخضع الحديد الضائع فيها إلى إعادة تدوير واستخدام مرّة ثانية. في حين قد يحدث عوز الحديد في حالات الرعاف أو النزف الهضمي لدى بعض المرضى.

٥- فقر دم انحلالي إيجابي كومس Coombs: يحدث لدى بعض المصابين بالناعور أ المعالجين بالركازات متوسطة النقاوة نتيجة وجود كميات ضئيلة من الأضداد anti-A و anti-B. ويكون فقر الدم عادة خفيف الشدة.

المعالجة:

١- مبادىء عامة:

من الأمور الأساسية في معالجة المصابين بالناعور توفير الرعاية الطبية المنتظمة والدعم الحياتي طويل الأمد. ولتحقيق ذلك يجب منذ مراجعة المريض الأولى القيام بالأمور التالية:

● عيار المستوى المصلي لعامل التخثر.

● تحري المثبطات ومعايرتها.

● تحري الطفرات: الذي يفيد لكشف الحَمَلَة والتشخيص قبل الولادة، كما أن له قيمة توقعية لخطورة تطوّر المثبطات.

● تعداد الدم الكامل: لاستبعاد فقر الدم نتيجة النزوف المتكررة وكشف عوز الحديد حين وجوده.

● زمرة الدم.

● فحوص الكبد المخبرية.

● الفحوص المصلية لفيروسات HIV، HCV، HBV، HAV.

● المعالجة الباكرة للنزوف الفعالة، كما يفضّل في حالات الناعور الشديد البدء بالمعالجة الوقائية التي يجب أن تبدأ منذ السنة الأولى من الحياة؛ مما يمنع معظم الأذيات المفصلية، وغالباً ما يقلل النزوف الشديدة. وقد تحتاج هذه المعالجة الوقائية إلى استخدام مأخذ وريدي طويل الأمد (Port-A-Cath). ويتم تطبيق هذه المعالجة بإعطاء ركازات العامل الناقص كل ٢-٣ أيام.

● تحري المثبطات الدوري، ومراقبة تعداد الدم وفحوص الكبد المخبرية دورياً.

● تجنّب الأسبرين والأدوية المثبطة للصفيحات، والمعالجة بالحقن العضلية.

● إعطاء اللقاح ضد HBV ما لم يكن معطى سابقاً.

٢- المعالجة النوعية للناعور أ:

تعتمد على شدة النزف ومكانه وشدة الناعور لدى المريض.

أ- الديسموبريسين desmopressin (DDAVP): يستخدم هذا المركّب في حالات الناعور الخفيفة (كما في حالات النمط الأول من فون ويليبراند) لمعالجة النزوف الصغيرة التي لا تتوقف من دون معالجة وكذلك في الجراحات الصغرى. وهو

يعطى تحت الجلد بجرعة ٠,٣ ميكروغرام/كغ (حتى جرعة كليّة قصوى ٢٠-٢٤ ميكروغرام) أو تسريباً وريدياً بطيئاً على مدى ٢٠ دقيقة، ويمكن إعطاؤه عبر مرذاذ (بخاخ) أنفي. وعند الضرورة يمكن مراقبة الاستجابة للمعالجة بالديسموبريسين بعيار العامل الثامن في مصل المريض بعد ٣٠ دقيقة من إعطاء الدواء إذ ترتفع العيارات المصلية.

ب- المعالجة المثبطة لانحلال الليفين antifibrinolytic therapy: مفيدة في كل الحالات ولاسيما الخفيفة منها، وأكثر ما تستخدم في التداخلات السنية. تقوم هذه الأدوية بتثبيط مفعّلات مولد البلاسمين، وتعمل على استقرار تشكل الخثرة.

تضم هذه المعالجة **دواءين**: هما حمض الأمينوكابروئيك ε- aminocaproic acid (يعطى فموياً ٦غ كل ٦ ساعات للكبار وريدياً بجرعة تسريب ١غ/ساعة)، وحمض الترانكساميك tranexamic acid (يعطى فموياً ١٥-٢٥ ملغ/كغ كل ٦-٨ ساعات)، ويستمر إعطاؤها حتى ٣-٤ أيام بعد التداخل السنّي.

يُحذَّر من استخدام هذه الأدوية في حالات البيلة الدموية والنزف ضمن الخلط الزجاجي العيني والخثار المنتشر ضمن الأوعية DIC والتهاب الكبد الفعّال. ولا تعطى هذه الأدوية في أثناء الحمل؛ لأنها مشوّهة.

ج- المعالجة بالرسابة القرية cryoprecipitate: بطل استعمالها بعد توافر ركازات عوامل التخثر.

د- المعالجة بركازات العامل الثامن: المستحضرات المأشوبة هي المعالجة المختارة؛ إذ لا يحتوي الجيل الثاني من هذه المستحضرات أي مواد إنسانية. أما المستحضرات المشتقة من الإنسان فتخضع بدءاً من العام ١٩٨٤ لمراحل متعددة للتثبيط الفيروسي؛ مما أصبحت معه على درجة جيدة من الأمان. وتتوافر هذه المستحضرات عالية الانتقاء ومتوسطة النقاء لمعالجة المرضى الذين لا تتوافر لهم المستحضرات المأشوبة.

العمر النصفي للعامل الثامن ٦-١٢ ساعة.

هـ- التدمي المفصلي: يعالج المريض بجرعات كافية من العامل الثامن، إضافة إلى المعالجة الداعمة التي ترتكز على عدم الحركة وتطبيق أربطة ضاغطة ورفع الطرف وتطبيق برودة موضعية، وإعطاء المسكنات.

أما البزل المفصلي فلا يوصى به إلا في حالات التورم الشديد أو التورم المديد الذي لا يتراجع بسرعة مع المعالجة، وهنا يجب البزل بعد رفع مستوى العامل الثامن. كما يجب البدء بالمعالجة الفيزيائية الخفيفة والفعالة باكراً قدر الإمكان.

وفي حالات النزف المفصلي المتكرر والإعاقة المفصلية الشديدة يمكن اللجوء إلى بدائل مفصلية صنعيّة (في مفصل الركبة خاصة).

و- الجراحة في المصابين بالناعور أ: قبل الجراحة يجب أن يخضع المريض لاختبارات تحري مثبطات العامل الثامن، وعند التأكد من غيابها يوضع المريض على برنامج معالجة بركازات العامل الثامن، يبدأ قبل الجراحة، ويستمر ١٠-١٤ يوماً بعد الجراحة مع مراقبة شبه يومية لعيار العامل الثامن للحفاظ على المستوى المطلوب.

ز- التداخلات السنية في المصابين بالناعور أ: لوضع الحشوات السنية يعالج المريض بجرعة وحيدة من العامل الثامن مع إعطاء ٤-٦غ من حمض الأمينوكابروئيك لمدة ٣-٤ أيام بعد التداخل السني. وتعدّ الغسول الفموية بحمض الأمينوكابروئيك فعالة أيضاً في هذه الحالات.

أما في النزوف والتداخلات السنية الكبيرة وقلع الأسنان فيجب قبول المريض في المستشفى؛ ليعالج بركازات العامل الثامن بدءاً من اليوم الذي يسبق التداخل، ويستمر ٢-٣ أيام على الأقل بعده.

ح- النزف داخل القحف: لا يزال سبباً رئيساً للوفيات في مرض الناعور. قد يكون النزف تحت الجافية أو فوق الجافية أو مستبطناً للدماغ، والنزف تحت العنكبوت أقل حدوثاً؛ ولكنه الأفضل إنذاراً. وقد يحدث النزف في النخاع الشوكي أو السحايا النخاعية.

لذلك يجب معالجة رضوض الرأس في المصابين بالناعور على الفور بإعطاء كميات كافية من ركازات عامل التخثر، وإذا ظهرت علامات توضع عصبي يجب الاستمرار بإعطاء ركازات العامل الناقص للحفاظ على المستوى المصلي المطلوب.

٣- المعالجة النوعية للناعور ب:

أ- يخضع المريض لمبادئ المعالجة الأساسية المتبعة في الناعور أ نفسها.

ب- لا جدوى من استخدام الديسموبريسين.

ج- المعالجة بركازات العامل التاسع: المستحضرات المأشوبة هي المعالجة المختارة، وإذا لم تتوافر هذه المستحضرات يستخدم العامل التاسع عالي النقاء أو متوسط النقاء (يعرف المستحضر متوسط النقاء باسم ركازات معقد البروثرومبين (PCCs).

العمر النصفي للعامل التاسع ١٢-٢٤ ساعة.

٤- اعتبارات خاصة:

أ- تحري الحَمَلَة: يعتمد تحري الحملة على ثلاث ركائز أساسية:

(١)- القصة المرضية والعائلية.

(٢)- الدراسة المخبرية للتخثر.

(٣)- اختبار الدنا DNA.

ب- التشخيص قبل الولادة (في المرحلة الجنينية): يتم باستخلاص عينة من الزغابات الكوريونية (CVS) أو بزل السائل الأمنيوسي. وتتم الدراسة باستخدام تقنية PCR.

ج- المعالجة المنزلية: لقد حسّنت المعالجة المنزليّة نوعية حياة المريض والأهل والطبيب المعالج. حتى الطفل بعمر ٦-٧ سنوات يمكن أن يتدرّب على الإعطاء الوريدي لركازات العامل الثامن أو التاسع في المنزل. تبدأ هذه المعالجة في العام الأول والثاني من العمر. كمثال على المعالجة الوقائية يعطى العامل الناقص في المنزل بمعدل ثلاث حقن أسبوعياً وبجرعة وسطية ١٥-٢٥ وحدة/كغ.

ثانياً- داء ڤون ويليبراند von Willebrand disease (vWD):

يعدّ داء ڤون ويليبراند vWD أكثر أنواع الأمراض النزفية الوراثية شيوعاً. وصفه فون ويليبراند للمرة الأولى عام ١٩٢٦، لكن عزل العامل المرض لم يتم حتى عام ١٩٧٢، ويتميز المرض باضطراب التصاق الصفيحات ونقص مستوى عامل فون ويليبراند vWF أو نقص وظيفته، وهو يصيب كلا الجنسين، ولكنه أكثر ما يتظاهر سريرياً بين الإناث بسبب الطمث لديهن.

يبلغ معدل حدوثه ١٪ من مجموع السكان، ويصيب النمط الأول منه (vWD type1) نحو ٧٠٪ من هؤلاء المرضى.

الفيزيولوجيا المرضية:

١- عامل ڤون ويليبراند الطبيعي بروتين يتألف من متعدد القسيمات multimers يراوح حجمها بين ٥٠٠ و٢٠ ألف كيلو دالتون، تنتجه الخلايا البطانية والنواءات، ويوجد معظمه ضمن الدوران بتركيز ١٠ميكروغرام/مل تقريباً، ويبلغ عمره النصفي (t1/2) ٨-١٢ ساعة، ويوجد ١٥٪ من هذا العامل الجوال في المصل ضمن الصفيحات.

لهذا العامل وظيفتان أساسيتان، هما:

أ- دوره في الاستقرار الدموي: إذ يعمل بصفة رابط لالتصاق الصفيحات، وحين تنخفض هذه الفعالية يزداد الميل للنزف.

ب- دوره بصفة حامل للعامل الثامن FVIIIc: مما يحميه من التدرك البروتيني، لذلك يترافق داء ڤون ويليبراند وعوز العامل الثامن. ولكن مستوى فون ويليبراند المنخفض هو المسؤول الأساسي عن النزف لدى معظم المرضى.

وعدا ذلك فإن عامل فون ويليبراند هو أحد بروتينات الطور الارتكاسي الحاد؛ لذلك يرتفع مستواه في حالات الشدة والحمل والخباثة وفرط نشاط الدرق، والمعالجة بالإستروجينات.

٢- يعود العديد من حالات داء ڤون ويليبراند الوراثية في الوقت الحالي إلى **طفرات جينية** على الصبغي الجسمي ١٢، في حين تعزى حالات أخرى إلى طفرات في جينات أخرى تؤثر في مستويات عامل فون ويليبراند مثل الزمر الدموية ABO. بالنتيجة يحدث عوز كمي جزئي في عامل فون ويليبراند (النمط الأول) أو عوز كمي تام فيه (النمط الثالث) أو عوز نوعي فيه (النمط الثاني).

٣- الدراسة الوراثية: ينتقل داء ڤون ويليبراند بوراثة جسمية سائدة ذات نفوذية penetrance عالية وتعبير expression مورثي مختلف من عائلة إلى أخرى وضمن العائلة الواحدة، في حين ينتقل النمط الثالث من داء ڤون ويليبراند بوراثة جسمية متنحية.

٤- يندر حدوث **أضداد ذاتية** لعامل ڤون ويليبراند، يشاهد في ١٠-١٥٪ من المصابين بالنمط الثالث. وترتكز المعالجة على جرعات عالية من العامل الثامن المأشوب حتى يتم الاستقرار الدموي.

٥- داء ڤون ويليبراند المكتسب: يشاهد في حالات اللمفوما وفرط الصفيحات الأساسي، وأمراض القلب الصمامية.

تصنيف داء ڤون ويليبراند:

يصنف داء فون ويليبراند ضمن ٣ أنماط أساسية كما يبين الجدول (٢).

● **النمط الأول:** الأكثر شيوعاً بين مرضى داء ڤون ويليبراند، ترافقه عادة نزوف خفيفة إلى متوسطة الشدة، وتندر فيه النزوف المهددة للحياة.

● **النمط الثاني:** له ٤ أنماط فرعية كما هو مبين في الجدول (٢).

● **النمط الثالث:** أشد الأنماط سريرياً، غالباً ما يشخص في الطفولة، ويرافقه فشل تام في إنتاج عامل ڤون ويليبراند، وانخفاض شديد في مستوى العامل الثامن (يراوح بين ١ و١٠ وحدة/دل) كما في مرضى الناعور A خفيف الشدة أو متوسط الشدة، وينعكس ذلك سريرياً بحدوث تدمٍّ مفصلي كما في المصابين بالناعور. ولأن عوز ڤون ويليبراند شديد جداً لدى هؤلاء المرضى؛ فإن معالجتهم غير مجدية

النمط	الملامح
1	عوز vWF جزئي.
2	خلل vWF نوعي.
2A	نقص التصاق الصفيحات المعتمد على vWF مترافق وغياب متعددات القسيمات عالية الوزن الجزيئي HMW multimers.
2B	يرافقه غياب متعددات القسيمات عالية الوزن الجزيئي ناجم عن زيادة ألفتها affinity للبروتين السكري الصفيحي GP1b.
2M	نقص التصاق الصفيحات المعتمد على vWF غير مصحوب بغياب متعددات القسيمات عالية الوزن الجزيئي.
2N	نقص ألفة ڤون ويليبراند الرابطة للعامل الثامن.
3	عوز شديد في عامل ڤون ويليبراند.

الجدول (٢) يبين أنماط داء ڤون ويليبراند

باستخدام مشابهات الفازوبريسين DDAVP.

- **النمط الصفيحي (داء ڤون ويليبراند الكاذب pseudo-vWD):** اضطراب في وظيفة الصفيحات، ينتقل بوراثة جسمية سائدة، ينجم عن اضطراب بنيوي صفيحي في البروتين السكري GP1b؛ مما يؤدي إلى مرض مشابه للنمط 2B من داء ڤون ويليبراند في الكثير من التفاصيل. يتظاهر بنقص صفيحات خفيف وتطاول زمن النزف وعوز vWF والعامل الثامن VIIIc مختلف الشدة. وربما يعود عوزهما إلى ارتباط هذه البروتينات بالصفيحات التي تزال من الدوران فيما بعد.

تتجمع الصفيحات في الزجاج بتراكيز ريستوسيتين منخفضة على نحو غير معتاد، وقد تتجمّع الصفيحات تلقائياً داخل الأوعية. وتساعد دراسة الجين GP1ba على إثبات التشخيص في الحالات التي لم تفد الدراسات المخبرية الأخرى في تشخيصها.

التظاهرات السريرية:

تختلف الصورة السريرية اختلافاً واضحاً من مريض إلى آخر. يحدث في الحالات النموذجية ميل لنزف خفيف إلى متوسط الشدة. وقد تكون الأعراض متقطعة نتيجة لتموّج مستويات عامل ڤون ويليبراند، لذا قد يكون من الضروري إعادة معايرة هذا العامل في أوقات مختلفة لكشف عوزه.

غالباً ما يراجع المريض في العقد الثاني أو الثالث من العمر لتطاول النزف التالي لجراحة أو لتداخل سني. ويشمل النزف أنماطاً متنوعة: النزوف المخاطية، سهولة التكدم، الرعاف، النزف الطمثي، تطاول النزف بعد الولادة أو التداخلات السنية أو الجراحة أو بعد الرض، وأخيراً التدمي المفصلي hemarthrosis: هو تظاهرة غير نموذجية للمصابين بهذا المرض (باستثناء النمط الثالث).

التشخيص المخبري:

١- **زمن النزف:** قد يكون طبيعياً لدى العديد من المرضى، كما أن احتمال الخطأ فيه جعله وسيلة مخبرية غير منوالية لتشخيص داء فون ويليبراند، ويتم استبداله بتحليل وظيفة الصفيحات المؤتمت في الزجاج (PFA-100).

٢- **وظيفة الصفيحات (PFA-100):** اختبار جيد الحساسية يجرى على عينة دموية مقطوفة على السيترات خلال ٤ ساعات من أخذ العينة، ويكون غير طبيعي في داء فون ويليبراند وحالات اضطراب عمل الصفيحات.

٣- **مستوى عامل فون ويليبراند المصلي:** ينخفض نموذجياً انخفاضاً خفيفاً إلى متوسط الشدة.

٤- **فعالية عامل ڤون ويليبراند:** تقاس بعدة اختبارات تشمل:

أ- فعالية تميم الريستوسيتين ristocetin cofactor activity (vWF: Rco).

ب- الفعالية الرابطة للكولاجين collagen binding activity(vWF: CB).

ج- تراص الصفيحات المحرض بالريستوسيتين -ristocetin induced platelet agglutination (RIPA).

٥- مستوى العامل الثامن المصلي: قد يكون طبيعياً أو منخفضاً، ولكنه نادراً ما يكون منخفضاً إلى درجة حدوث نزف مفصلي كما في المصابين بالناعور (باستثناء النمط الثالث).

٦- تحليل متعدد القسيمات multimeric analysis لعامل فون ويليبراند: يساعد هذا الاختبار على التفريق بين متعدد القسيمات multimers لعامل فون ويليبراند وفقاً للحجم عن طريق الرحلان الكهربائي على هلام الآغار.

٧- في **الحالات الخفيفة** من المرض يكون التشخيص صعباً؛ إذ يكون العديد من الفحوص المخبرية طبيعياً بما فيه مستويات عامل فون ويليبراند والعامل الثامن، في هذه الحالات من الضروري **إعادة بعض الفحوص المخبرية**، كما يفيد لديهم فحص باقي أفراد العائلة.

المعالجة:

تشمل المعالجة في العموم تجنب الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وإعطاء مضادات انحلال الفيبرين مثل ألفا أمينوكابروئيك أسيد والترانكساميك أسيدtranexamic acid ، وإعطاء مشابهات الفازوبريسين مثل الديسموبريسين desmopressin (DDAVP)، إضافة إلى إعاضة عامل فون ويليبراند. من جهة أخرى يجب تمنيع جميع المصابين بداء فون ويليبراند ضد HBV وHCV.

١- الحالات الخفيفة والجراحة الصغرى: هنا يعطى المريض ديسموبريسين (٠,٣مكغ/كغ تحت الجلد أو تسريباً وريدياً خلال ٣٠ دقيقة) علماً أن تأثيراته الجانبية أقل حين إعطائه تحت الجلد، وهو يعطى للمصابين بالنمط الأول وبعض حالات النمط الثاني فقط.

٢- الحالات الشديدة والجراحة الكبرى: هنا لا يفيد إعطاء الديسموبريسين في إيقاف النزوف الشديدة أو الوقاية منها. بل يجب اللجوء إلى ركازات العامل الثامن الغنية بـ vWF (ركازات concentrate العامل الثامن متوسط النقاوة) مثل (Haemate P, BPL 8Y, Alphanate).

تراقب المعالجة بمعايرة vWF Ag أو vWF:Rco، أما زمن النزف وPFA-100 فقد لا يتحسن رغم الاستجابة السريرية الجيدة للمعالجة. وتستمر المعالجة مدة ٧-١٠ أيام بعد الجراحة.

٣- الحمل: يزداد كل من العامل الثامن وعامل فون ويليبراند في الحمل. لذا نادراً ما تراجع مريضة فون ويليبراند من النمط الأول لنزف في أثناء الحمل.

وبعد الحمل ينخفض مستوى عامل فون ويليبراند؛ لذا يجب مراقبة المريضة من أجل نزف بعد الولادة PHH في السيدات المصابات بمرض متوسط الشدة أو شديد، ويعطى الديسموبريسين أو ركازات عامل فون ويليبراند للوصول إلى مستويات > ٠,٣ مكغ/مل عند وجود مشكلة سريرية.

في النمط 2B قد يسبب متعدد القسيمات مرتفعة الوزن الجزيئي تجمّع الصفيحات ونقص صفيحات في أثناء الحمل؛ مما يحتم تجنّب مضادات انحلال الفيبرين في الحمل ولاسيما في هذا النمط لوجود تأهب عالٍ للخثار.

٤- النزف الطمثي: قد يكون مشكلة لدى المريضة. ويساعد على تدبيره إعطاء الترانكساميك أسيد مدة ٣ أيام خلال الطمث؛ مما قد يخفض الضياع الدموي بنسبة ٥٠٪، ويفيد مشاركته ومانعات الحمل الفموية.

٥- مستويات فون ويليبراند المنخفضة لدى أفراد الزمرة الدموية O: يكون مستوى عامل فون ويليبراند لدى أفراد الزمرة الدموية O أقل وسطياً بـ ٣٠٪ (٠,٣٥ - ١,٥ وحدة دولية/مل) مما في باقي الزمر الدموية (٠,٥ - > ٢وحدة دولية/مل). النزوف غير شائعة لدى أفراد الزمرة الدموية O هؤلاء، في حين قد تحدث لدى بعضهم نزوف خفيفة تعزى إلى مستويات من عامل فون ويليبراند أكثر انخفاضاً لديهم. أما التفريق بين داء فون ويليبراند وهذه الحالات فقد يكون صعباً، بل إن بعض الأطباء يحصرون تشخيص داء فون ويليبراند بمرضى لديهم مستوى عامل < ٠,٣٠ وحدة دولية/مل أو وجود طفرة في مورثة vWF، في حين يطلق على باقي الأشخاص الذين لديهم قصة نزفية مع مستويات vWF بين ٠,٣٠-٠,٥٠ وحدة دولية/مل اسم (الميل للنزف المرتبط بمستوى عامل فون ويليبراند المنخفض low-vWF-related bleeding tendency).

ثالثاً- الاضطرابات النزفية لعوامل التخثر الأخرى:

أعواز عوامل التخثر الأخرى (غير F- VIII ،F- IX ،vWD) نادرة، ويبلغ معدل حدوثها ١-٢ لكل مليون من السكان، وهي تنتقل بوراثة جسمية متنحية، وينجم العوز فيها إما عن انخفاض مستوى عامل التخثر في المصل (نمط ١) وإما بسبب إنتاج عامل مشابه (نمط ٢)، وهي نادراً ما تتظاهر سريرياً إلا في حالات الجراحة أو الرض.

يجب اللجوء إلى ركازات هذه العوامل في حال توافرها

مثل العامل السابع المفعَّل rVIIa، وإلا يمكن المعالجة بالبلازما الطازجة المجمدة FFP بصفة مصدر لجميع عوامل التخثر؛ ولكن الأمر قد يحتاج إلى حجوم كبيرة منها، أو بإعطاء الرسابة القرية cryoprecipitate.

١- عوز العامل الحادي عشر XI:

تختلف شدته بين المرضى، ولكنه غالباً ما يكون خفيفاً أو متوسط الشدة.

التشخيص: PT طبيعي، APTT طبيعي ما لم يكن مستوى XI-F < ٠,٤ وحدة/مل. لذلك يجب عيار العامل الحادي عشر لإثبات التشخيص.

المعالجة: مضادات انحلال الفيبرين والديسموبريسين للإجراءات السنية، وفي حال توافر ركازات العامل تتم الإعاضة بها، وإلا يتم تسريب البلازما الطازجة المجمدة (FFP).

٢- عوز العامل السابع VII:

يصنع في الكبد اعتماداً على الڤيتامين K، وله شأن حيوي في بدء التخثّر. ويعدّ أقصر بروتينات التخثر عمراً نصفياً (٤-٦ ساعات). لا يتظاهر سريرياً بنزوف حتى في العوز الشديد (< ٠,٠٥ وحدة/مل)؛ ولكن سجّلت بسببه نزوف تلقائية داخل القحف.

التشخيص: تطاول PT، مع بقاء APTT طبيعياً، عيار مستوى العامل السابع منخفض.

المعالجة: ركازات العامل السابع المفعَّل rVIIa بجرعة ٢٠ مكغ/كغ تكرر بحسب الحالة بفواصل متقاربة (بسبب قصر العمر النصفي للعامل السابع). وحين عدم توافر العامل السابع المفعل تعطى البلازما الطازجة المجمّدة (FFP) بجرعة ١٠-١٥مل/كغ، تكرر بحسب الحالة.

وبسبب الدور الحيوي للعامل السابع في بدء التخثّر فإن ركازاته تستخدم سريرياً على نحو متزايد في حالات عديدة قد لا تتسم بعوز هذا العامل كما في النزوف الدماغية، واضطراب وظيفة الصفيحات، وفي النزوف الناجمة عن عوز عوامل تخثر أخرى.

٣- عوز العامل الثالث عشر XIII:

يسبب نزفاً متأخراً بعد الجراحة (بعد ٦-٢٤ ساعة من الجراحة)، وكثيراً ما يتظاهر بنزف الحبل السري حين الولادة، كما تحمل هذه الحالات خطورة عالية لحدوث النزف الدماغي.

التشخيص: PT وAPTT طبيعيان. أكثر الوسائل المخبرية المستخدمة لتحري عوز العامل الثالث عشر هي اختبار انحلال الخثرة clot solubility test، وحديثاً يمكن عيار مستضد العامل XIII باستخدام تقنية الإليزا ELISA.

المعالجة: جرعة وقائية من ركازات العامل ١٣ (أو البلازما الطازجة المجمدة) شهرياً (العمر النصفي للعامل ١٣ طويل جداً).

٤- عوز/غياب مولد الفيبرين (الفيبرينوجين) في الدم hypoafibrinogenmia:

الفيبرينوجين أحد بروتينات الطور الارتكاسي الحاد (يرتفع في حالات الحمل والشدة والالتهاب...إلخ)، ينتج في الكبد، ويتحول بفعل الترومبين إلى فيبرين. يبلغ المستوى المصلي الطبيعي له ٢-٤ غ/ل.

غالباً ما تكون اضطرابات الفيبرينوجين مكتسبة أكثر مما تكون وراثية، في حين تكون اضطراباته الوراثية غالباً كمية، وهي تشمل عوز الفيبرينوجين متغاير اللواقح (الزيجوت) heterozygous أو غياب الفيبرينوجين متماثل اللواقح homozygous. **سريرياً** تكون حالات العوز غير عرضية في حين يتظاهر النزف في حالات غياب الفيبرينوجين، وتشمل التظاهرات النزفية الشائعة النزوف العفوية الجلدية المخاطية، ونزوف الحبل السري، والنزف بعد الولادة أو الجراحة أو الرض، أما النزوف العصبية والهضمية والتدمي المفصلي فغير شائعة.

التشخيص: تطاول PT وAPTT وزمن الترومبين TT. ويكون مستوى فيبرينوجين المصل منخفضاً.

يجب استبعاد حالات عوز الفيبرينوجين المكتسب (الخثار المنتشر ضمن الأوعية DIC، الأمراض الكبدية). كما تعدّ الدراسة العائلية ضرورية هنا.

المعالجة: يبلغ العمر النصفي للفيبرينوجين ٣-٥ أيام. يعالج العوز الشديد بجرعتين أسبوعياً من ركازات الفيبرينوجين أو البلازما الطازجة المجمدة أو الرسابة القرية للوقاية من النزف، ويجب رفع مستوى الفيبرينوجين إلى ٠,٥-١ غ/ل لتحقيق الاستقرار الدموي.

٥- اضطراب وظيفة مولد الفيبرين (الفيبرينوجين) في الدم dysfibrinogenemia:

خلل نوعي وراثي في الفيبرينوجين، ينتقل بوراثة جسمية قاهرة غير تامة النفوذية. يكون معظم المرضى متغايري اللواقح وغير عرضيين، في حين تتظاهر الحالات العرضية بخثار شرياني أو وريدي أو شرياني ووريدي معاً في أثناء الحمل (هو أكثر شيوعاً لدى الإناث).

التشخيص: PT وAPTT قد يكونان متطاولين. في حين يكون زمن الترومبين TT مضطرباً على نحو متنوع بين

المرضى. ويثبت التشخيص باضطراب وظيفة الصفيحات المعتمدة على الفيبرينوجين مع تركيز فيبرينوجين طبيعي.

٦- أعواز أخرى:

أعواز عوامل التخثر II، V، X نادرة جداً.

وصفت حالات من الأعواز المشتركة لدى بعض العائلات، وأكثر هذه الحالات شيوعاً تصيب العامل الثامن، مثل عوز العاملين الثاني والخامس.

١

اضطرابات التخثر المكتسبة

فيصل ابو النعاج

اضطرابات التخثر المكتسبة acquired coagulation disorders:

قد تكون شذوذات تخثر الدم مضاعفة لمجموعة كبيرة من الحالات المرضية.

وتعد اضطرابات التخثر المكتسبة أكثر تعقيداً من الأشكال الوراثية وتختلف عنها ؛ إذ إن نقص أحد العوامل أو اضطرابه هو ما يميز الاضطرابات الوراثية في حين ترافق الاضطرابات المكتسبة عوامل متعددة مثل نقص الصفيحات وخلل وظيفتها إضافة إلى وجود مثبطات غير طبيعية للتخثر واضطرابات وعائية.

لا ترافق شدة النزوف موجودات مخبرية مهمة لدى المرضى المصابين باضطرابات التخثر المكتسبة، وغالباً ما تكون معالجة الإعاضة غير فعالة وتكون النزوف أقل شدة من الأشكال الوراثية مع بعض الاستثناءات.

تختلط الصورة السريرية بأعراض المرض المسبب وعلاماته، **وأكثر الأمراض المسببة شيوعاً هي:** عوز الفيتامين K، والمرض الكبدي، والمعالجة بمضادات التخثر، والتخثر المنتشر داخل الأوعية DIC، وانحلال الليفين الحاد ومثبطات التخثر المرضية ونقل الدم الكتلي المحفوظ.

أولاً- عوز الفيتامين K:

يتشكل البروترومبين والعوامل السابع والتاسع والعاشر والبروتين C والبروتين S في الكبد وتعتمد على وجود الفيتامين K، وحين تكون كمية هذا الفيتامين ناقصة في مخازن الجسم - بسبب نقص الوارد أو سوء الامتصاص أو نقص قدرة الكبد على اصطناع العوامل المذكورة - يحدث خلل في التخثر الطبيعي.

تتشكل العوامل الخامس والحادي عشر والثالث عشر أيضاً في الكبد ولكنها لا تعتمد على الفيتامين K. ونظراً لوجود مصدرين مستقلين للفيتامين K فإن النقص الغذائي أو تعقيم الأمعاء بالصادات كلاً بمفرده لا يعد كافياً لإحداث اضطرابات مهمة في التخثر. ويجب أن يقل الوارد اليومي الفموي منه عن عشرين ميكرو غرام لعدة أسابيع لكي يحدث نقص مهم في البروترومبين.

يحدث عوز الفيتامين K في ثلاثة أحوال:

١- الاضطرابات التي تعوق امتصاص الدسم:

أ- اليرقان الانسدادي والناسور الصفراوي، ويكون السبب الرئيس لعوز الفيتامين K تعويق امتصاص هذا الفيتامين بسبب قلة الأملاح الصفراوية.

ب- متلازمة سوء الامتصاص: تنقص الاضطرابات المعوية التي تؤدي إلى سوء امتصاص الدسم (الإسهال الدهني والإسهالات المعندة والداء الزلاقي والتهاب الأمعاء المنطقي والنواسير المعدية القولونية والتهاب القولون القرحي) من امتصاص الفيتامين وتؤدي إلى اضطراب تخثري. وقد يكون النزف العرض البارز لهذه الاضطرابات في حالات نادرة.

٢- تعقيم الأمعاء بوساطة الصادات الحيوية: شوهد في حالات نادرة حدوث نزوف لدى مرضى يتناولون صادات حيوية مدة طويلة بسبب فقدان الزمر الجرثومية المعوية التي تصنع هذا الفيتامين.

٣- الداء النزفي عند الوليد hemorrhagic disease of the new born: يحدث هذا الاضطراب في الأيام الأولى من حياة الوليد (٣-٥ أيام)، **ويعود السبب** إلى خلل في تركيب العوامل التي تعتمد على الفيتامين K، ويكون إما أولياً مجهول السبب وإما ثانوياً تالياً لأحد الأسباب التالية:

أ- نقص امتصاص الفيتامين K.

ب- مرض كبدي (نقص نضج وظيفي).

ج- نقص تصنيع الجراثيم للفيتامين K.

د- تناول بعض الأدوية من قبل الأم، مثل مضادات التخثر الفموية أو مضادات الاختلاج أو جرعات عالية من الأسبرين.

تكون النزوف شديدة (تغوط أسود وأورام دموية دماغية ونزف سري ونزف بعد الختان). يتم علاج هذه الحالات بإعطاء الفيتامين K1 بعد الولادة مباشرة ولاسيما للمولودين الخدج بجرعة (٠,٥-١ملغ) وريدياً ويكون تأثيره سريعاً وفعالاً خلال ٦ ساعات تقريباً، وإذا استمرت النزوف يجب إعطاء البلازما الطازجة المجمدة أو الدم الطازج.

يعتمد العلاج في حالات عوز الفيتامين K على:

- إصلاح السبب.
- حقن الفيتامين K، والجرعة العلاجية لدى الكهول تراوح بين ٢٥-٥٠ملغ.
- معالجة الإعاضة حين يكون النزف شديداً.

ثانياً- المرض الكبدي liver disease:

يكون النزف في المرض الكبدي خفيف الشدة أو متوسطاً، وقد تكون كل عوامل التخثر ناقصة ما عدا العامل الثامن،

وقد تكون النزوف المتطاولة بعد الرضوض العلامة الأولى لمرض كبدي ومعايرة زمن البروترومبين مشعر مهم لشدة خلل التخثر لدى المريض الكبدي.

الفيزيولوجيا المرضية:

هنالك **عوامل عديدة** تؤدي إلى حدوث خلل الإرقاء لدى المريض الكبدي، وهي تشمل عوامل التخثر ونقص الصفيحات وزيادة نشاط انحلال الليفين.

١- **خلل تركيب عوامل التخثر:** تقوم الكبد بتركيب عوامل التخثر (X-IX-VII-V-II-I) ولا تتأثر هذه العوامل بالدرجة نفسها في المرض الكبدي، تتأثر العوامل المعتمدة على الفيتامين K (X-IX-VII-II) أولاً ويتأثر العامل الخامس في الحالات الشديدة فقط.

٢- **نقص الصفيحات:** ينجم نقص الصفيحات عن فرط توتر وريد الباب وضخامة الطحال الاحتقانية (فرط نشاط الطحال)، وتعد الكبد المكان الأهم لإنتاج مولد الصفيحات thrombopoietin 125 الضروري لإنضاج النواءات وتشكيل الصفيحات.

٣- **انحلال مولد الليفين fibrinogenolysis and fibrinolysis:** تصنع الكبد البلاسمينوجين ومضادات البلاسمين وتزاح محرضات البلاسمينوجين الداخلي من الدوران بوساطة الكبد، في المصابين بمرض كبدي شديد تستمر هذه المحرضات في الدوران فترة أطول مما يؤدي إلى تحريض مزمن أو متقطع للجهاز الإنزيمي الحال لليفين.

٤- **التخثر داخل الأوعية intravascular coagulation:** قد يؤدي المرض الكبدي إلى حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC لأنه يرافقه قصور في تصفية عوامل التخثر الفعالة والعناصر المخثرة الأخرى.

التظاهرات السريرية:

لا ينزف المرضى المصابون بمرض كبدي شديد على الرغم من وجود اضطرابات إرقاء عديدة وهو أمر يدعو للاستغراب. إن النزف المعدي المعوي هو الأكثر مشاهدة وغالباً ما يكون تالياً لأذية موضعية مثل (دوالي المريء، والقرحة الهضمية، والتهاب المعدة).

وقد تظهر نزوف معممة متوسطة الشدة مثل الرعاف والكدمات، وقد تعرقل النزوف بعض العمليات الجراحية مثل الخزعات وقلع الأسنان والعمليات الصغرى الأخرى.

الموجودات المخبرية:

تتفاوت الموجودات المخبرية في المرض الكبدي وتراوح بين تطاول خفيف في زمن البرترومبين (PT) وموجودات مخبرية أكثر وضوحاً في المرضى المصابين بأذيات كبدية شديدة **مثل:**

١- تطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئي PTT.

٢- نقص الصفيحات الدموية واضطراب وظيفتها.

٣- نقص الفيبرينوجين وعوامل التخثر الأخرى (نقص العامل الخامس في التهاب الكبد الصاعق).

٤- ارتفاع نواتج تدرك الفيبرين FDP في التهاب الكبد المزمن المترقي.

ويعتمد حالياً على international normalized ratio (INR)بديلاً لزمن البروترومبين PT.

المعالجة:

لا يحتاج كل مرضى الكبد المصابين باضطراب تخثري إلى إصلاح الإرقاء قبل إجراء أعمال جراحية مثل خزعة الكبد مثلاً.

يُحَسِّن إعطاء جرعة من الفيتامين K تراوح بين ١٠ و٢٠ملغ من اضطراب التخثر لدى نحو ٣٠٪ من مرضى الكبد، ولكن زمن البروترومبين لا يلبث أن يتطاول بعد الاستجابة الأولية. أما المرضى المصابون بآفة كبدية شديدة فيستجيبون بدرجة ضئيلة أو لا يستجيبون أبداً للمعالجة بالفيتامين K. وتستطب معالجة الإعاضة بالبلازما الطازجة المجمدة لدى وجود نزف جدي أو قبل العمليات الجراحية إلا أن تأثيرها مخيب للأمل.

أعطيت ركازات العوامل التي تعتمد على الفيتامين K معالجة معيضة لمرضى الكبد النازفين وكانت النتائج متفاوتة، وأدت في بعض الحالات إلى حدوث مضاعفات صمية تخثرية وتخثر منتشر داخل الأوعية؛ لذلك لا تعطى هذه الركازات إلا في النزوف المهددة للحياة، وتفضل البلازما الطازجة المجمدة ولكن تأثيرها مؤقت حتى بالجرعات الكبيرة ٢٠-٣٠مل/كغ.

وقد خفف إعطاء الـ 1-desmino-8-D argenine Vasopressin (DDAVP)من اضطرابات التخثر عند بعض مرضى التشمع. ويستطب إعطاء العوامل الحالة للفيبيرين E-amino caproic acid (EACA).

ثالثاً- المعالجة بمضادات التخثر:

مضادات التخثر التي تعطى في الممارسة السريرية هي الهيبارين ومضادات الفيتامين K.

يمنع الهيبارين تشكل الترومبوبلاستين وفعل الترومبين، ويعطى حقناً فقط. وله تأثير سريع مضاد للتخثر يستمر من ١-٦ ساعات بعد حقنه وريدياً ويدوم فترة أطول بعد إعطائه تحت الجلد ويستقلب في الكبد ويطرح في البول.

وتشمل مضادات الفيتامين K مشتقات الكومارين والاندانيديون، وهي تثبط تركيب العوامل المعتمدة على الفيتامين K بوساطة الكبد. يتأخر تأثير هذه الأدوية ريثما يتم تصفية العوامل الموجودة في الدوران ويستغرق ذلك ٣٦-٤٨ ساعة بعد إعطاء الوارفارين (كومارين) ويستمر تأثيرها ٤٨ ساعة بعد إيقافها (نصف عمر عوامل التخثر). وقد يستمر التأثير فترة أطول حين زيادة الجرعة. ويستقلب الكومارين في الكبد ويطرح في البول. ويبدي المرضى المصابون بقصور الخلية الكبدية حساسية زائدة لمشتقات الكومارين.

ضبط المعالجة بمضادات التخثر: يتم ضبط المعالجة بالهيبارين بإجراء زمن الترومبوبلاستين الجزئي APTT الذي يجب أن يبقى بحدود (١,٥-٢,٥) من القيم الطبيعية.

أما مضادات التخثر الفموية فيتم ضبطها بإجراء زمن البروترومبين ويجب أن يبقى international normalized ratio (INR) بحدود (١,٨-٣) من القيم الطبيعية.

النزف خلال إعطاء مضادات التخثر: يحدث النزف بسبب:

١- فرط الجرعة.

٢- أذية موضعية (رض بسيط، عمليات علاجية).

يتم إجراء الاختبارات المذكورة سابقاً فور حدوث النزف، فإذا كانت طبيعية ينتبه إلى وجود أذيات موضعية أو بيلة دموية (حصاة كلوية) أو إقياءات دموية، أو تغوط أسود (قرحة هضمية).

زيادة الحساسية: قد تحدث نزوف تلقائية لدى المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر الفموية بجرعات عادية بسبب وجود حساسية زائدة لهذه الأدوية ولا سيما في المعالجة طويلة الأمد. من الأدوية التي قد تسبب فرط الحساسية الأسبرين والصادات الحيوية الفموية، في حين تعد الباربيتورات والمهدئات الأخرى من الأدوية التي تتطلب زيادة الجرعة الدوائية. قد يحدث فرط حساسية للهيبارين لدى المصابين بمرض الكبد أو الكلى أو قصور الدوران المحيطي، وهنالك خطورة زائدة لاحتمال حدوث نزف دماغي عند المصابين بارتفاع الضغط الشرياني الشديد.

يلاحظ وجود ميل زائد للنزف عند المرضى الذين تزيد أعمارهم على ٦٥ عاماً بسبب تصلب الشرايين من جهة ولأن الجرعة اللازمة تكون أقل من جهة ثانية. وقد يحدث خطأ في تناول العلاج من قبل المريض ولا سيما في المراحل الأولى من العلاج.

المعالجة:

١- تدبير النزف خلال المعالجة بالهيبارين: يعطى سلفات البروتامين protamine sulphate الذي يبطل مفعول الهيبارين، وهو متوفر على شكل حبابات ٥مل تحتوي ٥٠ملغ، وإن كل ١ملغ منه تبطل مفعول ١٠٠ملغ هيبارين.

إذا كان إيقاف عمل الهيبارين ضرورياً خلال دقائق يجب إعطاء الجرعة الكاملة من سلفات البروتامين، وإذا كان إيقاف عمل الهيبارين ضرورياً بعد ٣٠ دقيقة تعطى نصف الجرعة، وإذا كان بعد ساعة يعطى ربع الجرعة فقط، وقد تكون هنالك ضرورة لإعادة إعطاء سلفات البروتامين لأن هذا الدواء يطرح من الدوران بسرعة أكبر من الهيبارين.

أما إذا أعطي الهيبارين تحت الجلد فإن جرعة سلفات البروتامين اللازمة هي ٥٠٪ من آخر جرعة، وقد يتطلب الأمر إعادة الإعطاء.

٢- تدبير النزف في أثناء المعالجة بمضادات التخثر الفموية: حين وجود نزف شديد يعطى الفيتامين K1 بجرعة تراوح بين ٢٥-٥٠ملغ وريدياً، ويجب ألا تزيد سرعة الإعطاء على ٥ملغ/دقيقة، وقد يسبب الإعطاء السريع الاحمرار والدوار وتسرع القلب وهبوط الضغط وزلة تنفسية وتعرقاً أحياناً.

وحين عدم وجود نزف يمكن إعطاء فيتامين K1 بمقدار ١٠ملغ فموياً.

رابعاً- التخثر المنتشر داخل الأوعية disseminated intravascular coagulation (DIC):

متلازمة نزفية يحدث فيها تخثر منتشر داخل الأوعية يؤدي إلى خلل في الإرقاء، وتنجم عن استهلاك عوامل التخثر والصفيحات في عملية التخثر.

تعرقل هذه المتلازمة الكثير من الحالات السريرية، ويكون التخثر المنتشر حاداً عادة وقد يكون تحت الحاد أو مزمناً.

الأسباب:

١- الحاد:

أ- الحوادث الولادية: انفصال المشيمة الباكر، وصمة السائل الأمنيوسي، والإجهاض.

ب- الجراحة ولاسيما جراحة القلب والرئة.

ج- ارتكاس نقل الدم الانحلالي.

د- الخمج الدموي ولاسيما بسلبيات الغرام والمكورات السحائية.

هـ- الصمة الرئوية.

و- عضة الأفعى.

ز- ارتكاسات فرط الحساسية.

ح- ضربة الحرارة.

٢- تحت الحاد أو المزمن:

أ- السرطان الغدي المنتشر أو الموضع.

ب- ابيضاض الدم الحاد بالسليفات M 3.

ج- موت الجنين داخل الرحم.

د- فرفرية نقص الصفيحات الخثرية TTP.

هـ- الفرفرية الصاعقة fulminant.

و- الورم الوعائي.

الفيزيولوجيا المرضية: يحدث التخثر المنتشر داخل الأوعية بسبب:

١- دخول عوامل نسيجية للدوران تحرض عملية التخثر.

٢- أذية شديدة في البطانة الوعائية.

الموجودات السريرية:

١- **DIC الحاد:** كثيراً ما يكون السبب واضحاً، ويكون المريض بحالة صدمة. النزوف بأشكالها المختلفة هي العرض الرئيس للإصابة (الحبرات، الكدمات، النزوف حول القثاطر الوريدية، الرعاف، النزوف الهضمية والبولية والرئوية).

وتشاهد النزوف المزعجة حول المفجرات وفي الأجواف المصلية عند الذين تعرضوا لعمل جراحي. أما المظاهر الخثرية التي تنجم عن انسداد الأوعية بالفيبرين والصفيحات فقد تتناول أي عضو في الجسم ولاسيما الجلد والدماغ والكليتين.

٢- **DIC المزمن:** تشاهد الكدمات المحيطية في الأطراف من دون حبرات وقد تدوم أسابيع أو أشهراً، ونزوف من المخاطيات على نحو متقطع (رعاف) وقد يشاهد التهاب وريد خثري في مناطق غير مألوفة وانسدادات وعائية (قصور وظيفة الكلية، متلازمات عصبية عابرة) وخثرات دماغية متكررة مع نزوف خفيفة.

التشخيص المخبري:

تعد الفحوص التالية حجر الزاوية في تشخيص الـ DIC:

الفيبرينوجين في المصل، PTT، زمن البروترومبين، تعداد الصفيحات، منتجات تدرك الفيبرين fibrin degeneration products (FDP). نواتج تدرك الفيبرينوجين.

وفحص اللطاخة الدموية المحيطية مهم لأنه يكشف وجود كريات حمر مجزأة في ٥٠٪ من الحالات، كما أن نقص الصفيحات يعد علامة باكرة وثابتة في الـ DIC ويصعب تأكيد التشخيص بوجود تعداد صفيحات طبيعي.

يكون تعداد الصفيحات بحدود ٥٠-١٠٠ ألف/ملم مكعب وقد يكون أقل من ذلك بكثير، كما يتطاول الـ PTT، وزمن البروترومبين في الـ DIC الحاد وعلى نحو مبكر. وفي الـ DIC المزمن قد يبقى الـ PTT طبيعياً.

ينقص الفيبرينوجين والعامل الخامس والعامل الثالث عشر نقصاً واضحاً وقد ينقص العامل العاشر أيضاً.

تشاهد نواتج تدرك الفيبرينوجين FDP نتيجة مباشرة لتأثير الترومبين في الفيبرينوجين.

هنالك حالتان يحدث فيهما اضطرابات مخبرية تشبه الـ DIC وهما:

- المرض الكبدي الحاد.
- انحلال الليفين المرضي وهو نادر.

ويجب تذكر أن FDP قد ترتفع في الصمة الرئوية والقصور الكلوي المزمن. كما أن نقص الصفيحات قد يشاهد لدى المعالجين بالهيبارين أو بعد جلسات الغسيل الكلوي.

المعالجة:

توجه المعالجة إلى المرض المسبب وإلى المحافظة على حجم كتلة الدم وتروية الأنسجة ثم تعويض عناصر الدم الناقصة، والهدف الأساسي منها هو إصلاح الفينرنيوجين. وأفضل ما يكون ذلك بإعطاء الرسابات القرية cryoprecipitate التي يجب أن تعطى بكمية كافية لرفع نسبة الفيبرينوجين في البلازما إلى ١٥٠ملغ/١٠٠مل على الأقل. تعطى الرسابة القرية بمقدار ٣-٤وحدات/١٠كغ من وزن المريض وتعطى البلازما الطازجة المجمدة بمقدار ١٠-١٥مل/كغ.

قد يساعد نقل الصفيحات بعض المرضى المصابين بنقص صفيحات شديد، كما أن معالجة الصدمة ضرورية لكل المصابين بالـ DIC. ويجب نقل الدم الكامل أو الكريات الحمر فقط سريعاً حين وجود استطباب لذلك.

تفضل المعالجة بالهيبارين لدى مرضى الـ DIC المزمن ولكنه لا يغير من الإنذار لأن ذلك يتعلق بالمرض المسبب، وهو يقلل من شدة النزف ومن الصمات الخثرية ويحسن من نتائج الاضطرابات المخبرية.

موجودات خاصة في أشكال مختلفة من الـ DIC:

١- **انفصال المشيمة الباكر abruptio placentae:** يحدث الـ DIC في ٤٠٪ من هذه الحالات وتحدث الصدمة بسرعة، وتفريغ الرحم هو الخطوة العلاجية الأهم. يعد نقل الصفيحات والرسابات القرية والبلازما الطازجة ضرورياً إذا كان الخلل التخثري شديداً أو استمر فترة أطول مما هو مألوف.

٢- **موت محصول الحمل intrauterine fetal death:** لا تشاهد الاضطرابات المخبرية إلا إذا بقي الجنين الميت في

الرحم مدة ٣-٥ أسابيع فترتفع الـ FDP وتنقص الصفيحات والفيبرينوجين ونادراً ما يأخذ الـ DIC الشكل الحاد ولا يكون النزف جدياً.

٣- **الصمة الأمنيوسية amniotic fluid embolism**: قد يحدث الـ DIC مع نزف شديد في ساعة إلى ساعتين، ويرافق هذه المتلازمة انحلال الليفين ومولد الليفين. يسيطر على الصورة السريرية نقص الأكسجة وانسداد الأوعية الرئوية. والصمة الأمنيوسية مميتة في أغلب الحالات.

٤- **الأخماج النسائية**: تكون المرأة الحامل معرضة لـ DIC بأشكاله المختلفة إذا أصيبت بأخماج نسائية، وتسيطر الصدمة والقصور الكلوي الحاد على الصورة السريرية.

٥- **الإنتان الدموي**: يؤدي الـ DIC المرافق للأخماج إلى نزوف تشاهد بالصورة السريرية نفسها. ولا يكون التشخيص صعباً عادة. يجب أن يوجه العلاج للخمج المسبب للصدمة المرافقة.

٦- **الفرفرية الصاعقة purpura fulminans**: تشاهد التظاهرات النزفية للفرفرية الصاعقة بعد عدة أيام من خمج حاد كالأخماج التنفسية بالفيروسات أو الحمى القرمزية، وأكثر ما تشاهد في الأطفال وعلى نحو أقل في الكهول. تتظاهر بكدمات في الأطراف السفلية والأليتين وتكون متناظرة وتتطور إلى نخرة، وقد يرافقها حرارة وتعرق، والأذيات الحشوية نادرة.

نسبة الوفيات نحو ١٨٪، المعالجة بالهيبارين مفيدة ويفضل الاستمرار بالعلاج بجرعات مخففة من ٢-٣ أسابيع خوفاً من حدوث النكس بعد إيقاف الهيبارين.

٧- **السرطانة الغدية carcinoma**: تختلف الصورة السريرية للمرضى المصابين بالـ DIC المرافق للسرطانات الغدية، وهي تجمع ما بين النزف وظاهرة الصمة الخثرية ومن ضمنها الصمة الشريانية ويختفي الـ DIC بعد معالجة الورم السرطاني.

خامساً- انحلال مولد الليفين fibrinogenolysis:

يحدث انحلال الليفين ثانوياً لـ DIC في حالات كثيرة، ويعد استجابة فيزيولوجية لنقص الأكسجة والصدمة أو الكرب في حالات أخرى، وهو لا يؤدي إلى حدوث نزوف تلقائية ولكن انحلال سدادات الليفين الساكنة وظيفياً قد يحرض حدوث نزف موجود سابقاً لأسباب أخرى.

يحدث انحلال الليفين بصفة مضاعفة لاضطرابات مختلفة مثل المرض الكبدي الشديد وهو الأكثر شيوعاً أو لدى المصابين بالتنشؤات المنتشرة وبعد العمليات الكبيرة ولا سيما عمليات الكبد والرئة. الآلية تشبه الآلية التي تؤدي إلى حدوث الـ DIC (دخول خلاصات النسج للدوران)، وبالآلية نفسها يفسر حدوث انحلال مولد الليفين بعد العمليات الكبيرة.

وقد يحدث انحلال الليفين بعد المعالجة بحالات الخثرة.

الموجودات السريرية والتشخيص المخبري:

تشبه الصورة السريرية ما يشاهد في الـ DIC في معظم الحالات. تتطاول الـ PTT وزمن البروترومبين وزمن الترومبين بسبب التأثير المضاد للتخثر لـ FDP. يكون العامل الخامس V والعامل الثامن VIIIC ناقصاً، وقد ينقص العامل XIII عند بعض المرضى.

المعالجة:

تفيد العوامل المضادة لانحلال الليفين في المعالجة، ولكن هذه الأدوية محظورة في الـ DIC. يعد الابسيلوك امينو كابروئيك اسيد (كابرول) EACA والعوامل الأخرى المشابهة نوعية ومثبطات قوية لانحلال الليفين ومولد الليفين. يعطى EACA بمقدار ٠,١ غ/كغ كل ٦ ساعات تسريباً وريدياً في النزوف الشديدة.

سادساً- مثبطات التخثر المرضية pathologic inhibitors of coagulation:

وتعرف بالمكونات الدموية الداخلية غير الطبيعية التي تمنع تخثر الدم، ومعظم هذه المثبطات أجسام ضدية تعمل في أي مرحلة من مراحل التخثر.

أضداد عوامل التخثر:

تعمل الأجسام الضدية لعوامل التخثر بصفة مثبطات نوعية لعامل واحد من العوامل وهي تؤدي إلى صورة مخبرية وسريرية تماثل الصورة التي تشاهد في اضطرابات التخثر الوراثية من جوانب عديدة.

١- أضداد العامل الثامن:

لوحظ وجود الأجسام الضدية للعامل الثامن بنسبة ٥-٢١٪ من المرضى المصابين بالناعور A وهم من المرضى المصابين بشدة.

قد تظهر الأجسام الضدية للعامل الثامن عفوياً مرافقة بعض الأمراض الخمجية المزمنة مثل التهاب المفاصل نظير الرثياني والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب القولون القرحي، وقد تظهر لدى كبار السن من دون سبب واضح، وفي حالات أقل مصادفة قد تشاهد الأجسام الضدية في فترة النفاس أو مرافقة للارتكاسات الدوائية.

الفيزيولوجيا المرضية: إن ظهور الأجسام الضدية لدى

المصابين بالناعور A ذو علاقة على نحو ما بإعطاء ركازات العامل الثامن ولكن الآلية المناعية غير واضحة ولا توجد علاقة بين ظهور الأجسام الضدية وكمية العامل الثامن المعطاة للمريض أو مستوى العامل.

الموجودات السريرية والمخبرية: تشبه التظاهرات النزفية ما يشاهد في المصابين بالناعور A وقد تكون شديدة.

وربما توضح هذه المثبطات الحوادث التي تذكر عن إصابة الأنثى بالناعور. قد تحدث نزوف شديدة حين ظهور أجسام ضدية لدى المصابين بدرجة متوسطة من الناعور ويصبح المريض معنداً على معالجة الإعاضة وقد يكون لذلك نتائج مميتة.

تشبه الموجودات المخبرية ما يشاهد لدى مرضى الناعور A. ويكون العامل الثامن معدوماً في المتأثرين بشدة (عادة بحدود ١٠٪ أو أكثر).

تعتمد الفحوص على إجراء الـ PTT وزمن التخثر، وهنالك وحدات قياسية للمثبطات (وحدة Bethesda - وحدة Oxford).

المعالجة: إعطاء العامل الثامن بالجرعات العادية غير فعال، وقد توقف الكميات الكبيرة من العامل الثامن (٢٠٠٠٠-٢٠٠٠٠٠ وحدة) النزف في بعض المرضى وتخفق في آخرين. ويمكن أن يعطى المرضى الذين لا يستجيبون للعامل الثامن الإنساني العامل الثامن غير الإنساني تسريباً بطيئاً مع إعطاء ركازات عوامل التخثر التي تعتمد على Vit K. وقد يفيد العامل الثامن البقري أو الخنزيري لأنه أقل تفاعلاً مع الأجسام الضدية. وقد أوصي بإعطاء جرعات عالية من العامل التاسع ٣٠-٥٠ وحدة/كغ كل ١٢-٢٤ ساعة. كما أثبت إعطاء العامل السابع المفعل فعاليته.

هنالك محاولات للتخفيف من تشكل الأجسام الضدية للعامل الثامن وقد تفاوتت درجات نجاحها. وقد ظهر بعض التحسن في ٥٠٪ من المرضى بإعطاء الستيروئيدات القشرية مثل البريدنيزولون بمقدار ١- ١,٥ ملغ/كغ فترة طويلة، كما لوحظ بعض الاستجابة بعد إعطاء مثبطات المناعة مثل السيكلوفوسفاميد بمقدار ٢-٣ ملغ/كغ يومياً وحده أو مع البريدنيزلون إذ توقف النزف وتراجع العيار titre ولكن التثبيط الكامل للأضداد أمر نادر. كما أدى إعطاء جرعات عالية من العامل الثامن مع مثبطات المناعة إلى نتائج مشجعة، وقد أوصي بتبديل الدم وفصل البلازما في بعض الحالات.

والشفاء التلقائي ممكن في بعض الحالات ولاسيما إذا ظهرت الأجسام الضدية بعد المعالجة بالبنسلين أو خلال فترة النفاس.

٢- الأضداد الأخرى لعوامل التخثر:

وجدت مثبطات العامل التاسع لدى ٥٪ من المصابين بالناعور B ونادراً في أشخاص عاديين.

كذلك شوهدت مثبطات للعامل الخامس عند أناس عاديين وهي بخلاف مثبطات العوامل الأخرى نادراً ما تؤدي إلى نزوف جدية وتختفي تلقائياً في معظم الحالات، ويعد نقل الصفيحات أكثر فعالية من نقل البلازما في النزوف الشديدة.

لوحظ وجود مثبطات لعامل فون ويلبراند عند مرضى عاديين لا سوابق لديهم وبعد نقل الدم لمرضى مصابين بداء فون ويلبراند. وقد لوحظ وجود مثبطات للعامل XIII بعد نقل الدم لمرضى مصابين بعوز خلقي في هذا العامل. كما وصفت مثبطات نوعية للعامل XI والعامل XII في الذئبة الحمامية الجهازية في معظم الأحيان.

٣- أضداد الفوسفولبيد:

تشاهد أضداد الفوسفولبيد في سياق أحد أمراض المناعة الذاتية ولاسيما الذئبة الحمامية، أو توجد بشكل متفرد، ويرافقها سريرياً واحد أو أكثر من المظاهر التالية:

أ- خثرات شريانية أو وريدية راجعة recurrent.

ب- قلة الصفيحات الدموية.

ج- إجهاضات تلقائية متكررة.

ويطلق على هذه التظاهرات اسم متلازمة أضداد الفوسفولبيد التي قد تكون ثانوية (أي مرافقة لمظاهر الذئبة الحمامية أو غيرها من أمراض المناعة الذاتية) أو أولية حين تكون منفردة. سريرياً: تتميز متلازمة أضداد الفوسفولبيد الأولية بحدوث الإجهاض التلقائي المتكرر والصمات الخثرية الوريدية أو الشريانية أو كليهما. وقد تتطور الحالة إلى ذئبة حمامية أو اضطرابات أخرى.

وأكثر الأماكن شيوعاً لحدوث الخثرات هي أوردة الطرف السفلي العميقة والأوردة الكبدية والجيوب الدماغية والشرايين المساريقية، وقد تشاهد الخثرات الإكليلية عند صغار السن. وينجم النزف حين حدوثه عن قلة الصفيحات أو سوء وظيفتها أو نقص البروترومبين.

ومن الجدير بالذكر أن أضداد الفوسفولبيد تشاهد في ١٠٪ من المرضى المصابين بحوادث صمية خثرية.

مخبرياً: يوجد عدة أنواع من أضداد الفوسفولبيد أهمها:

أ- أضداد الكارديوليبين cardiolipin.

ب- أضداد تخثر الذئبة lupus anticoagulant التي يمكن معايرتها مخبرياً. ومن الاضطرابات المخبرية الأخرى قلة الصفيحات الدموية وتطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي P.T.T وتطاول معتدل في زمن البروترومبين.

يعتمد تشخيص هذه المتلازمة على اجتماع واحد أو أكثر من المظاهر السريرية الأساسية آنفة الذكر مع ايجابية أضداد الكارديوليبين أو أضداد تخثر الذئبة.

المعالجة: تقلل الستيروئيدات القشرية من الاضطرابات التخثرية ونقص الصفيحات، كما أن مثبطات المناعة تبدو فعالة في العديد من المرضى.

٤- مثبطات أخرى للتخثر:

لوحظ وجود مثبطات تخثر في بعض الأمراض مثل ورم النقي المتعدد، وعزي ذلك إلى وجود الباربروتين paraprotein الذي يعمل بصفة مضاد ترومبين antithrombin، كذلك عُزل مثبط تخثر من الكريات البيض في الابيضاض النقوي المزمن.

سابعاً- اضطرابات التخثر من نقل الدم الكتلي:

شوهد نقص متوسط الشدة في العامل الخامس والثامن واضطرابات خفيفة في الـ PTT وزمن البروترومبين والترومبين بعد نقل الدم الكتلي. وإن نقص الصفيحات وسوء وظيفتها من أكثر العوامل التي تؤدي إلى حدوث النزوف. وقد تؤدي الصدمة - التي تحدث بعد نقل الدم البارد أو الدم بدرجة حموضة pH غير عادية وانسداد الأوعية الرئوية الدقيقة بتجمعات الصفيحات - إلى هذه المشكلة.

١- النزف المرافق لفصل البلازما التبديلي:

تؤدي التبدلات التي تحدث في الصفيحات وعوامل التخثر في الدوران خارج الأوعية إلى حدوث نزوف قليلة الأهمية ولكنها - بوجود سبب إضافي إلى اضطراب الإرقاء كقصور الوظيفة القلبية الرئوية أو الكبدية - قد تؤدي بسرعة إلى إخفاق في عملية الإرقاء وغالباً ما يضطر إلى إعطاء كميات كبيرة من البلازما الطازجة المجمدة وركازات عوامل التخثر ونقل الصفيحات إذا كانت قليلة العدد.

٢- العوز المكتسب لأحد عوامل التخثر:

قد يشاهد عوز أحد عوامل التخثر في بعض الأمراض المكتسبة مثل عوز العامل العاشر في الداء النشواني لأنه يرتبط بألياف الأميلوئيد تحت البطانة الوعائية.

ولوحظ وجود نقص البروترومبين والعامل التاسع والعامل XII، والبلاسمينوجين والـ antithrombin III في بعض المرضى المصابين بالمتلازمة الكلائية، وقد يكون ذلك بسبب خسارة البروتين الكبيرة في البول.

كما لوحظ وجود نقص العامل التاسع في عدد من المصابين بداء غوشيه، ونقص العامل الثاني عشر والثالث عشر في المصابين بالابيضاض النقوي المزمن ومختلف الابيضاضات الحادة.

حالات فرط الخثار

عبير قدار

أولاً- الاضطرابات الخثارية الوراثية:

ينتظم التخثر على نحو دقيق بفعل العديد من المثبطات التي تحد من نشوء الترومبين وتشكل الفيبرين، ومن قِبَل الجهاز الحال للفيبرين الذي يزيل الخثرات الفيبرينية على نحو فعّال (الشكل ١ و٢).

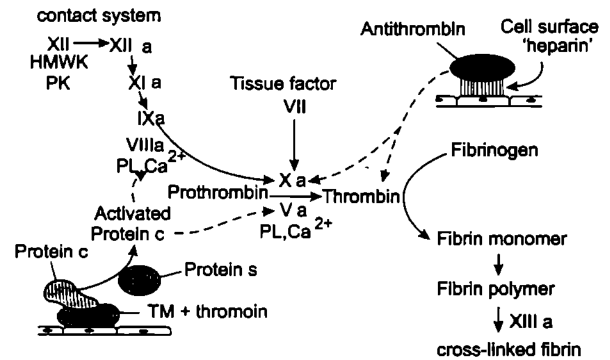
ويؤدي نقص مثبطات التخثر الطبيعية الوراثي (مثل الانتي ترومبين - البروتين C - البروتين S) أو العيب في الجهاز حال الفيبرين إلى تشكل الخثار عند المرضى، كما تؤهب لذلك بعض حالات عسر تصنع الفيبرين (الجدول رقم ١).

وتشكل طفرة مورثة العامل الخامس (عامل لايدن Factor V Leiden) ٢٥٪ من حالات فرط الخثار الوراثية، ويتحول هنا الأرجنين في الموضع ٥٠٦ إلى غلوتامين على نحو يصبح معه الجزيء مقاوماً للتحطم بوساطة البروتين C المفعّل.

ويورث خلل الانتي ترومبين والبروتين C والبروتين S بصفة صبغية جسدية سائدة، ولذلك يزيد عامل الخطورة لحدوث الخثرات في الأشخاص متخالفي الأمشاج الذين لديهم نقص ٥٠٪ في تركيز هذا المركب أو خليط من الجزيئات الطبيعية والطافرة. وتظهر في هؤلاء المرضى تظاهرات سريرية متماثلة: قصة عائلية واضحة للخثار، قصة حوادث خثارية وريدية متكررة، وظهور الأعراض في بداية العشرينيات. وكل مريض تُرى فيه هذه الأمور يجب أن تختبر فيه الاضطرابات النوعية.

١- عوز الانتي ترومبين:

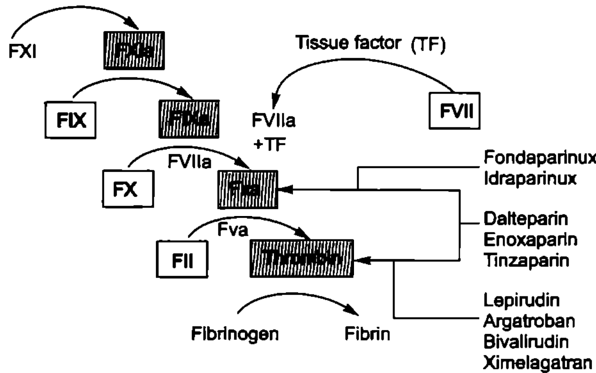
يشكل الانتي ترومبين معقداً مع عوامل التخثر المفعّلة ويثبط فعاليتها الحيوية. يتم تفعيل هذه العملية بوساطة الجزيئات المشابهة للهيبارين في جدران الأوعية أو على الخلايا البطانية. تحتوي البلازما ٥ -١٥ملغ/لتر من الانتي ترومبين III.



الشكل (١) مخطط لتفاعلات التخثر المهمة سريرياً. يشار إلى العوامل غير المفعّلة أو طلائع البروتينات بالأرقام الرومانية وإلى العوامل المفعّلة بإضافة الحرف "a".

الاختصارات: high molecular weight kininogen (HMWK): الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي، prekallikrein (PK): طليعة كاليكرئين، phospholipid (PL): فوسفوليبيد، thrombomodulin (TM): ترومبوموديولين، Ca^{2++}: الكلسيوم.

هناك طريقان للتفعيل: الطريق الداخلي والطريق الخارجي: يندمج الطريقان في مرحلة تفعيل العامل العاشر ويؤديان إلى نشوء الترومبين الذي يحوّل الفيبرينوجين إلى فيبرين، ويتم تنظيم هذه التفاعلات بوساطة كل من الانتي ترومبين (الذي يشكل معقدات مع كل عوامل التخثر الحاوية على serine protease ما عدا العامل السابع) والبروتين C والبروتين S اللذين يثبطان تفعيل العاملين الخامس والثامن.



الشكل (٢) يتم تقسيم تفاعلات التخثر الكبرى ورسمها بشكل مخطط لتأكيد التشابه بينها.

تعتمد كل التفاعلات على تشكيل معقدات إنزيمات وعوامل مرتبطة بالسطح.

PK: طليعة كاليكرئين، K: كاليكرئين، TF: العامل النسجي، Ca^{2++}: الكلسيوم، (HMWK): الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي، prothrombin (PT): بروترومبين، thrombin(Thr): الترومبين.

ومن المصطلح عليه تسمية باقي عوامل التخثر بالأرقام الرومانية مع إضافة الحرف "a" للإشارة إلى الحالة المفعّلة لهذه العوامل. يتم استخدام الرمز ? للإشارة إلى المنطقة التي تحوي حمض γ كاربوكسي غلوتاميك من العوامل: PT، Xa، X، IX، VII التي ترتبط الكلسيوم والفوسفوليبيد.

ويستخدم التظليل للإشارة إلى البروتينات التي تلتصق بالسطح بوساطة التفاعلات المحبة للماء.

اضطرابات التخثر
١- الوراثية: **أ- خلل في تثبيط عوامل التخثر:** ● العامل الخامس لايدن (المقاوم للتثبيط بوساطة البروتين C المفعّل) ● عوز الانتي ترومبين III ● عوز بروتين C ● عوز بروتين S ● طفرة البروترومبين (G20210A) **ب- نقص انحلال الخثرة:** ● عسر تصنّع الفيبرينوجين ● عوز البلاسمينوجين ● عوز مفعّل البلاسمينوجين ● زيادة مثبّط مفعّل البلاسمينوجين **ج- آليات غير محددة:** بيلة الهوموسيستين (أذية بطانية) **٢- المكتسبة:** **أ- أمراض أو متلازمات:** ● مضادات التخثر الذأبية/ متلازمة أضداد الفوسفوليبيد ● الخباثات ● الأمراض النقوية التكاثرية myeloproliferative ● فرفرية نقص الصفيحات الخثارية ● المعالجة بالإستروجين ● فرط الشحوم ● الداء السكري ● فرط اللزوجة ● المتلازمة الكلائية (النفروزية) ● قصور القلب الاحتقاني ● بيلة الخضاب الاشتدادية الليلية **ب- حالات فيزيولوجية:** ● الحمل (ولاسيما ما بعد الولادة) ● البدانة ● ملازمة السرير ● العمر المتقدم
الجدول (١)

يزيد نقص مستوى الانتي ترومبين نقصاً طفيفاً عن المستوى الطبيعي من خطورة حدوث الخثار.

والخلل الأكثر شيوعاً (١/٢٠٠٠ شخص) هو عوز الانتي ترومبين الخفيف (متخالف الأمشاج). ومن الممكن علاج المصابين بعوز الانتي ترومبين - الذين لديهم خثار أو صمة - بالهيبارين الوريدي مادامت كمية الأنتي ترومبين الطبيعي كافية للعمل بصفة تميم للهيبارين heparin cofactor.

بعد حدوث الحادث الخثاري الصمي الأول يجب وضع المريض على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرر الخثارات. ويجب دراسة العائلة حين الكشف عن مريض لديه عوز أنتي ترومبين III إذ قد يكون نصف أعضاء العائلة مصاباً. والأشخاص غير العرضيين وفيهم عوز أنتي ترومبين III يجب أن يتلقوا علاجاً تمييعياً وقائياً بالهيبارين أو بإعطاء البلازما لرفع مستوى أنتي ترومبين III قبل المداخلة الطبية أو الجراحية التي قد تزيد من خطر الخثار.

ولا ينصح بالعلاج المستمر بالمميعات الفموية ما لم يحدث خثار في الشخص المصاب بعوز AT III.

٢- عوز البروتين C و S:

يرتبط البروتين C وهو بروتين كبدي معتمد على الفيتامين K بالترومبوموديولين thrombomodulin (بروتين على سطح الخلايا البطانية) ويتحول إلى بروتياز فعال بوساطة الترومبين. يؤدي البروتين C المفعّل بالاتحاد مع البروتين S إلى انحلال العاملين الخامس المفعل Va والثامن المفعّل VIIIa مما يوقف تشكيل الفيبرين، كذلك قد يحث البروتين C المفعّل انحلال الفيبرين ويسرع انحلال الخثرة.

يورث عوز البروتين C والبروتين S صفة جسمية قاهرة ويسبب عوز كلا العاملين متلازمة مماثلة من خثار وريدي متكرر مع صمة رئوية. كذلك وجد خلل في وظيفة هذه الجزيئات عند بعض المرضى المصابين بالخثار. ويحدث في حالات نادرة في المرضى المصابين بعوز بروتين C متماثل الأمشاج خثار داخل الأوعية صاعق حين الولادة يتطلب تشخيصاً وعلاجاً سريعين.

إن الربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث الخثار ليس دقيقاً كما في عوز AT III. فقد وجد عوز بروتين C في أشخاص لاعرضيين. ولوحظ في بعض الدراسات المجراة على عائلات لديها عوز بروتين C أن مستوى هذا البروتين في بعض الأشخاص اللاعرضيين قد يكون مماثلاً أو أقل مما هو في الأقارب الذين حدثت لديهم خثارات متكررة، ومن المحتمل أن يكون هناك عامل آخر مشارك لم

يكشف بعد عند الأشخاص العرضيين. وأخيراً لما كان جزء من البروتين S مرتبطاً بالبروتين الرابط للمتممة C4b - ما يعني أنه غير متوافر للتفاعلات الخثارية - يجب قياس مستوى البروتين S الحر والكلي أو المرتبط بالبروتين الرابط للمتممة C4b ليكون الحكم دقيقاً.

يجب أن يعالج المرضى - متخالفوا الأمشاج لعوز البروتين C أو S الذين يصابون بالخثار - بالهيبارين أولاً ثم وضعهم على المميعات الفموية. وهناك **مشكلتان في استخدام الوارفارين في هؤلاء المرضى:**

الأولى: يؤدي الوارفارين - وهو مضاد للفيتامين K - إلى خفض مستويات العوامل الخثارية X، IX، VII، II وينقص كذلك تركيز البروتين C وبروتين S على نحو يبطل التأثير المضاد للخثار المرغوب.

الثانية: يحتاج المرضى المصابون بعوز بروتين C متماثل الأمشاج إلى نقل بلازما على نحو دوري أكثرمما يحتاجون إلى المميعات الفموية من أجل منع التخثر المتكرر داخل الأوعية والجلطات.

٣- المقاومة للبروتين C المفعّل وطفرة العامل الخامس Leiden V:

شوهد لدى بعض المرضى المصابين بخثار متكرر أو عائلي أن إضافة البروتين C المفعّل إلى البلازما لم يؤدّ إلى تطاول PTT. ووجدت فيهم طفرة متماثلة يتحول فيها الأرجنين في الموضع ٥٠٦ للعامل الخامس إلى غلوتامين. ويؤدي استبدال هذا الحمض الأميني إلى إلغاء الموقع الذي يشطر فيه البروتين C العامل الخامس المفعّل والذي يؤدي إلى زيادة التأثير الخثاري للعامل الخامس المفعل. وإن نحو ٣٪ من الناس هم متخالفوا الأمشاج لهذه الطفرة. وتغيب هذه الطفرة في بعض الجماعات مثل الآسيويين، والأمريكيين الأفارقة، والأمريكيين الأصليين، وتشاهد في ٢٥٪ من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري متكرر أو صمة رئوية. تزيد الطفرة متخالفة الأمشاج من خطر الخثار لدى الشخص خلال حياته بقدر سبعة أمثال، ويزداد الخطر مع تقدم العمر. أما الطفرة متماثلة الأمشاج فتؤدي إلى زيادة خطر الخثار عشرين مثلاً. يزيد خطر الخثار حتى ١٥ مثلاً حين اجتماع طفرة العامل الخامس متخالفة الأمشاج وتناول حبوب منع الحمل الفموية أو مع الحمل.

٤- طفرة جين البروترومبين:

تؤهب طفرة جين البروترومبين (تحويل G إلى A في الموضع 20210 ←G20210A) لحدوث خثار وريدي وصمات.

الخلل	شرياني	وريدي
طفرة العامل R506Q Leiden V	–	+
طفرة البروترومبين G20210A	–	+
أنتي ترومبين AT III	–	+
بروتين C	–	+
بروتين S	–	+
الهوموسيستين	+	+
أضداد الفوسفوليبيد*	+	+

*** أضداد الكارديوليبين - مضادات التخثر الذابية.**

الجدول (٢) العلاقة بين خلل الخثار وموقع الخثار

تشكل الطفرة متخالفة الأمشاج نحو ١٨٪ من الحالات مع قصة عائلية لخثار وريدي، و٦٪ من المصابين بالتهاب وريد خثري لأول مرة.

تؤدي وراثة العديد من الطفرات إلى زيادة خطر الخثار، وتبدو في الجدول (رقم ٢) العلاقة بين الطفرات المعروفة ونمط الخثار، ويظهر الجدول (رقم ٣) المرضى المصابين بالتهاب وريد خثري الطفرة المعروفة.

المعالجة: يجب معايرة كل من AT III، وبروتين C، وبروتين S، والعامل الخامس لايدن Leiden V في كل المرضى تحت الثلاثين من العمر المصابين بخثار وريدي من دون عامل مؤهب واضح، أو حين وجود قصة عائلية واضحة، أو من لديهم أكثر من خثار واحد.

الخلل	الانتشار٪
العامل R506Q V (Arg 506Gln)	١٢ - ٤٠
الهوموسيستين	١٠ - ٢٠
البروترومبين G20210A	٦ - ١٨
عوز AT III، بروتين C، وبروتين S	٥ - ١٥
متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	١٠ - ٢٠

الجدول (٣) انتشار العيوب الخثارية في المرضى الذين لديهم خثارات وريدية.

توصيات معالجة المرضى المصابين بخلل مؤهب للخثار الوراثي ما تزال قيد التطوير. ويجب معالجة كل المرضى في البدء بالهيبارين إما بالجرعة المعروفة وإما بجرعات منخفضة تتبعها معالجة بالمميعات الفموية (الوارفارين) مدة ٣ أشهر. يؤدي هذا النظام إلى شفاء كامل وإعادة تبطين الوعاء المتخثر وينقص من عودة الخثار في السرير الوعائي المتأذي. أما إعطاء المميعات فترة طويلة (ربما مدى الحياة) فلم يتفق عليه بعد. وتعتمد المحاكمة على تحديد نسبة الخطر إلى الفائدة. أما المصابون بنقص AT III وحدث لديهم خثار فمن المحتمل عودة إصابتهم بالخثار ولذلك يجب معالجتهم بالمميعات مدى الحياة.

أما المصابون بعوز بروتين C أو S أو متخالفوا الأمشاج لطفرة العامل الخامس لايدن Leiden V أو طفرة البروترومبين G20210A فاحتمال تكرر الخثار لديهم أقل، لذلك يجب تأجيل المعالجة طويلة الأمد بالمميعات حتى تكررالخثار. ويجب معالجة المرضى متماثلي الأمشاج لطفرة العامل الخامس فترة طويلة بالمميعات بعد الخثار الأول، ومعالجة كل المرضى معالجة معيضة أو إعطاء الهيبارين وقائياً خلال الجراحة وبعد الرضوض.

يجب تجنب استعمال مانعات الحمل الفموية في حاملات هذه الطفرة. كما يجب تقصي أقارب المرضى غير العرضيين كافة الذين لديهم طفرة العامل الخامس لمعرفة ما إذا كانوا يحملونها، لتقدم لهم عندئذٍ الوقاية المناسبة لكنهم لا يعالجون بالمميعات حتى يصبحوا عرضيين. وحين عدم وجود عامل خلقي يؤهب للخثار قد يشير التهاب الوريد الخثري المتكرر أو الهاجر إلى وجود خباثة.

٥- عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين:

قد يكون سببَ الخثار الوريدي المتكرر والصمات خللٌ عائلي في الفيبرينوجين أو البلاسمينوجين أو نقص في اصطناع أو تحرير مفعل البلاسمينوجين النسجي tissue plasminogen activator (tPA). في حين أن معظم حالات عسر تصنع الفيبرينوجين تسبب النزف، هناك حالات عديدة مختلفة تتحرر فيها ببتيدات الفيبرين سريعاً مع حوادث صمية خثارية متكررة. وهؤلاء المرضى الذين لديهم بلاسمينوجين غير طبيعي مقاوم للتفعيل بالستربتوكيناز واليوروكيناز عولجوا بنجاح بالهيبارين والمميعات الفموية، ولم يحدد الخلل على نحو تام هل هو في محتوى tPA أو في تحريره.

والمرضى الشباب المصابون باحتشاء قلبي حاد يكون انحلال الفيبرين لديهم ضعيفاً يسبب زيادة مثبط تفعيل البلاسمينوجين plasminogen activating inhibitor (PAI)، وكذلك زيادة مثبط protease serine الذي يرتبط مع tPA ويشتق من خلال البطانة الوعائية.

ثانياً- الاضطرابات الخثارية المكتسبة:

هناك العديد من الأمراض الشائعة التي يرافقها خطر زيادة الخثار (الجدول١)، ويقال إن هؤلاء المرضى لديهم حالات من فرط الخثار أو حالة تأهب للخثار، ويزداد هذا الخطر في الحالات التالية:

١- يؤدي نشوء العامل النسجي الفعّال - في الأنسجة المتأذية أو ناقصة التروية أو في الانتقالات الورمية مع الركودة الوريدية وأذية البطانة الوعائية - إلى تشكل خثرات وريدية، ونادراً شريانية، كما في: القصور القلبي الاحتقاني المزمن، والخباثات الانتقالية، والجراحات الكبرى.

٢- ويؤهب العديد من الأمراض الدموية لحدوث خثارات وريدية وشريانية بآليات عديدة كزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية، من هذه الأمراض: البيلة الليلية الاشتدادية، وفرط الصفيحات الأساسي، وكثرة الحمر الحقيقية.

٣- الأمراض التي تؤدي إلى إصابة خلايا البطانة الوعائية مثل: داء بهجت، وداء كاواساكي، وبيلة الهوموسيستين.

٤- الأدوية ومنها:

- مانعات الحمل الفموية التي تؤدي إلى نقص مستوى AT III.
- الـ L-asparaginase الذي يثبط إنتاج العديد من عوامل التخثر ويؤهب للخثار.
- ويرافق التسريب الوريدي لـ granulocyte-macrophage colony- stimulating factor (GM-CSF) حدوث الخثارات.
- Tamoxifen مضاد لمستقبلات الإستروجين، قد يسبب خثاراً وريدياً لكن الآلية غير واضحة.

٥- الهوموسيستين: يطرح الهوموسيستين في البول مع وجود مستوى عالٍ من الحموض الأمينية في البلازما. ويزيد ارتفاع مستواه في البلازما من خطر الإصابة بالخثار الشرياني أو الوريدي. ويزيد حدوث النشبات الدماغية والآفات الإكليلية في الأشخاص المصابين بمتلازمة بيلة الهوموسيستين الوراثية. وبعض المرضى الذين يصابون بحوادث وعائية في عمر مبكر تشاهد لديهم بيلة هوموسيستين طفيفة يمكن إظهارها باختبار تحمل الميتيونين.

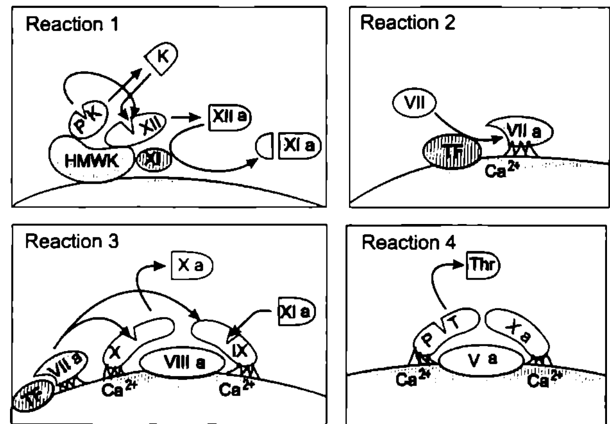
وتظهر الدراسة الوراثية وجود علاقة بين مستويات الهوموسيستين القريبة من الحد الطبيعي والداء الإكليلي. ويؤدي عوز الفيتامين B12 الذي يحدث في ٣٠٪ من الناس الذين تزيد أعمارهم على ٧٠ سنة - إلى زيادة مستوى الهوموسيستين وهو سبب للخثار قابل للعكس.

ثالثاً- المميعات وحالات الفيبرين:

١- المميعات:

تستخدم المميعات لمنع الخثارات ومعالجتها في حالات مرضية وعقب الجراحة. وتم تطوير المميعات ذات الطيف المحدود مثل (ximelagatran، fondaparinux) لتحل محل المميعات واسعة الطيف (مثل الهيبارين والوارفارين). تظهر الأهداف الجزيئية للعوامل المنتقاة في (الشكل ٣) أن الخواص المرغوبة في المميعات هي الإعطاء الفموي وعدم الحاجة إلى مراقبة العلاج.

أ- الهيبارين: يستخرج الهيبارين غير المجزأ unfractionated heparin (UFH)التجاري من رئة البقر أو مخاطية أمعاء الخنزير glycosaminoglycan. وهو يحوي سلسلة من السكاريدات الخماسية ترتبط بالانتي ترومبين antithrombin (AT)، ويؤدي هذا الارتباط بالهيبارين إلى تقوية تأثير الـ AT المميع ما يؤدي إلى تثبيط عوامل الطريق المشترك للخثار: العامل Xa والترومبين. والهيبارين فعال



الشكل (٣) المميعات والجزيئات المستهدفة في التمييع. يستهدف الهيبارين عوامل التخثر الحاوية على serine protease (ملونة بالأحمر الفاتح). يؤثر الوارفارين في عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (ملونة بالرمادي الفاتح). العوامل ذات الأساس السكاريدي الخماسي مثل fondaparinux Ëidraparinux مثبطات للعامل العاشر المفعّل.

LMWs تستهدف العامل العاشر المفعّل والترومبين مع تفضيل العامل العاشر المفعّل.

تستهدف مثبطات الترومبين الترومبين مباشرة على نحو انتقائي.

حين يعطى وريدياً أو تحت الجلد، ويزداد عمره النصفي مع زيادة الجرعة.

● **المقاومة الحقيقية للهيبارين:** تتظاهر بعدم كفاية التمييع (عدم تطاولaPTT) وعدم كفاية الاستجابة المضادة للتخثر (الفعالية المضادة للعامل Xa غير كافية)، في حين يعتقد أن جرعة الهيبارين كافية. وهي تنجم عن ارتباط الهيبارين غير النوعي بالكريات البيض في خلايا البطانة الوعائية، أوبروتينات الطور الحاد.

● **المقاومة الظاهرية للهيبارين:** تحدث نتيجة ارتفاع مستوى العامل VIII، إذ يكون aPTT طبيعياً أو قريباً من الطبيعي في حين تظهر الفعالية المضادة للعامل Xa بمستوى فعالية الهيبارين العلاجية. وزيادة جرعة الهيبارين للوصول إلى زمن aPTT المرغوب - من دون قياس مستوى الهيبارين - قد يؤدي إلى نزف صريح. وتدعو هذه المتغيرات إلى مراقبة مخبرية دقيقة حين المعالجة بالهيبارين.

ب- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي low- molecular weight heparins (LMWH): يشتق LMWH من شطر الهيبارين غير المجزأ كيميائياً أو خمائرياً. يرتبط LMWH بالانتي ترومبين كالهيبارين، ويتميز بتوافره الحيوي وارتباط نوعي محدود، وعمر نصفي غير معتمد على الجرعة مما يمكّن من إعطائه مرة أو مرتين يومياً تحت الجلد بالاعتماد على الوزن ومن دون الحاجة إلى مراقبة مخبرية. يتم طرح LMWH عن طريق الكلية لذلك يجب تجنب إعطائه المتعدد يومياً للمصابين بالقصور الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ مل/د). وقد ترتفع إنزيمات الكبد حين استخدام LMWH و UFH وهو ارتفاع عكوس.

ترافق LMWH نسبة أقل من قلة الصفيحات المحدثة بالهيبارين (HIT) وتخلخل العظام أقل مما هو في الهيبارين غير المجزأ UFH، لكن تعديله جزئي (⊕٦٠) بوساطة سلفات البروتامين.

ج- مشابهات الهيبارين heparinoids الـ danaparoid: هو غليكوز أمينوغليكان يعمل مميّعاً عن طريق تفعيل تميم الهيبارين heparin cofactor II. وله فعالية مضادة للعاملين AT: Xa وعمر نصفي طويل (٢٤ ساعة)، والاستطباب الأساسي له هو نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين HIT.

د- السكاريدات الخماسية pentasaccarides:

(١)- fondaparinux: سكاريد خماسي طبيعي يسبب تثبيطاً انتقائياً غير مباشر يثبط العاملXa ، يعطى تحت الجلد، ولا يتطلب مراقبة مخبرية. تصفية هذا المركب

متأخرة في المصابين بالقصور الكلوي أو المرضى فوق سن ٧٥، والمرضى الذين يقل وزنهم عن ٥٠كغ. يستخدم للوقاية من الخثار في المرضى المصابين بكسر ورك وسيخضعون لجراحة أو استبدال مفصل الورك أو الركبة، وهو أقل ميلاً لإحداث نقص الصفيحات (HIT) مقارنةً بالهيبارين غير المجزأ UFH والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH.

(٢)- idraparinux: سكاريد خماسي، طويل التأثير، عمره النصفي ١٣٠ ساعة، مما يمكّن من إعطائه جرعة واحدة مرة أسبوعياً من أجل الوقاية الأولية أو الثانوية من الحوادث الخثارية الصمية.

هـ- مثبطات الترومبين المباشرة direct thrombin inhibitors (DTI): مع وقف التعرض لكل الهيبارينات وعودة الصفيحات للحد الطبيعي يتعرض ٥٠٪ من المرضى - الذين لديهم نقص صفيحات محدث بالهيبارين معزول ومثبت مصلياً - لخطر حدوث خثار خلال ٣٠ يوماً من تشخيص HIT. إن استمرار الحالة المؤهبة للخثار المترافقة وHIT ووجود الخثرة فيHIT المرافق للخثار يسوغ استخدام مميّع بديل مثل DTI بعد إيقاف الهيبارين.

(١)- lepirudin: هو هيرودين مصنّع (مركب)، مضاد للترومبين قوي وغير قابل للعكس، ولا يوجد أي تشابه بين بنيته وبنية الهيبارين ولا يتصالب مع الهيبارين، عمره النصفي ساعة ونصف، يبطل فعالية الترومبين المرتبط بالخثرة، ولا يمكن مراقبته بقياس aPTT وقد نقص معدل الوفيات والبتر وظهور حادث خثاري جديد إلى أكثر من ٥٠٪ في المصابين بـHIT الذين عولجوا بالـ lepirudin المقارنة بالشاهد. الجرعة المنصوحة في حالة HIT الحادة ٠,٤ ملغ/كغ جرعة أولى ثم ٠,١٥ ملغ/كغ/سا. يجب أن يكونaPTT ١,٥- ٢,٥ مثل الحد الطبيعي.

أكثر المشاكل الناجمة عن استخدام lepirudin هو عدم وجود ترياق antidote له، كما يجب الحذر عند إعطائه للمصابين بالقصور الكلوي.

(٢)- argatroban: مضاد صنعي للترومبين، قابل للعكس، يثبط الترومبين الحر والمرتبط بالفيبرين، يثبط تشكل الفيبرين المتواسط بالترومبين و العامل الخامسFV والعامل السابع FVII والعامل الثالث عشر FXIII، كما يثبط تفعيل الصفيحات. لايتصالب مع الهيبارين، يستقلب في الكبد ويطرح مع الصفراء، عمره النصفي ٤٠ د. من الضروري إنقاص الجرعة حين وجود مرض كبدي.

(٣)- ximelagatran: دواء فموي مثبط للترومبين، يعطى بجرعة ثابتة، لايتطلب المراقبة، ولاتوجد أي تدخلات دوائية أو غذائية معه. يمتص بسرعة ويتحول بسرعة إلى melagatranويطرح بطريق الكلية، وهو فعّال ضد الترومبين الحر والمرتبط بالخثرة، ويعد من الأدوية الواعدة للاستخدام في الوقاية من الحوادث الخثارية الوريدية، والمعالجة المزمنة للرجفان الأذيني ومعالجة الحوادث الخثارية الوريدية الحادة.

و- الوارفارين warfarin: يثبط الإنزيم المرجع للفيتامين K مما يؤدي إلى اصطناع عوامل تخثر منخفضة الوظيفة غير قادرة على الارتباط بالسطح الخلوي لتتواسط تفاعلات التخثر. العمر النصفي للوارفارين في البلازما ٣٦ ساعة، ويتطلب إنقاص نسبة عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K للمستوى العلاجي (٢٠٪ من الطبيعي) ٤-٥ أيام من المعالجة.

يتأثر العلاج بالوارفارين بالوارد الغذائي من VitK ووظيفة الكبد ووجود أمراض مرافقة وإعطاء أدوية أخرى في الوقت نفسه. تفيد معايرة PT في مراقبة المعالجة بالوارفارين لأن هذه المعايرة تقيس ٣ عوامل مرتبطة بالفيتامين K وهي العوامل: FII - FX - FVII.

ينصح بضبط INR ما بين ٢-٣ في كل حالات التمييع ما عدا الدسامات القلبية الصنعية الآلية (الميكانيكية) والوقاية من الاحتشاء القلبي المتكرر الذي ينصح فيه بإعطاء معالجة بالوارفارين أشد بحيث يكون INR ما بين ٢,٥-٣,٥.

تتضمن **العوامل التي تسهم في حدوث النزف المرافق لاستخدام الوارفارين** ما يلي:

INR > ٣، آفات بنيوية في الجهاز الهضمي، إعطاء مضادات التصاق الصفيحات في الوقت نفسه، ارتفاع الضغط الشرياني، المرض الكلوي، آفة وعائية دماغية.

وغالباً ما يؤدي حدوث النزف الحشوي حين استخدام الوارفارين إلى كشف آفة بنيوية.

يمكن أن يسبب الوارفارين عند النساء الحوامل تشوه الجنين مثل: نقص تصنع الأنف، وترقط المشاش epiphyseal stippling. يكون هذا الخطر خلال الأسابيع ٦- ١٢ من الحمل وقد يعكس تأثير الوارفارين في بروتينات اللحمة العظمية المعتمدة على Vit. K، الأستيوكالسين osteocalcin، لذلك يتجنب معظم الأطباء استخدام الوارفارين في أثناء الحمل.

● **تنخر الجلد** المحدث بالوارفارين مضاعفة مدمرة، يحدث خلال الأسبوع الأول من المعالجة. تبدأ الآفة الجلدية غالباً في أجزاء الجسم الشحمية (الثدي والبطن والفخذ) على

شكل بقع حمامية وتتطور إلى فقاعات يتبعها تنخر جلدي واضح الحدود، وتظهر خزعة الجلد تنخر أوعية الجلد تنخراً معمماً.

● **متلازمة إصبع القدم الأرجوانية:** متلازمة غير شائعة تم وصفها في المرضى المصابين بتصلب وعائي مستبطن وتلقوا الوارفارين، إذ يحدث في هؤلاء المرضى أعراض صمية عصيدية تتضمن نقص تروية إصبع القدم التي تأخذ لوناً أرجوانياً.

٢- الأدوية الحالة للفيبرين fibrinolytic drugs:

معظمها أشكال مركبة من مفعلات البلاسمينوجين الفيزيولوجية (Pas) التي تختلف في العمر النصفي ونوعية الفيبرين والاستخدام السريري الأولي وخطة التسريب الأولية، والارتكاس المناعي.

أ- الستربتوكيناز streptokinase (SK): تشتق من مزارع العقديات β الحالة للدم، وحين ترتبط بالبلاسمينوجين تتحول جزيئات البلاسمينوجين الأخرى إلى بلاسمين، هي غير انتقائية للفيبرين قد تؤدي إلى اضطراب وظيفة الصفيحات، عمرها النصفي نحو ٢٠ دقيقة. تحدث التفاعلات التحسسية في نحو ٦٪ من المرضى، والمرضى الذين تعرضوا سابقاً لـ SK أو لديهم خمج سابق بالعقديات تتشكل لديهم أجسام ضدية بمستوى كافٍ لتعديل فعالية SK.

تم استخدام SK في البداية لعلاج الحوادث الخثارية الصمية الوريدية، واحتشاء القلب، والخثار المرافق للخط الوريدي المركزي.

ب- اليوروكيناز urokinase (UK): تم الحصول على الشكل الطبيعي من مزارع خلايا كلية الجنين الإنساني، أما الشكل المركب فقد تم إنتاجه من مزارع نسج ثدييات غير بشرية، وهي ليست انتقائية للفيبرين، عمرها النصفي نحو ٢٠ دقيقة، تستخدم لعلاج التهاب الوريد الخثري والصمة الرئوية واحتشاء القلب والخثار الشرياني المحيطي والقثاطر المسدودة.

ج- مفعّل البلاسمينوجين النسيجي t-PA: يُظهر مفعّل البلاسمينوجين النسيجي المركب ولعاً للفيبرين ويشكل معه مركباً رباعياً. المضاعفات النزفية مشابهة لما هو في SK وUK، عمره النصفي نحو ٥ دقائق، يستخدم لعلاج التهاب الوريد الخثري والصمة الرئوية واحتشاء القلب الحاد والاحتشاء الدماغي الحاد وفي سوء وظيفة القثاطر الوريدية المركزية.

النزف المرافق للمعالجة بحالات الخثرة thrombolytic therapy associated bleeding: ينشأ هذا النزف من عدم قدرة البلاسمين على التمييز بين الخثرات الفيزيولوجية haemostatic والخثرات المرضية. يراوح من نزف قليل الأهمية إلى نزف مهدد للحياة بما فيه النزف داخل القحف.

يرافق الحالات التالية خطر النزف ضمن القحف: العمر المتقدم، والعرق الأسود، والضغط الانقباضي ≥ ١٤٠مم ز، الضغط الانبساطي > ١٠٠مم ز، وقصة نشبة دماغية، والإناث، جرعة t-PA > ١,٥ملغ/كغ، ووزن الجسم المنخفض.

رابعاً- معالجة الخثارات الوريدية (الشكل ٤):

العقابيل السريرية الأساسية لالتهاب الوريد الخثري العميق في الأطراف:

● **متلازمة ما بعد الخثار:** يبدو فيها تورم الطرف والتهاب الجلد الركودي والتقرح والعرج الوريدي وكلها تعود للقصور الوريدي.

● **الصمة الرئوية ومن عقابيلها السريرية:** الزلة التنفسية المزمنة وارتفاع الضغط الرئوي والاحتشاء الرئوي والموت.

● **الصمة العجائبية** التي تؤدي إلى نشبة دماغية.

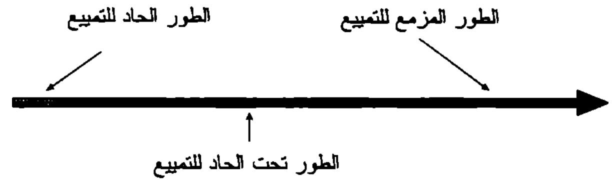
يرافق التهاب الوريد العميق - الذي لم يعالج على نحو كافٍ والذي يصيب الوريد المأبضي أو الأوردة الدانية للطرف السفلي - خطر عودة الخثار بنسبة تصل إلى ٢٠-٥٠٪، وترافقه بنسبة كبيرة صمة رئوية عرضية وقاتلة.

يحدث الموت من الصمة الرئوية غالباً خلال يومين من ظهور الأعراض عند مريض غير معالج، كل ما سبق يؤدي إلى وصول معدل الوفيات في المصابين بالصمة الرئوية المعالجة إلى ١١٪ خلال أسبوعين وإلى ١٧٪ خلال ٣ أشهر.

١- خثار أوردة الربلة العميقة calf deep venous thrombosis:

يعد كل من خثار أوردة الربلة وخثار الأوردة الدانية مرضين منفصلين في بدئهما، لكن ١٥-٢٥٪ من خثارات الربلة تمتد لتتحول إلى خثار وريد دانٍ. وتتكرر خثارات الربلة العرضية وغير العرضية بالتواتر نفسه.

الهدف الأساسي من معالجة خثار الربلة هو منع التحول الباكر إلى خثار وريد دانٍ. وتتضمن المعالجة المراقبة والمتابعة بإجراء دوبلر (مرتين أسبوعياً مدة ٢-٣ أسابيع) وتعطى الأدوية المميعة فترة قصيرة فقط حين امتداد الخثار إلى الأوردة الدانية. وتبدو مثل هذه المراقبة حكيمة ولاسيما في بعض الحالات مثل النزف الهضمي العلوي الحديث إذ أن خطر التمييع أكثر من الفائدة. وتعالج بعض حالات خثار الربلة (خثار مع وجود عامل مؤهب واضح) على نحو آمن بإعطاء المميعات مدة ٦ أسابيع إذ يفترض أن المرض أو العامل



(الشكل ٤) يمكن تقسيم أطوار التمييع للحوادث الصمية الخثارية الوريدية إلى ٣ أطوار:
- الطور الحاد: يدوم عدة أيام من استخدام الـ UFH الوريدي أو حقن الـ LMWH تحت الجلد، يستمر على الأقل ٤ أيام حتى يتم استقرار الجرعة والوصول للطور تحت الحاد.
- الطور تحت الحاد: يتضمن استخدام الوارفارين الفموي حتى ٦ أشهر. LMWH قد تفيد لإحداث تمييع مناسب للطور تحت الحاد في بعض المجموعات.
- الطور المزمن: يتضمن استخدام المميعات بالجرعة نفسها المستخدمة في الطور تحت الحاد في المرضى عالي الخطورة وبجرعة أخف من الوارفارين عند الآخرين.

المؤهب يكون قد تراجع خلال هذه الفترة. لا ينصح بوضع مصفاة (فلتر) في الوريد الأجوف السفلي في خثارات الربلة في معظم الحالات.

٢- خثار الأوردة العميقة الدانية proximal deep venous thrombosis:

الهدف من معالجة خثار الأوردة الدانية: الحفاظ على الوريد مفتوحاً ومنع انطلاق الصمات وامتداد الخثرة، وعودة الخثار الباكرة أو المتأخرة، ومتلازمة ما بعد التهاب الوريد الخثري.

أظهرت الدراسات التي أجريت قبل الاستخدام المنوالي للتمييع أن ٢٠٪ من المرضى غير المعالجين توفوا من الصمة الرئوية. وقد كان إعطاء الهيبارين الوريدي - الذي تضبط جرعته بحسب aPTT - أو إعطاء LMWHs فعالاً في منع انطلاق الصمة، أو امتداد الخثرة وعودة الخثار.

يبدو أن LMWHs أفضل من الهيبارين غير المجزأ UFH في الحفاظ على الوريد سالكاً، وقد ينقص من حدوث متلازمة ما بعد التهاب الوريد الخثري الباكرة. يمنع وضع المصفاة (الفلتر) في الوريد الأجوف السفلي من حدوث الصمة الرئوية على المدى القصير، لكن من المحتمل أن يكون ذلك على حساب عودة الخثار بمعدل أعلى على المدى البعيد.

٣- الصمة الرئوية pulmonary embolism:

يجب أن تعالج الصمة الرئوية بالطريقة نفسها التي يعالج بها التهاب الوريد الخثري العميق القريب. ينصح ببدء المعالجة بالتمييع عند الشك بالصمة الرئوية حتى قبل إجراء الفحوص المشخصة.

أثبتت الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWHs أنها آمنة وفعالة في معالجة الصمة الرئوية الحادة في المرضى المعالجين في المستشفى.

ما تزال معالجة المصابين بالصمة الرئوية خارج المستشفى قيد الدراسة، ويتم وضع المصفاة في الوريد الأجوف السفلي عند تشخيص الصمة الرئوية للمرضى الذين لديهم مضاد استطباب مطلق لاستعمال المميعات. واستخدام المرشح مسوغ في المرضى المصابين بمرض قلبي أو رئوي مع وجود خطورة عالية للموت من صمة رئوية حتى لوكانت صغيرة. ولا يشكل الخثار الوريدي مع "خثرة طافية حرّة" استطباباً لوضع المرشح.

خامساً- التمييع الأولي للخثار الوريدي initial (VTE) anticoagulation:

يقصد بالتمييع الأولي المعالجة التي يبدأ بها حين تشخيص الحادث الخثاري وتتابع حتى استقرار الحالة.

يجب البدء على الفور بالمعالجة بالهيبارين UFH أو LMWHs ما لم يكن هناك مضاد استطباب مطلق للتمييع. والتأخير في الوصول إلى جرعة علاجية للمعالجة الأولية قد يزيد من معدل عودة الخثار. وتقدر الجرعة الأولية من الهيبارين بالنسبة إلى الوزن (٨٠ وحدة/كغ جرعة أولى حقناً وريدياً ثم بجرعة ١٨وحدة/كغ/سا) مع تعديل الجرعة للوصول إلى زمن aPTT المرغوب بمستوى ٠,٣-٠,٧ وحدة دولية/مل - علاجية. يجب قياس aPTT كل ٤-٦ ساعات حتى يتجاوز الحد الأدنى من المجال العلاجي.

مضادات الاستطباب المطلقة لاستخدام الهيبارين:

- النزف الفعّال.
- نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين HIT.
- سوابق نقص صفيحات محدث بالهيبارين.
- حساسية للهيبارين أو لمنتجات الخنزير.

يجب وضع مرشح filter في الوريد الأجوف السفلي للمصابين بالتهاب وريد خثري عميق حاد مع نزف فعّال، ويجب البدء بمضادات التخثر (المميعات) حالاً بعد معالجة مصدر النزف معالجة كاملة، ومن المفيد جداً قبول هؤلاء المرضى في المستشفى لبدء العلاج بالتمييع بسبب خطر عودة النزف، والإجراء المثالي هو وضع المصفاة في الأجوف السفلي ثم إزالتها حين زوال السبب الذي يشكل مضاد الاستطباب لاستخدام المميعات.

ومن الممكن معالجة المرضى الذين تم تمييعهم على نحو زائد بالهيبارين مع عدم وجود نزف مهم بإيقاف الدواء، إذ

إن العمر النصفي للهيبارين (١-٢ سا) وتتوافر بذلك عودة الـ aPTT السريعة للمجال العلاجي.

في بعض المرضى - كما في المصابين بالخثار ولديهم مضادات التخثر الذأبية - وفي المرضى الذين لا يمكن الاعتماد على aPTT لمراقبة المعالجة بالهيبارين يمكن مراقبة مستويات الهيبارين بقياس الفعالية المضادة للعامل Xa أو بإعطاء LMWHs مع تقدير الجرعة بحسب وزن الجسم.

يجب أن يُعاكس تأثير الهيبارين في المرضى الذين لديهم تمييع زائد مع نزف فعّال وذلك بإعطاء سلفات البروتامين بالتسريب الوريدي البطيء (١ملغ من سلفات البروتامين تعدل ١٠٠ وحدة هيبارين). قد يرافق تسريب البروتامين صدمة تأقية، وقد تؤدي جرعة البروتامين الزائدة إلى اضطرابات نزفية عجائبية. وحقن LMWHs تحت الجلد بجرعة تتفق ووزن الجسم هو الأسلوب العلاجي القياسي لهذه الحالات.

يجب اختيار استخدام LMWHs أو UFH في المرحلة الحادة بحسب كل مريض مع أخذ القصة المرضية للمريض بالحسبان، وكذلك خطر النزف وحالة المريض وما إذا كان مقعداً أو قادراً على المشي وكذلك الكلفة المادية.

تعد LMWHs آمنة وفعّالة مثل الهيبارين غير المجزأ في معالجة التهاب الوريد الخثري العميق المعالجة الأولية. والفائدة الكبيرة من إعطاء LMWHs تحت الجلد هي تمكن المريض من استعماله بنفسه في المنزل من دون الحاجة إلى مراقبة مخبرية لتأثير الدواء، مما يؤدي إلى إنقاص مدة البقاء في المستشفى (٦,٥ أيام لـ UFH مقابل ١,١ يوم لـ LMWHs). ويمكن بدء معالجة المرضى بـ LMWHs في المستشفى ثم متابعة التمييع الفموي بالوارفارين في الدار.

يفضل بدء **معالجة المرضى** الذين لديهم خطر النزف داخل المستشفى، **يشمل هؤلاء المرضى الحالات التالية:**

١- مرضى لديهم نزف فعّال (من ضمنهم إيجابية الدم الخفي في البراز).

٢- عمل جراحي حديث.

٣- سوابق نزف هضمي أو نزف في الجملة العصبية.

٤- رض حديث أو حادث وعائي دماغي حديث.

٥- استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID's في الوقت نفسه.

٦- نقص الصفيحات.

٧- القصور الكلوي.

يؤدي اضطراب وظيفة الكلية الشديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠مل/د) إلى انخفاض تصفية LMWHs بأكثر من ٢٥٪ مما يؤدي إلى تراكم الدواء. ربما لا يكون العلاج بالـ LMWHs مناسباً في المصابين ببدانة مرضية والمعالجة المضبوطة بالهيبارين هي الخيار في المرضى البدينين المصابين بالتهاب وريد خثري أو صمة رئوية.

وتعد المعالجة بالوارفارين وحده مضاد استطباب بوصفها معالجة أولية للخثار الحاد بسبب تأخر الوصول للتمييع العلاجي وبسبب تفاقم فرط الخثار العابر الناجم عن هبوط فعالية البروتين C هبوطاً سريعاً. وقد تفسر حالة فرط الخثار العجائبية هذه المسببة بالوارفارين تنخر الجلد وتموت الطرف المحدثين بالوارفارين في المرضى الذين لديهم نقص صفيحات محدث بالهيبارين.

سادساً- التمييع تحت الحاد للحوادث الخثارية subacute venous thromboembolic events (VTE) anticoagulation:

يعني هذا المعالجة بالوارفارين الفموي التي تلي معالجة الطور الحاد وتستمر حتى ٦ أشهر (الجدول٤).

يمكن البدء بالمعالجة بالوارفارين حين يكون زمن aPTT > ١,٥ زمن الشاهد عند المعالجة بالهيبارين أو حين إعطاء LMWHs بجرعة بحسب الوزن. لا تساعد جرعة التحميل بالوارفارين على الوصول إلى INR المرغوب على نحو أسرع، وفي الحقيقة قد تؤخر الوصول إلى INR ثابت مما يطيل مدة البقاء في المستشفى. تراوح الجرعة الأولية بين ٢,٥-٧,٥ ملغ/يوم بالاعتماد على وزن المريض وحالة التغذية.

يجب أن تشترك المعالجة بالهيبارين و LMWHs مع المعالجة بالوارفارين الفموي لمدة أربعة أيام على الأقل أو حتى الوصول إلى INR يراوح بين (٢و٣). ويسرّع البدء بالوارفارين على نحو مبكر - بعد يوم أو يومين من بدء الهيبارين - من إخراج المريض من المستشفى وينقص من حدوث نقص الصفيحات المسبب بالهيبارين HIT. ويستفيد المصابون بالتهاب وريد خثري واسع أو صمة رئوية كتلية من معالجة بدئية بالهيبارين أو LMWHs مدة ٧- ١٠ أيام، والوارفارين لا يستطب استعماله في الحمل بسبب التشوهات الجنينية التي يحدثها ولذلك يتابع العلاج بالهيبارين أو LMWHs.

يجب تشجيع المرضى على تناول كميات ثابتة من الغذاء المحتوي على Vit. K، وتجنب الاختلافات الكبيرة في حميتهم، ولما كان هناك العديد من التداخلات الدوائية بين الوارفارين والأدوية الأخرى يجب توجيه المريض لإعلام طبيبه عن كل دواء يضاف أو يوقف استعماله وحتى الفيتامينات، أو المستحضرات النباتية (الجدول٥).

مدة التمييع	الحالة
٦أسابيع- ٣ أشهر	التهاب وريد خثري معروف السبب
٦ أشهر (على الأقل)	التهاب وريد خثري مجهول السبب
١٢ شهراً (على الأقل)	التهاب وريد خثري متكرر مجهول السبب
فترة طويلة الأمد/غير محددة	حادث صمي خثاري مع عامل خطورة ما يزال موجوداً*
٦ أشهر (على الأقل)	صمة رئوية
فترة طويلة/غير محددة	صمة رئوية كتلية

* الخباثات، متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، العامل الخامس لايدن متماثل الزيجوت (اللواقح)، نقص مضادات الخثار الطبيعية.

الجدول (٤) مدة التمييع للحوادث الصمية الخثارية

وقد أيدت العديد من الدراسات التي انتهت حديثاً (LITE، ONCENOX، CLOT) استخدام LMWHs لمعالجة الحوادث الصمية الخثارية في المرحلة الحادة وتحت الحادة.

والـ tinzaparin -١٧٥وحدة دولية/كغ مرة يومياً- فعّال كالوارفارين المعدّل بحسب INR وأكثر أماناً منه في مجموعات مختلطة من المرضى المصابين بالتهاب وريد خثري حاد، كما تبين أن إعطاء كل من tinzaparin أوdalteparin أو enoxaparin مرة واحدة يومياً أكثر فعالية من إعطاء الوارفارين الفموي في الوقاية من الحوادث الصمية الخثارية المتكررة في المصابين بالخباثات مع الخثار. والمصابون بالـ DVT التالي لعامل خطورة عابر مثل الجراحة أو الرض أو الحمل يمكن تمييعهم مدة ٦ أسابيع إلى ٣ أشهر تبعاً لزوال عامل الخطورة. يجب تمييع المرضى المصابين بحادث صمي خثاري مجهول السبب لأول مرة مدة ٣ -٦ أشهر على الأقل.

سابعاً- التمييع المزمن للمصابين بحوادث صمية خثارية chronic anticoagulation for venous thromboembolic events (VTE):

يستفيد من التمييع فترة طويلة المرضى المصابون بعوامل خطورة دائمة لحدوث الخثار مثل أضداد الفوسفولبيد، وفرط الهوموسيستين، والخباثة، أو عوز بالعوامل الطبيعية المضادة للتخثر (البروتينC، والبروتين S، والانتي ترومبين)، والعامل الخامس لايدن متماثل الأمشاج، والذين لديهم حوادث صمية خثارية متكررة مجهولة السبب.

وينخفض خطر عودة الخثار جداً مادام التمييع العلاجي متواصلاً، ولكن نسبة خطر حدوث نزف تالٍ لاستخدام الوارفارين (INR ٢-٣) تصل إلى ٣-٤٪ سنوياً وهو ما يمنع الأطباء من وصف المعالجة طويلة الأمد (> ٦ أشهر) والسعي إلى دراسة المقاربات البديلة للتمييع التالي للفترة الحادة من الحوادث الصمية الخثارية.

أظهرت المعالجة الوقائية الثانوية المديدة بإعطاء ximelagatran (٢٤ملغ مرتين يومياً) مدة ١٨ شهراً بعد ٦ أشهر من المعالجة الأساسية في المصابين بالحوادث الصمية الخثارية أن معدّل عودة الخثار بلغ ٢٪ و ١١,٦٪ (P< 0001) في مجموعة ximelagatran ومجموعة الدواء الغفل على التوالي، ولم يكن هناك فرق بين المجموعتين فيما يخص النزوف القليلة والنزوف الخطرة.

وهناك مقاربة أخرى مهمة للطور المزمن من المعالجة التمييعية تتضمن المعالجة بالوارفارين الفموي طويلة الأمد بجرعات أقل مع مراقبة INR كل ٨ أسابيع. في هذه الدراسة وزّع المرضى - المصابون بحادث صمي خثاري وتلقوا العلاج التمييعي للمرحلة الحادة وللطور المزمن - في مجموعتين: مجموعة الدواء الغفل ومجموعة الوارفارين بجرعات قليلة (INR ١,٥-٢) كانت عودة الحوادث الصمية الخثارية ٧,٢٪ شخص في السنة في مجموعة الدواء الغفل و ٢,٦٪ في مجموعة الوارفارين.

ثامناً- حالاّت الخثرة للحوادث الصمية الخثارية thrombolysis for venous thromboembolic events (VTE):

تتضمن **فوائد** حالاّت الخثرة في التهاب الوريد الخثري القدرة على تشخيص الحالات المستبطنة وعلاجها **مثل:** التضيق الوريدي، انضغاط الوريد (مثل متلازمة ماي - تورنر

الأدوية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)	
phenylbutazone	acetaminophen
phenytoin	anabolic steroids
propranolol	broad- spectrum antibiotics
protease inhibitors (except retinovir)	cimetidine
quinidine	fluconazole
salycylte	lovastatin
tamoxifen	metronidazole
trimethoprim	omeprazole
الحالات الطبية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)	
العمر المتقدم	الحمى
المرض الكبدي الصفراوي	فرط نشاط الدرق
سوء الامتصاص	سوء التغذية
قصور القلب الاحتقاني	السرطان
الأدوية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)	
griseofulvin	adrenal glucocorticoids
penicillin	barbiturates
rifampicin	carbamazepine
sucralfate	cholestyramine
trooadone	efavirenz
الحالات الطبية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)	
الحمية الغنية بفيتامين K	قصور الدرق
المقاومة للوارفارين الوراثية	التناذر الكلائي (النفروزي)

الجدول (٥) تأثير الأدوية وبعض الحالات الطبية في الوارفارين

May -Thurner) أو الدسامات الوريدية venous webs. تؤدي حالات الخثرة إلى تحسن انفتاح الوريد وزوال الأعراض ونقص أعراض متلازمة ما بعد التهاب الوريد الخثري، وقد تُحَسِّن نوعية الحياة. وخشيةً من خطر حدوث النزف فقد حدِّد استخدام حالاّت الخثرة لمعالجة التهاب الوريد الخثري في الوريد الحرقفي الفخذي في المرضى الشباب، وفي المرضى

الذين لديهم خثار واسع extensive يؤدي إلى تموت الطرف phlegmasia cerulea dolens.

إن إعطاء حالّات الخثرة عن طريق الوريد تحسن البقيا في المصابين بصمة رئوية كتلية مع صدمة وهي مستطبة في مثل هذه الحالات. وبالمقارنة باستخدام المميعات تؤدي حالّات الخثرة إلى انحلال الخثرة سريعاً وتَحَسُّن جريان الدم الرئوي مع تحسن وظيفة البطين الأيمن. ومع ذلك لم يؤدِّ تحسن الوظيفة الرئوية القلبية وحده إلى إنقاص الوفيات في المرضى المستقرين الذين ليس لديهم اضطراب دموي ديناميكي.

يراوح معدل النزف الخطير ما بين ٤-٢٢٪ حين استعمال حالّات الخثرة بحسب الجرعات المنصوح بها حالياً.

تاسعاً- الوقاية من الحوادث الصمية الخثارية الوريدية venous thromboembolic disease prevention:

الصمة الرئوية القاتلة هي أكثر أسباب الوفيات في المستشفيات التي يمكن منع حدوثها. وإن تمييز عوامل الخطورة المؤدية إلى الخثار هو مفتاح الوقاية المثالية.

تتضمن عوامل الخطورة المؤكدة:

- العمر المتقدم.
- الدوالي.
- الاستلقاء فترة طويلة.
- نقص الجزء المقذوف من البطين الأيسر EF.
- النشبة الدماغية أو الشلل.
- القثاطر الوريدية المركزية.
- خثار سابق.
- أمراض الأمعاء الالتهابية.
- الخباثات الفعالة وعلاج الخباثات.
- ذات رئة فصية.
- جراحة كبرى ولاسيما على البطن والحوض والطرفين السفليين.
- المتلازمة الكلائية (النفروزية).
- الرضوض ولا سيما كسور الحوض والورك والأطراف.
- الحمل.
- البدانة.
- استخدام مانعات الحمل الإستروجينية.
- حالات فرط الخثار الوراثية والمكتسبة.

إن زيادة عدد عوامل الخطورة يزيد من خطر التهاب الوريد الخثري، وخطر صمة رئوية سريرياً، وخطر صمة رئوية قاتلة، وكثافة العلاج الوقائي المطلوب والضروري لتخفيف خطر الخثار.

يصل خطر حدوث DVT في المرضى (ومعظمهم من المقعدين المصابين بمرض قلبي رئوي شديد) إلى ١٤,٩٪ خلال ١٤ يوماً من دخولهم المستشفى حين غياب الوقاية الفعالة. وقد نقص معدل حدوثه إلى ٥,٥٪ بإضافة LMWHs (enoxaparin ٤٠ملغ مرة يومياً) من دون خطورة زيادة النزف.

يجب دوماً موازنة الفائدة من العلاج الوقائي للخثارات مع خطر النزف. ويجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم خطورة عالية للنزف علاجاً وقائياً مثل الضغط الهوائي المتقطع (intermittent pneumatic compression) أو الجوارب المانعة للحوادث الخثارية (thromboembolism deterrence stockings) أو كليهما معاً.

الخثار الشرياني arterial thrombosis:

يقصد به تخثر الدم داخل الشريان.

الخثار الشرياني مسؤول عن النوبات القلبية heart attack والسكتات الدماغية brain stroke وأمراض الأوعية المحيطية الخثرية (ولاسيما الخثار في شرايين الساق). وفي المملكة المتحدة يموت ٢٥٪ من الذكور بسبب النوبات القلبية في حين يموت ١٢٪ بسبب السكتات الدماغية.

أسباب الخثار الشرياني: يصيب الخثار الشرياني الذين أصيبوا سابقاً بتصلب عصيدي، أو تضيق في الشرايين. يسبب التصلب العصيدي تضيقاً في الشرايين بسبب ترسب العصيدة وتشكلها، ويميل هذا الخلل إلى الحدوث حيث يضطرب الجريان الدموي ضمن الشرايين، ويحتاج حدوثه إلى سنوات عدة، وإن نمط الحياة الحديث يسرع من حدوثه حتى عند اليافعين. ويتفاقم التصلب العصيدي ويسرع حين وجود عامل خطر كبير أو أكثر. كما أنه أكثر حدوثاً عند كبار السن وعند وجود قصة عائلية قوية.

عوامل الخطر الرئيسية في الخثار الشرياني:

- التدخين.
- ارتفاع الضغط الشرياني.
- ارتفاع الكولستيرول في المصل.
- الداء السكري.
- تقدم العمر.
- وجود قصة عائلية.
- حمية غذائية مضطربة (نظام غذائي فقير).
- البدانة.
- الفعالية الفيزيائية الضعيفة.

لكن أهم ثلاثة عوامل فيها هي التدخين، وارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع مستوى الكولسترول في المصل.

أسباب أخرى للخثار الشرياني:

١- التهابات الأوعية الدموية.

٢- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

٣- فرط الهيموسيستين.

٤- فقر الدم المنجلي.

٥- عسر تنسج الفيبرينوجين.

٦- الخباثات: لكن نسبة الخثار الشرياني فيها قليلة.

٧- اضطرابات النقي التكاثرية ويتوضع الخثار خاصة في الدماغ.

٨- نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين heparin Introduced thrombocytopenia (HIT).

٩- وجود الغلوبولينات القرية (البردية) في الدم cryoglobulinemia.

تشخيص الخثار الشرياني: هناك وسائل متعددة تساعد على التشخيص أهمها:

- الفحوص **المخبرية** وذلك بحسب السبب.
- الفحوص التشخيصية **الشعاعية**: التصوير المقطعي المحوسب، والتصوير بالرنين المغنطيسي MRI، وتصوير الأوعيةangiography.

أعراض الخثار الشرياني:

يسبب تشكل العصيدة الشريانية تضيق الشرايين الأمر الذي يؤدي إلى **نقص التروية في العضو الموافق، وأهم هذه الأعضاء:**

- **القلب:** حيث يؤدي إلى الاعتلال القلبي بنقص التروية والاحتشاء القلبي.
- **الدماغ:** حيث يؤدي إلى السكتات والحوادث الوعائية الدماغية.
- وكذلك الحال في **الأوعية المحيطية** حيث تظهر المشكلة بحسب الشرايين المصابة.

أعراض الاعتلال القلبي بنقص التروية:

تتضيق الأوعية الإكليلية بسبب العصيدة مؤدية إلى ما يعرف بخناق الصدر angina أو متلازمة نقص التروية. يتجلى خناق الصدر أو الذبحة الصدرية بالألم الصدري في أثناء الجهد أو الصدمة العاطفية ويزول بالراحة والتسكين.

أما احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction فيحدث حين تسد خثرة متشكلة أحد الشرايين الإكليلية التي تزود العضلة القلبية بالدم. الأمر الذي يؤدي إلى تموت العضلة القلبية التي يرويها الشريان المسدود، فإذا كانت هذه المنطقة المتموتة كبيرة وحيوية ربما لا يعود القلب إلى الضخ على نحو كافٍ مما يؤدي إلى القصور القلبي. وفي بعض الحالات تسبب العضلة المتموتة اضطراب النظم أو توقف النبض نهائياً فالموت.

أعراض السكتة الدماغية:

تحدث السكتة الدماغية حين ينسد الشريان الذي يروي جزءاً معيناً من الدماغ مما يؤدي إلى نقص التروية ischemic stroke الدماغية، أو حين يتمزق الوعاء وينزف داخل الدماغ وتدعى السكتة بسبب النزف hemorrhagic stroke.

تحدث ٨٠٪ من السكتات الدماغية بنقص التروية، إذ تفقد هذه المنطقة التروية الدموية مما يؤدي إلى موتها، وكثيراً ما يكون مصدر الخثرة الدموية صمة انطلقت من أحد شرايين العنق أو من القلب.

تقدمت معالجة السكتة بنقص التروية تقدماً كبيراً في الـ ٢٥ سنة الماضية بفضل التقدم الذي حدث في مجال التصوير الدماغي، وكذلك التقدم في التجارب السريرية حول استخدام مضادات التخثر، والمعالجة بحالاّت الخثرة. إضافة إلى المعالجة المعروفة بمضادات الصفيحات وعلى رأسها الأسبرين وكذلك ضبط الضغط الشرياني.

أعراض الداء الوعائي الشرياني المحيطي:

هو خثار يصيب شرايين الجزء السفلي من الساقين، ومع أنه يحدث غالباً في ساق واحدة إلا أنه قد يحدث في الساقين.

يصيب الخثار الرجال أكثر من النساء، ويحدث أكثر بعد سن الخمسين من العمر. وهو أكثر شيوعاً في المصابين بالداء السكري والمدخنين.

تتضمن الأعراض ما يلي:

- الألم عند الجهد ويدعى العرج المتقطع intermittent claudication.
- برودة النهايات.

يحدث العرج المتقطع في الربلة عند المشي ويخف أو يزول بالراحة. وحين تفاقم المرض يستمر الألم في أثناء الراحة.

قد ينسد الشريان المتضيق أحياناً بخثرة مما يؤدي إلى برودة الطرف، والشحوب، وحس النَمَل وفقد النبض، ومن المهم إعادة التروية الدموية عاجلاً حين تحدث هذه الأعراض والعلامات لتجنب فقد الساق بسبب تموتها، وتعاد التروية بإزالة الخثرة جراحياً.

هناك **طريقتان للوقاية من الخثار الشرياني هما:** تبديل نمط الحياة والأدوية، ويمكن الأخذ بكلا الطريقتين.

١- تغيير نمط الحياة:

قد يكون لتبديل نمط الحياة أثر كبير في تخفيض حدوث

الداء العصيدي والخثار الشرياني **ويتضمن ذلك:**

أ- وقف التدخين الذي يخفض مباشرة حدوث النوب القلبية. فعلى سبيل المثال إن وقف التدخين بعد الاحتشاء القلبي يؤدي إلى خفض خطر الموت إلى النصف بعد ٥ سنوات.

ب- يزيد خطر حدوث الداء العصيدي بالحمية الغنية بالدسم المشبعة والأملاح والفقيرة بالفواكه والخضار. ولذلك هناك **نظام غذائي متوازن** على البالغين تبنيه لتخفيض خطر الداء العصيدي وهو **يتضمن:**

(١)- الإقلال من الدسم ولاسيما المشبعة.

(٢)- الإكثار من الفواكه يومياً.

(٣)- الإقلال من الملح.

(٤)- تناول قطعتين من السمك على الأقل أسبوعياً.

(٥)- تخفيض الوزن: لأنه يؤدي بالضرورة إلى تخفيض الشحوم وضغط الدم وارتفاع سكر الدم.

(٦)- تمارين متوسطة مدة ٣٠ دقيقة خمسة أيام بالأسبوع على الأقل.

٢- الأدوية:

تعطى الأدوية بعد النوبة القلبية أو السكتة الدماغية وهي تتضمن ما يلي:

- خافضات الضغط الشرياني antihypertensive.
- العوامل المخفضة للكولستيرول.
- الأدوية المضادة للتخثر.

كل هذه العوامل أظهر استخدامها زيادة مهمة في البقيا وخفضت النوب القلبية والسكتات الدماغية. وهناك دراسات تشير إلى فائدة حمض الفوليك أيضاً.

معالجة الخثار الشرياني:

الداء القلبي العصيدي:

هناك عدد من المعالجات الموجودة وتتضمن حالاّت الخثرة thrombolytic drugs والشبكات القلبية cardiac stenting والمجازات الإكليلية الشريانية coronary artery bypass grafting، وتعطى الأدوية الحالة للخثرة حقناً داخل الوريد خلال الساعات الأولى للاحتشاء.

توضع الشبكات القلبية داخل الشريان المتضيق بعد توسيعه بوساطة البالون للحيلولة دون عودة التضيق. أما المجازات الشريانية الإكليلية فيجريها جراح القلب الذي يستعيض عن الشريان المتضيق بوريد من الساق أو شريان من داخل التجويف الصدري ليتجاوز تضيق الشريان.

انحلال الليفين (مولد الليفين) الأولي

هيثم ندور

انحلال الليفين fibrinolysis هو استجابة طبيعية للخثار، كما أنه ضروري لاستعادة جريان الدم الطبيعي في الأوعية. وقد استخدم مصطلح انحلال الليفين المرضي لانحلال الليفين في الزجاج الذي يرافق النزف. ومن المحتمل أن يكون انحلال الليفين في العديد من الحالات نتيجة التخثر المنتشر ضمن الأوعية (DIC) ويكون في حالات أخرى استجابة فيزيولوجية لنقص الأكسجة، والصدمة، والكرب. ويحدث انحلال مولد الليفين وتحطم الليفين والبروتينات الأخرى في الدوران وقد ينجم عنه نزف شديد.

الفيزيولوجية المرضية لانحلال مولد الليفين قد تكون استجابة غير متناسبة لتخثر منتشر داخل الأوعية (DIC) كامن، أو ينجم عن شذوذ في آلية انحلال الليفين قد تكون مكتسبة أو موروثة.

السببيات:

يعد انحلال مولد الليفين مضاعفة للعديد من الاضطرابات أكثرها شيوعاً أمراض الكبد الشديدة والأورام المتقدمة ولاسيما الأورام البولية. وآلية تحفيز انحلال الليفين عند هؤلاء المرضى غالباً ما تكون زيادة إفراز مفعّلات البلاسمينوجين مثل اليوروكيناز.

نادراً ما يكون انحلال مولد الليفين وانحلال الليفين مضاعفة مباشرة للنفاس، كما شوهدت في الابيضاض النقوي الحاد بالسليفات acute promyelocytic leukemia، وفي جراحة المجازات الإكليلية وإغلاق الأبهر في أثناء جراحة الأوعية الكبيرة، والأبروتينين aprotinin، وهو مثبط انحلال البروتين، فعال في خفض النزف وخسارة الدم عند هؤلاء المرضى.

ويؤدي العوز الموروث لمثبطات البلاسمينوجين نمط 1 أو مثبط البلاسمين نمط ألفا-٢ (α 2plasmin inhibitor) إلى فرط انحلال الليفين وميل للنزوف.

الفيزيولوجيا المرضية:

انحلال مولد الليفين هو نتيجة لتشكل البلاسمين في الدوران، وتعدل مثبطات البلاسمين الفعالة البلاسمين الحر بسرعة، وبالنتيجة فإن فعالية هذا الإنزيم الحالة للبروتين تقتصر على الفيبرين. يحدث انحلال مولد الليفين فقط حين تكون فعالية مثبطات البلاسمين قليلة.

إن فعالية البلاسمين الحالة للبروتين ليست نوعية، فإضافة إلى الليفين ومولد الليفين هذا الإنزيم قادر على تحطيم العامل الثامن والثالث عشر وعوامل التخثر الأخرى والعديد من بروتينات البلاسما الأخرى مثل المتممة والعديد من الهرمونات. وقد يُفّعل البلاسمين الحر البراديكينين أيضاً ما يفسر هبوط الضغط الذي يحدث عند بعض المرضى الذين لديهم انحلال الليفين، وبالتالي فإن انحلال البروتين المرضي يشكل مرادفاً مقبولاً لانحلال مولد الليفين.

يتم تحفيز انحلال مولد الليفين بآليات مشابهة إلى حد بعيد لتلك التي تسبب حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، وقد يفّعل إفراز هذه المفعّلات إلى الدوران وبسرعة معظم مولد البلاسمين الجائل في الدم.

ويسبب نقص الأكسجة ونقص التروية تفعيل مولد البلاسمين، وقد يؤدي أحياناً إلى انحلال مولد الليفين، ومع هذا كله فإن المظاهر النزفية عند هؤلاء المرضى خفيفة، «وإن وجدت» فلا يمكن ربطها بوجود انحلال مولد الليفين على نحو واضح، وقد يكون انحلال مولد الليفين نتيجة للعلاج بحالات الخثرة.

المظاهر السريرية والتشخيص المخبري:

اللوحة السريرية في معظم حالات انحلال مولد الليفين مشابهة تماماً للخثار المنتشر ضمن الأوعية (DIC) حيث الموجودات المخبرية المعتادة ملخصة بالجدول المرفق.

قد ينقص مولد الليفين في الدم، PT وPTT وقد يتطاول زمن التخثر وبسبب تأثير منتجات تدرك الليفين (FDP) المضاد للخثار. ومن بين عوامل التخثر التي تنخفض في الدم العامل الخامس والعامل الثامن وهما الأكثر حساسية لفعالية البلاسمين الحالة للبروتين. وينقص العامل الثالث عشر أيضاً عند بعض المرضى، أما التركيز البلازمي لعوامل أخرى مثل العامل السابع والعامل التاسع فيكون طبيعياً في المصابين بانحلال مولد الليفين.

يساعد قياس الفيبرينو ببتيد A و D dimer على تمييز انحلال مولد الليفين من الخثار المنتشر ضمن الأوعية الذي تكون فيه هذه القيم طبيعية، وهكذا فالمرضى الذين لديهم تطاول PT، وتطاول PTT، وارتفاع عيار FDP ومع المثنوي D dimer طبيعي يكون لديهم انحلال مولد الليفين الأولي بغياب الخثار ضمن الأوعية.

يكون اختبار plasma protamine gelation سلبياً في

المصابين بانحلال مولد الليفين. وقد ينخفض عيار مولد البلاسمين والعديد من مثبطات الإنزيم الحال لليفين نتيجة الاستهلاك.

وعند وجود القيم الطبيعية لـ D dimer في المرضى المصابين بانحلال مولد الليفين يكون عدد الصفيحات طبيعياً أو منخفضاً انخفاضاً خفيفاً، والنزف لا يتناسب مع نسبة انخفاض الصفيحات.

العلاج:

١- قد تبدو مضادات انحلال الليفين من الناحية العلاجية مقبولة في تدبير انحلال مولد الليفين إلا أن لها تأثيرات خطرة حين وجود تخثر منتشر ضمن الأوعية DIC.

٢- والـ epsilon- aminocaproic acid (EACA) ومشابهاته نوعي وفعّال في تثبيط انحلال الليفين وتثبيط انحلال مولد الليفين. يعطى الـ EACA وريدياً (١, ٠غ/كغ كل ٦ساعات والجرعة القصوى ٢٤غ/يوم)، إذا كان النزف شديداً. يمتص الدواء سريعاً بعد الإعطاء الفموي، وجرعة وريدية بمقدار (١غ/ساعة) بعد جرعة تحميل بمقدار (٥غ) تكون فعّالة أيضاً، ويجب ألا تزيد الجرعة الكلية على (٢٤غ/يوم).

٣- ترانيكساميك أسيد tranexamic acid عامل مضاد لانحلال الليفين أحدث من السابق، فهو مثل EACA قادر على الارتباط بمواقع الارتباط الحالة في مولد البلاسمين وبذلك يمنع تكون البلاسمين. الجرعة الفموية من ترانيكساميك أسيد هي (٢٥ملغ/كغ) ثلاث أو أربع مرات يومياً.

ولما كانت هذه العوامل المضادة لانحلال الفيبرين خطرة حين وجود تخثر منتشر ضمن الأوعية (DIC) فإنه يجب قبل إعطائها نفي إصابة المرضى بالـ (DIC) بتحاليل محددة مثل D dimmer. والمرضى المصابون بالـ (DIC) ومركبة ثانوية حالة لليفين يجب إعطاؤهم الهيبارين قبل البدء بإعطاء مضادات انحلال الفيبرين.

قد يستفيد المرضى المصابون بورم في الموثة معند على العلاج الهرموني مع وجود فعالية حالة لمولد الليفين من الدوسيتاكسيل docetaxel مع زوال الأعراض النزفية والدلائل المخبرية على فرط انحلال الفيبرين.

نقل الدم

- الزمر الدموية
- نقل الدم ومشتقاته ومضاعفات نقل الدم
- ضخامة الطحال - فرط الطحالية
- داء غوشيه
- زرع نقي العظم (زرع الخلايا الجذعية الدموية)

الزمر الدموية

تهاني العلي

ما زمرة الدم؟

هي صفة موروثة توجد على سطح الكريات الحمر تكشف بضد نوعي، هذا هو التعريف المعتاد، إلا أن الصفيحات والكريات البيض قد تحمل مستضدات نوعية تسمى زمراً دموية أيضاً. والزمر الدموية ليست نوعية بالكريات الحمر فقط أو بخلايا الدم، بل قد تكشف في أنواع أخرى من الخلايا.

مستضدات الزمر الدموية:

قد تكون مستضدات الزمر الدموية بروتينات، أو بروتينات سكرية أو شحميات سكرية. وهي بنى مندمجة في غشاء الكرية الحمراء، ويرتبط معظم بروتينات سطح الكريات الحمر بالغليكوزيل.

أضداد الزمر الدموية:

يوجد لدى البالغين أضداد لمستضدات A أو B أو لكليهما، أي لديهم أضداد "طبيعية الحدوث" لمستضدات ABO التي لا يملكونها. ولكن أضداد معظم الزمر الدموية الأخرى ليست "طبيعية الحدوث" بل تتشكل نتيجة التمنيع بنقل كريات حمر أو بتسرب الكريات الحمر الجنينية لدوران الأم في أثناء الحمل أو حين الولادة.

والأضداد "الطبيعية الحدوث" هي من نوع IgM، في حين تكون غالبية الأضداد "المناعية" من نوع IgG.

الأهمية السريرية للزمر الدموية:

للزمر الدموية أهمية كبيرة في نقل الدم والزرع. فاكتشاف نظام ABO كان أحد أهم العوامل التي جعلت نقل الدم ممكناً عملياً. إن لبعض أضداد الزمر الدموية القدرة على تخريب الكريات الحمر المنقولة - التي تحمل المستضد الموافق - تخريباً سريعاً مؤدية إلى حدوث تفاعل نقل دم انحلالي، إما على الفور وإما بعد عدة أيام من النقل. وتؤدي تفاعلات نقل الدم الانحلالية إلى حدوث تخثر منتشر داخل الأوعية، وقصور الكلية، والوفاة.

قد تعبر أضداد الزمر الدموية IgG المشيمة في أثناء الحمل وتحل كريات حمر الجنين الحاملة للمستضد الموافق؛ مما قد يسبب فقر دم انحلالي جنيني مناعي يعرف باسم الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). وللعديد من أضداد الزمر الدموية القدرة على إحداث هذا الداء لكن أكثرها إحداثاً له هي D،c من نظام الريزوس وK من نظام Kell.

أنظمة الزمر الدموية:

عرفت الجمعية العالمية لنقل الدم ٢٨٥ مستضد زمرة دموية، ٢٤٥ منها مصنف في ٢٩ نظام زمرة دموية (الجدول١). يمثل كل نظام زمرة دموية جيناً واحداً أو مجموعة من ٢ إلى ٣ جينات مترابطة إلى حد كبير، فكل نظام زمرة دموية هو وحدة منفصلة وراثياً.

مصطلح الزمر الدموية والتصنيف:

منذ اكتشاف نظام ABO عام ١٩٠٠ عُرف العديد من مستضدات الزمر الدموية واستعمل العديد من أساليب التسمية. وفي عام ١٩٨٠ أسست الجمعية العالمية لنقل الدم ISBT مجموعة عمل لتضع مصطلحات رقمية للزمر الدموية معتمدة على الوراثة. لكل نظام رمز رقمي من ٣ أعداد إضافة إلى رمز من ٣-٥ أحرف كبيرة. تعطى الجينات رمز النظام متبوعة بنجمة يليها رقم المستضد المرمز بهذا الأليل.

أولاً- الزمر الدموية ABO:

بدأ علم زمر الدم المصلية عام ١٩٠٠ باكتشاف زمر الدم ABO من قبل لاندستينر، وقد جعل هذا الاكتشاف نقل الدم ممكناً مع تطور مانعات التخثر. وفي عام ١٩١٠ ظهر أن زمرة ABO هي صفة وراثية، وفي عام ١٩٩٠ تم ترميز الجين المرمز للإنزيمات المسؤولة عن اصطناع مستضدات ABO.

يعد ABO نظام زمرة دموية لأنه اكتشف في الكريات الحمر، ألا أن مستضداته موجودة في العديد من النسج والأعضاء الأخرى وبشكل منحل في المفرزات، لذا فهو يرجع غالباً إلى مستضدات التوافق الدموي - النسيجي.

مستضدات ABO، وأضداده، ووراثته: يضم نظام ABO مستضدين A وB، وهما نتاج غير مباشر للألائل A وB من جين ABO. وهناك أليل ثالث O لا ينتج مستضداً وهو متنح لـ A وB. وهناك **أربعة أنماط ظاهرية:** A،B،AB،O. وبحسب قاعدة لاندستير الأفراد الذين ينقصهم مستضد A وB من كرياتهم الحمر يكون لديهم الضد الموافق في البلازما (**الجدول٢**). من هذه الناحية فإن ABO لا مثيل له بين التعدد الشكلي للزمر الدموية.

A1 وA2: يقسم النمط الظاهري A إلى A1 وA2. والنمط الظاهري الأكثر شيوعاً لدى كل الشعوب هو النمط

الرقم	الاسم	الرمز	عدد المستضدات	اسم (اء) الجين	الصبغي
٠٠١	ABO	ABO	٤	ABO	٩
٠٠٢	MNS	MNS	٤٣	GYPA.GYPB.GYPE	٤
٠٠٣	P	PI	١	PI	٢٢
٠٠٤	Rh	RH	٤٩	RHD.RHCE	١
٠٠٥	Lutheran	LU	١٩	LU	١٩
٠٠٦	Kel	KEL	٢٥	KEL	٧
٠٠٧	Lewis	LE	٦	FUT3	١٩
٠٠٨	Duffy	FY	٦	DARC	١
٠٠٩	Kidd	JK	٣	SLC14A1	١٨
٠١٠	Diego	DI	٢١	SLC4A1	١٧
٠١١	Yt	YT	٢	ACHE	٧
٠١٢	Xg	XG	٢	XG.MIC2	X/Y
٠١٣	Scianna	SC	٥	ERMAP	١
٠١٤	Dombrock	DO	٥	ART4	١٢
٠١٥	Colton	CO	٣	AQP1	٧
٠١٦	Landsteiner-Wiener	LW	٣	ICAM4	١٩
٠١٧	Chido/Rodgers	CH/RG	٩	C4A.C4B	٦
٠١٨	Hh	H	١	FUT1	١٩
٠١٩	Kx	XK	١	XK	X
٠٢٠	Gerbich	GE	٨	GYPC	٢
٠٢١	Cromer	CROM	١٣	CD55	١
٠٢٢	Knops	KN	٨	CR1	١
٠٢٣	Indian	IN	٢	CD44	١١
٠٢٤	Ok	OK	١	BCG	١٩
٠٢٥	Raph	RAPH	١	CD151	١١
٠٢٦	John Milton Hagen	JMH	١	SEMA7A	١٥
٠٢٧	I	I	١	GCNT2	٦
٠٢٨	Globoside	GLOB	١	B3GALNT1	٣
٠٢٩	Gill	GLL	١	AQP3	٩

الجدول (١) أنظمة الزمر الدموية

زمرة ABO	المستضدات على الكريات الحمر	الأضداد في المصل	النمط الوراثي
O	لا يوجد	anti-A,B	O /O
A	A	anti-B	A /A أو A /O
B	B	anti-A	B /B أو B /O
AB	A وB	لا يوجد	A /B

الجدول (٢) مستضدات ABO وأضدادها وأنماطها الوراثية

A1. وتعبر الكريات الحمر A1 وA1B عن المستضد A على نحو أقوى مما تعبر الكريات A2,A2B.

إضافة إلى هذا الاختلاف الكمي يوجد أيضاً اختلاف نوعي بين A1 وA2، ففي كل من الكريات A1 وA2، يوجد المستضد A، لكن يوجد في الكريات A1 مستضد إضافي يسمى A1 غير موجود في الكريات A2.

التواتر المستضدي، النمط الظاهري والجيني:

توجد أربعة أنماط ظاهرية للزمرة ABO هي A,B,AB,O، يختلف توزعها بين البشر في العالم اختلافاً كبيراً. فالنمط الظاهري O يوجد في أكثر من ٦٠٪ من الشعب الأصلي للأمريكيتين وفي جزء من إفريقيا وأستراليا. والنمط A أعلى كثيراً في أوربا (٤٠-٦٠٪) ولاسيما في اسكندينافيا وجزء من أوربا الوسطى، والنمط B يكثر في آسيا الوسطى (نحو ٤٠٪)، في حين يختلف في أوربا بين ٨ و ١٢٪ (الجدول ٣).

أضداد ABO:

الأضداد anti-A، anti-B موجودة على نحو ثابت تقريباً حين يكون المستضد الموافق لها غائباً باستثناء الأطفال حديثي الولادة. تكشف أضداد ABO في البداية بعمر نحو ٣ أشهر ويستمر مستواها بالازدياد لتصل إلى مستواها لدى البالغ بين ٥-١٠ سنوات من العمر، ومع أن أضداد ABO طبيعية التشكل غالباً فهي قد تظهر في الطفولة نتيجة

النمط الظاهري		الجين		النمط الوراثي	
O	٤٧	O	٦٨	O/O	٤٦,٧
A	٤٢	A	٢٦	A/A	٦,٦
				A/O	٣٥,١
B	٨	B	٦	B/B	٠,٣
				B/O	٨,٣
AB	٣			A/B	٣,١

الجدول (٣) تواتر A1A2BO (٪) لدى الشعب البريطاني

التمنيع بمواد A وB الموجودة في البيئة. وتحدث تبدلات إضافية في خصائص anti-A وanti-B نتيجة التمنيع بالحمل أو بوسائل صنعية كنقل كريات حمر أو منتجات دم أخرى متنافرة.

أهمية نظام ABO في طب نقل الدم والطب الزرعي:

ABO هو أهم نظام زمرة دموية في طب نقل الدم؛ لأن نقل كريات حمر منافرة ينجم عنه غالباً أعراض تفاعل نقل دم انحلالي، وقد يسبب تخثراً منتشراً داخل الأوعية، وقصوراً كلوياً ينتهي بالوفاة. يمكن التمييز بين نمطين من تنافر ABO:

١- **تنافر كبير،** تخرب فيه أضداد المتلقي الكريات الحمر المنقولة (مثلاً: نقل دم زمرته A أو B إلى شخص زمرته O، أو نقل دم زمرته B إلى شخص زمرته A).

٢- **تنافر صغير،** تخرب فيه الأضداد الموجودة في الدم المنقول كريات حمر دم المتلقي (مثلاً: نقل دم زمرته O إلى شخص زمرته A أو B).

يجب تجنب التنافر الكبير في نقل الدم. أما التنافر الصغير فيمكن تجاهله في حالات استثنائية حين لا يملك المتبرع مستوى عالياً من أضداد ABO، لذلك يجب نقل دم من زمرة دم المريض نفسها متى كان ذلك ممكناً.

قد تظهر علامات تخرب الكريات الحمر بعد نقل دم كامل من الزمرة O إلى متلقين من زمرة ABO أخرى نتيجة تخرب كريات حمر المريض بأضداد ABO المنقولة.

تستطيع anti-A,-B,-AB من نمط IgG إحداث داء انحلالي في الجنين وحديثي الولادة، إلا أن الداء الانحلالي الناجم عن أضداد ABO غير شائع، وبالرغم من وجود أضداد ABO من نوع IgG في مصول معظم النساء من الزمرة O فإن الداء الانحلالي الشديد في حديث الولادة نادر.

تسبب أضداد ABO رفض الأعضاء المنافرة المزروعة: الكلية والكبد والقلب، ولكن يمكن إهمالها حين زرع النسج كالقرنية والجلد والعظم. والخلايا الجذعية المصنعة للدم لا تعبر

عن مستضدات ABO؛ لذلك فإن ABO يهمل أحياناً حين انتقاء المتبرع بالخلايا الجذعية.

طليعة A,B المادة H:

يوجد على الكريات الحمر مستضد يسمى H في كل الناس تقريباً، ولكن يعبر عنه على نحو أقوى في الخلايا من الزمرة O,A2 أكثر مما في الخلايا من الزمر A1,B وهو طليعة مخلقة بيولوجيا لـ A وB.

إفراز ABH:

مع وجود مستضدات A,B,H على الكريات الحمر فإنها تنتشر على نحو واسع في الجسم، وتوجد لدى معظم الأفراد بشكل بروتينات سكرية منحلة في مفرزات الجسم. وهناك تعدد أشكال جيني يحدد وجود مستضدات H ومستضدات A,B في المفرزات. فنحو ٨٠٪ من القوقازيين مثلاً مفرزون لـ ABH. تحدد الأنماط الظاهرية المفرزة بكشف مواد ABH في اللعاب بتقنيات منع التراص الدموي.

تبدلات مكتسبة:

قد يكتسب الأفراد من الزمرة A المستضد B في حالات نادرة ويصبحون من الزمرة AB إلا أن المستضد B ضعيف على العموم كما يوجد بعض الضعف في المستضد A. تحدث هذه الحالة غالباً في مرضى مصابين بأمراض هضمية كسرطان القولون.

ويشيع ضعف مستضدات A في المرضى من الزمرة A المصابين بابيضاض نقوي حاد. أما التبدلات المرافقة للابيضاض في المستضد A وH فأقل شيوعاً.

ترافق الزمرة ABO والأمراض والمظاهر الوظيفية:

ذكرت حالات عديدة من ترافق زمرة ABO وبعض الأمراض ولاسيما الداء الانحلالي في الجنين وحديث الولادة وابيضاض الدم. كما ترافقها كذلك وحالات عديدة أخرى، ويعتمد ذلك على ملاحظة شيوع نمط ظاهري ABO بين المصابين بمرض ما مقارنة بالسليمين. فالأفراد من الزمرة A مثلاً يبدو أنهم أكثر عرضة من باقي الزمر للإصابة بسرطان المعدة والقولون، وأفراد الزمرة O أكثر عرضة للإصابة بقرحة المعدة والقرحة العفجية، وأفراد الزمرة B أكثر تعرضاً للعدوى بالمكورات الرئوية و الاشريكيات القولونية.

ثانياً- نظام زمرة الدم Rh:

عرف نظام زمرة الدم Rh عام ١٩٣٩ حين كشف ضد في مصل امرأة ولدت حديثاً ثم عانت بعد ذلك ارتكاساً انحلالياً نتيجة نقل دم من زوجها. وجد **Levine وStetson** أن هذا الضد رص كريات حمر زوجها وكريات حمر ٨٠٪ من متبرعين بالدم موافقين الـ ABO. في عام ١٩٤٠ صنع **Landsteiner وWiener** أضداداً بحقن كريات حمر قرد الريزوس إلى أرانب.

وبعد عام ١٩٤٣ أصبح Rh معقداً. افترض **Fisher وRace** وجود ثلاثة مواضع شديدة الارتباط تنتج D/d,C/c,E/e. لم يصادف أبداً anti-d وهو غير موجود. في عام ١٩٨٦ قدم **Tippett** نظرية بديلة أخرى تتضمن وجود موضعين، أحدهما ينتج D أو لا D والثاني ينتج C/c وE/e، بعد ذلك بفترة قصيرة تأكدت نظرية Tippett بدراسات وراثية جزيئية.

انماط فردانية، انماط جينية وانماط ظاهرية:

مع وجود موضعين جينيين لـ RHD,RHCE: Rh فقط فما زالت نظرية **Race Fisher** بوجود ثلاثة مواضع D/d,C/c,E/e، مناسبة لتفسير المعلومات المصلية لأن C/c,E/e تبدي مواقع طفرات مختلفة داخل RHCE.

يمكن أن تشمل الأزواج الثلاثة للألائل ثمانية أنماط فردانية ممكنة، تم إثبات وجودها جميعها وهي معروضة في (الجدول ٤).

أما النمط الظاهري الأكثر شيوعاً لـ Rh لدى القوقازيين فهو D+C+c+E-e+، وهو غالباً يكتب على الشكل DCe/dce (الاختزال R_1r).

مستضد D (RH1):

المستضد D هو أكثر مستضدات Rh أهمية في ميدان طب نقل الدم، وأكثر مستضدات الزمر الدموية أهمية بعد A وB. يمكن أن يسبب anti-D ارتكاسات نقل دم انحلالية شديدة ومميتة (HTRs) وداءاً انحلالياً للجنين وحديث الولادة (HDFN). إن الأشخاص سلبيي D (D-) الذين ينقل لهم كريات حمر إيجابية D (D+) يشكل ٣٠٪ منهم على الأقل anti-D.

هذا وإن بين ٨٢٪ و٨٨٪ من القوقاز الأوربيين وأمريكا الشمالية ونحو ٩٥٪ من الأفارقة السود هم D+. كما يرى المستضد D بكثرة في الشرق الأقصى ويبلغ ١٠٠٪ في بعض الشعوب.

يتباين التعبير عن مستضد D كمياً. حتى في الأنماط الظاهرية الشائعة توجد تغيرات كمية لـ D سهلة الكشف، مع تعبير أقل عن D بوجود C (الجدول ٤).

الأسس الجزيئية للتعدد الشكلي للـD: ينجم النمط الظاهري -D عن غياب بروتين RhD. مما يفسر عدم كشف مستضد مرافق لـ D. ونتيجة لذلك فان الرمز d يدل على غياب D. قد يكون الأشخاص RhD+ متماثلي الأمشاج أو

النمط الفرداتي		التواتر		
DCE	الاختزال	الإنكليز	النيجريون	الصينيون
DCe	R1	٤٢	٦	٧٣
Dce	r	٣٩	٢٠	٢
DcE	R2	١٤	١٢	١٩
Dce	R0	٣	٥٩	٣
dcE	r''	١	نادر	نادر
dCe	r'	١	٣	٢
DCE	Rz	< ١	نادر	< ١
dCE	ry	نادر	نادر	< ١

الجدول (٤) الأنماط الفردانية الثمانية وشيوعها لدى شعوب مختلفة

متخالفي الامشاج لوجود RHD. إن ٦٦٪ من الافارقة السود -D لديهم RHD سليم، لكن هذا الجين قد يكون غير فعال نتيجة طفرة في الايكزون Exon6. هذا RHD غير الفعال يسمى RHDψ، ولا ينجم عنه بروتين D ولا مستضد D.

متغايرات D:

يوجد العديد من متغايرات D، معظمها ناجم عن طفرة في جين RHD. وقد رتبت في صفين:

١- **D الضعيف** (D^u) يعبر فيه عن كامل المستضد D لكن على نحو ضعيف لأن كل حواتم epitopes (جمع حاتمة) الـD موجودة، فالأفراد ذوو D ضعيف لا يستطيعون تشكيل -anti D عندما يُمنَّعون بمستضد D طبيعي كامل. يرافق D الضعيف غالباً استبدال حمض أميني لبروتين D في المجال العابر للغشاء أو داخل العصارة الخلوية.

٢- **D الجزئي:** يكون فيه جزء من المستضد D مفقوداً أي إنه يعبر عن بعض حواتم D يتم التعبير عنها على نحو طبيعي أو مضعف. ونتيجة فقد جزء من حواتم الـD أو معظمه فإنه يمكن للأفراد ذوي D الجزئي أن يصنعوا ضداً للحواتم التي تنقصهم بعد تمنيع بمستضد D كامل. يرافق D الجزئي وتبدلات حمض أميني في العرى الظاهرة خارج الخلوية لبروتين RhD.

الأهمية السريرية لـ anti-D:

الضد anti-D هو أهم أضداد الكريات الحمر سريرياً في طب نقل الدم بعد أضداد A,B. فله القدرة على إحداث تفاعل نقل دم انحلالي شديد ويجب ألا ينقل أبداً الدم +D إلى متلقٍ لديه أضداد D. ولما كان ما لا يقل عن ٣٠٪ من المتلقين -D الذين نقل لهم دم +D قد شكلوا أضداد D فإن الكريات الحمر +D لا تنقل منوالياً للأفراد -D.

يمكن أن يسبب ضد D داءً انحلالياً شديداً للجنين وحديث الولادة. ويحدث هذا حين تعبر anti-D IgG المشيمة في الحامل الممنعة وتسهل تخريب كريات حمر الجنين +D. وفي معظم حالات الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة تكون الأم قد تمنعت لتنتج anti-D بالكريات الحمر الجنينية +D خلال حمل سابق. هذه الكريات الحمر +D تدخل إلى الدوران الوالدي عبر نزف مشيمي يحدث عادة خلال الولادة، لكنه قد يحدث أحياناً باكراً في أثناء الحمل. يمكن الوقاية من التمنيع anti-D في معظم الحالات بإعطاء جرعة من الغلوبولين المناعي anti-D للأم -D بعد ولادة طفل +D على الفور. وما زالت الآلية التي يقوم بها الغلوبولين المناعي -anti D بالوقاية من التمنيع غير واضحة تماماً. ويحتمل أن يحدث ذلك بنزع الكريات الحمر الجنينية +D من الدوران الوالدي بسرعة.

في عام ١٩٧٠ عند البدء ببرنامج الوقاية من التمنيع -anti D كان معدل الوفاة ١,٢ بالألف ولادة في بريطانيا هبطت في عام ١٩٨٩ إلى ٠,٠٢ بالألف ولادة. وبغية الوقاية من الحدوث الأقل شيوعاً للتمنيع الوالدي الحادث في أثناء الحمل يمكن إعطاء الغلوبولين المناعي anti-D للمرأة الحامل -D قبل الولادة، وقد أصبحت هذه هي الخطة المتبعة في العديد من الدول.

ومن المهم جداً عدم نقل كريات حمر +D إلى فتيات -D أو إلى النساء قبل سن اليأس. وإذا أعطيت امرأة شابة -D

المستضد	الشعوب		
	الإنكليز	النيجريون	الصينيون
C	٦٨	١٧	٩٤
c	٨١	٩٩	٤٣
E	٢٩	٢٣	٣٦
e	٩٨	٩٩	٩٦

الجدول (٥) شيوع مستضدات C,c,E,e في ٣ شعوب.

منتجات دم +D يجب إعطاؤها الغلوبولين المناعي anti-D مباشرة.

مستضدات C,c,E,e (RH2,RH3,RH4,RH5):

مستضدات C,c هي ناتج ألائل RHCE، ونسبة شيوعها لدى المتبرعين بالدم في بريطانيا ٨١٪ و ٦٨٪ على التوالي. وشيوع c لدى الأفارقة السود أعلى بكثير من شيوع C في حين أن العكس يحدث في شرقي آسيا (الجدول ٥) يمثل E,e زوجاً آخر من ألائل RHCE، وشيوع e في كل الشعوب أكثر بكثير من شيوع E (الجدول ٥).

الأهمية السريرية لأضداد CcEe: لكل أضداد Rh القدرة على إحداث تفاعل نقل دم انحلالي وداء انحلالي في الجنين وحديث الولادة. وحين نقل دم لمريض لديه أضدادRh يجب أن يقدم له دم سلبي المستضدات كلما كان ذلك ممكناً. و-anti-c هي أهم مستضدات Rh سريرياً بعد anti-D وتسبب غالباً داء انحلالياً شديداً للجنين وحديث الولادة، في حين يندر أن تسبب anti-C,E,e ذلك، وهو إن حدث كان خفيفاً.

مستضدات Rh الأخرى:

من مستضدات Rh الـ ٤٩ المعروفة من قبل الجمعية العالمية لنقل الدم ISBT، نسبة شيوع ٢٠ منها بين ١٪ و٩٩٪ في مجموعة عرقية كبيرة واحدة على الأقل، و٢١ منها مستضدات نادرة و٨ منها مستضدات عالية الشيوع.

ثالثاً- الزمر الدموية الأخرى:

ABO وRh هي أكثر النظم الدموية أهمية سريرية والمعروفة جيداً، وما زال هناك ٢٧ نظاماً آخر بدرجات مختلفة من الأهمية السريرية والبيولوجية (انظر جدول١)

١- نظام Kell:

مستضد K أو KEL1 هو المستضد الرئيس في نظام Kell، وأول مستضد زمرة دموية حدد بعد اكتشاف مضاد الغلوبولين عام ١٩٤٦. يتألف اليوم نظام Kell من ٢٧ مستضداً مرقمة من KEL1 إلى KEL27.

يتوضع جين KEL على الصبغي ٧ ويتألف من ١٩ ايكزون لمتتاليات مرمزة.

مستضدات نظام Kell: مستضد K (KEL1) يوجد في نحو ٩٪ من الأوربيين الشماليين و٥,١٪ لدى الشعوب من أصل إفريقي وهو نادر في شرقي آسيا. المستضد K (KEL2) مرافق لـ K ونسبة وجوده كبيرة في كل الشعوب. ويوجد Kp^a (KEL3) في نحو ٢٪ من القوقازيين وغير موجود لدى الأفارقة واليابانيين. والمستضد Kp^b (KEL4) موجود بنسب عالية في كل الشعوب. أما Kp^c (KEL21) فمستضد قليل الوجود جداً. و Js^a (KEL6) غالباً يقتصر وجوده على الشعوب من أصل إفريقي ونسبة مشاهدته في الأمريكان الأفارقة نحو ١٦٪. Js^b (KEL7) نسبته عالية في كل الشعوب.

أضداد نظام Kell: أضداد نظام Kell مهمة سريرياً لأنها قادرة على إحداث داء انحلالي شديد للجنين وحديث الولادة وكذلك تفاعل نقل دم انحلالي. المرضى الذين لديهم أضداد نظام Kell يجب أن ينقل لهم دم سلبي المستضد كلما كان ذلك ممكناً. أضداد نظام Kell عادة IgG مع سيطرة IgG1.

يختلف الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة الناجم عن anti-K عن الداء الناجم عن anti-D؛ إذ يرافقه تركيز منخفض من بيليروبين السائل الأمنيوسي مقارنة مع تركيز البيلبروبين عن anti-D بالشدة نفسها. ولا يلاحظ بيليروبين الدم بعد الولادة في الولدان المصابين بفقر دم ناجم عن anti-K. كما تنقص الشبكيات وأرومات الحمر في الداء الناجم عن anti-K مقارنة مع الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة المحدث بـ anti-D.

٢- نظام Duffy:

تتوضع مستضدات نظام Duffy على غليكوبروتين مرمز بجين Duffy (DARC) وهي Fy^a (FU1) وFy^b (FY2).

أضداد **$anti\text{-}Fy^a$, $anti\text{-}Fy^b$:** $anti\text{-}Fy^a$ ضد شائع نسبياً و$anti\text{-}Fy^b$ نادر. وقد تسبب $anti\text{-}Fy^a$,$anti\text{-}Fy^b$ تفاعل نقل دم

انحلالي عاجل أو آجل. وهو خفيف الشدة وقد يسبب بعضها الموت. هذه الأضداد مسؤولة أيضاً عن داء انحلالي للجنين وحديث الولادة تتفاوت درجاته من خفيف إلى شديد.

٣- نظام Kidd:

Jk^a(JK1),Jk^b(JK2),anti-Jk^a,anti-Jk^b

Jka وJkb هي ناتج ألائل نسبة شيوعها متماثل في معظم الشعوب.

أضداد Kidd خطرة لأنها قد تسبب تفاعل نقل دم انحلالي عاجل شديد. وهي أيضاً سبب شائع جداً لتفاعل نقل دم انحلالي آجل، قد يحدث لأنها غالباً غير قابلة للكشف بسبب ميلها إلى التراجع إلى مستوى منخفض أو غير قابل للكشف في البلازما. ونادراً ما تسبب anti-Jk^a،anti-Jk^b داء انحلالياً شديداً للجنين وحديث الولادة.

٤- نظام MNS:

MNS هو نظام زمرة دموية بالغ التعقيد يضم ٤٥ مستضداً. يعود معظم التعقيد إلى التوليف بين جينات متماثلة شديدة الارتباط.

المستضدات M وN هي مستضدات مترافقة ومتعددة الشكل في كل الشعوب التي فحصت، تواتر النمط الشائع لدى القوقازيين مثلاً هو: M+N+:50%،M+N-:28%،M-N-:22%.

anti-M ضد طبيعي الحدوث شائع نسبياً في حين أن anti-Nنادر نسبياً. معظم anti-M،N غير فعالة بدرجة ٣٧ْم وغير مهمة سريرياً، يمكن إهمالها بممارسة نقل الدم، وحين تصادف أضداد M أو N فعالة بدرجة ٣٧ْم يجب تقديم دم موافق باختبار مضاد الغلوبولين المباشر. من القليل جداً أن يكون لـ anti-M،anti-N شأن في حدوث تفاعل نقل دم انحلالي عاجل وآجل، وanti-M نادراً ما كان مسؤولاً عن داء انحلالي شديد للجنين وحديث الولادة.

S،s هي زوج آخر من المستضدات المرافقة لنظام MNS، النمط الظاهري الشائع لدى القوقازيين هو: S-s+45%،S+s+44%،S+s-11%.

الأضداد **Anti-S،s** هي عموماً أضداد IgG فعالة بدرجة ٣٧ْم، وكانت السبب في تفاعل نقل دم انحلالي كما كانت السبب في أشكال شديدة ومميتة من الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة.

٥- نظام Diego:

مستضدات نظام Diego الـ ٢١ أهمها Di^a(DI1)،Di^b(DI2)، **أضداد** anti-Di^a،anti-Di^b **و**Di^a هو مستضد Diego الأساسي، وهو نادر جداً في شعوب أوربا وإفريقيا لكنه شائع بمعدل ٥٪ لدى الصينيين واليابانيين ونسبته مرتفعة في الشعوب الأصلية لشمال أمريكا وجنوبها، Di b مستضد عالي الشيوع في معظم الشعوب.

قد يسبب Anti-Di^a الموجود لدى ٣،٦٪ من المرضى الذين ينقل لهم الدم المتكرر في البرازيل داء انحلالياً شديداً للجنين وحديثي الولادة. أما Anti-Di^b فنادراً ما يكون مسؤولاً عن داء انحلالي جدي للجنين وحديثي الولادة.

٦- نظام Lewis:

مستضدات Lewis هي بنى كربوهيدراتية محمولة على غليكوليبيد.

هناك أربعة أنماط ظاهرية لـ Lewis هي:

* Le(a+b-) - Le(a-b+) - Le(a+b+) - Le(a-b-).

وأضداد Lewis التي تتشكل فقط في الأفراد الذين كرياتهم الحمر Le(a-b-) غير مهمة سريرياً لأنها نادراً ما تكون فعالة بدرجة ٣٧ْم.

مستضدات لا تنتمي إلى نظام زمرة دموية:

إضافة إلى المستضدات التي تنتمي إلى ٢٩ نظام زمرة دموية هناك عدة مستضدات لا تنتمي إلى نظام. وهي غالباً مستضدات ذات شيوع عالٍ جداً أو منخفض جداً. أضداد المستضدات عالية الشيوع هي مشكلة في نقل الدم إذ يكون إيجاد دم موافق صعباً جداً.

هناك ١٩ مستضداً مترافقاً ومعدل شيوع أقل من ١٪ ولم يتبين أنها تنتمي إلى نظام زمرة دموية. معظم أضداد هذه المستضدات ليست مهمة سريرياً.

نقل الدم ومشتقاته ومضاعفات نقل الدم

نزار مصاصاتي

يتكون الدم من خلايا (كريات حمر وكريات بيض وصفيحات دموية) وبلازما. وبفضل تقدم وسائل فصل مكونات الدم ومشتقاته وطرقه أصبح نقل الدم الكامل - الذي عرف في بدء استخدام نقل الدم - قليل الاستعمال، وأصبحت مكونات الدم ومشتقاته بدائل أكثر استعمالاً وأكثر فائدة في كثير من الحالات.

مكونات الدم ومشتقاته:

تفصل مكونات الدم في أوعية من اللدائن (بلاستيكية) خاصة ثنائية أو ثلاثية بشروط تضمن سلامة الدم من أي تلوث جرثومي. وبفضل هذه التقنية **يمكن فصل:**

- ركازة الكريات الحمر culot globulaire.
- ركازة الصفيحات concentré plaquettaire.
- ركازة العامل المضاد للناعور A.

١- الدم الكامل:

يقطف الدم الكامل على محلول مضاد للتخثر، ويستخدم لهذه الغاية محضر ACD في أغلب الأحيان، وهو يتألف من حمض الليمون وليمونات الصوديوم وسكر "دكستروز"، ويجب أن يكون الحد الأدنى لخضاب الدم ١٢,٥غ. يستخدم الدم الطازج في الساعات الأولى من قطفه لتحضير بعض المشتقات قصيرة متوسط العمر (الصفيحات الدموية - عامل مضاد الناعور A).

يحفظ الدم بدرجة حرارة +٤ْم مدة ٢١ يوماً. وهو يحتفظ بـ ٧٠٪ من الكريات الحمر في هذه الفترة.

٢- العناصر الدموية:

أ- ركازة الكريات الحمر: يقطف الدم في أكياس من اللدائن خاصة ثنائية أو ثلاثية، وتفصل البلازما عن الكريات الحمر. ويجب أن تحوي ركازة الكريات الحمر ٣٠غ من خضاب الدم في كل ١٠٠مل من الركازة. وتعلق الكريات الحمر في البلازما أو في محلول عادي التوتر.

(١)- يجب أن تحوي ركازة الكريات الحمر في البلازما ٨ ملايين كرية حمراء في كل مم³. كما يجب ألا يزيد حجم البلازما المتبقي مع محلول مضاد التخثر عن ١٠٠-١٥٠مل. تستخدم ركازة الكريات الحمر في علاج فاقات الدم على نحو خاص.

(٢)- ركازة الكريات الحمر المغسولة: تفصل البلازما بالتثفيل، وتغسل الكريات الحمر ٣ مرات في محلول ملحي، ثم تعلق في محلول عادي التوتر. يجب أن يستخدم هذا المعلق مباشرة بعد تحضيره. ويستطب خصوصاً في فقر الدم الانحلالي بأضداد ذاتية.

(٣)- دم منزوع الكريات البيض والصفيحات الدموية: تنزع هذه العناصر من الدم بالتثفيل وباستعمال مصافٍ خاصة، ويستخدم لملافاة الارتكاسات التالية لوجود الكريات البيض والصفيحات الدموية التي تتظاهر بالعرواءات والحمى. ويجب أن يحوي المحضر أقل من ١٠٠٠ كرية بيضاء وأقل من ٥٠,٠٠٠ صفيحة دموية في المم³.

ب- ركازة الصفيحات الدموية: يُحصل على ركازة الصفيحات الدموية بتثفيل الدم تثفيلاً سريعاً بعد قطفه مباشرة. ويجب أن تحوي هذه الركازة ١,٠٠٠,٠٠٠ صفيحة دموية في كل مم³، وهي تستخدم في علاج النزوف الحادة التالية لنقص صفيحات الدم.

ج- كريات حمر معروفة النمط الظاهري phénotype: كريات حمر معروفة الزمرة ABO وRh مع خمسة أنماط ظاهرية لأكثر الزمر أهمية من الناحية المناعية والمسؤولة عن تكوين أضداد ذات قدرة عالية على حل الكريات الحمر، أهمها (anti Kill - anti c - anti e - anti E).

٣- البلازما:

تفصل البلازما عن الدم الكامل، وتنقل بأكياس خاصة من اللدائن مع الحفاظ على كل شروط النظافة في أثناء قطف الدم وفصل البلازما عن الكريات الحمر.

وتُحضر من البلازما عدة مشتقات سواء بطريقة الترسيب بالكحول (طريقة كون Kohn) أم بطريقة فصادة البلازما plasmaphérèse.

تحفظ البلازما بطرائق مختلفة:

أ- البلازما السائلة: يسهل فصل البلازما السائلة وحفظها: إذ لا يحتاج تحضيرها إلى أي تقنية خاصة أو معقدة. ولكن مواصفات بعض المكونات تتغير بسرعة في البلازما السائلة، ولهذا يجب أن تستخدم خلال شهر من تحضيرها وفصلها عن الدم.

ب- البلازما المجمدة: تحفظ البلازما المجمدة في درجة حرارة -٢٥ْم، وهي تحافظ على مواصفاتها على نحو جيد مدة طويلة، ولكن الصعوبة تكمن في إزالة التجمد décongélation، لذلك يستخدم تجميد البلازما مرحلة أولى

للحصول على البلازما المجففة.

ج- البلازما المجففة: تحافظ البلازما المجففة على معظم مكونات البلازما على نحو جيد ولاسيما على الجزء البروتيني ولمدة طويلة، وتقدم في أوعية خاصة قياسها ٣٥٠ مل و١٥٠مل.

ويحضر من البلازما الكاملة:

(١)- مصل الألبومين: باستخدام طريقة كون Kohn بالترسيب بالكحول، ويحفظ بدرجة حرارة +٤ْم مدة ثلاث سنوات. لمصل الألبومين شأن مهم في الحفاظ على الضغط الحلولي كما أنه ينقل الأمراض الخمجية التي تنقلها البلازما.

(٢)- الغلوبولينات المناعية: تحضر بطريقة كون Kohn بالترسيب الكحولي، وتستخدم في علاج الأمراض الخمجية كالسعال الديكي والتهاب الغدة النكفية والحصبة...إلخ.

(٣)- مولد الفيبرين "فبرينوجين": يُحصل على مولد الفيبرين بالترسيب بالكحول بطريقة كون Kohn، ويحفظ بالتجفيف.

(٤)- العامل المضاد للناعور A: يحضر من البلازما مباشرة بعد فصلها عن الدم في الساعات الثلاث الأولى. يفضل الحصول على العامل المضاد للناعور A عن طريق الترسيب بالبرودة cryoprécipitation.

(٥)- المكون PPSB: الذي يحوي عوامل التخثر التالية:

بروترومبين VII، بروكونفرتين VII(proconvertine)، عامل Stewart ستيوارت X، العامل المضاد للناعور IX B.

يحضر بإجراء امتصاص البلازما على فوسفات ثلاثية الكالسيوم.

استطبابات نقل الدم:

يفرض تعدد مكونات الدم ومشتقاته معرفة دقيقة بالفيزيولوجيا المرضية: لكي يتم اختيار المكون الضروري والمناسب.

هناك **أربعة استطبابات** رئيسية لنقل الدم أو أحد مكوناته:

١- إعادة تكوين حجم الكتلة الدموية إثر التعرض لنزف حاد بإجراء نقل دم كامل.

٢- معاوضة النقص الحاد في حجم البلازما بسبب التعرض لصدمة غير نازفة: حروق واسعة أو كسور متعددة أو هرس عضلي.

٣- إعادة القدرة للدم على توفير أكسجة نسج البدن: فاقات الدم المزمنة.

٤- تعويض نقص أحد عوامل التخثر أو الصفيحات الدموية.

١- نقل الدم الكامل: يستخدم نقل الدم الكامل لتعويض النقص الحاد في حجم الكتلة الدموية إثر التعرض لنزف دموي حاد، ويجب - مع نقل الدم ومحاولة تعويض حجم الكتلة الدموية - العمل على إيقاف النزف باللجوء إلى أسلوب جراحيّ مناسب.

إن رد الفعل الأول للبدن على النزف الحاد هو التقلص الوعائي في أماكن عديدة وواسعة من الجسم لمحاولة تعويض نقص حجم الكتلة الدموية وتوفير حسن تروية الأنسجة الأساسية.

وحين استمرار النزف يفقد البدن قدرته على المعاوضة ثم على تحمل استمرار النزف. وتعكس العلامات السريرية (النبض والضغط الشرياني) الحالة الفعلية للمريض أكثر مما تفعله الفحوص الحيوية أو المخبرية (تعداد الكريات الحمر وخضاب الدم والهيماتوكريت).

يدل هبوط الضغط الشرياني إلى ١٠سم أو ٨ سم على فقد ٣٠٪ من حجم الكتلة الدموية: أي ما يعادل ١٥٠٠مل من الدم. واستمرار هبوط الضغط الدموي حتى ٥ سم يعكس فقد ٢-٢,٥ لتر من الدم.

٢- نقل مشتقات الدم في الصدمات غير النازفة: يحدث في هذه الحالة نقص حاد في حجم الكتلة الدموية على حساب البلازما؛ ويبقى عدد الكريات الحمر طبيعياً، وتحافظ على قدرتها على نقل الأكسجين. كما يحدث في الحروق الواسعة، ويؤدي فقد البلازما إلى تركّز الدم hémoconcentration.

تعالج الصدمة بنقل البلازما أو مصل الألبومين، مع محاليل عادية التوتر على نحو مناسب.

٣- نقل الدم في فاقات الدم المزمنة: يعالج النقص الشديد في تعداد الكريات الحمر مع نقص أكسجة نسج البدن بنقل ركازة الكريات الحمر مع محاولة علاج سبب فقر الدم (عوز الحديد أو حمض الفوليك أو الفيتامين B12 أو البيريدوكسين أو المركّبات الستيروئيدية).

وتستخدم ركازة الكريات الحمر في علاج:

أ- نقص تنسج النقي.

ب- نقص تنسج السلسلة الحمراء.

ج- الآفات الدموية الوراثية.

د- فاقات الدم السمية أو الالتهابية.

هـ- فقر الدم التالي لإصابة ورمية خبيثة (لمفومات، ابيضاضات الدم الحادة والمزمنة، ورم نقوي متعدد). ولاسيما

لدى المرضى الذين يخضعون لعلاج كيميائي مثبط لتصنيع عناصر الدم في نقي العظم.

٤- نقل الدم ومشتقاته في حالات عوز أحد عوامل التخثر أو الصفيحات الدموية:

أ- نقص أحد عوامل التخثر:

يجب أن يهدف العلاج إلى توفير المقدار الضروري من العامل المسؤول عن حدوث النزف وتعويض حجم الكتلة الدموية.

(١)- عوز العامل المضاد للناعور A:

● يبلغ عوز العامل ٥٪ من المقدار الطبيعي، متوسط عمر العامل ٨-١٠ ساعات.

● يجب رفع نسبة العامل المضاد للناعور A إلى ٣٠٪؛ مما يتطلب نقل ١٠٠٠مل من البلازما مرتين في اليوم. غير أن تحضير العامل المضاد للناعور A بطريقة الترسيب بالبرودة أصبح البديل الأكثر استخداماً لمعالجة المرضى المصابين بالناعور

(٢)- عوز العامل المضاد للناعور B: متوسط عمر العامل IX ٢٤ ساعة، لا يتخرب في أثناء حفظ الدم. يعالج العوز باستخدام المركَب PPSB الذي يحوي العوامل التالية (بروترومبين وبروكونفرتين وعامل ستيوارت وعامل مضاد الناعور B).

(٣)- عوز الفيبرينوجين: يبلغ مقدار الفيبرينوجين الطبيعي ٢-٤غ في اللتر. يحدث العوز في إصابات الكبد المتقدمة وفي انحلال الفيبرين الحاد أو تحت الحاد. ويعالج بنقل الفيبرينوجين ومعاوضة حجم الكتلة الدموية وإنزيمات نوعية تشل انحلال الفيبرين الحاد أو تحت الحاد inhibiteur de Kuntz وحمض الأمينوكابروئيك.

ب- قلة الصفيحات الدموية:

تحدث أحياناً نزوف حادة تالية لنقص تعداد الصفيحات الدموية نقصاً شديداً يصل إلى حدود ١٠,٠٠٠ صفيحة دموية في كل مم٣، ويعجز نقل الدم الكامل الطازج عن تصحيح النقص في الصفيحات الدموية وتوفير الارقاء المناسب.

ويعدّ استخدام ركازة الصفيحات الدموية التي تحوي ١,٠٠٠,٠٠٠ صفيحة دموية في المم٣ الحل الأفضل؛ إذ يؤدي إلى رفع تعداد الصفيحات الدموية إلى ٥٠,٠٠٠ صفيحة في كل مم٣. وتستخدم ركازة الصفيحات الدموية على نحو خاص في علاج قلة الصفيحات الدموية الأساسي المناعي وابيضاضات الدم وقلة الصفيحات الدموية التالية لعلاج الأورام بالأدوية الكيميائية.

تقنية نقل الدم:

١- قطف الدم:

يجب التقيد عند قطف الدم **بالتعليمات التالية:**

● عمر المريض.

● عدد مرات التبرع ٣ - ٤ مرات في العام الواحد.

● حجم الدم المقطوف ٢٥٠ - ٤٠٠ مل.

يجب تجنب قطف الدم من الأشخاص المصابين بأحد الأمراض التالية: ارتفاع الضغط الشرياني والتهابات الكبد الفيروسية والإفرنجي والملاريا ونقص المناعة المكتسب وأخماج جرثومية مختلفة وآفات تحسسية خاصة (رئوية، جلدية) والحمل.

٢- مضادات التخثر:

أ- محضر ACD الذي يتألف من ليمونات الصوديوم وسكر (دكستروز).

يؤثر المحضر ACD في شوارد الكلسيوم لمنع تخثر الدم، ويوفر السكر حسن استقلاب الكريات الحمر في أثناء حفظ الدم. يحفظ الدم بهذه الشروط ٢١ يوماً بدرجة حرارة +٤ْم، وسمحت إضافة مادة الأدنين بنسبة ٠,٢٧٥غ إلى كل وحدة بحفظ الدم حتى ٣٥ يوماً.

يحافظ الدم في مدة حفظه على ٧٠٪ من مجموع الكريات الحمر. ولكنه يفقد الكريات البيض وصفيحات الدم وغالبية عوامل التخثر.

ب- الهيبارين: يؤثر الهيبارين في مستويات مختلفة بصفة مضاد تخثر. لا يتجاوز متوسط عمر الهيبارين ٤٨ ساعة؛ ولهذا السبب يفضل استخدامه في العمليات الجراحية ولاسيما القلبية التي تحتاج إلى دوران خارج البدن. للهيبارين مضاد ترياق هو سلفات البروتامين.

٣- سلامة الدم من التلوث الجرثومي:

يجب الالتزام بكل وسائل التعقيم لمنع أي تلوث جرثومي في الدم سواء في أثناء قطف الدم أم حين نقله أو حفظه، ويفضل أخذ عينات عشوائية في أثناء حفظ الدم لمراقبة سلامته من أي تلوث جرثومي طوال فترة حفظه.

الزمر الدموية الرئيسية:

١- نظام ABO:

يحدد وجود المستضد A وB أربعة أنماط وراثية في الزمرة ABO، هي (O-AB-B-A). لا يحوي المصل الأضداد المقابلة للمستضد الموجود على الكريات الحمر للشخص نفسه؛ ولكنه يحوي دائماً الضد المقابل للمستضد الغائب عن الكريات الحمر.

وتبدأ الأضداد بالتكون في البدن بدءاً من الشهر الخامس بعد الولادة.

أ- الزمر الثانوية في النظام ABO: بيّن "فون دنغرن" أن للمستضد A شكلين (نموذجين مختلفين A1 وA2). وبيّن أيضاً أن ٢٠٪ من الأشخاص من الزمرة A هم في الواقع من النموذج A2 وأن ٢٥٪ من الأشخاص AB هم من النموذج A2B.

ويحوي الضد A المشترك مزيجاً من نوعين من الأضداد:

● الضد A الذي يرص كل الكريات الحمر من الزمرة A أو AB.

● الضد A1 الذي يرص كل الكريات الحمر من الزمرة A1 أو A1B.

× يُحصل على **الضد A1** عن طريق إجراء امتصاص الضد المشترك A على كريات حمر من الزمرة A2. إن للتمييز بين ما تحت الزمرتين A1 وA2 أهمية بالغة في نقل الدم بسبب الحوادث المناعية التي تؤدي إليها.

ب- المستضد H: يوجد المستضد H على الكريات الحمر من الزمرة O، ولا يوجد إلا بكمية قليلة جداً في الكريات الحمر من الزمرة A أوB.

ج- مستضدات النظام ABH: توجد المستضدات في البدن **بشكلين مختلفين:**

الأول قابل للانحلال في الماء، ويوجد لذلك في عدة مفرزات في البدن.

والثاني قابل للانحلال في الكحول، ويوجد في خلايا الدم المختلفة (كريات حمر وكريات بيض وصفيحات دموية) وفي خلايا عديدة من خلايا البدن: ولاسيما خلايا الجهاز الشبكي البطاني والعديد من الخلايا الظهارية.

د- الجهاز المفرز ABH: توجد المستضدات ABH في الكريات الدموية وفي بعض مفرزات البدن: ولاسيما اللعاب بسبب وجود جين خاص يطلق عليه اسم "جين مفرز".

وهكذا تم تعرف جهاز مناعي مستقل يطلق عليه الجهاز المفرز لمستضدات النظام ABH. والشخص المفرز من الزمرة A لديه في لعابه مستضد الزمرة A وكذلك الأمر بالنسبة إلى الزمرة B لديه في لعابه مستضد الزمرة B.

٢- النظام Rh:

في العام ١٩٤٠ حقن لاندشتاينر Landsteiner وفينر Weiner كريات حمراً من القرد Macacus إلى أرنب، وحصل من مصل الأرنب على أضداد ترص كريات القرد الحمر، وترص الكريات الحمر لدى ٨٥٪ من الأشخاص. وهكذا تم تعرف زمرة دموية مشتركة بين القرد والإنسان.

وبعدها تم تعرف الأضداد نفسها لدى بعض الأفراد الذين تعرضوا لنقل دم أو بعد الحمل لدى النساء بسبب تنافر الدم بين الأم والجنين (أم Rh- جنين Rh+). ثم تم تعرف مستضدات جديدة بوساطة أضداد مناعية تتكون في البدن بعد نقل الدم منها anti C- anti E- anti e.

مضاعفات نقل الدم:

يؤدي نقل الدم إلى نوعين من المضاعفات:

١- **مضاعفات فورية**: بسبب نقل دم مجرثم أو تنافر زمر دموية (مضاعفات مناعية).

٢- **مضاعفات متأخرة**: أهمها آفات خمجية مختلفة مثل التهابات الكبد الڤيروسية، وعوز المناعة المكتسب.

١- تنافر الزمر الدموية:

يقع تنافر الزمر الدموية في أربع حالات:

أ- التنافر في النظام ABO: إن الأضداد الطبيعية الموجودة في مصل المستقبل مسؤولة عن انحلال الكريات الحمر الموجودة في الدم المعطى في النظام ABO، ومنه القاعدة الأساسية: يجب ألا يوجد في الكريات الحمر في دم المعطي مستضد مقابل للأضداد الموجودة في دم المستقبل.

إن شخصاً من الزمرة O يستطيع التبرع بالدم لشخص من زمرة O، ويمكن أن يتبرع لشخص من الزمرة A أو الزمرة B وكذلك الزمرة AB.

وشخص من الزمرة A يستطيع التبرع بدمه لشخص من الزمرة A، ويمكن التبرع لشخص من الزمرة AB.

وشخص من الزمرة B يستطيع إعطاء دمه إلى شخص من الزمرة B، ويمكن أن يتبرع لشخص من الزمرة AB.

وشخص من الزمرة AB لا يستقبل الدم إلا من الزمرة AB.

إن الأضداد طبيعية في النظام ABO، وأي اختلاف أو تنافر في زمر هذا النظام يؤدي حتماً إلى مضاعفة خطرة. وليس للأضداد في دم المعطي أي محذور في جسم المستقبل: لأن هذه الأضداد تتمدد في البلازما، وتمتص على المستضدات الموجودة في مختلف خلايا أنسجة البدن.

ب- المعطي العام الخطر: تحدث مضاعفات انحلالية خطرة تالية لنقل دم من الزمرة O إلى شخص من الزمرة A وسبب المضاعفة يعود إلى وجود الضد anti A من طبيعة مناعية إضافة إلى الضد anti A الطبيعي الموجود في الزمرة O.

ويتكون الضد المناعي بسبب تأثير مواد خارجية عن البدن أو بسبب الحمل لدى أم من زمرة O وجنين من الزمرة A.

تتكون الأضداد المناعية خلال ٥-١٠ أيام بعد التحريض المناعي، وتبقى في البدن من عدة أسابيع حتى عدة سنوات، ويطلق على حامل الدم من الزمرة O الذي يحوي أضداد anti A مناعية اسم "معطٍ عام خطر".

ج- وجود أضداد مناعة ذاتية: يؤدي نقل مستضد مع الدم إلى شخص ليس لديه هذا المستضد إلى تكوين أضداد مقابلة.

والمستضد الأكثر شيوعاً هو المستضد D في الزمرة Rh، وهو ما يحدث بعد نقل دم +Rh إلى شخص -Rh أو بسبب تنافر حامل -Rh وجنين +Rh.

ويعدّ نقل الدم والحمل الأسباب الرئيسية لتكون الأضداد المناعية الذاتية، وتزداد نسبة حدوثه وتركيز الأضداد في الدم مع تكرار نقل الدم وتكرار الحمول.

د- أضداد طبيعية نادرة Le^a: لا تؤدي هذه الأضداد إلى مضاعفات مناعية خطرة، ولكنها تتظاهر بعرواءات وترفع حروري. ويكون نقل الدم غير مجدٍ بسبب قصر عمر الكريات الحمر بتأثير هذه الأضداد.

تشخيص الآفة الانحلالية: تحدث المضاعفة الانحلالية حين وجود مستضد مع ضد مقابل. وتحدد طبيعة المستضدات ونسبة تركيزها في الدم شدة الانحلال ومكانه داخل الأوعية أو داخل النسج.

العلامات السريرية: علامات البدء، هي: العرواء والترفع الحروري والآلام البطنية.

تكون الأضداد في الانحلال داخل الأوعية الدموية ذات قدرة حالة عالية وتركيز عالٍ في الدم، ويتظاهر الانحلال بـ:

- وهط دوراني آني وفوري، وهو ما يميزه من تجرثم الدم الذي يتأخر فيه الوهط الدوراني ٣-٤ ساعات.
- متلازمة نزفية بسبب انحلال الفيبرين.
- انقطاع البول.

أما في **الانحلال داخل النسج** فإن الخضاب يتحول بعد تخرب الكريات الحمر في خلايا الجهاز الشبكي البطاني إلى **بيليروبين** غير مباشر ما يؤدي إلى ظهور:

- يرقان مباشرة بعد نقل الدم.
- يرقان في اليوم التالي لنقل الدم.
- يرقان متأخر في اليوم الخامس أو السادس.
- شح البول.

العلامات المخبرية:

١- في الانحلال داخل الأوعية:

- ارتفاع خضاب البلازما hemoglobinemia.
- بيلة خضابية حين يتجاوز خضاب البلازما عتبة كلوية تبلغ ١٥٠ملغ في كل ١٠٠مل من البلازما.

٢- الانحلال داخل النسج:

ارتفاع البيليروبين اللا مباشر. وتتناسب شدة اليرقان مع طبيعة الأضداد وتركيزها في الدم.

التشخيص: يعتمد تشخيص المضاعفات الناتجة على النقاط التالية:

١- فحص عينات دم المريض قبل نقل الدم وبعده.

٢- معلومات عامة عن المريض وطبيعة المرض الذي تطلب نقل الدم.

٣- الأعراض السريرية التي رافقت الحادث المناعي وحجم الدم المنقول والحوادث المناعية السابقة.

٢- المضاعفات غير المناعية:

أ- نقل دم مجرثم: يؤدي إلى صدمة سمية تتظاهر بوهط وعائي دوراني قد يتأخر ٣-٤ ساعات بعد نقل الدم؛ دون وجود أعراض انحلالية. فحص الدم المباشر الجرثومي يؤكد التشخيص، ويمكن اللجوء بعدها إلى زرع الدم.

ب- زيادة العبء الدوراني: تحدث هذه المضاعفة لدى المسنين أو المصابين بارتفاع الضغط الشرياني، ويتظاهر العبء الدوراني الزائد بضيق نفس ونوب سعال وازرقاق وانتباج الأوردة الوداجية. يجب وقف نقل الدم حين حدوث هذه الأعراض وإجراء العلاج المناسب.

ج- الانسمام بالسيترات: تتراكم السيترات مع نقل الدم المتكرر الذي يمكن أن يؤدي إلى انسمام العضلة القلبية وترسب الكلسيوم. تعالج الحالة بإعطاء مركّبات الكلسيوم على نحو كافٍ ومناسب.

د- ارتفاع البوتاسيوم: يرتفع البوتاسيوم في الدم في أثناء حفظه، ويؤدي إلى مشكلة خاصة لدى المرضى الذين يعانون من إصابة قلبية أو كلوية.

هـ- الصمات: وهي صمات فيبرينية يمكن الوقاية منها باستخدام مصافٍ مناسبة، أو صمات غازية في أثناء نقل الدم.

و- التهاب الوريد الخثري ولاسيما بعد نقل الدم المديد.

ز- متلازمة عرواء مع ترفع حروري: تالٍ لوجود الكريات البيض أو الصفيحات الدموية، ويمكن أن يرافقها آلام عضلية. تتراجع تلقائياً بعد عدة ساعات.

ح- نقص صفيحات الدم: يظهر نقص الصفيحات بعد ٥-٧ أيام من نقل الدم؛ ولاسيما لدى النساء بعد حمل متكرر، ويبدو أنه تالٍ لوجود أضداد مقابلة للصفيحات التي تتكون بسبب الحمل.

ط- الداء الهموسيديريني hémosidérose: يترسب الحديد في خلايا الجهاز الشبكي البطاني في الطحال والكبد خاصة، ويؤدي استمرار ترسب الحديد إلى تليف خلايا عديدة في البدن؛ ولاسيما الخلايا الظهارية épithéliales، وتأذٍ خلوي غير قابل للتراجع.

ي- أعراض تحسسية غير نوعية تأخذ شكل: حكة واندفاعات جلدية ووهط وعائي دوراني.

ك- الأمراض الخمجية ونقل الدم:

(١)- التهابات الكبد الفيروسية: تنتقل هذه الأخماج عن طريق نقل الدم الكامل أو نقل البلازما أو ركازة الكريات الحمر أو ركازة الصفيحات الدموية أو الفيبرينوجين. ولكن مصل الألبومين والغلوبولينات المناعية لا تنقل هذه الأخماج.

● **التهاب الكبد A**: تمتد فترة الحضانة حتى شهر، ويعتمد التشخيص على الأعراض السريرية وكشف الأضداد من النمط IgM أو IgG، ويعدّ وجود الأضداد من النمط IgM دليل إصابة حديثة في حين أن وجود الأضداد IgG دليل على الإصابة القديمة.

● **التهاب الكبد B**: تمتد فترة الحضانة من ٤-٥٠ أسبوعاً، والإصابات فرادية، وليست بشكل جائحة، وتختلف الأعراض بين إصابة تحت سريرية حتى الإصابات الشديدة.

ولكشف الحمة B يجب:

× كشف المستضدات Hbs AG

Hbe Ag

× الكشف عن الأضداد HBs Ab (IgM - IgG)

HBc Ab

Hbe Ab

● **التهاب الكبد C**: العامل المسبب هو الفيروس C الذي يسبب التهابات كبد بعد نقل الدم أو بعد الحقن بأدوات ملوثة. يحمل ١-٣٪ من المتبرعين بالدم الفيروس C. وتتحول الإصابة في ٥٠٪ من المصابين بالتهاب الكبد C التالي لنقل الدم إلى التهاب كبد مزمن، وتتحول الإصابة في ٢٠٪ منهم إلى تشمع كبد.

الكشف المصلي:

لا تظهر الأضداد إلا بعد فترة ٥-٦ أشهر من التعرض للعدوى، وتكشف عن طريق إنزيمي ELISA أو بطريقة المناعة الشعاعية Rim.

١- الإفرنجي: قد ينتقل المرض في أثناء مرحلة تجرثم الدم قبل ظهور الأعراض السريرية أو المناعية.

ويتلف العامل الممرض بحفظ الدم بدرجة الحرارة +٤ْم لمدة ثلاثة أيام. يجري مسح استقصائي عن طريق إجراء اختبار VDRL والتأكد في حالة الإيجابية بإجراء المقايسة المناعية الإنزيمية enzyme immunoassay.

٢- الملاريا: تنتقل عن طريق الكريات الحمر فقط، ويتلف العامل الممرض بعد حفظ الدم مدة خمسة أيام بدرجة حرارة +٤ْم.

٣- نقص المناعة المكتسب: العامل المسبب فيروس من مجموعة الفيروسات القهقرية غير مقاوم للحرارة.

طرق العدوى: نقل الدم أو أحد مشتقاته، أو الانتقال من الأم إلى الجنين أو عن طريق العلاقات الجنسية ولا سيما الشاذة أو استعمال المحاقن والأدوات الملوثة.

فترة حضانة المرض طويلة تراوح بين عدة أشهر حتى عدة سنوات.

توصيات عامة:

أسهم نقل الدم في إنقاذ حياة عدد كبير من المرضى كما أسهم على نحو واضح في تطوير العمل الجراحي وتقدمه. ولكن نقل الدم يحمل أخطاراً عديدة، قد يكون بعضها ذا نتائج وخيمة. لذلك **يجب:**

١- عدم استخدام نقل الدم أو أحد مكوناته أو مشتقاته إلا في حالات الضرورة القصوى وباستطباب مؤكد.

٢- تجنب استخدام نقل الدم حين وجود وسائل علاجية أخرى بديلة. والعمل على تحسين شروط الرعاية الصحية التي تقلل من استخدام نقل الدم مثل مراقبة الحمل وحسن تشخيص فاقات الدم ومعالجتها.

٣- التوسع ما أمكن في استخدام بدائل من الدم أكثر أماناً، واستخدام الفيتامينات والمقويات المناسبة ولاسيما لدى الحوامل والمرضى المعرضين لفاقات الدم.

٤- استخدام المحاليل البلورية أو المركَبات الغروانية ما أمكن ذلك، وهي التي تسهم في المحافظة على حجم الكتلة الدموية.

٥- توعية المواطنين للتبرع الذاتي ولاسيما في العمليات الجراحية الانتقائية.

إن هذه التوجيهات التي توصي بها منظمة الصحة العالمية تستوجب وجود جهاز وطني لاستعمال نقل الدم ومشتقاته وترشيده.

ضخامة الطحال - فرط الطحالية

عبد القادر آغا

للطحال شأن مهم في توازن الجسم الداخلي. وتتأثر وظائفه الطبيعية بعدد من الأمراض الدموية الأولية وبالعديد من الأمراض السريرية الأخرى، ويؤدي سوء وظيفته التالي لهذه الأمراض إلى حدوث شذوذات دموية. وفي حين تكون هذه الشذوذات خفيفة التظاهر في بعض المرضى تكون في غيرهم التظاهر السريري الأرجح؛ ولاسيما في المصابين بمرض دموي أولي. يكون لتقييم الوظيفة الطحالية أهمية في كلٍ من التشخيص وتحديد المرحلة والتدبير السريري، وهذا ما يفيد في أغلب الأحيان في توضيح المظهر الدموي غير الطبيعي.

يراوح وزن الطحال الطبيعي بين ١٥٠ و٢٥٠غ، وعموماً يزن الطحال ٠,٢٪ من وزن الجسم. يجس الطحال تحت الحافة الضلعية في نحو ٢٪ من الأشخاص الطبيعيين بعد عمر التاسعة عشرة. ويعدّ امتداد حافته أكثر من ٢سم تحت الحافة الضلعية أمراً غير طبيعي في كل حال.

يبلغ طول الطحال في الشخص البالغ ٨-١٣سم، وعرضه ٤,٥-٧سم. ويصبح قابلاً للجس تحت الحافة الضلعية حين يتجاوز طوله ١٤سم. وهو يضخم في كثير من الأمراض، وقد يزن أكثر من ٢كغ في بعض الأمراض الدموية.

تركيب الطحال معقد ووظائفه مختلفة، فهو يتألف على نحو رئيسي من هيكل من النسيج الضام وقنوات وعائية وقنوات نزح لمفاوي ونسيج لمفاوي وخلايا مكونة للدم وخلايا الجهاز الشبكي. وهو كذلك يتألف من اللب الأبيض white pulp واللب الأحمر red pulp ومنطقة هامشية متوسطة marginal zone (MZ) تتوضع في محيط اللب الأبيض، وتندمج داخل اللب الأحمر.

اللب الأبيض: هو النسيج اللمفاوي الرئيس في الطحال، وهو الجزء الأكبر من النسيج اللمفاوي في الجسم (أكثر من ٢٥٪). نموذج الخلايا الأرجح في اللب الأبيض هو الخلايا اللمفاوية التي تتجمع حول الشريان المركزي، ويسمى هذا التجمع اللمفاوي الغمد حول الشريان أو PALS. وهناك جريان مستمر لكل من الخلايا التائية والبائية في الطحال. والخلايا التائية هي الأكثر حركة، وتبقى في الطحال لساعات قليلة في حين تتوطن الخلايا البائية في الجريبات حيث تحرر الغلوبولينات المناعية.

للطحال دور المفتاح في تحفيز الاستجابة المناعية. وهكذا قد ينقص إنتاج الأضداد نقصاً شديداً في غيابه. فحين يعطى مثلاً لقاح الرئويات عضلياً في غياب الطحال يكون عيار الغلوبين المناعي G والغلوبين المناعي M أقل مما يشاهد عند الأشخاص الطبيعيين، وينقص على نحو مشابه عيار أضداد الرئويات بسرعة أكثر عند الأشخاص الذين لديهم غياب طحالي.

ويمكن عد ارتكاس الطحال وتضخمه بعد بداية الخمج أو الالتهاب علامة غير نوعية للالتهاب مشابهة لارتفاع سرعة التثفل وارتكاسات الطور الحاد الأخرى.

من **وظائف الطحال** المهمة رفع الجزيئات من المجرى الدموي. وتظهر هذه الوظيفة بوضوح في الأشخاص الذين يكون طحالهم غائباً أو مستأصلاً؛ إذ يكون هؤلاء حساسين للكائنات الحية ولاسيما ذات المحفظة. ويفيد الطحال كذلك في رفع الكريات الهرمة أو المتخربة من الدوران، كما يؤلف حصناً تجاه الأخماج الفيروسية والطفيليات داخل الكريات الحمر.

تكون الوظيفة الطحالية ناقصة في حديثي الولادة، وقد تنقص على نحو غير طبيعي في ما يسمى نقص الطحالية أو غياب الطحال الوظيفي كما يحدث حين يحتقن بالدم (مثل نوبات الاحتجاز الطحالي في المصابين بفقر الدم المنجلي والملاريا وخثار الوريد الطحالي) أو في حالة الارتشاح الطحالي (الساركوئيد والداء النشواني والأورام والكيسات).

اللب الأحمر: يأتي الدم إلى الطحال (كما في الشكل ١) عن طريق الشريان الطحالي وبعدها من خلال فروعه التي تدعى الشرايين المركزية، وتتوضع في اللب الأبيض. وتعطي العديد من الشرايين الصغيرة والشعريات التي ينتهي بعضها في اللب الأبيض والمنطقة الهامشية في حين يستمر بعضها الآخر للدخول في اللب الأحمر. وفي أثناء الجريان، تنشدّ البلازما والكريات البيض على نحو تفضيلي إلى اللب الأبيض، في حين تبقى الكريات الحمر في المجرى المحوري axial stream من الشريان المركزي.

هناك **ثلاث آليات يتضمنها العمل الطحالي:** التوشظ (الاحتجاز) sequestration والبلعمة phagocytosis، والتجمع pooling.

التوشظ: هو توقف الخلايا توقفاً مؤقتاً بوساطة الالتصاق في أثناء عبورها الطحال.

البلعمة: هي قبض الخلايا غير القابلة للحياة - أو الخلايا القابلة للحياة التي تتخرب بوساطة التوشظ الطويل أو تغطيتها بالأضداد - قبضاً غير قابل للعكس بوساطة البالعات.

التجمع: يمثل كميات الدم الموجودة في الطحال والتي تتبادل مع الدوران.

ضخامة الطحال وفرط الطحالية:

أولاً- الضخامة الطحالية splenomegaly:

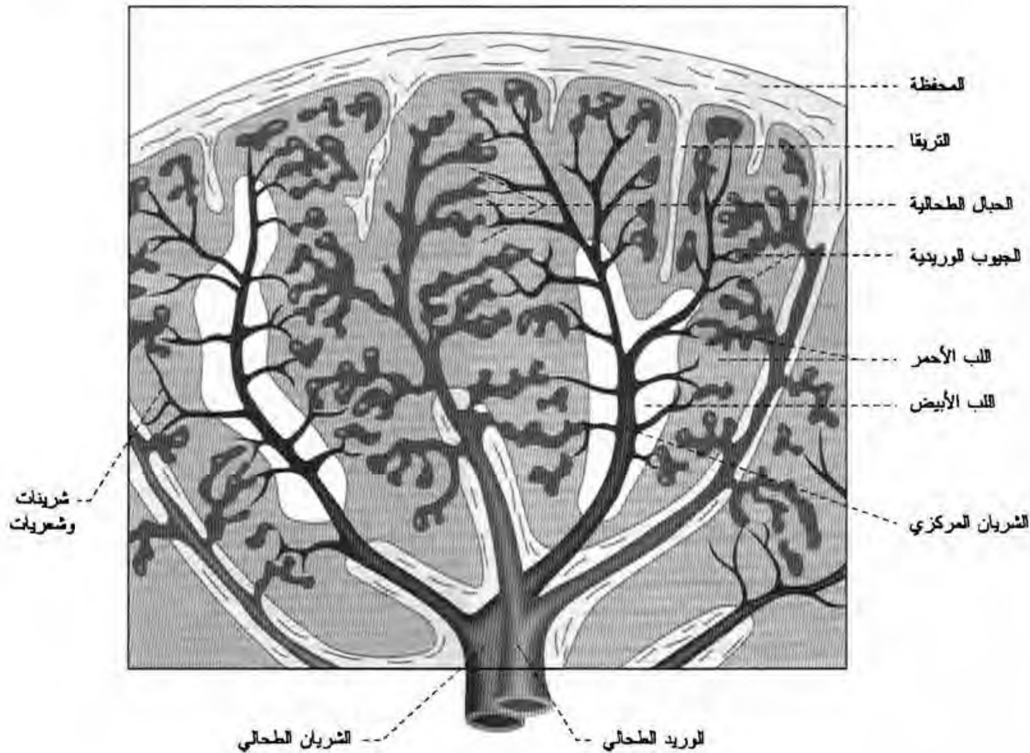
حجم الطحال:

تعدّ الضخامة الطحالية علامة سريرية مهمة ومتكررة، لذلك من المهم تقديرها على نحو صحيح (وجودها وامتدادها). يجس الطحال المتضخم في الشخص البالغ حين يزيد طوله على ١٤سم. وقياس حجم الطحال بأشكال الفحص الفيزيائي المختلفة للبطن غير موثوق إذ لا تكتشف الضخامات الطحالية البسيطة غالباً بالجس، وحتى الحالات التي تترافق والضخامات الكبيرة قد تضيع في بداية التشخيص.

وبالمقابل تؤدي رخاوة الرباط الحجابي القولوني أو فقد توتر جدار البطن إلى تحرك الطحال على نحو يكون فيه أحياناً مجسوساً (دون ضخامة)، ويحدث ذلك أيضاً حين يدفع الطحال بالحجاب الحاجز المنبسط في الداء الرئوي الانسدادي.

إن نتائج تقدير حجم الطحال بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية موثوقة. ويعطي كل من التصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي صورة دقيقة عن تشريح الطحال وموقعه بالنسبة إلى الأعضاء المتاخمة. تكمن الفائدة العظمى من التصوير المقطعي المحوسب بما يقدمه من تفصيل ممتاز لتركيب الطحال؛ ولكنه لا يعطي فكرة عن وظيفة الطحال. في حين تكمن فائدة الرنين المغنطيسي بأنه يظهر بدقة تفاصيل تركيب الطحال وبأنه قادر على تحديد المعالم ذات الصلة بالوظيفة والتغيرات المرضية.

هناك ***طرائق أخرى لفحص الطحال*** (الشكل ٢)، وهي التصوير الومضاني بعد حقن كريات حمر موسومة بنظائر مشعة بعد معالجتها بإجراء يضمن إزالتها من الدوران بوساطة الطحال. وبما أن هذا الإجراء مرهق؛ فإنه يلجأ إلى استعمال التصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي على نحو واسع. وللتصوير الومضاني مع ذلك فائدة مهمة هي أنه يقدم معلومات عن الحجم الوظيفي للطحال؛ إذ تظهر هذه الوسيلة غياب الطحال الوظيفي أو ضموره، كما أنها مفيدة في تشخيص الآفات الشاغلة للحيز مثل الكيسات



الشكل (١) يوضح الدوران الطحالي

الطحالية والتوضعات الورمية؛ وفي تحديد علاقة الكتل العلوية في البطن بالطحال، وكذلك في تحديد التوضع الطحالي الشاذ والأنسجة الطحالية الملحقة.

نسبة الحدوث:

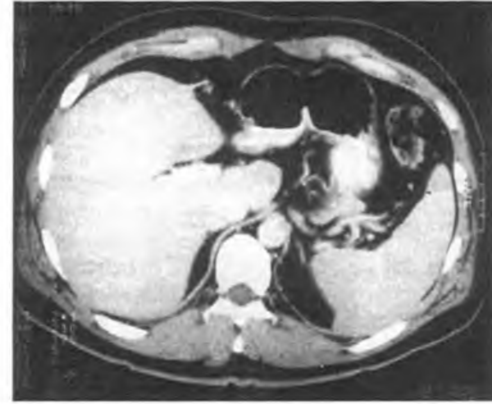
تخضع نسبة حدوث الضخامة الطحالية إلى تنوع الوسط الجغرافي؛ ففي البلدان الغربية تشكل الأسباب التالية النسب



أ



ب



جـ



د



هـ

الشكل (٢)

يوضح بعض الأمثلة من الإجراءات المستخدمة لدراسة حجم الطحال

أ- مسح الطحال بعد إعطاء كريات حمر ذاتية موسومة بمادة ^{111}In تبدي تجمع الكريات الحمر في الطحال، ب- المريض السابق نفسه بعد تخريب الكريات الحمر بالحرارة حيث تتجمع بشكل انتقائي في الطحال، ج- تصوير مقطعي محوسب يبدي الكبد والطحال، د- تصوير بالرنين المغنطيسي، هـ- تصوير بالأمواج فوق الصوتية يبدي طحالاً ضخماً.

الأكثر حدوثاً: الابيضاضات واللمفومات الخبيثة واضطرابات النقي التكاثرية وفاقات الدم الانحلالية وفرط الضغط البابي، كما يشيع حدوث الضخامة في التهاب الشغاف الخمجي نسبياً. أما في البلدان الاستوائية فتكون الأرجحية لضخامة الطحال الناجمة عن الأخماج الطفيلية الاستوائية: الملاريا واللايشمانيا وداء المنشقات. وفرط الضغط البابي سبب مهم لضخامة الطحال في معظم البلدان الاستوائية، ولكنه ينتشر على نحو خاص في شمال غربيّ الهند وجنوبيّ الصين.

تترافق ضخامة الطحال أيضاً وداء الهيموغلوبين C في غربيّ إفريقيا؛ وداء الهيموغلوبين E في الشرق الأقصى؛ ومتلازمات التلاسيميا التي تتوزع على نحو واسع في المناطق المدارية. وبسبب وفرة العوامل المسؤولة عن ضخامة الطحال في هذه البلدان؛ فإن أكثر من مرض واحد قد يسهم في زيادة حجم الطحال في بعض المرضى.

القصة المرضية:

الشكوى الأكثر شيوعاً في ضخامة الطحال هي الألم البطني الخفيف الذي تكون طبيعته غامضة، وقد ينتشر الألم للكتف. والشعور بالشبع الباكر في الضخامات العرطلة. أما الأعراض المرافقة أو العلامات ذات الصلة بالمرض المسبب؛ **فتتضمن:** الحمى في الأمراض الخمجية، والشحوب والزلة واليرقان في الحوادث الانحلالية، وقصة مرض كبدي أو التهاب كبد أو كحولية في الضخامات الاحتقانية، ونقص الوزن والأعراض الجهازية الأخرى في الخباثات، والتهاب المعثكلة في خثرة الوريد الطحالي.

الفحص السريري:

ليس من الضروري كما مر أن يكون الطحال المجسوس غير طبيعي دائماً؛ إذ من الشائع أن يجس الطحال في المصابين بالداء الرئوي المسد المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD) وانخفاض الحجاب الحاجز.

يجري الفحص السريري للطحال بوضع المريض مستلقياً على الجانب الأيمن مع ثني الركبتين والوركين، ويجرى الجس برؤوس الأصابع في حين يطلب من المريض إحداث شهيق بطيء، ويساعد وضع المريض بعكس وضعية ترندلنبرغ على تقريب الطحال من الأصابع الفاحصة، ويفيد ذلك على نحو خاص في حالات السمنة المرضية.

يمتد الطحال إلى الحوض، أو يجتاز الخط المتوسط للبطن في الضخامات الطحالية العرطلة. كما يبدي قرع البطن في هذه الحالات الأصمية وزوال الطبلية في الربع العلوي الأيسر من البطن. يتحرك الطحال مع التنفس، ولا يمكن أن يجس إلا في نهاية الشهيق.

يكشف الفحص السريري علامات إضافية تتناسب وأسباب الضخامة الطحالية، وتتضمن:

١- علامات التشمع (مثل: اللاثباتية asterixis واليرقان والتثدي وتوسع الشعريات والحبن).

٢- النفخات القلبية (التهاب الشغاف).

٣- اليرقان واللون اليرقاني في الصلبة (تكور الكريات الوراثي والتشمع).

٤- الكدمات والفرفريات (أي سبب يؤدي إلى نقص الصفيحات).

أسباب الضخامة الطحالية:

تختلف أسباب الضخامة الطحالية باختلاف الآليات الإمراضية، ولكن يمكن وضعها في مجموعات بحسب العناوين التالية:

١- الضخامة الطحالية الالتهابية: وهي ضخامة حادة تتطور بالترافق مع الأخماج المختلفة أو الحوادث الالتهابية، وتنجم عن زيادة الفعالية الدفاعية في هذا العضو. وقد تدعو الحاجة لزيادة تنقية الدم من المستضدات إلى زيادة عدد الخلايا الشبكية البطانية في الطحال وتحريض التسارع في إنتاج الأضداد وما يرافقه من فرط تصنع لمفاوي، والأمثلة عليها الضخامة الطحالية الناجمة عن الذئبة الحمامية، ومتلازمة فلتي Felty's syndrome والأخماج الفيروسية مثل فيروسات إبشتاين بار، وداء وحيدات النوى. كما قد تتشكل الخراجات داخل الطحال؛ ولكنها غير شائعة.

٢- الضخامة الطحالية مفرطة التنسج: في هذه الحالة تعكس الضخامة الطحالية زيادة التنسج الناجم عن رفع الكريات الحمر الشاذة من الدوران (مثل الخلايا المصابة بعيب داخلي أو الخلايا المغطاة بالأضداد). ومن أسباب فرط التنسج أيضاً تكون الدم خارج النقي، وهو يتفعل في حالتين:

أ- فرط تنسج معاوض للأرومات الحمر حين وجود فقر دم شديد (شدة دموية)، كما في انحلال الدم المزمن وفقر الدم عرطل الأرومات والتلاسيميا الكبرى.

ب- في تليف النقي والابيضاضات النقوية حيث يحدث حؤول نقياني.

٣- الضخامة الطحالية الاحتقانية: تحدث هذه الحالة نتيجة التشمع مع ارتفاع الضغط البابي وانسداد الوريد الطحالي (الخثار) وقصور القلب الاحتقاني مع زيادة الضغط الوريدي.

٤- الضخامة الطحالية الارتشاحية: تنجم الضخامة الطحالية في هذه الحالة عن تجمع المواد غير القابلة للهضم في الخلايا البالعة (**مثل:** الساركوئيد وداء غوشيه والداء النشواني والانتقالات الخبيثة).

التشخيص التفريقي:

تشاهد الضخامة الطحالية في الحالات التالية:

داء البريليوم berylliosis ومتلازمة بود- كياري وتشمع الكبد والتهاب الكبد الفيروسي وداء النوسجات وداء هودجكن وفرفرية نقص الصفيحات المناعي وداء وحيدات النوى الخمجي والتهاب الشغاف الجرثومي وفقر الدم بعوز الحديد واللايشمانيا والملاريا وأمراض اضطرابات النقي التكاثرية وانسداد وريد الباب وداء المنشقات schistosomiasis والأخماج الجرثومية وفقر الدم المنجلي وتكور الكريات الوراثي والخراجات الطحالية والذئبة الحمامية الجهازية والتلاسيميا ألفا والتلاسيميا بيتا والسل وداء بانتي وقصور القلب الاحتقاني وداء غوشيه وفرط شحميات الدم وضخامة الطحال الأساسية وأمراض الكريات البيض واللمفومات وأدواء عديدات السكاريد المخاطية mucopolysaccharidosis وداء نيمان بيك وداء الخلايا الإهليلجية وانسداد الوريد الطحالي وخمج عوز المناعة المكتسب البشري (HIV) وداء المثقبيات trypanosomiasis.

الطحال المتضخم بشدة: هو الطحال الذي يمتد نحو الأسفل، ويصل حتى الحوض، أو الذي يجتاز الخط المتوسط إلى الربع العلوي الأيمن أو السفلي الأيمن من البطن. والحالات التي تسبب هذه الدرجة من الضخامة الطحالية قليلة، وهي:

- ابيضاض الدم النقوي المزمن.
- تليف النقي الأساسي أو بعد احمرار الدم.
- داء غوشيه.
- اللمفوما ولا سيما الكامنة، وتتضمن ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة.
- الكالا - آزار (اللايشمانيا الحشوية).
- متلازمة فرط الضخامة الطحالية في الملاريا.

ثانياً- فرط الطحالية hypersplenism:

فرط الطحالية هو متلازمة سريرية تتصف بما يلي:

١- ضخامة الطحال.

٢- نقص في عنصر من عناصر الدم المحيطي أو في أكثر من عنصر.

٣- خلوية طبيعية أو مفرطة التصنع لنقي العظام، وفي أغلب الأحيان نضج العناصر الباكرة مع ندرة الخلايا الأكثر نضجاً.

٤- تحرر الخلايا إلى الدم المحيطي باكراً؛ مما يؤدي إلى ظهور صفيحات باكرة غير ناضجة كبيرة أو خلايا شبكية.

٥- ازدياد جميعة الكريات الحمر وجميعة الصفيحات في الطحال وتناقص مدة حياتهما.

ويشخص فرط الطحالية على نحو نهائي حين استجابة المريض لاستئصال الطحال على الرغم من أن التحسن المباشر قد يتبعه نكس جزئي على المدى البعيد. يمكن أن تؤدي معظم الأمراض المسببة لضخامة الطحال إلى فرط طحالية ثانوية. وقد تكون المظاهر الدموية لفرط الطحالية خفية في هذه الحالات بسبب المرض البدئي، ولاسيما إذا كانت هذه الإصابة في النقي. يحدث فرط الطحالية كذلك بوصفه حدثاً أولياً لسبب مرضي غير معروف. وينتهي أحياناً بفرط تنسج طحالي ونقص عدلات طحالي أو فقر دم طحالي، وتشمل هذه الحالة حالات الضخامة الطحالية الأولية غير المدارية التي لم يثبت فيها وجود لمفوما مستبطنة.

زيادة تجمع الدم في الطحال:

يبلغ المحتوى الطبيعي الطحالي من الكريات الحمر ٣٠-٧٠غ أو أقل من ٥٪ من مجمل كتلة الكريات الحمر، وهناك علاقة بين حجم الكريات الحمر والحجم الفيزيائي للطحال.

يتمدد السرير الوعائي حين تضخم الطحال؛ مما يؤدي إلى تجمع الدم تجمعاً كبيراً مع مستوى ارتفاع الهيماتوكريت وبطء تبادل الكريات الحمر مع الدوران العام. يتجمع نحو ٤٠٪ من كتلة الكريات الحمر في الطحال في سياق الأمراض التالية: تليف النقي وابيضاض الدم بالخلايا المشعرة وابيضاض الدم بسليفة اللمفاوية، ويؤدي هذا التجمع إلى حدوث فقر الدم.

يكون تجمع الدم في الطحال أقل شدة في ضخامة الطحال الارتشاحية، وتكون الضخامة الطحالية على نحو معاكس مترافقة وزيادة تجمع الدم في ضخامة الطحال الاحتقانية المترافقة وفرط ضغط وريد الباب.

يحتوي الطحال مخزوناً من الخلايا المحببة تكون في حالة توازن ديناميكي مع الخلايا المحببة الجائلة، ويشكل هذا المخزون ٣٠-٥٠٪ من مجموع احتياطي البدن. ويعتقد أن التوشظ الطحالي للخلايا المحببة مسؤول عن نقص العدلات الذي يحدث في المرضى المصابين بضخامة طحالية غالباً.

كذلك يوجد في الطحال مخزون مهم من الصفيحات، وهي قابلة للتبادل السريع مع الدوران. وعند الأشخاص الطبيعيين يتجمع نحو ٢٠-٤٠٪ من كتلة الصفيحات الكلية في الطحال حيث تقضي أكثر من ثلث دورتها الحياتية، وتزداد هذه الكمية المتجمعة حين وجود ضخامة طحالية لتصل إلى ٩٠٪ من مجمل صفيحات الجسم في بعض الحالات.

يتم ضبط حجم البلازما بآليات خلطية عصبية تؤثر في توزع الماء بين الحجرات السائلة خارج الوعائية وداخل الوعائية عبر الجدران الشعرية. ولا يوجد ما يؤكد اشتراك الطحال الطبيعي في هذه الآلية، ولكن الطحال المتضخم يترافق غالباً وازدياد حجم البلازما الذي قد يقود إلى فقر دم تمديدي كاذب.

مواقع تخرب الكريات الحمر:

أوجدت الدراسات المجراة على الكريات الحمر الموسومة بمادة Cr 51 وسائل لتحديد مواقع تخرب الكريات الحمر، والمبدأ هو أن تخرب الكريات الحمر داخل عضو ما يتظاهر بازدياد المقدار الفعال شعاعياً في ذلك العضو بالنسبة إلى الأعضاء الأخرى وفي الدم. وبوساطة هذه الطرائق أصبح من الممكن تحديد الموقع الأساسي لتوشظ الدم وتخربه، وتحديد الفعالية النسبية للطحال وللكبد في عملية انحلال الدم.

تحدد في القراءة أربعة نماذج:

١- **التكدس** الزائد **ضمن الطحال** وحده كما في فاقات الدم الانحلالية الوراثية (تكور الكريات الوراثي وداء الكريات الإهليلجي الوراثي) وفاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية.

٢- التكدس الزائد **ضمن الكبد** وحده.

٣- **لا يوجد أي تكدس في العضوين** كما في بيلة خضاب الدم الانتيابية الليلية وحالات الانحلال داخل الأوعية والانحلالات الوراثية غير تكور الكريات.

٤- يوجد **تكدس زائد في العضوين** كما في فاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية.

ترتبط النتائج بالسريريات في المصابين بالانحلالات الدموية؛ مما يفيد في معرفة فائدة عملية استئصال الطحال، ويتوقع حدوث نتائج جيدة بعد الاستئصال على نحو رئيسي في المصابين بالنموذج الأول. ومع أن هذا الاختبار لا يستخدم كثيراً فقد أثبتت التقارير وجود إيجابية تنبؤية لحدوث استجابة جزئية في نحو ٩٠٪ عند استئصال الطحال، و٧٠٪ بالنسبة للاستجابة الكلية.

قياس البلعمة الطحالية والوظيفة المناعية:

يلتقط الكبد الجزيئات الغروانية الموجودة في الدم ذات الحجم الجزيئي ١ ميكرومتر أو أقل، ويلتقط الطحال الجزيئات الأكبر. وهناك علاقة وثيقة بين وظيفة الجهاز الشبكي البطاني الطحالي ومعدل الكريات الحمر المتأذية التي تزال من الدوران.

يبلغ نصف عمر تصفية الكريات الحمر المتأذية في الأشخاص الطبيعيين نحو ٨-١٦ دقيقة. ويزداد الزمن بعد استئصال الطحال إلى ٦٠-١٢٠ دقيقة أو أكثر، كما تحدث زيادة مميزة في الحالات المترافقة وقصور وظيفة الطحال، وقد يحدد بطء التصفية قصور الوظيفة الطحالية قبل ظهور أجسام (هاول جولي Howell-Jolly) والتغيرات الشكلية الأخرى في لطاخة الدم.

كما يزود هذا الاختبار بتقدير موثوق للوظيفة الطحالية في النسيج الطحالي المتبقي بعد استئصال الطحال في فرفرية قلة الصفيحات المناعي، أو في فاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية، وقد لوحظت زيادة سرعة زمن التصفية في المصابين بفاقات الدم الانحلالية وفي بعض المصابين بالضخامة الطحالية.

من الممكن قياس الوظيفة البلعمية في مستقبلات القطعة المتبلورة fragment crystatallizable (FC) الطحالية باستخدام الكريات الحمر المغطاة بالغلوبولين المناعي (anti G RHO).

تحديد توشظ الصفيحات:

حين تعطى صفيحات موسومة بـCr51 يُظهر قياس الفعالية المشعة في الكبد والطحال والدم في الأحوال الطبيعية أن ثلث الصفيحات تحتجز حالاً من الدوران بوساطة الطحال، ويتم تحريرها لاحقاً. ويتم قبط جزء صغير من الصفيحات الموسومة بسرعة وعلى نحو غير عكوس بوساطة الكبد، ويعتقد أن هذا ناجم عن تأذيها بعملية الوسم.

تترافق الضخامة الطحالية وزيادة ملحوظة في الجميعة الطحالية من الصفيحات، وبالمقابل يحدث في غياب الطحال وجود نحو ١٠٠٪ من الصفيحات الموسومة في الدم الجائل.

ثالثاً- استئصال الطحال splenectomy:

يعدّ استئصال الطحال الجراحي معالجة قياسية standard لتشخيص عدد من الأمراض المترافقة وفرط نشاط الطحال وتدبيره، وفي الطحال الطبيعي المترافق وإصابة خارج طحالية مثل تكور الكريات الوراثي، حين تكون الكريات

غير مطاوعة، ولا تستطيع أن تعبر اللب الأحمر بسهولة، أو في فقر الدم الانحلالي المناعي المكتسب.

قادت مخاطر ما بعد استئصال الطحال التي تتضمن الأخماج عند الكبار والأطفال إلى البحث عن **إجراءات بديلة للسيطرة على فرط نشاط عمل الطحال** مع المحافظة على جزء من الوظيفة الطحالية. من هذه الإجراءات:

١- الإصمام الشرياني الجزئي.

٢- بتر جراحي جزئي في مرضى مختارين يمكن أن تبقى لديهم بعض الوظيفة الطحالية.

٣- التشعيع الموضع.

٤- الأدوية المثبطة للمناعة والأدوية القاتلة الخلوية.

إن استئصال الطحال أكثر شيوعاً بوصفه خياراً أول في بعض فاقات الدم الانحلالية الوراثية، وفاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية، ونقص الصفيحات الأساسي.

يجب أن يجرى استئصال الطحال أو التشعيع الطحالي فقط بعد شوط من المعالجة المثبطة للمناعة، وتفيد نتائج دراسة وظيفة الطحال في دعم القرار السريري.

وحين التفكير باستئصال الطحال لأي سبب كان يجب تقييم الوظيفة الكبدية وإجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير الومضاني وتقييم الجريان الدموي البابي والكبدي بالأمواج فوق الصوتية.

مضاعفات استئصال الطحال:

١- **المضاعفات المباشرة بعد العمل الجراحي**: أهمها النزف والخراجات تحت الحجاب. يحدث النزف من السطوح الصفاقية والحجابية أكثر مما يحدث من الأوعية الدموية المعروفة. ولا يوجد غالباً مصدر خاص للدم عند إعادة الفتح الجراحي. تحدث الخراجة تحت الحجاب حين تتأذى الأعضاء المجاورة بالرض أو في أثناء الجراحة، كما قد يحدث الخمج بعد الإصمام.

٢- **المضاعفات المتأخرة**: تتضمن الأخماج الصاعقة بعد العمل الجراحي والميل لحدوث فرط الصفيحات وخطر الحوادث الخثارية.

أ- **يرتفع تعداد الصفيحات** بعد العمل الجراحي مباشرة، وقد يصل عددها إلى ٦٠٠ ألف إلى المليون، ويبلغ عددها حده الأعظم في الأيام ٧-١٢. وقد يستمر فرط الصفيحات في بعض المرضى مدة غير محدودة، ومع أن فرط الصفيحات الارتكاسي لا يترافق عادة ومشاكل خثارية صفيحية: فإن تعداد الصفيحات العالي يمكن أن تعزى إليه النوبات الخطرة أو المميتة أحياناً من الانصمام الرئوي التي تحدث بعد استئصال الطحال. كما يحدث الاحتشاء المساريقي التالي لانسداد وريد الباب في المرضى المصابين باضطرابات النقي التكاثرية الذين يتعرضون لاستئصال الطحال. ويجب إعطاء الهيبارين للوقاية بعد الاستئصال، كما يجب إعطاء معالجة مضادة للصفيحات (مثل الأسبرين ٧٥ ملغ يومياً) ما دام تعداد الصفيحات مرتفعاً.

ب- **الأخماج الصاعقة التالية للعمل الجراحي**: تحدث عند الأطفال والبالغين؛ ولكنها أخطر في الأطفال ولاسيما في السنين الأولى من الحياة؛ لأن استئصال الطحال في هذا العمر يرافقه الأخماج الجرثومية الصاعقة. وتكون المكورات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً للخمج في حين تكون المستدميات النزلية نمط B، والنيسريا السحائية والأشريكيات القولونية والزوائف أقل شيوعاً، ويحدث الموت بسبب إنتان الدم أو التهاب السحايا.

إن قابلية تعرض الأطفال للأخماج (ولاسيما الصغار منهم) واعتمادهم على الطحال للتعامل مع الأخماج الدموية تفسَّر بعدم نضج جهازهم الشبكي اللمفاوي، لذلك يجب أن يؤجل استئصال الطحال إن أمكن إلى ما بعد السنوات الخمس الأولى من العمر. ويجب أن يُمنَّع المريض ضد المكورات الرئوية والمستدميات النزلية نمط B والمكورات السحائية. كما يستطب إعطاء لقاحات الأنفلونزا للمرضى مستأصلي الطحال أو المصابين بقصوره.

وبعد العمل الجراحي يجب إعطاء الصادات الحيوية للوقاية مدى الحياة وفي جميع الحالات، وإن لم يكن هذا ممكناً؛ فيجب تطبيق الصادات مدة سنتين على الأقل بعد استئصال الطحال لجميع الأطفال الذين يقل عمرهم عن ١٦ سنة وحين وجود ضعف مستبطن في الوظيفة المناعية.

يستطب إعطاء البنسلين الفموي ٢٥٠ملغ مرتين في اليوم عادة، ويعطى للمتحسسين منه الإريثرومايسين ٢٥٠ملغ مرتين في اليوم.

ويجب أن ينبه المرضى المستأصل طحالهم إذا سافروا إلى مناطق مدارية على إمكان إصابتهم بخمج المتصورات plasmodium، ويجب أن تعطى لهم معالجة وقائية مضادة للملاريا.

يعدّ تثقيف المرضى والآباء حجر الأساس في التدبير لتأكيد وعيهم حول احتمال حدوث الخمج وطريقة التصرف حين حدوثه، كما يجب تزويدهم ببطاقة يحملونها دائماً تشير إلى أن طحالهم مستأصل.

عودة حدوث الأعراض:

قد يُغفل وجود نسيج طحالي إضافي عند العمل الجراحي وبعد استئصال الطحال. هذا النسيج قد يتضخم، ويسبب عودة الأعراض التي أجريت من أجلها العملية الجراحية.

إن المظاهر الدموية لقصور الطحالية مثل أجسام Howell-Jolly وزيادة الترقط قد تغيب، ويستطاع كشف طحال إضافي باستخدام التصوير المقطعي المحوسب والمسح الومضاني radionuclide scanning كما يحدد موضعه لاستئصاله.

قصور الطحال:

يحدث قصور الطحال في عدد واسع من الحالات (يستثنى القصور المحرض طبياً أو جراحياً). يتكرر حدوث قصور الطحال (ضمور) في بعض الاضطرابات مثل فقر الدم المنجلي، واعتلال الأمعاء المعتمد على الغلوتين (الداء الزلاقي) وفي التهاب الجلد حلقي الشكل. كما يحدث القصور الطحالي على نحو أقل تكراراً في داء كرون والتهاب القولون التقرحي وفي فرط الصفيحات الأساسي. ويحدث مصادفة في حالات أخرى نادرة.

وغياب الطحال الولادي حالة نادرة قد يرافقها تبادل موضع الأحشاء وسوء تشكل شديد في القلب والرئتين.

تنقص وظيفة الطحال بعد عمر ٦٥-٧٠ سنة. كما ينقص وزن الطحال سريعاً في الأعمار المتقدمة مع ازدياد الانسداد الوعائي التصلبي والتليف.

يحدث لدى المصابين بقصور الطحال قصور في المناعة تجاه الجراثيم والأخماج بالأوالي، وفرط صفيحات مستمر، ويكون تدبيرهم مماثلاً لتدبير مستأصلي الطحال: (صادات وقائية - لقاحات - مع نصح المرضى باستشارة طبيب حين الإصابة بمرض أو حمى مباشرة). كما تستطب مضادات الصفيحات حين تكون أرقام الصفيحات عالية.

داء غوشيه

مها مناشي

يعدّ داء غوشيه Gaucher disease أهم أدواء خزن الشحوم الذي يتميز بتوضع الغلوكوسيريبروزيد في البلاعم ووحيدات النوى، وينجم عن خلل استقلابي وراثي يؤثر في حركية الشحوم السكرية الخلوية التي تتقوض في الحالات الاعتيادية إلى سكر ومكونات شحمية. وإن الخلل في تكوين إنزيم الهيدرولاز النوعي المسمى غلوكوسيريبروزيداز (أو حمض بيتا غلوكوزيداز GBA، أو غلوكوزيل سيراميداز) هو الركن الأساسي في هذا الداء.

يحدث داء غوشيه بنسبة ١ من ٧٥,٠٠٠ ولادة عالمياً، وأكثر ما يشيع لدى اليهود الأشكيناز. وتشير إحصائيات الولايات المتحدة الأمريكية إلى حدوث ٢٠ ألف ولادة سنوياً من داء غوشيه؛ ثلثاها لدى الأشكيناز. يصنف داء غوشيه مدرسياً في **ثلاثة أنماط سريرية**: النمط الأول أكثرها شيوعاً وأقلها إصابةً للجملة العصبية المركزية.

يعدّ داء غوشيه من الأمراض الاستقلابية القابلة للعلاج بتعويض الإنزيم المصاب، إذ إن العلاج النوعي الباكر يمنع حدوث المضاعفات غير العكوسة؛ وهنا تكمن أهمية التشخيص المبكر في الحصول على نتائج سريرية ممتازة بتطبيق الخطة العلاجية المناسبة.

الوراثة:

يورث المرض بشكل جسدي متنحٍّ، ويحدث نتيجة نقص إنزيم الغلوكوسيريبروزيداز المعروف بحمض بيتاغلوكوزيداز GBA وهو إنزيم حالٌ، ركيزته الأساسية هي غلوكوسيريبروزيد، التي تدخل في تركيب الغشاء الخلوي، وتتداخل في الكثير من الأعضاء.

يتوضع جين GBA على الذراع الطويلة للصبغي الأول في الموقع ٢١. يرى عند المصابين بداء غوشيه نحو ٣٠٠ طفرة في الجين GBA، يكون ٨٠٪ منها باستبدال نيكليوتيد وحيد.

وكما هو معروف في الوراثة الجسدية المتنحية، حين يكون كلا الأبوين متغايري الأمشاج؛ فإن احتمال الإصابة لدى الأطفال هي واحد من أربعة. أما إذا كان أحد الأبوين مصاباً والآخر متغاير الأمشاج؛ فإن احتمال إصابة الطفل الأول هي واحد من اثنين.

الفيزيولوجيا المرضية:

يؤدي عوز إنزيم الـ GBA إلى تراكم الشحوم السكرية والغلوكوسيريبروزيد في الجسيمات الحالّة ضمن البلاعم مؤدياً إلى تراكم يفوق قدرتها الطبيعية ٢٠-١٠٠ مرّة؛ مما تصبح معه بمظهر الورق المجعد كما يؤدي إلى انزياح النوى، وهي السمة الأساسية لتشخيص خلية غوشيه.

يؤدي تراكم الغلوكوسيريبروزيد في نقي العظم، والكبد، والطحال، والرئتين وباقي الأعضاء إلى نقص كريات شامل وضخامة كبدية طحالية، ويظهر أحياناً مرض رئوي ارتشاحي منتشر.

ويؤدي الارتشاح المتزايد لخلايا غوشيه في نقي العظم إلى ترقق القشرمسبباً كسوراً مرضية، وألماً عظمياً، واحتشاءات عظمية، ونقصاً في التعظم. ويمكن أن تعزى هذه التغيرات العظمية أيضاً إلى السيتوكينات التي تنتجها البلاعم أو زيادة فعالية كاسرات العظم.

وقد يؤدي الخلل الاستقلابي في النسب بين الشحوم السكرية إلى اضطراب تشكل الطبقة البشروية في الجلد، ويتظاهر ذلك بالسماك ichthyosis أو بالجلد الكولوديوني ولا سيما في الإصابات الشديدة.

الأعراض:

يتميز داء غوشيه بسلسلة من الأنماط الشكلية، وتتنوع شدة الإصابة تنوعاً كبيراً؛ فيتظاهر لدى بعضهم في الطفولة بكل مضاعفاته الممكنة، في حين يبقى لاعرضياً في غيرهم حتى العقد الثامن من العمر. تشمل التظاهرات السريرية التي تلاحظ في كل نماذج غوشيه ما يلي: ضخامة الكبد والطحال، ونقص الصفيحات والنزوف، وفقر الدم، ونقص التكلس والكسور، والآلام العظمية ووجود خلايا غوشيه ضمن نقي العظم. في حين يقل شيوع التظاهرات التالية تبعاً لنموذج الإصابة: مثل تأخر النمو وداء الشواك الوراثي وشلل الحدقة والحول والعته والاختلاج العضلي وكثافات القرنية والتكلسات القلبية الوعائية.

يصنف داء غوشيه إلى ثلاثة أنماط اعتماداً على وجود الإصابة العصبية أو غيابها واعتماداً على سير المرض السريري؛ علماً أن الوراثة في كل الأنماط هي جسدية متنحية:

النمط١: الشكل **غير العصبي**، وهو الأكثر شيوعاً، ويصيب اليهود الأشكيناز على نحو خاص.

النمط٢: الشكل **العصبي الحاد**.

النمط٣: الشكل **العصبي المزمن**، ويلاحظ في سكان

السويد خاصة.

النمط الأول من داء غوشيه:

يشاهد في ٩٠٪ من المرضى، ويتسم بغياب الاعتلال العصبي. نسبة حدوثه في اليهود الأشكيناز ١-١٢. في حين تبلغ هذه النسبة في غيرهم ١-٤٠. يتصف هذا النمط بتباين الأعراض والعلامات وشدة تطور المرض، يراوح زمن بدء المرض من عمر ١٢-٢٤ شهراً حتى سن البلوغ.

الإصابات الحشوية: أهم علامة موجهة لوجود داء غوشيه هي ضخامة الطحال الذي قد يبلغ من ٥-٧٥ مثلاً من الحجم الطبيعي. وتضخم الكبد تدريجياً، وقد تنتهي بتليف الكبد، أما القصور الكبدي والتشمع وفرط ضغط وريد الباب فغير شائعة.

قد تكون الضخامة الكبدية الطحالية لاعرضية في حين يتظاهر الشكل العرضي بآلام بطنية، وتمدد البطن، وعدم ارتياح وألم، كما تترافق وفقر دم أو نقص صفيحات يؤدي إلى النزوف والكدمات. ويحدث نادراً احتشاء الطحال الذي يتظاهر بنوبة ألم بطن حادة. وتتعلق درجة نقص الصفيحات وفقر الدم بوجود الضخامة الطحالية.

الإصابات الهيكلية: ترافق التظاهرات الهيكلية أعراض وعلامات تؤثر في نوعية الحياة اليومية. تشمل نقص الكثافة العظمية، وآفات حالّة للعظم، وكسوراً مرضية، وانضغاطات فقرية، ونخرات عقيمة تصيب على نحو خاص الشظية والعضد والفخذ. وقد يشكو المرضى المصابون من نوب ألمية مشابهة لآلام الداء المنجلي.

النمو والتطور: يضعف نمو الأطفال المصابين، ويتأخر بلوغهم. بيد أن بعض الدراسات أظهرت وصول أغلبية المصابين تلقائياً لمعدل النمو المعتاد (بنسبة ٨٣٪). علماً أن تعويض الإنزيم قبل البلوغ يؤدي إلى تطور النمو والبلوغ كما في أقران المصابين بنسبة ٦٠٪.

التظاهرات السريرية الأخرى: مع أن الآفات الرئوية الخلالية ليست شائعة في داء غوشيه فإنها قد تحدث حين ترتشح خلايا غوشيه في المسافة السنخية والخلالية، كما قد تؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية وإلى فرط ضغط رئوي. ويترافق داء غوشيه نادراً وتناذراً باركنسونياً بأنماط ظاهرية مختلفة، والآلية مجهولة.

وقد تشخص بعض الإصابات على نحو متأخر في الحياة حين تقييم مشكلة دموية أو هيكلية أو عند اكتشاف ضخامة طحالية في أثناء فحص منوالي، ويكون بعض المرضى لاعرضيين على الإطلاق، ويوضع التشخيص لديهم مصادفة في أثناء تقييم مشكلة طبية أخرى.

الموجودات المخبرية: وتشمل:

نقص الصفيحات، وفقر الدم وارتفاع إنزيمات الكبد ارتفاعاً خفيفاً، كما ترتفع الفوسفاتاز الحامضة حين وجود إصابة عظمية فعالة.

الفحص الجيني: قد يكون مفيداً، وعلى الأخص في اليهود الأشكيناز الذين تكون لديهم ٦ طفرات مسؤولة عن معظم الحالات.

الاستقصاءات الشعاعية: تشمل:

- تخطيط صدى البطن **(إيكو)** لتحري الضخامات الحشوية.
- MRI **للعظام:** الذي قد يكشف النخرة العقيمة باكراً ويحدد درجة ارتشاح النقي وتقييم الإصابة النخاعية
- **التصوير بالأشعة السينية:** يفيد في كشف التظاهرات الهيكلية لداء غوشيه وفي تقييم التظاهرات الصدرية ودرجة ترقق العظام.

يظهر تصوير العظام الطويلة الشعاعي المنظر المميز لتشوه الحوجلة لإيرلينماير Erlenmeyer flask deformity في القسم القاصي من الفخذ والناجم عن تشكيل الكردوس الشاذ. ومع أن هذا التشوه غير نوعي لداء غوشيه، لكن التشخيص التفريقي له محدود، وقد وجد لدى ٤٦٪ من ١٦٩٨ مريضاً في إحدى الإحصائيات.

قد يظهر التصوير الشعاعي البسيط أيضاً كسوراً وآفات حالّة ونقص تصنع العظم. كما يستخدم المرنان لتقييم ارتشاح نقي العظم الذي يختلف على نحو ملحوظ من مكان إلى آخر في المريض نفسه. وإحصائياً لوحظ وجود ارتشاح نقي العظم في ٤٠٪ من المرضى باستخدام MRI، كما يكشف أيضاً احتشاء العظم والنخر العظمي، وكل منها يوجد في ٢٥٪ من المرضى.

داء غوشيه الاعتلالي العصبي (النمط ٢ و ٣):

يُصنف داء غوشيه الاعتلالي العصبي إلى نمط ٢ أو ٣ بالترتيب بحسب طبيعته الحادة أو المزمنة. وهناك طيف واسع من الموجودات والتداخلات بين المجموعتين.

- **النمط الثاني GD2:** يسمى داء غوشيه الاعتلالي العصبي الحاد أو داء غوشيه الدماغي الطفلي، وهو الشكل الأندر الذي يتميز بالبدء الباكر خلال السنة الأولى من العمر وبتدهور عصبي مترقٍ سريع.

يعدّ فشل النمو، واضطرابات البلع، واضطراب حركات العين، وضخامة الكبد والطحال، والصرير بسبب التشنج

الحنجري علامات وصفية في الأطفال المصابين بالنمط الثاني من داء غوشيه. ويقود التنكس العصبي المترقي وإصابة جذع الدماغ إلى الموت الذي يحدث عادة بسبب الاستنشاق والفشل التنفسي.

العلامة الأولى لإصابة الجهاز العصبي المركزي هي اضطراب الحركات العينية التي تضم الحول، يتلوها اضطراب البلع والشلل أو الخزل البصلي والاختلاج. يحدث الموت عادة قبل بلوغ الطفل السنتين من العمر.

يظهر الفحص النسيجي العصبي لـ GD2 شذوذات عصبية مركزية شديدة ومنتشرة، تضم فقد العصبون الدبق، وخلايا غوشيه حرة.

- **النمط الثالث GD3**: وهو الإصابة الاعتلالية العصبية تحت الحادة أو المزمنة لداء غوشيه. نسبة حدوثه ١ بالـ ٢٠٠٠٠٠، وهو أكثر تنوعاً من GD2، تتباين أعراض هذا النمط على نحو كبير، وقد يتظاهر في الطفولة الباكرة أو المتأخرة. وإضافة إلى ضخامة الأعضاء والإصابة العظمية: تشاهد إصابات عصبية تتجلى ببطء حركات العينين أو نوب صرعية أو صعوبات تعلم، أو عته.

التشخيص التفريقي:

يعتمد التشخيص التفريقي لداء غوشيه على اشتراك الأعراض والعلامات مثل ضخامة الطحال، وفقر الدم ونقص الصفيحات التي يجب تمييزها من عدة اضطرابات مثل ابيضاض الدم واللمفوما. كما يجب تمييز هذه الآفة من الأمراض الالتهابية مثل التهاب المفاصل الرثياني أو أدواء الخزن الأخرى مثل داء نايمن - بيك.

فالمرضى الذين لديهم ضخامة الطحال، وفقر الدم، أو نقص الصفيحات يؤكد تشخيص داء غوشيه لديهم بتحري خلايا غوشيه في نقي العظم. أما الهشاشة العظمية والكسور المرضية، والألم العظمي فهي مظاهر مشتركة للعديد من آفات العظم الاستقلابية، منها الرخد، وعوز فيتامين C، وعوز النحاس، ولمعظم هذه الاضطرابات مظاهر مميزة سريرياً وشعاعياً ومخبرياً تميزها من داء غوشيه.

يجب مراقبة المرضى المصابين بالنمط الأول من داء غوشيه لتحري الأورام بما في ذلك الورم النقوي العديد؛ إذ إن خطورة الإصابة بالأورام على نحو عام والأورام الدموية خصوصاً مرتفعة.

ويكثر حدوث داء باركنسون في المصابين والحاملين لداء غوشيه. كما أن احتمال وجود طفرة في جين الغلوكوسيريبروزيداز في المصابين بداء باركنسون أعلى خمس مرات مما في أقرانهم.

التشخيص:

يتم تشخيص داء غوشيه بتقييم فعالية إنزيم غلوكوسيريبروزيداز ضمن الكريات البيض، ويؤكد التشخيص بتحليل الطفرات التي تساعد على تشخيص نموذج الإصابة وتنميطه ومعرفة حاملي المرض.

التحليل الإنزيمي: يتم تأكيد تشخيص داء غوشيه بوجود نقص في فعالية غلوكوسيريبروزيداز في الكريات البيض المحيطية. تختلف فعالية الإنزيم في كل نمط من أنماط الكريات البيض؛ إذ تتناقص من الوحيدات إلى اللمفاويات إلى المحببات. قد تكون الفعالية الإنزيمية في الحاملين متخالفي الأمشاج والأشخاص الطبيعيين متشابهة؛ لذا فإن التحليل الإنزيمي لا يمكن استخدامه على نحو مفرد لتمييز الحمَلة من غير الحملة، ويجب استخدام تحليل الطفرة وسيلةً تشخيصية للتأكيد. يمكن التنبؤ بنمط المرض وشدته اعتماداً على الفعالية المتبقية للإنزيم إلا في عدد قليل جداً من المرضى المصابين بالنمط الثاني.

تحليل الطفرة: تحليل داء غوشيه الموجه لتحديد أكثر الطفرات شيوعاً هو طريقة فعالة لتأكيد المرض وتشخيص الحمَلة. وبسبب التغاير في الألائل فإن الإخفاق في إيجاد الطفرة في لوحة محدودة لا يستبعد التشخيص.

نقي العظم: العلامة الواسمة التي تؤكد تشخيص داء غوشيه نسيجياً هي وجود خلايا غوشيه في البلاعم التي تشاهد على الأخص في رشافة نقي العظام، وهي خلايا قطرها ٢٠-١٠٠مم إيجابية بشدة لتفاعل حمض شيف الدوري P.A.S.

التشخيص العائلي: يتم بإجراء تحليل الإنزيمات في خلايا الجنين المأخوذة عن طريق فحص السائل الأمنيوسي أو الزغابات المشيمية. كما يتم بإجراء خزعات الجلد وتحليلها بدقة؛ علماً أن تحليل الـ DNA ودراسة الطفرات يبقى معتمداً للتشخيص الدقيق.

المعالجة:

١- **العلاج الدوائي:** تتوافر حالياً المعالجة المعيضة للإنزيم في داء غوشيه. رخصت FDA استخدام دواءين لعلاج داء غوشيه، الأول هو alglucerase (Ceredase)؛ وهو غلوكوسيريبروزيداز منقى مستخرج من المشيمة البشرية تم البدء بالعلاج به عام ١٩٩١، ولم يعد مرخصاً الآن. والثاني imiglucerase (Cerezyme)؛ وهو شكل مأشوب من الإنزيم

منتج في مزارع من مبايض الهامستر الصيني، وقد أنتج في عام ١٩٩٤. أعطي العلاج المعيض لأكثر من ٤٠٠٠ مصاب بداء غوشيه، وكان آمناً وجيد التحمل.

وفي عام ٢٠١٠ رخص لدواء جديد معيض للهرمون يدعى velaglucerase alfa (VPRIV)؛ وهو شكل مأشوب من الإنزيم منتج في مزارع من الخلايا البشرية.

يعدّ دواء imiglucerase (Cerezyme) عالي الفعالية في علاج داء غوشيه؛ ولا سيما التظاهرات الحشوية (ينقص حجم الكبد والطحال بنسبة ٢٥٪ بعد ٦ أشهر من العلاج)، والدموية (يرتفع الخضاب ١,٥ غ/دل بعد ٤-٦ أشهر من العلاج، ثم ١غ/دل إضافية بعد ٩-١٨ شهراً، في حين يتضاعف عدد الصفيحات بعد سنة). بيد أن التظاهرات الهيكلية هي الأبطأ استجابة (مع وجود بعض التحسن السريري في السنة الأولى من العلاج، أما التحسن الشعاعي فيحتاج إلى أطول من ذلك)، والإصابة الرئوية معندة نسبياً.

يستطب العلاج المعيض للإنزيم بـ Imiglucerase في المصابين بداء غوشيه النمط١ الذين تضم الأعراض والعلامات السريرية للمرض لديهم فقر الدم ونقص الصفيحات والإصابة الهيكلية، أو الضخامة الحشوية.

تختلف شدة المرض وسرعة ترقيه اختلافاً كبيراً؛ ولاسيما في البالغين مما يجعل القرار العلاجي صعباً للغاية.

يبقى العلاج بـ Imiglucerase قبل ظهور الأعراض اعتماداً على النمط الجيني مختلفاً عليه بسبب عدم وجود ارتباط بين النمط الجيني وشدة المرض إضافة إلى كلفة العلاج العالية.

وتضم التأثيرات الأخرى للعلاج المعيض للإنزيم عند الأطفال زيادة معدل النمو، وكسب الوزن، وزيادة النشاط، وتصحيح تأخر البلوغ.

لا ترتبط استجابة المرضى للعلاج بالنمط الجيني أو شدة المرض أو استئصال الطحال أو العمر. لكن تبقى استجابة العلاج سيئة مع بعض العوامل مثل التشمع وفرط ضغط وريد الباب، واحتشاء الطحال وتليفه، والإصابة الرئوية، وكذلك وجود خباثات دموية مرافقة. ويستجيب المصابون بترقق العظام للبيسفوسفونات استجابة جيدة.

٢- العلاج الجراحي: كان استئصال الطحال مستطباً في علاج المصابين بداء غوشيه إلا أن ذلك عاد غير ضروري في معظم المرضى بعد دخول العلاج الإنزيمي المعيض. كذلك قد يحتاج بعض المرضى إلى تبديل مفصل الورك أو إلى عمليات مفصلية أخرى، وأفضل توقيت لإجرائها هو بعد عدة أشهر من العلاج الإنزيمي.

أما الحمل، فيمكن للمرأة المصابة بداء غوشيه أن تحمل حملاً طبيعياً، وتلقت بعض المريضات العلاج في أثناء الحمل من دون حدوث مضاعفات، ولكن من الضروري مراقبة الحالة الدموية في المريضات الحوامل غير المعالجات.

المتابعة:

قد يحتاج بعض المصابين بداء غوشيه إلى الاستشفاء إذا أصيبوا بهجمة ألم عظمي حادة لتخفيف الألم. وقد تحدث في المرضى الذين لديهم تظاهرات دموية هجمات نزفية تتطلب القبول في المستشفى. ومعظم المرضى العرضيين الذين يعالجون بالعلاج الإنزيمي المعيض لا يحتاجون إلى الاستشفاء؛ لكن مع مراقبة الارتكاسات التأقية.

المضاعفات:

قد تحدث هجمات من الألم العظمي بسبب الاحتشاءات، ومن الشائع حدوث النخرة الجافة في مفصل الورك. وذكرت حوادث تمزق طحال تالٍ للرض.

يؤدي ارتشاح الرئة بخلايا غوشيه إلى مرض رئوي سريري مثل تليف الرئة الذي يكثر في النمط الثاني، وتوجد حوادث تليف رئة في الأطفال المصابين بالنمط الثالث. أما تشمع الكبد فنادر.

قد تحدث شذوذات مناعية في المصابين بداء غوشيه تضم فرط غاما غلوبولين الدم، وعوز الخلايا التائية في الطحال، وضعف الجذب الكيميائي للعدلات. كما تشير الدلائل الحديثة إلى أن الطفرات في جين الغلوكوسيريبروزيداز قد تكون عامل خطورة للإصابة بداء باركنسون.

الوقاية:

توجد برامج مسح في بعض المراكز لتحديد الأزواج الذين يحملون خطورة عالية لولادة طفل مصاب بداء غوشيه، كما يمكن إجراء التشخيص داخل الرحم.

الإنذار:

التظاهرات المرضية قليلة لدى كثير من المصابين بداء غوشيه، ومعدل الحياة طبيعي من دون أي علاج.

والإنذار في المرضى العرضيين المصابين بداء غوشيه من النمط الأول أو الثالث المعالجين جيد جداً، مع تراجع الضخامات الحشوية وتحسن قيم الخضاب والصفيحات تحسناً جيداً. وقد ذكرت دراسة حديثة أن معدل الحياة المتوقع حين الولادة في المصابين بداء غوشيه النمط الأول نحو ٦٨ سنة مقارنة مع ٧٧ سنة عند أقرانهم الطبيعيين.

والخلاصة يعدّ داء غوشيه أكثر أنماط أدواء خزن الشحوم

شيوعاً، ينجم عن عوز إنزيم غلوكوسيريبوزيداز المؤدي إلى تجمع السكاكر الشحمية ضمن الجسيمات الحالّة؛ أي الليزوزيمات داخل الخلية. أصبح هذا المرض الاستقلابي قابلاً للمعالجة بتعويض الإنزيم الناقص. ويجب البدء باكراً بالعلاج الإنزيمي المعيض؛ كي يُمنع حدوث المضاعفات غير العكوسة.

- يورث بشكل جسدي متنحٍّ وعلى الصبغي الأول.

- له ثلاثة أنماط سريرية، تكون الإصابة الحشوية والنقوية في كل الأنماط. ويتميز النمط الثاني والثالث بالإصابة العصبية المركزية.

زرع نقي العظم (زرع الخلايا الجذعية الدموية)

فائقة العجلاني

يهدف زرع نقي العظم bone marrow transplantation (BMT) أي زرع الخلايا الجذعية stem cell transplantation hematopoietic (HSCT) إلى إعادة تكوين جميع العناصر الخلوية للدم hematopoiesis وذلك بنقل الخلايا الجذعية الدموية متعددة القدرة للمريض بعد معالجة كيميائية وشعاعية شافية مبدئياً ولكنها مثبطة بشدة للنقي وذلك في الأمراض الخبيثة، وفي الأمراض الخلقية أو المكتسبة المهددة للحياة.

أولاً- الخلايا الجذعية:

تسمى أيضاً الخلايا الأرومية، يتضح من اسمها أنها هي التي تكون الكائن البشري، وتتصف هذه الخلية بالقدرة على:

- التجدد الذاتي.
- الانقسام لفترة غير محدودة.
- التمايز لخلايا ذات وظيفة محددة متخصصة.

تتفاوت الخلايا الجذعية بمستوى قدرتها على تكوين خلايا الجسم المختلفة ويأتي ذلك من أنها خلايا غير متخصصة وغير مكتملة الانقسام مما يجعلها قادرة على تكوين أجزاء مختلفة من الجسم تحت ظروف معينة وبعد عدة انقسامات.

تعد البويضة الملقحة خليةً جذعية كاملة القدرة (شاملة الوسع) totipotent تكوّن كل خلايا الجنين بما فيها المشيمة والأغشية الداعمة، ويستمر انقسامها إلى اليوم الرابع حين تتشكل خلايا قادرة على تكوين خلايا الجسم كاملة؛ ولذا تسمى متعددة القدرات pluripotent التي يستمر انقسامها إلى أن تعطي خلايا ذات قدرة أقل من سابقتها ومتخصصة بنسيج معين تسمى وافرة القدرة multipotent، وهي الخلايا الموجودة في الأنسجة الجسمية ووظيفتها إعادة تكوين الخلايا المتميزة في النسيج أو العضو وإصلاحه بعد الأذيات. الخلايا الجذعية الدموية هي النموذج للخلايا متعددة القدرات، وتوجد عند الإنسان في دم الحبل السري لتمتعها بخاصية الهجرة في أثناء نمو الجنين، أما بعد الولادة فتسكن نقي العظم.

بدأ العلاج بزرع النقي في عام ١٩٣٩ عندما نقل Osgood خلايا النقي وريدياً لعلاج فقر الدم اللاتنسجي، وكان يستخدم في علاج الحالات الميؤوس منها، ولكن التطور التقني المذهل أدى إلى فرضه طريقة علاجية للعديد من الأمراض التي كانت تعد مميتة.

مصادر الخلايا الجذعية:

١- نقي العظم: تؤخذ الخلايا الجذعية من نقي العظم وهو ما يسمى بالقطف **harvesting**. تجرى بزول عديدة جداً





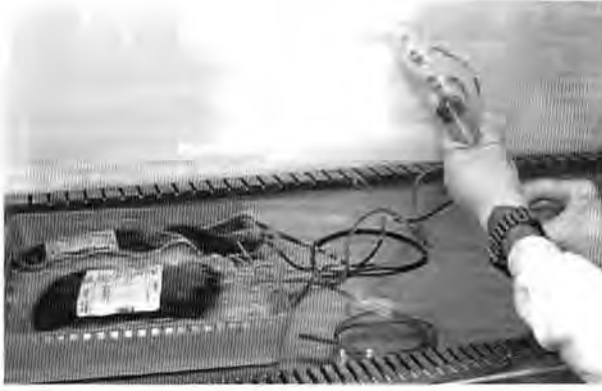
الشكل (١) قطف نقي العظم من المتبرع

من الأشواك الحرقفية للمتبرع تحت التخدير العام، ويتم جمع النقي في أكياس خاصة على سيترات ضمن شروط تعقيمية صارمة، ويقطف عادة نحو ٥٠٠-١٠٠٠مل من النقي وذلك بحسب وزن المريض وتعداد الكريات البيض في كيس القطف.

يبقى المتبرع يومين أو ثلاثة أيام في المستشفى يراقب خلالها ويعطى مسكنات الألم، وقد يحتاج إلى نقل الدم ولاسيما الأطفال. يحافظ المستشفى على اتصاله بالمتبرع، فقد يحتاج المريض إلى عينات من دم المتبرع لاحقاً لدعم الزرع وهو ما يسمى: تسريب لمفاويات المتبرعdonor lymphocyte infusion (DLI). هذا النقي يمكن نقله طازجاً أو تجميده لحين اللزوم.

٢- الدم المحيطي: وذلك بتكثيف الخلايا الجذعية الدموية ثم قطفها: يمكن تعرف الخلايا الجذعية الدموية بوجود واسمات عليها وأكثرها استعمالاً الواسم CD34 الذي يسمح بتعدادها بأجهزة قياس الجريان الخلوي flow cytometry. توجد هذه الخلايا في نقي العظام حيث تشكل ٩٠/١ من الخلايا النقوية، أما في الدم المحيطي فتبلغ نسبتها ١٧٠٠/١ ويرتفع هذا الرقم كثيراً حتى ٩٠/١ بعد إعطاء محرضات النمو G-CSF.

تفصل الخلايا الجذعية مع الكريات البيض من دم المتبرع باستخدام أجهزة فصل الخلايا وتجمع في أكياس صغيرة (غريسة)، تجمد الغريسة بعد إضافة الـdimethylsul foxide (DMSO) للوقاية من أذيات التجمد على الخلايا، وتحفظ بالأزوت السائل بدرجة حرارة -١٩٥مئوية، ويمكن إجراء بعض التعديلات



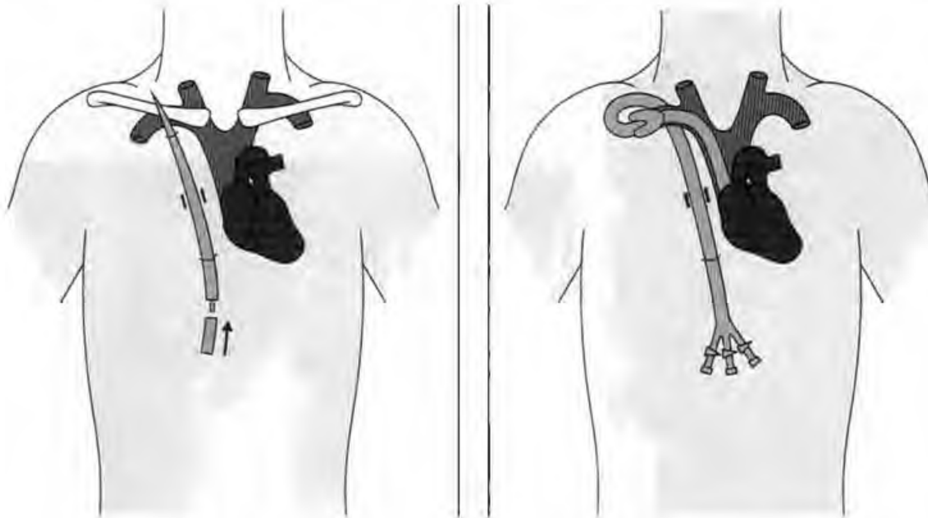
الشكل (٢) إضافة DMSO إلى الغريسة في حجرة عقيمة

عليها كإزالة اللمفاويات. هذه هي الطريقة الأكثر شيوعاً عالمياً؛ لأنها لا تحتاج إلى التخدير وتؤدي إلى زرع أسرع، وتطبق في الزرع الذاتي وفي نحو ٧٥٪ من الزرع الغيري (الشكل ٢).

٣- دم الحبل السري: جمعه سهل وغير راض، قليل التلوث بالأمراض المعدية، ولكنه محدود الحجم مما يجعل الاستفادة منه للأطفال على نحو خاص، يجمد في مصارف دم الحبل السري العديدة في العالم.

ثانياً- زرع النقي/الخلايا الجذعية:

بعد حساب عدد الخلايا الضرورية بحسب وزن المريض ونوع الزرع يحضر المريض بالـ paracetamol والـ chlorpheniramine، وتنقل الغريسة بعد إذابتها من التجميد مباشرة، ويتم ذلك في غرفة المريض المعزولة عبر القثطرة المركزية وذلك ببطء شديد في البدء، إذ قد يحدث في حالات نادرة ارتكاس تأقي لذلك يجب وصل المريض بجهاز مراقبة قلبية ووضع عربة إنعاش كاملة لتوقف القلب بقربه (الشكل ٣).



الشكل (٣) وضع القثطرة بتخدير موضعي

ثالثاً- التطابق النسجي والزمر الدموية:

يتضمن زرع الخلايا الجذعية (الغريسة) نقل الخلايا المناعية اللمفاوية البائية والتائية الخاصة بالمتبرع إلى المتلقي، أي إدخال جهاز مناعي غريب للمريض (الثوي)، فإضافة إلى الرفض المعتاد في زرع الأعضاء الذي ينحصر برفض الغريسة؛ سترفض هذه الغريسة الثوي وهو ما يعرف بارتكاس الغريسة ضد الثوي graft- versus- host disease (GVHD). يستفاد من هذا الارتكاس للشفاء من المرض المتبقي في بعض الأمراض الخبيثة وذلك لفعالية رفض الغريسة للمفومة graft versu sleukemia/lymphoma (GVL) وإن فعالية الـ GVL هي التي أدت إلى تطوير التحضير منخفض الشدة RI (reduced intensity conditioning) ، لذلك يجب أن يكون التطابق في الـ HLA في الصنفين I وII في الأمراض السليمة، ولا يشترط التطابق ولا حتى التوافق في الزمر ABO ولاسيما بعد استعمال أجهزة فصل الخلايا.

رابعاً- نماذج الزرع:

١- بحسب المتبرع:

● **الذاتي autologous:** تؤخذ الخلايا الجذعية من المريض ذاته.

● **الغيري allogeneic:** تؤخذ الخلايا الجذعية من المتبرع الذي يكون قريباً للمريض (من أشقائه، أو أقربائه) أو غير قريب من مصارف النقي، ولكل من هذين النموذجين مزاياه ومضاعفاته.

٢- بحسب نسبة التطابق في الزمر النسيجية HLA بين المريض والمتبرع: حين يكون التطابق تاماً يسمى الزرع متماثلاً identical ونتائجه هي الأفضل، ولهذا يتم البحث عن المتبرع بين الأشقاء، أما حين تطابق جينات الـHLA الموجودة على صبغي واحد فيسمى التطابق متماثل النمط الفرداني haploidentical، وأما حين يوجد اختلاف فهو الزرع غير الموافق mismatched. يوفر التبرع من غير الأقرباء غالباً فرصاً للزرع للعديد من المرضى سواء أكان المتبرع حياً أم من مصارف النقي والخلايا الجذعية ومصارف دم الحبل السري. وإن فرصة وجود غريسة مطابقة بالـ HLA من غير الأقرباء لا تتعدى الثلاثين بالمئة.

٣- بحسب برنامج التحضير conditioning (برنامج الزرع): هو العلاج الذي يطبق للمريض قبل نقل الخلايا الجذعية، والغاية هي اجتثاث المرض المتبقي residual disease في الأمراض الخبيثة، وتفريغ النقي من الخلايا النقوية المصابة ليفسح المكان للخلايا السليمة المنقولة لتتكاثر، وأخيراً تثبيط مناعة المريض لتجنب الرفض في الزرع الغيري، ويوجد العديد من المخططات العلاجية التي تعتمد على الأدوية الكيميائية مع تشعيع كامل البدن أو من دونه وبإضافة كابتات المناعة.

إن كثرة وفيات التحضير الماحي للنقي myeloablative conditioning ومضاعفاته ولاسيما بين كبار السن الذين لديهم عوامل خطورة وكذلك الأمراض ذات الإنذار قليل الخطورة (بعض اللمفومات اللاهودجكينية) أدت إلى تطوير فكرة التحضير منخفض الشدةreduced intensity conditioning (RIC)، كما طورت بعض البرامج المكثفة intensified. وهناك العديد من برامج التحضير المستخدمة في مختلف الأمراض، مع العلم بأن برنامجاً واحداً قد يستطب لأمراض مختلفة وأن مرضاً واحداً له العديد من البرامج.

الزرع الذاتي	الزرع الغيري
عمر < ٦٥ سنة	< ٥٥ سنة
لا يحتاج إلى متبرع	يحتاج إلى متبرع / يوجد في ٢٥٪ من الحالات والغريسة خالية من الورم
لا يحدث GVHD عادة	يحدث GVHD وGVL ولها تأثير مفيد
لا يحتاج إلى مثبطات المناعة	تطور مثبطات المناعة أدى إلى تحسن النتائج
الخلية الجذعية متأذية	الخلية الجذعية سليمة
الجدول (١)	

خامساً- المعالجة الداعمة:

١- نقل الدم ومشتقاته:

يحتاج المريض إلى العديد من وحدات الكريات الحمر والصفيحات المركزة والرسابة القرية قبل الزرع وفي أثنائه وبعده، ويجب أن تتوافر في مصرف الدم الإمكانات لتلبية المطلوب.

● **التشعيع:** يجب أن تشعع كل مشتقات الدم الخلوية بمقدار 2500cGy وذلك للقضاء على اللمفاويات وتجنب حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي المميت التالي لنقل الدم tGVHD، وحتماً يجب عدم تشعيع الغريسة، مع العلم بأن التشعيع ينقص كثيراً من عمر وحدة الكريات الحمر. يبدأ التشعيع قبل يوم الزرع بأسبوعين (وأيضاً الزرع الذاتي) ويستمر ٦-١٢ شهراً بحسب الزرع ذاتي - غيري، ولكي ينتهي استعمال كابتات المناعة الشديدة.

● **الفيروس المضخم للخلايا CMV:** بما أن تشعيع مشتقات الدم الخلوية لا يخرب الفيروس فالمثالي أن تنقل فقط المشتقات سلبية الفيروس بغض النظر عن حالة المريض أي ولو كانت تحاليله إيجابية. إن اللجوء إلى إزالة الكريات البيض من وحدات الدم والصفيحات بمرشحات خاصة وبالشروط النظامية يسمح بتجاوز هذه العقبة.

● **عدم التوافق في الـ ABO بين المتبرع والمريض:** وهو لا يؤثر في النتيجة البعيدة للزرع ولا في نسبة حدوث رفض الغريسة ولا في نسبة حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي، ولكنه يؤدي إلى انحلال دم شديد أو عدم تصنيع الكريات الحمر وذلك بالرغم من اتباع الخطوات المناسبة قبل الزرع وفي أثنائه وبعده. ويجب الانتباه إلى زمرة وحدات المشتقات الدموية المنقولة للمريض.

٢- المعالجة العرضية:

● **التغذية:** تؤدي الحالة الغذائية الجيدة قبل الزرع إلى نتائج أفضل، ولكن دور التغذية الوريدية الكاملة total parenteral nutrition (TPN) لم يحدد بعد.

● **مضادات القياء والمسكنات:** لما كان المرضى يصابون بأذيات شديدة ولاسيما في الفم فإنهم يحتاجون إلى المسكنات المورفينية وريدياً، وكثيراً ما تكون هذه الأذيات مصدراً للخمج وتمنع تغذية المريض فموياً.

يسبب التحضير والمسكنات الأفيونية وغيرها الغثيان والقياء، والعلاج المدرسي لذلك مشاركة مناهضات مستقبلات السيروتونين والديكساميتازون، وقد يضاف الديازيبام، ويبدو أن إضافة مناهض مستقبل النوروكينين١ Neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) مفيد للقياءات الباكرة والمتأخرة.

سادساً- استطبابات زرع النقي/الخلايا الجذعية:

تتغير استطبابات الزرع مع تطور الطب، فقد أدى اكتشاف مثبطات التيروزين كيناز إلى نقص عدد المرضى المرشحين للزرع الغيري من المصابين بابيضاض الدم النقوي المزمن، وكذلك أدى تطور المعالجة الجينية للأطفال المصابين بعوز المناعة المشترك بنقص إنزيم الـ adenosine deaminase للتحول من الزرع الغيري إلى الذاتي، ويؤمل أن تأخذ المعالجة الجينية دورها في المصابين بالتلاسيميا والداء المنجلي.

إن العمر الذي يحدد عادة مدى تحمل المريض للزرع هو العمر البيولوجي وليس الزمني، وبتطبيق التحضير منخفض الشدة أصبح العديد من كبار السن مرشحين للزرع. وإن عدم توافر متبرع للنقي/الخلايا الجذعية بين إخوة المريض ومطابق له بالـ HLA أدى إلى تطوير الزرع من متبرع غير قريب مطابق أو مطابق بصبغي واحد (متماثل النمط الفرداني) ومغاير بالزمر النسيجية.

سابعاً- مراحل الزرع:

بعد إجراء الفحوص السريرية والمخبرية والشعاعية والاستقصاءات لتشخيص المرض ودرجة خطورته يناقش استطباب زرع النقي ونوعه ذاتياً أم غيرياً، ويقرر مخطط المعالجة (الشكل ٤).

١- اختيار المريض والمتبرع: يدرس المريض لتحديد نسبة الخطورة لتحمل هذا الإجراء، ومن عواملها المرحلة المتقدمة من المرض، والعمر ولاسيما العمر البيولوجي، وفي الزرع الغيري يدرس التطابق النسجي، وجنس المتبرع وعمره ودرجة قرابته وسلبية الـ CMV لديه. وتجرى للمريض فحوص مخبرية وكيميائية حيوية وجرثومية وفيروسية واختبارات وظائف الكبد والرئة وخزعة للعظم وبزل للنقي إضافة إلى إجراء الفحوص الشعاعية والاستشارات الطبية المختلفة.

المتبرع الحي: غاية الفحوص توفير سلامة المتبرع في أثناء تحريك الخلايا الجذعية وقطفها، وسلامة الغريسة من التلوث بأي عامل ممرض قد ينتقل للمريض، والتأكد من تطابق الزمر النسيجية. يمنع المتبرع من التبرع بوحدات الدم أو الصفيحات للمريض ولكن قد تؤخذ منه وحدة دم لنقلها له في أثناء القطف إن احتاج. ويجب الانتباه إلى أن المتبرع إذا احتاج إلى الدم قبل القطف أوفي أثنائه فيجب أن يكون هذا الدم مشععاً لأنه قد يكون السبب في حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي التالي لنقل الدم t GVH عند المتلقي.



الشكل (٤) مراحل العمل في الزرع الذاتي

٢- علاج المريض: إذا كان المرض خبيثاً فيفضل أن يكون بحالة هوادة قبل الزرع، أما في الأمراض السليمة فمن الضروري إجراء الزرع باكراً قبل حدوث المضاعفات الناجمة عن المرض والعلاج.

٣- القطف: في الزرع الذاتي قد يحتاج المريض إلى البقاء في غرفة معزولة خلال فترة تثبيط النقي الشديد نحو ١٠-١٤ يوماً. أما المتبرع من الدم المحيطي فيمكن أن يتم التحريض والقطف منه خارجياً، أما قطف النقي من نقي العظام فيحتاج إلى استشفاء ٣-٤ أيام.

٤- التحضير والزرع: يتم في غرفة معزولة،إذ ينقص تعداد الكريات البيض والصفيحات إلى الصفر ولفترة تستمر ٢-٤ أسابيع وسطياً على حسب ما يكون الزرع ذاتياً أو غيرياً، يحتاج المريض خلالها إلى نقل الدم ومشتقاته للوقاية من الأخماج الجرثومية والفطرية والفيروسية ومن الخمائر، وإلى تغذية خاصة، كما يبدأ بالعلاج بكابتات المناعة لتجنب الرفض والوقاية من الـ GVHD.

٥- تخريج المريض والمتابعة: يخرج المريض إلى منزله بعد انتهاء تثبيط النقي، وعليه العودة إلى العيادات للمتابعة ولاسيما في الأشهر الثلاثة الأولى.

ثامناً- مضاعفات الزرع:

١- المضاعفات الباكرة:

أ- مضاعفات ناجمة عن المعالجة الكيميائية والشعاعية:
إضافة إلى التأثيرات الجانبية المعتادة للمعالجة الكيميائية والشعاعية المكثفة - التي تتطلب عناية خاصة عند مرضى الزرع، وأهمها أذية الأغشية المخاطية الشديدة الإيلام - تحدث بعض المضاعفات وإن كانت قليلة الحدوث لكنها خطرة جداً.

● **التهاب المثانة النزفي:** تختلف نسبة حدوثه بحسب الوقاية المتبعة، وسببه إما الأدوية ولاسيما الـ busulfanوcyclophosphamide وهو يحدث بعد عدة أيام من العلاج، وإما بسبب فيروسي وتظهر الأعراض بعد نحو الشهر من الزرع، ويفاقم نقص الصفيحات وربما اضطرابات التخثر الإصابة لدى المريض. وقد تتطلب المعالجة في الحالات الشديدة اللجوء إلى خزع المثانة فوق العانة أو استئصال المثانة.

● **مضاعفات وعائية:** تحدث بكثرة خلال الشهرين الأولين من الزرع، بسبب أذية بطانة الأوعية وتؤدي إلى مجموعة من المتلازمات، وهي:

× **الداء مسدّ الأوردة الكبدية hepatic veno-occlusive disease (VOD):** يبدأ خلال الشهر والنصف الأول من الزرع ويبدأ أحياناً متأخراً، يتظاهر بيرقان واحتباس السوائل (وهنا تكمن أهمية متابعة وزن المريض بدقة) وضخامة كبد مؤلمة. تختلف نسبة حدوثه بحسب المراكز ووسطيا من ٣٪ في الزرع الذاتي إلى ٨٪ في الزرع الغيري. ترتكز الوقاية على تجنب الأسباب المؤهبة، وفي الحالات ذات الخطورة العالية للإصابة بهذا الداء يفضل الزرع بتحضير منخفض الشدة، أو البدء منذ اليوم الأول للتحضير بإعطاء الـ defibrotide، أما عند حدوث الإصابة فيحتاج المريض إلى العلاج الداعم إضافة إلى defibrotide وأحياناً للجراحة أو لزرع الكبد. تصل نسبة الوفيات إلى ١٨-٢٨٪ من الحالات، وتشكل ١-٣٪ من وفيات الزرع.

× **متلازمة تسرب السوائل capillary leak syndrome:** تحدث في الأسبوعين الأولين من الزرع، تسبب أذية البطانة الوعائية خروج السوائل إلى الأنسجة، فتؤدي إلى زيادة الوزن والوذمات وانصباب الجنب والصفاق والتامور غير مستجيبة للمدرات، وهي إصابة خطرة إذا تطورت لقصور الأعضاء العديد ولا علاج نوعياً لها.

× **متلازمة الازدراع engraftment syndrome**: تحدث بسبب تحرر السيتوكينات من الأنسجة المتأذية بالمعالجة الكيميائية العنيفة، وتظهر في الأيام الثلاثة التالية لبدء ظهور العدلات، وأعراضها: حمى شديدة لاخمجية، وطفح جلدي، وارتشاحات رئوية. تستجيب جيداً للعلاج بالميتيل بريدنيزولون.

× **النزف السنخي المنتشر diffuse alveolar hemorrhage**: يشابه الإصابة الكبدية ولكن في الرئة، نسبته ١-٥٪ في الزرع الذاتي وأكثر قليلاً في الزرع الغيري، يفيد فيه العلاج بالميتيل بريدنيزولون، والعامل السابع المفعل rFVIIa، والوفيات عالية جداً.

× **اعتلال الأوعية الخثري thrombotic microangiopathy**: بسبب سمية التحضير الشديد الذي يؤدي إلى سوء وظيفة بطانة الأوعية وتفعيل الصفيحات، وقد تفيد في معالجته أضداد العامل المنخر للورم anti-TNF MoAb.

× **التهاب الرئة مجهول السبب idiopathic pneumonia syndrome**: وهو ما كان يسمى بذات الرئة الخلالية، لا يحدث في الزرع الذاتي، ويؤهب له الـ TBI. يتوفى ٥٠-٧٠٪ من المصابين به بالرغم من المعالجة بالستيروئيدات والـ anti- TNF MoAb.

× **متلازمة سوء وظيفة الأعضاء العديدة multiple organ dysfunction syndrome**: وسببه كل ما سبق ذكره، ولا علاج فعالاً له.

ب- مضاعفات ناجمة عن تثبيط النقي: مثل النزوف وفقر الدم ومعالجتهما داعمة. أما الأخماج فهي السبب الرئيسي للمراضة والوفيات بعد الزرع، وتسببها الجراثيم، والفيروسات، والفطور والخمائر، واللانموذجات والأوالي والطفيليات. يحدد وقت استعادة المناعة reconstitution نوع الخمج، ويقدم زرع النقي نموذجاً فريداً لاستعادة المناعة المتدرجة ويوضح على نحو دقيق العلاقة بين نوع عوز المناعة وحدوث خمج ما. أدى تطور طرق الزرع إلى تغير شكل الأخماج ووقت حدوثها، فالتحضير منخفض الشدة أدى إلى قصر فترة نقص العدلات وبالتالي الأخماج المرتبطة بها، ولكن التحضير منخفض الشدة يخفض الوفيات المرتبطة بالزرع من دون أن ينقص من خطورة ارتكاس الغريسة ضد الثوي أو من الأخماج بالفطور والفيروسات.

إن المراضة morbidity ومعدل الوفيات mortality بسبب الأخماج أقل بكثير في الزرع الذاتي، ولما كان هذا الزرع يجرى من الخلايا الجذعية من الدم المحيطي فإن نقص العدلات لا يستمر على نحو عام أكثر من أسبوعين، ولذلك فإن الأخماج الجرثومية وكذلك الإصابة بالفطور غير مهددة للحياة عادة، ولكنها خطرة أحياناً بسبب كابتات المناعة العلاجية السابقة ونقص الغلوبولينات المناعية، وإن تشعيع كامل البدن يؤهب للأخماج المتأخرة.

تدبير الحمى والأخماج:

إن المرضى الذين يجرى لهم الزرع الغيري هم المعرضون للأخماج الانتهازية وللنهاية السيئة، والمرضى الذين أجري لهم الزرع الذاتي يحتاجون إلى العناية نفسها خلال الشهرين الأولين من الزرع. يمكن توثيق ٣٠٪ فقط من حالات الحمى المرافقة لنقص العدلات جرثومياً، يبدأ تجربة العلاج بالـ beta lactam الذي يكفي وحده ما لم توجد ضرورة سريرية لإضافة الـ aminoglycoside، أو إضافة الببتيدات السكرية glycopeptide كالشك بتلوث القثطرة المركزية.

توجه الوقاية من الأخماج: أولاً للأخماج المستشفوية nosocomial إذ إن تصفية هواء غرفة المريض بالمرشحة الخاصة HEPA ينقص نسبة الأخماج الفطرية أكثر من الجرثومية، وإن تنقية المياه ضرورية لتجنب الإصابة بالفيلقيات والزائفة الزنجارية P. aeruginosa وثانياً توجه الوقاية من انتقال الجراثيم عن طريق الفم والأنبوب الهضمي بوضع المريض على حمية طعامية خاصة خالية من الجراثيم، وإعطاء الصادات سواء الممتصة منها أم غير الممتصة مثل Colimycin/ levofloxacin مع مراقبة ظهور ذرار معندة وخمائر، وثالثاً توجه الوقاية إلى العناية بالقثطرة المركزية. ومع تطبيق الصادات الحيوية فإن المتابعة تكون بحسب النتائج المخبرية والاستقصاءات.

ذات الرئة: يصاب نصف المرضى المجرى لهم الزرع الغيري - المحضرين بالعلاج المعتاد- بذات الرئة بآليات مختلفة، ثلثاها خمجي، ومن **الأسباب الأخرى لإصابة الرئة**: وذمة الرئة، والصمة الرئوية، والنزف داخل الأسناخ، والإصابة السنخية البروتينية. يجب إجراء الغسيل القصبي السنخي وتنظير القصبات باكراً والبحث عن المتكيسة الكارينية (الجؤجؤية) pneumocystis carinii إن سمحت حالة المريض وذلك قبل البدء بالـ pentamidine.

بعد الشهر الثالث من الزرع تنخفض الغلوبولينات المناعية ويوصى بتعويض النقص إذا كان أقل من ٣غ/ل، أثبت لقاح المكورات الرئوية والمستدمية الدموية المزدوجة (الشهر ٣-٦-١٢) بعد الزرع الغيري فعاليته إذا أعطي باكراً، ويبدو أنه لا

يتأثر بوجود ارتكاس الغريسة ضد الثوي.

إن الإصابة بالفطور الغازية invasive fungal infection من الأسباب المهمة للمراضة والوفيات، إذ تقدر نسبة حدوثها بـ ١٠-٢٥٪ بعد زرع النقي الغيري ونسبة الوفيات فيها عالية تصل لأكثر من ٧٠٪، وتسبب المبيضات البيض Candida والرشاشيات Aspergillus معظمها. يؤهب لها نقص العدلات الشديد والمديد والمعالجة بالستيروئيدات فترة طويلة. يُنقص الهواء المنقى بالمراشح عالية الفعالية أو بالضغط الإيجابي الإصابة بالفطور الرشاشية كثيراً ولاسيما في الزرع الغيري، والوقاية بالـ fluconazole أصبحت حالياً أقل فعالية وربما يفضل الـ itraconazole.

إذا استمرت الحمى بعد ٣-٥ أيام من المعالجة بالصادات تبدأ المعالجة التجريبية empirical strategy بمضادات الفطور مع إجراء الاستقصاءات الضرورية المخبرية والشعاعية، وقد سمح تقصي الفطور المنوالي - بالبحث عن المستضدات في الدم والتصوير المقطعي المحوسب - بالانتقال من المعالجة التجريبية إلى ما يسمى المعالجة الاستباقية pre-emptive، ولا ننسى أن الحمى هي من علامات ارتكاس الغريسة ضد الثوي.

أثبت الـ voriconazole - وهو قاتل للفطور من الجيل الثاني- فعاليته في معالجة الفطور الرشاشية والمبيضات غير البيض وعديد من الفطور النادرة، ومع أن فعاليته تفوق الـ amphotericin يتطلب استعماله مراقبة وخبرة. علماً أن الإصابة بالفطور الرشاشية هي أكثر سبب للوفيات بالأخماج الفطرية فيمن أجري لهم الزرع الغيري، والرئة هي أكثر مكان للإصابة.

تكثر الإصابة بالفيروسات بعد زرع النقي وقد تهدد الحياة، ولاسيما إصابة الرئة أو الكبد أو الجملة العصبية المركزية في الذين أجري لهم الزرع الغيري.

الخمج بفيروس الحلأ البسيط herpes simplex (HSV) شائع جداً، يصعب التمييز سريرياً بين إصابة الأغشية المخاطية به والتهاب الأغشية المخاطية المحدث بالأدوية الكيميائية، وهي فضلاً عن ألمها مدخل للجراثيم، ويوصى بالوقاية بالـ acyclovir عند المرضى إيجابيي المصل.

الخمج بالفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus (CMV): لما كانت الإصابة به خطرة تستطب المعالجة الوقائية والاستباقية preemptive التي تبدأ بالمعالجة بالـ ganciclovir أو الـ valganciclovir في المرضى ذوي الخطورة العالية كالزرع الغيري مع عدم توافق الزمر النسيجية؛ لأن إعطاءه للمرضى عامة أدى إلى تأخير استعادة المناعة وحدوث الخمج بالـCMV متأخراً ولم يحسن البقيا. تتضمن الوقاية نقل المشتقات الدموية سلبية الفيروس أو إزالة الكريات البيض بالمراشح الخاصة.

الخمج بفيروس ابشتاين Epstein-Barr والأدواء اللمفاوية التكاثرية قد تهدد حياة المرضى المجرى لهم الزرع الغيري، والمعالجة الاستباقية في هؤلاء المرضى هي بالـ rituximab للوقاية من اللمفومات بعد الزرع.

تحدث إصابات بفيروسات عديدة أخرى كفيروس الحلأ البسيط وفيروس الحماق والفيروسات الغدية adenovirus التي تسبب أخماجاً منتشرة في حالات الزرع الغيري، ومع حدوث تراجع تلقائي أحياناً تزداد خطورتها عند الأطفال مع زرع غير موافق بالزمر النسيجية. يفيد الـ ribavirin، cidofovirللمعالجة الاستباقية.

أخماج أخرى: الإصابة بالمقوسات toxoplasma تحدث في ٦٪ من المرضى، وتتفعل بسبب ارتكاس الغريسة ضد الثوي. يجب الوقاية من إصابة الرئة بالمتكيسات الكارينية pneumocystis carinii في الزرع الغيري مدة تزيد على ٦ أشهر حين استمرار التثبيط المناعي، ولما كان الـ trimethoprim-sulfamethoxazole لا يستطب نظراً لسميته النقوية يعطى الإرذاذ بالـ pentamidine.

ج- ارتكاس الغريسة ضد الثوي graft versus host disease (GUHD): هو أكثر مضاعفات زرع النقي الغيري حدوثاً بالرغم من كابتات المناعة التي تعطى وقائياً ومن كون المتبرع مطابقاً في الزمر النسجية وشقيق الأخذ، وذلك نتيجة التفاعل بين اللمفاويات التائية الناضجة للمتبرع والخلايا المقدمة للمستضد antigen presenting cells (APCs) في المريض، وهذا الارتكاس خاص بزرع النقي والخلايا الجذعية الدموية لاحتواء الغريسة على الخلايا اللمفاوية. حدد Billingham منذ عام ١٩٦٦ الشروط الثلاثة الواجب توافرها لظهور الـ GVHD وهي: إعطاء خلايا قادرة مناعياً immunocompetent، وعدم التطابق النسجي بين المتبرع والمتلقي، وأخيراً عدم قدرة المتلقي على تدمير الخلايا المزروعة أو المنقولة أو شلها.

الآلية الإمراضية المناعية: الآلية معقدة، تتعرف الخلايا الفعالة مناعياً الموجودة في الغريسة (من المتبرع) أو التي تتولد بعد الازدراع engraftment خلايا المريض وأنسجته (الثوي) لأنها غريبة وتحرك هجوماً مناعياً ضدها. فبعد زرع النقي تقوم الخلايا التائية للمتبرع بمهاجمة أنسجة

الثوي المختلفة بمستضداتها وخاصة الـ HLA، ورغم ذلك يحدث هذا الارتكاس بعد الزرع المتطابق بالـ HLA حتى لو كان من الإخوة وذلك لوجود اختلاف وراثي في بروتينات بعض مستضدات الصنف الأول للزمرة النسيجية تسمى مستضدات التوافق النسجي الصغرى mismatches minor histocompatibility antigens تؤدي إلى GVHD شديد عند الكهول، ولكن الخلايا الخبيثة قد تتفرد بها دون السليمة مما يجعلها هدفاً لرفض الغريسة للابيضاض أو اللمفوما graft versus leukemia (GVL) وبالتالي الشفاء. ومع أن اللمفاويات التائية للمتبرع غير مرغوب بها لإحداثها ارتكاس الغريسة ضد الثوي فإنها نافعة للازدراع engraftment وذلك بالوقاية من رفض المريض بما تبقى من جهازه المناعي لخلايا الغريسة. يمكن تلخيص الآلية المناعية للـ GVHD الحادة بثلاث مراحل:

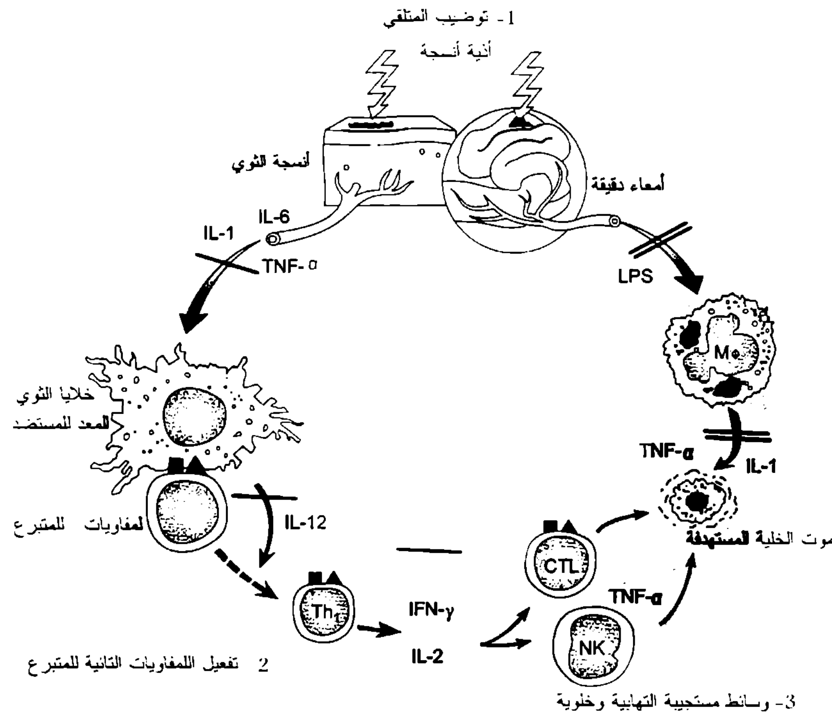
- **تأثير التحضير:** يؤدي علاج التحضير وما ينجم عنه من إطلاق كمية كبيرة من السيتوكينات الالتهابية إلى كشف مستضدات التوافق النسجي للثوي مما يسهل تعرفها.
- **تفاعل خلايا** المتبرع التائية مع خلايا الثوي المقدمة للمستضد APCs يؤدي إلى **إفراز السيتوكينات** التي تزيد من **تكاثر الخلايا التائية.**
- **الوسيطات الالتهابية:** هذه المرحلة معقدة، تنفذها خلايا عديدة منها اللمفاويات السامة للخلايا cytotoxic effector cell (CTLs)، والقاتلة الطبيعية NK واللمفاويات الكبيرة ذات الحبيبات، مما يؤدي إلى إطلاق العديد من السيتوكينات مثل TNF-a ،IL1- والـ nitric oxide من البلاعم، والتفاعل الحادث يؤدي إلى أذية الأعضاء (الشكل ٥).

التصنيف: تبدل التصنيف التقليدي بين حاد يحدث خلال مئة يوم الأولى من الزرع، ومزمن يحدث بعد ذلك؛ لأن الحاد قد يدوم أو يتكرر أو يبدأ متأخراً بسبب التحضير ناقص الشدة، وكذلك المزمن قد يبدأ باكراً، لهذا يفضل التفريق بحسب الآليات والأنسجة المستهدفة والعلاج.

(١)- الشكل الحاد acute (aGVHD): يحدث بسبب اللمفاويات التائية الموجودة في الغريسة والفعالة مناعياً immunocompetent، تراوح نسبة حدوثه بين ١٠-٨٠٪ بحسب عوامل الخطورة.

الأعراض والتشخيص: الجلد والأنبوب الهضمي والكبد هي الأعضاء المستهدفة، وقد تصاب الأنسجة المولدة للدم أو الرئة، مع وجود أعراض عامة كالحمى والوهن ونقص الوزن.

- تحدث **الإصابة الجلدية** (الشكل ٦) في أكثر من ٩٠٪ من الحالات وتتظاهر باندفاعات حمامية حطاطية (الشكل ٧- أ) تبدأ على الراحتين والأخمصين وقد تظهر فقاعات (الشكل ٧- ب) أو توسف مؤلمة وحاكة، تفيد خزعة الجلد في



الشكل (٥) آلية ارتكاس الغريسة ضد الثوي

المتلقي	المتبرع
العمر المتقدم	التطابق النسجي، أقرباء/غير أقرباء
برنامج التحضير، RIC أقل إحداثاً	اختلاف الجنس، أنثى - > ذكر
برنامج الوقاية من الـ GVHD	تمنيع بنقل الدم أو الولادات
	منشأ الخلايا الجذعية الدم المحيطي > النقي > دم الحبل السري

الجدول (٢) عوامل الخطورة في الـ aGVHD.

التشخيص إذا اقترنت بالتلوينات المناعية أو بالدراسة بالمجهر الإلكتروني.

- وتبدأ **الإصابة الهضمية** بغثيان وإسهالات غزيرة مدماة أحياناً، وأحياناً آلام بطنية شديدة، قد تساعد خزعة المعدة والأمعاء على تشخيص الإصابة وتمييزها من الإصابات بالفيروسات كالـCMV، وقد يحتاج المريض إلى التغذية الوريدية الكاملة في الحالات الشديدة.

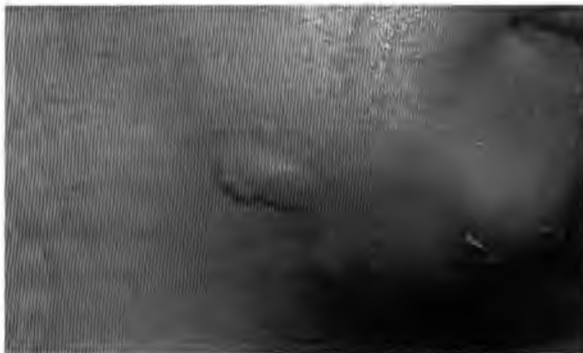
- تتظاهر **الإصابة الكبدية** بركودة صفراوية، وتجرى الخزعة حين صعوبة التفريق بينها وبين إصابة فيروسية أو دوائية.

تصل نسبة حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي الحاد إلى ٢٠-٥٠٪ من المرضى في الزرع المتماثل الزمر النسيجية identical HLA بين الإخوة وذلك بحسب برنامج الوقاية، وإلى ٦٤٪ حين يكون المتبرع غير قريب ولو كان مماثلاً بالزمر



الشكل (٦) إصابة الجلد بعد أسبوعين من الزرع تم عزل Fusarium spora





ب أ

الشكل (٧) أ- اندفاع حمامي حطاطي. ب- فقاعات جلدية

النسيجية، تحدث الوفيات العالية بسبب أذية الأعضاء وكثرة الأخماج، حين يتظاهر هذا الارتكاس فإن استجابته للعلاج الأولي هي أهم منبئ عن البقيا.

الوقاية: تكون الوقاية من الـ GVHD بالتنميط الدقيق لـ DNA للمتبرع والمريض وخاصة إذا كانت الـ GVL لا ضرورة لها (فقر دم لا مصنع، أو أمراض وراثية استقلابية)، ويعالج المريض في أثناء التحضير إذ تتبع معظم المراكز حالياً مشاركة دوائية بين مثبط للكالسينورين مثل الـ tacrolimus,cyclosporin، وشوط قصير من الـ methotrexate (MTX) الذي أثبت أنه يحقق أحسن توازن بين الـ GVHD والـ GVL حين يكون المتبرع من الإخوة المتماثلين بالـ HLA للمريض، أما في الزروع عالية الخطورة فإن الـ sirolimu إضافة إلى الـ tacrolimus مع الـ MTX أو من دونه أدى إلى ازدراع جيد.

العلاج:

× **الخط الأول:** يؤدي إعطاء الميتيل بريدنيزولون MP بمقدار ٢ملغ/كغ/يوم مدة ٧-١٤يوماً مع مثبط للكالسينورين إلى استجابة كاملة في ٢٥-٤٠٪ من الحالات الخفيفة أو متوسطة الشدة، وطبعاً تقل نسبة الاستجابة في الإصابات الشديدة وتختلف الاستجابة بين عضو وآخر وباختلاف المرضى.

× **الخط الثاني:** جرب العديد من كابتات المناعة حين يخفق الخط الأول ولا يوجد خطة واضحة للمعالجة، تراوح نسبة الاستجابة الكاملة والجزئية بين ٣٥-٧٠٪، والبقيا مدة ٦-١٢شهراً هي٣٠٪ تقريباً، قد تفيد المعالجة الضوئية حين تكون الإصابة الجلدية هي الراجحة. ومن المهم جداً إنقاص الستيروئيدات ووقاية المريض من الأخماج.

× **المعالجة الداعمة** مهمة جداً، تغذية وريدية كاملة غنية، إضافة إلى المسكنات الشديدة والوقاية من الأخماج، ومع ذلك تبقى الأخماج السبب الرئيسي للوفيات، والخلاصة أن إنذار الـ GVHD يرتبط بدرجتها وباستجابتها للعلاج.

(٢)- الشكل المزمن chronic (cGVHD): هو السبب الأساسي للمراضة المتأخرة والوفيات غير المرتبطة بالنكس، وتحدث الإصابة بعد ١٠٠-٣٠٠ يوم بعد الزرع وتستمر عدة سنوات وذلك بعد تكوين لمفاويات تائية من الخلايا الجذعية للمتبرع ناجمة عن زرع النقي، قد يسبقها الشكل الحاد أو لا يسبقها، وتشبه الأعراض أمراض المناعة الذاتية، وتقسم إلى محدودة ومنتشرة.

يوضح الجدول (رقم٣) علامات وتشخيص الـ cGVHD الذي اقترح منذ عام ٢٠٠٥ والذي يميز بين العلامات المشخصة diagnostic signs والمميزة distinctive (لا تكفي وحدها للتشخيص) وغير النوعية وأخيراً المشتركة بين الحاد والمزمن (الشكلان ٨ و٩).

الإنذار والوقاية والمعالجة: مع أن حدوث الـ GVHD الحاد هو أكبر نذير لحدوث الـ cGVHD المزمن، فإن الوقاية من الشكل الحاد بمثبطات المناعة لم تقلل من حدوث الشكل المزمن، ومن عوامل الخطورة أيضاً إضافة إلى ما ذكر سابقاً (كالعمر المتقدم والمتبرع، وعدم التوافق النسجي، وعدم قرابة المتبرع من المريض، ومصدر الخلايا الجذعية)، يذكر حقن المريض بدفعات من لمفاويات المتبرع donor lymphocyte infusion (DLI)، والخمج بالـ CMV، وضخامة الطحال وأخيراً الاستجابة للمعالجة الستيروئيدية الباكرة.

يحتاج أكثر من نصف المرضى الذين لديهم إصابة أكثر من ثلاثة أعضاء إلى العلاج مدة سنة إلى ثلاث سنوات، والخط الأول منذ ٢٠سنة هو الستيروئيد prednisolone مدة أسبوعين يخفض تدريجياً بحسب الاستجابة إضافة إلى cyclosporin A (CsA)، ويتابع العلاج مدة ١٢شهراً ولو كان التحسن كاملاً، وحين عدم التحسن أو التطور إلى الأسوأ يمكن تطبيق طرائق أخرى مثل: المعالجة الكيميائية والضوئية بالأشعة فوق البنفسجية خارج الجسم كالـ psoralen ultraviolet (PUVA)، تشعيع خفيف لكامل الجهاز



الشكل (٨) زوال الاصطباغ واضطراب الأظافر



الشكل (٩) شكل شديد من cGVHD إصابة مفصلية وترية.

المكان	العلامات المشخصة	العلامات المميزة	العلامات غير النوعية	العلامات المشتركة
الجلد	--	تغير الاصطباغ	--	حمامى، اندفاع حطاطي، حكة
الأظفار	--	--	--	--
فروة الرأس	--	صلع	--	--
الفم	حزاز منبسط	--	--	التهاب أغشية
العين	--	التهاب قرنية وملتحمة جاف	خوف من الضياء التهاب أجفان	--
المنطقة التناسلية	حزاز منبسط	—	--	--
الأنبوب الهضمي	تضيق مريء	—	قصور معثكلة خارجي	قمه، نقص وزن
الكبد	--	--	--	بيليروبين ضعف الحد الطبيعي
الرئة	التهاب قصيبات ساد	--	--	--
عضلات، مفاصل، صفاقات	التهاب أصفقة، انكماش مفاصل	التهاب عضلات	معص،آلام مفصلية	--
الأعضاء الدموية والمناعية	--	--	نقص صفيحات، نقص لمفاويات، زيادة حمضات	--
غيرها	--	--	حبن، انصباب جنب أو تأمور	--

الجدول (٣) علامات وتشخيص الـ cGVHD.

اللمفاوي total lymphoid irradiation (TLI)، وأدوية كالـ MMF، tacrolimus، thalidomide، rituximab وغيرها.

يسبب الخمج معظم الوفيات عند هؤلاء المرضى: لذا يجب الوقاية من الإصابة بالمكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية Hemophilus influenza بالصادات أو باللقاح، أما ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية Pneumocystis pneumonia فيجب الوقاية منها عند كل المرضى قيد العلاج بمثبطات المناعة فترة طويلة. يعطى المرضى الذين لديهم إصابة كبدية الـ ursodeoxycholic acid، ودموع صناعية في جفاف العين، وأدوية للوقاية من ترقق العظام. ولهذا يجب مقاربة المريض من قبل اختصاصات مختلفة عديدة وذلك لحسن رعايته.

وأخيراً أظهرت الدراسات الاستعادية retrospective أن نسبة الباقين على قيد الحياة فترة طويلة يراوح بين ١٠-٣٠٪ من المرضى، وذلك بسبب الخمج والخباثات الثانوية، مما يؤكد أهمية التشخيص المبكر وتطبيق علاج فعال الذي يحسن من إنذار مرضى الـ cGVHD.

٢- مضاعفات زرع النقي البعيدة (المتأخرة) والعناية بالناجين:

أ- المضاعفات غير الخبيثة:

● **العين:** وهي تصيب الجزء الأمامي من العين، وأكثرها

الساد الذي يحدث بعد ٣-٤ سنوات من تشعيع كامل الجسم total body irradiation (TBI) وجفاف الملتحمة والقرنية مقلداً داء جوغرين، أو تصيب الجزء الخلفي وهي أذية الشبكية الوعائية التي تكثر أيضاً بعد تشعيع كامل البدن مع الـCsA وذمة القرص البصري، ونزوف الشبكية والتهابها.

● **الرئة:** تحدث إصابة حاصرة بعد ٣-٦ أشهر من الـ TBI، كما أن المعالجة الكيميائية والخمج من عوامل الخطورة، وهي عادة لا عرضية وتتراجع غالباً بمدة سنتين، ولكنها قد تتطور وتؤدي إلى الوفاة.

● **العظام والمفاصل:** تأتي النخرة اللاوعائية لمفصلي الوركين في مقدمة الإصابات المفصلية وتحدث عند ٤-١٠٪ من المرضى، الكورتيكوستيروئيد هو المسبب الأساسي ثم تشعيع كامل البدن، أما تخلخل العظام osteoporosis فهو مسبب نسبياً ويتعلق بزمن تناول المريض للكورتيكوستيروئيد والـ CsA، tacrolimus، وتحدث الكسور التلقائية في ١٠٪ من المرضى.

● **الجلد:** يجب تجنب ضياء الشمس، أو وضع كريم واقٍ من الشمس.

● **الغدد الصم:**

× **الغدة الدرقية:** قصور درقية تحت سريري ولاسيما بعد الـ TBI خلال السنة الأولى بعد الزرع، يعاير الـ TSH كل ثلاثة أشهر، وغالباً ما يتراجع تلقائياً.

× **المناسل:** إن قصور المبيض والخصية هو نتيجة متأخرة للمعالجة قبل الزرع والتحضير. يحدث قصور المناسل عند ٧٠٪ من الأطفال المعالجين بزرع النقي، ولذلك من المهم عيار LH، FSH في عمر الـ ٨ سنوات للإناث و٩ سنوات للذكور لمعرفة توقيت البدء بالمعالجة المعيضة لما لها من تأثير في نمو الطفل النهائي وطوله. وبعد اكتمال البلوغ ينصح بإيقاف المعالجة المعيضة مؤقتاً لاحتمال حدوث الشفاء التلقائي.

× **الإخصاب:** يستعيد نحو ١٠-٢٠٪ من المرضى الإناث والذكور وظيفة الغدد التناسلية بعد الـ TBI، ويحدث الحمل عند < ٣٪ من النساء، في حين يندر شفاء الذكور.

في الزرع التالي لأمراض الدم السليمة كفقر الدم اللامصنع فإن التحضير بالـ CTX من دون الـ TBI تعود بعده وظيفة المبيض عند نصف النساء الناجيات ويحدث الحمل عند ٢٥٪ ولاسيما إذا كانت المرأة تحت سن الـ ٢٥، وكذلك الأمر تقريباً عند الذكور. وفي التلاسيميا من الشائع قصور المناسل بسبب الهيموسيديروز hemosiderosis والتحضير بالـ BuCy كما أن الحمل نادر جداً.

● **النمو:** من الصعب تحديد العوامل المؤثرة نظراً لتعددها وتداخلها، فالمعالجة الكيميائية داخل السيساء لها تأثير سيئ في النمو ولاسيما في الأطفال < ٦ سنوات عندما يضاف إليها تشعيع القحف والنخاع الشوكي، وقد يحتاج بعض الأطفال إلى العلاج بهرمون النمو بعد سنتين من زرع النقي.

● **القلب والدوران:** قد يحدث اعتلال العضلة القلبية أو اضطراب النظم بسبب المعالجة الكيميائية أو تشعيع المنصف، وقد يحدث تصلب الشرايين أو إصابة شرايين القلب أو الدماغ.

● **الكبد:** يحدث التهاب الكبد المزمن C وتراكم الحديد وقد يحدث التشمع.

● **العصبية والنفسية:** قد يؤدي تشعيع القحف والمعالجة الكيميائية داخل السيساء إلى اعتلال المادة البيضاء leukoencephalopathy، وكذلك قد تؤدي المعالجة الكيميائية والـ cGVHD إلى التهاب أعصاب محيطي.

● **الأخماج المتأخرة.**

ب- الخباثات الثانوية: تقسم إلى ابيضاض الدم، ولمفوما، وأورام صلبة، وتختلف الإصابات بحسب الزرع، فبعد الزرع الذاتي تكثر عسرة تصنيع النقي والابيضاضات في حين تكثر اللمفومات بعد الزرع الغيري.

● **الأدواء اللمفاوية التكاثرية بعد الزرع** post-transplant lymphoproliferative disorders (**PTLD**): ومعظمها بعد الزرع الغيري، تحدث اللمفومات البائية وسطياً بعد ٥-٦ أشهر من الزرع الغيري بنسبة ١٪ تقريباً، وهي غالباً على حساب خلايا المتبرع ومرتبطة بفيروس الـEBV. وأمكن بعيار فيروس ابشتاين بار الكمي وتزايده وضع تشخيص للخمج وللمفوما وعلاجها على نحو باكر جداً، ويعطى المريض حالياً في بعض الدراسات أضداداً ضد اللمفومات البائية كالـ rituximab علاجاً استباقياً للمرضى عالي الخطورة.

● **الأورام الصلبة:** تظهر وسطياً بعد ٥-٦سنوات من الزرع، وتزداد نسبة الإصابة ثمانية أمثال إذا عاش المريض ١٠ سنوات، ولاسيما في الأورام القتامينية، وأورام جوف الفم والكبد، والجملة العصبية المركزية والدرق والعظام، وأورام النسج الضامة. وكذلك تزداد الخطورة عند الشباب. ونسبة حدوث الأورام الصلبة أعلى بعد الزرع للمصابين بالابيضاض وأخفض في المصابين باللمفومات أو فقر الدم اللامصنع، وللمعالجة الكيميائية والشعاعية قبل الزرع شأن مهم في إحداث الأورام.

الصحة العامة وجودة الحياة quality of life (QoL): يعود معظم المرضى الناجين من الزرع بعد ٥ سنوات إلى حياتهم الدراسية أو المهنية بصحة مقبولة وباندماج اجتماعي جيد، ولكن تبقى نسبة الوفاة ١٠ أمثال المتوقع بحسب العمر، وأسباب الوفاة المتأخرة عديدة منها: نكس المرض الأصلي الخبيث، cGVHD، والأخماج، وخباثات ثانوية، ومضاعفات قلبية ورئوية، والقليل منهم من يرتبط بقرين، ومعظمهم يشتكي من اضطراب النوم ومن التعب سواء بعد الزرع الذاتي أم الغيري وتعترضهم صعوبات في المحافظة على العمل. وتدل الإحصائيات على أن أقل من نصف المرضى يعودون على المدى البعيد إلى حياة طبيعية.

إن الذي أجري له زرع النقي الغيري مريض يحتاج إلى تعهد مدى الحياة للعناية به من قبل نفسه ومن ذويه وطبيبه المعالج والمختص والرعاية الصحية.

تاسعاً- تسريب لمفاويات المعطي donor lymphocyte infusion (DLI):

هو معالجة مناعية مكتسبة adoptive immunotherapy بعد النكس في المرضى الذين أجري لهم زرع النقي الغيري، وذلك لتجنب اللجوء إلى الزرع ثانية. تؤخذ الخلايا اللمفاوية من المتبرع مجدداً وتسرب للمريض أو تكون محفوظة مجمدة منذ القطف. وأكثر ما تطبق هذه الطريقة في الابيضاض النقوي المزمن CML إضافة إلى العديد من الخباثات ولاسيما بعد التحضير ناقص الشدة إذ يحتاج ثلث المرضى إلى تكرار التسريب مرة إلى ثلاث مرات، قد يؤدي الحقن إلى حدوث aGVHD و cGVHD في٦٠٪ من المرضى وسطياً وهي تستجيب للعلاج غالباً.

عاشراً- المرض المتبقي، النكس، الخيمرية minimal residual disease (MRD) chimerism, relapse:

سمحت تقنيات البيولوجيا الجزيئية بإدخال مفهوم الهجوع الصبغي، وأكثرها تطبيقاً التنميط المناعي بطريقة قياس الانسياب الخلوي flow cytometry، والفلورة بالتهجين FISH والـ PCR، وإن دراسة المرض المتبقي بعد المعالجة أو كشف النكس باكراً بالطرق السابقة يسمح بمعالجة إنقاذية salvage مما يطيل البقيا من دون مرض disease free survival (DFS). إن دراسة الـ MRD مثلاً عند الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد بعد المعالجة الكيميائية سمح بتحديد فئة ذات خطورة عالية تستفيد من العلاج بزرع النقي باكراً، وكذلك الأمر في الابيضاض النقوي الحاد M3 عند الكهول.

إن مصطلح الخيمرية بعد زرع النقي الغيري يقصد به نسبة خلايا المتبرع إلى المتلقي التي تتبدل مع الوقت، وتكون وفق إحدى الفئات الأربع المبينة في الجدول (٤).

تسمح دراسة الخيمرية بعد الزرع الغيري بتوقع رفض الزرع (فقر الدم اللاتنسجي) أو اقتراب النكس (ابيضاض دم)، ولها أهمية كبيرة بعد الزرع بتحضير ناقص الشدة.

حادي عشر- اللقاحات واستعادة المناعة immune reconstitution بعد الزرع:

ما زال موضوع اللقاحات بعد الزرع مختلفاً عليه، والمبدأ العام أن اللقاحات الحية ممنوعة على نحو دائم، وأن الاستجابة المناعية الخلوية والخلطية للقاح ضعيفة في السنة الأولى بعد الزرع، وأن استعادة المناعة تحتاج إلى أكثر من سنة أو اثنتين. وفي غياب الـ GVHD وعدم إعطاء مثبطات المناعة بعد الزرع الغيري يوصى بالتمنيع الفعال ضد الكزاز والدفتريا وشلل الأطفال لكل مرضى الزرع بسبب فقدان المناعة النوعية لهذه العوامل الممرضة بالرغم من قلة مصادفتها، أما اللقاحات الحية فتعطى بعد السنتين. إن معرفة مستوى استعادة المريض لمناعته بتنميط اللمفاويات يساعد على معرفة الوقت المناسب للتمنيع الفاعل، وعموماً ينصح بما يلي:

يعطى المريض بعد الزرع الغيري وفي غياب الـ GVHD الحاد والمزمن بعد ١٢ شهراً: ذيفان الديفتريا والكزاز، ولقاح الشلل

خيمرية متبرع donor chimerism (DC)	كل الخلايا من المتبرع
خيمرية مختلطة عابرة transit mixed chimerism (TMC)	يبقى ١-٥٪ من خلايا المتلقي حتى الـ ٦ أشهر، ثم تصبح كخيمرية متبرع
خيمرية مختلطة ثابتة stable mixed chimerism (SMC)	يبقى ١-٢٠٪ من خلايا المتلقي ثابتة مع الزمن
خيمرية مختلطة متطورة progressive mixed chimerism (PMC)	تتزايد نسبة خلايا المتلقي > ١٠٪ مع الزمن

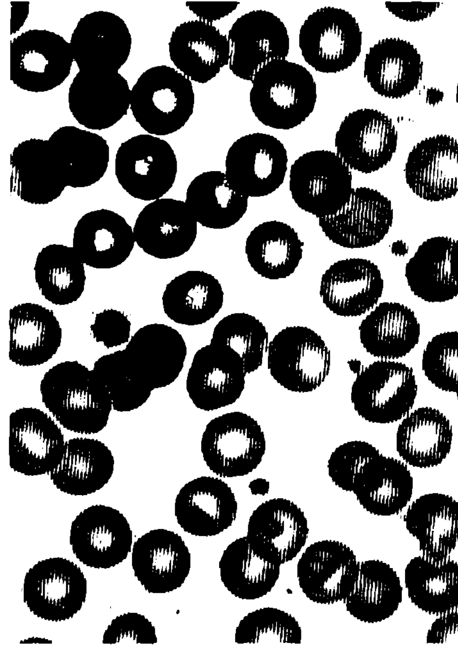
الجدول (٤) أشكال الخيمرية

غير الفعال (لا يعطى اللقاح المضعف الفموي)، والرئويات II (ويكرر كل ٦ سنوات)، والمستدمية، والمكورات السحائية A وC، ولقاح الإنفلونزا سنوياً، وينصح بترك فترة أسبوعين بين كل لقاحين. أما بعد السنتين فيمكن إعطاء اللقاحات الحية كالحصبة والنكاف، والحماق والحصبة الألمانية تدرس بحسب كل مريض، أما لقاح السل فممنوع إعطاؤه. أما بعد الزرع الذاتي فيعطى المريض اللقاحات بعد السنة الأولى.

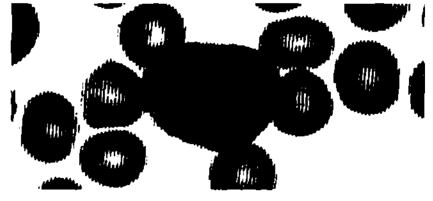
ثاني عشر- تخريج المريض ومتابعته:

يجب أن تكون حرارة المريض طبيعية، وأن يزداد وزنه، ويستطيع تحمل غذاء الحمية الطعامية وتناول ٢-٣ ل سوائل يومياً عن طريق الفم، وكذلك الأدوية ولاسيما في الزرع الغيري، ويكون الخضاب > ١٠غ/دل، والعدلات > ١٠٠٠/ملم٣ والصفيحات > ٢٥٠٠٠/ملم٣.

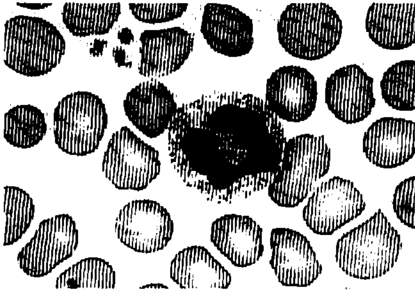
يعلم المريض وذووه بأهمية المتابعة وظهور أول عرض لخمج، وإجراء التحاليل المخبرية مرتين أسبوعياً للدمويات والشبكيات والكيمياء وعيار الـ CyA، وأسبوعياً للمغنزيوم والتخثر والـ CRP وتحري الـCMV بحسب الحالة السريرية.

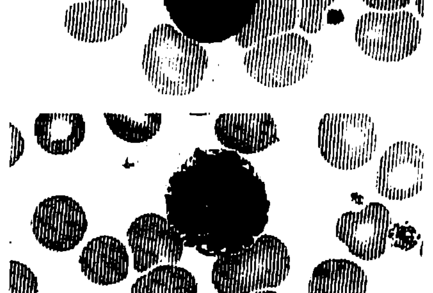


كريات حمر سوية الحجم سوية الصباغ

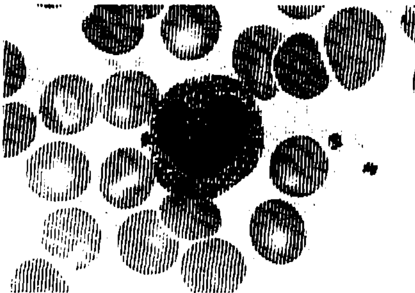








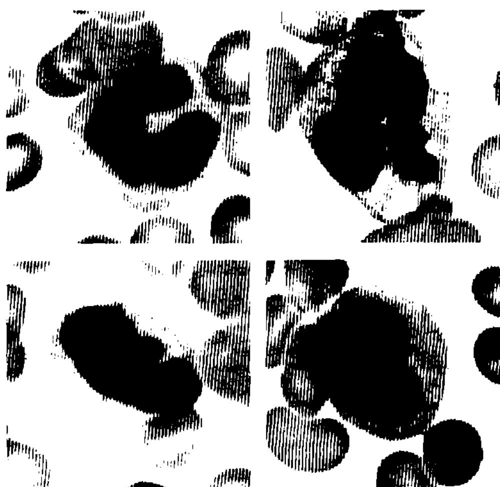




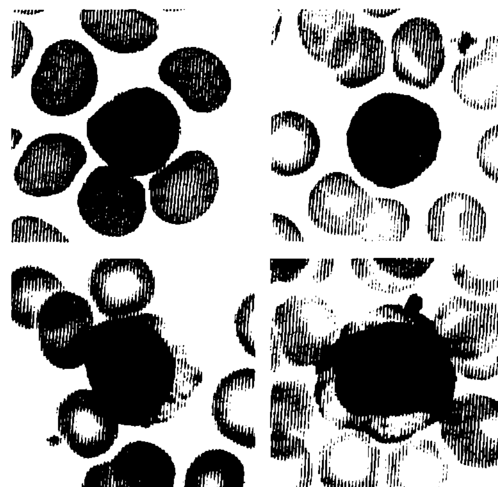
أسسات حبيباتها كبيرة الحجم موزعة على النواة والهيولى ذات لون غامق

حمضات سوية نواتها غالباً ذات فصين الحبيبات كبيرة الحجم ولونها برتقالي موجودة في الهيولى فقط

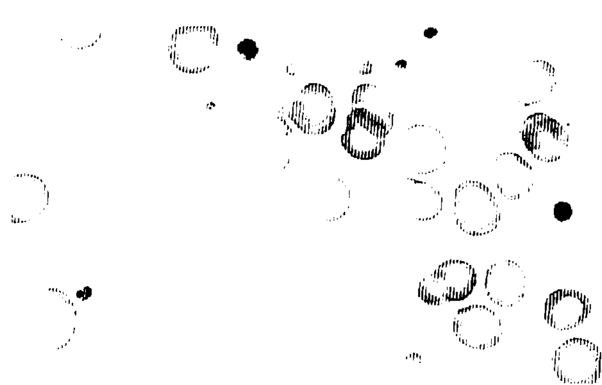
عدلات سوية وخلية نعل الفرس



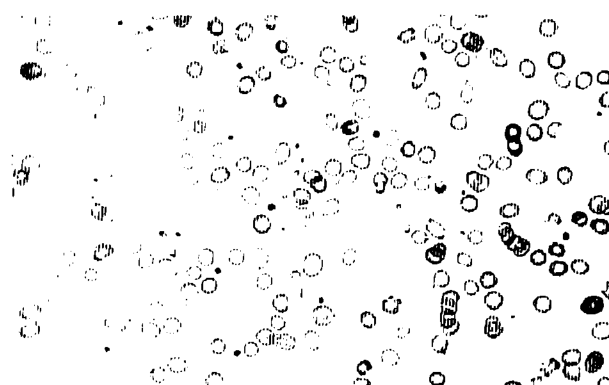
وحيدات النوى ذات أشكال مختلفة



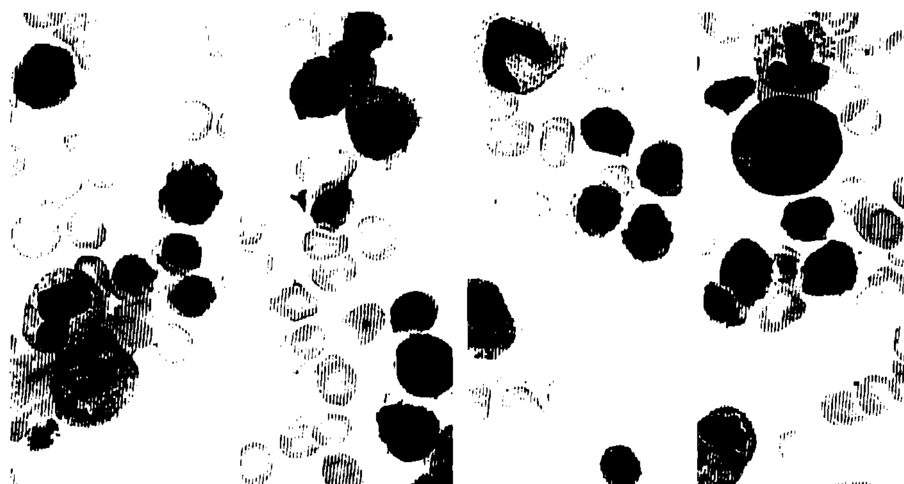
لمفاويات بأحجام مختلفة: في الأعلى كريات
صغيرة الحجم وفي الأسفل كبيرة الحجم



كريات حمر ناقصة الصباغ صغيرة الحجم (بشكل مكبر)



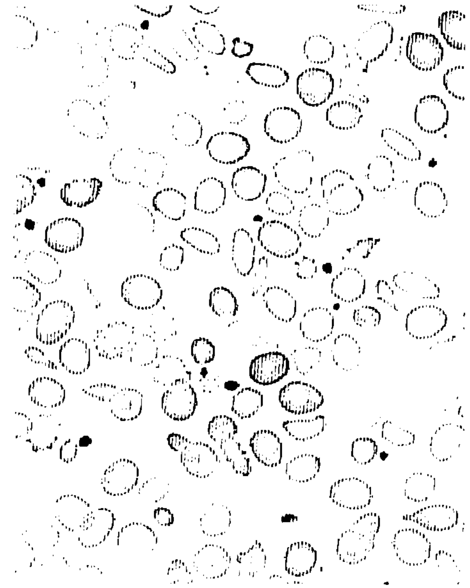
كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود كريات
حمرمتطاولة تلاحظ في حالات فقر الدم بعوز الحديد



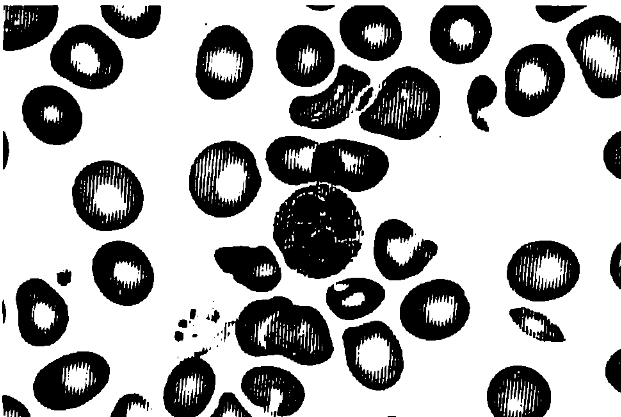
بزالة نقي العظام تشاهد فيها أرومات الكريات الحمر مع
ملاحظة سوء تخضب فيها في حالة فقر دم بعوز الحديد

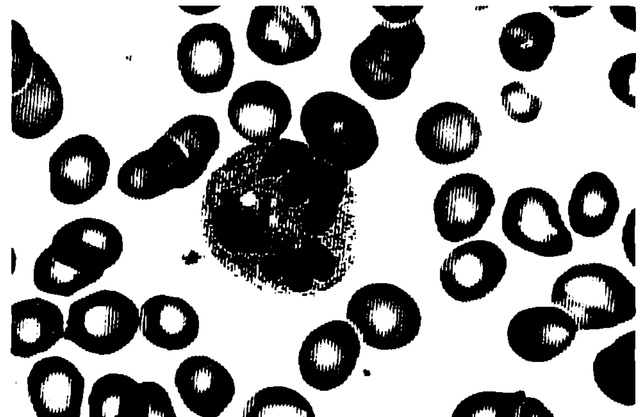


نقي العظام لمريض مصاب بفقر دم كبير الكريات.
أرومات حمر متفتحة ويلاحظ في فقر الدم بعوز
الفيتامين B12 أو حمض الفوليك



دم محيطي لمريض مصاب بفقر دم (sideroblastic aneamia)
يلاحظ وجود اختلاف في شكل الكريات الحمر وحجمها مع ارتفاع
في المشعر الحجمي للكريات الحمر (MCV)



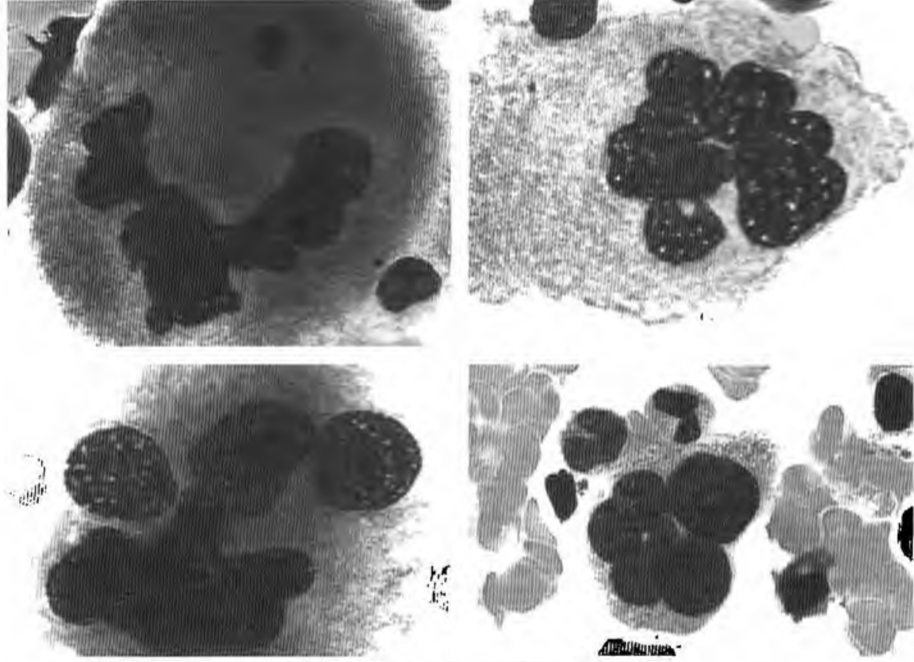


دم محيطي بحالة فقر دم كبير الكريات. يلاحظ وجود كريات حمر كبيرة
الحجم مع كريات متطاولة ووجود عدلة زائدة التفصص

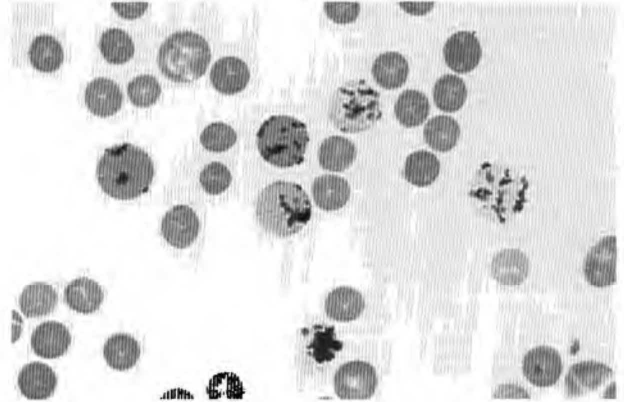





بزالة نقي عظم في حالة فقر دم كبير الكريات. يلاحظ وجود
أرومات كريات حمر متفتحة (كبيرة الحجم)

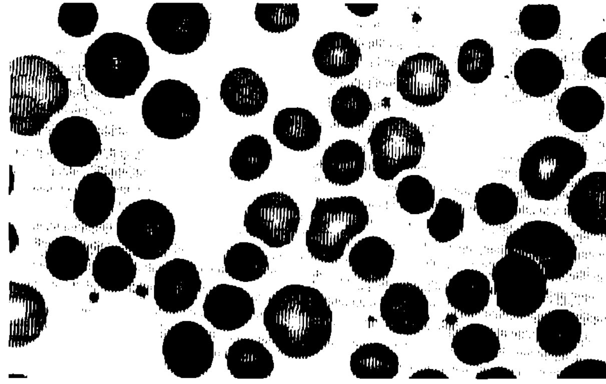


فقر دم كبير الكريات فيه نواءات متعددة النوى

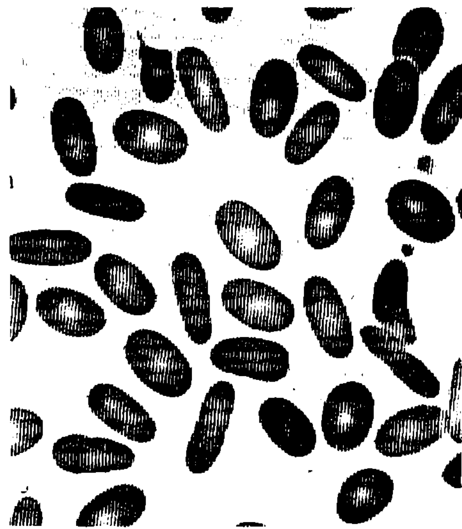


شبكيات (يلاحظ وجود حبيبات بنفسجية اللون في الكريات الحمر كبيرة الحجم)

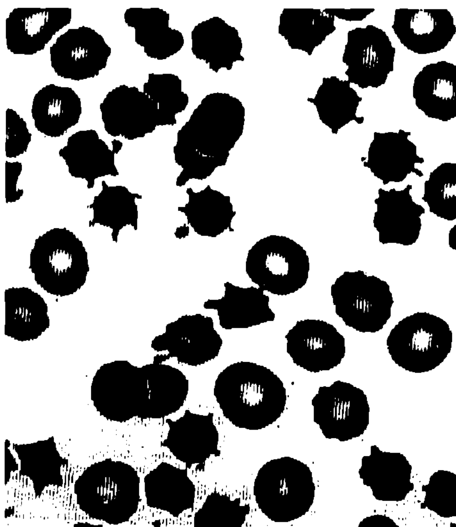
اجسام هنز عند مريض مصاب بعوز خميرة غلوكوز ٦-فوسفات ديهدروجناز G6PD



كريات حمر مكورة في داء تكور الكريات الحمر الوراثي



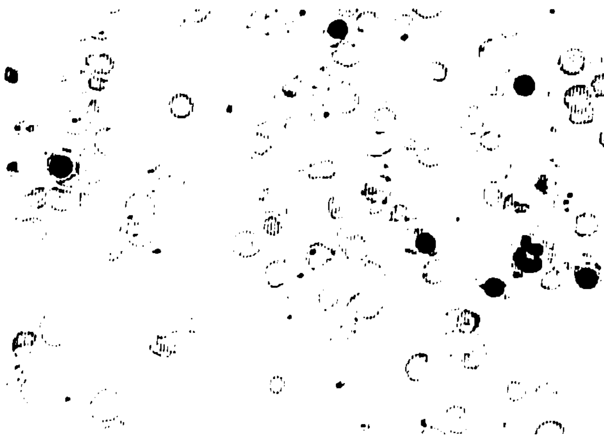
كريات حمر متطاولة



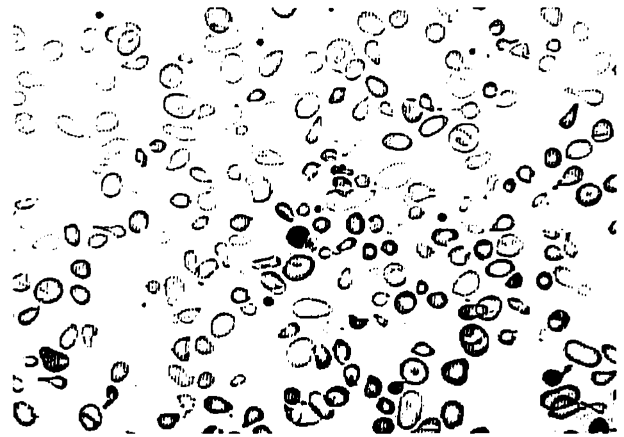
كريات حمر مشوكة



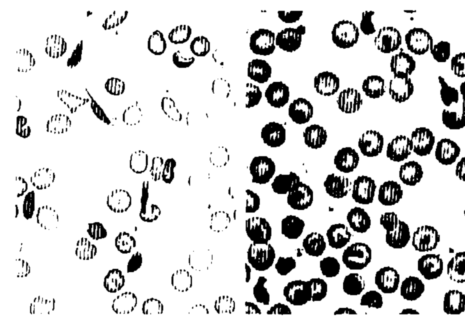
فقر دم انحلالي مناعي ذاتي: تشاهد عدلة مع كريات حمر مصطفة حولها بشكل وردة



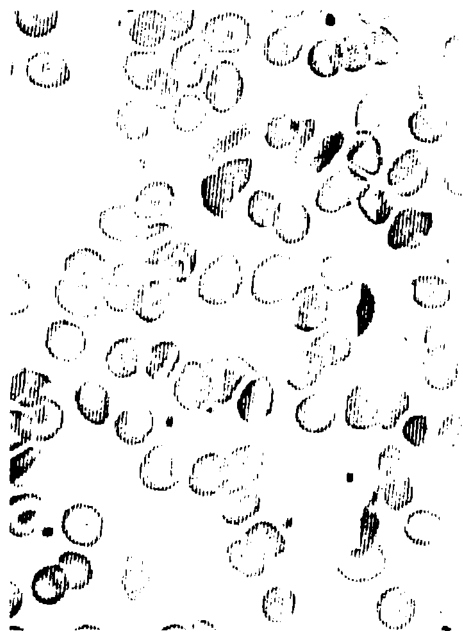
اختلاف شكل الكريات الحمر وحجمها - كريات هدفية مع وجود أرومات حمر سوية بأعداد كبيرة
(حالة بيتاتلاسيميا بعد استئصال الطحال)



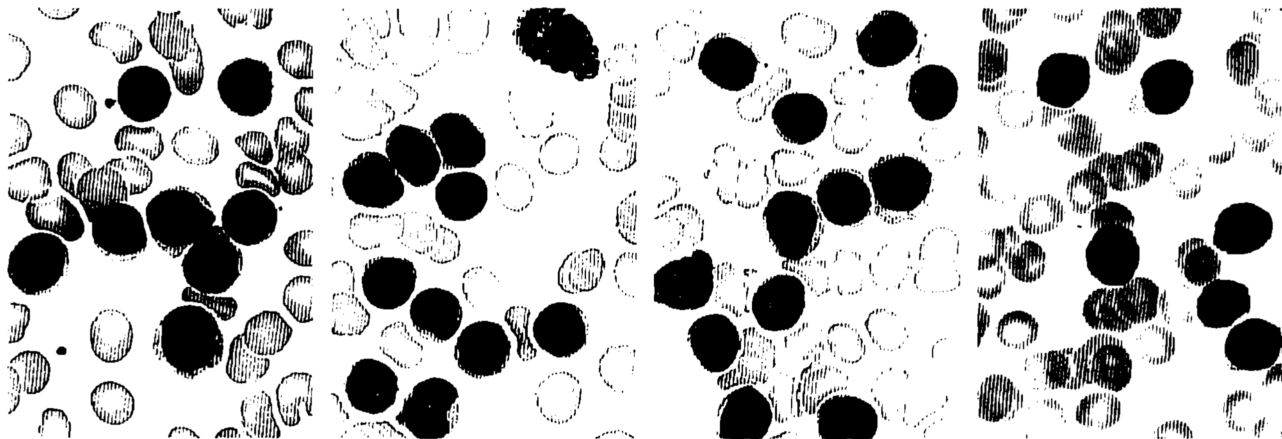
كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود بعض كريات هدفية وأرومة حمراء (مريض بيتاتلاسيميا)



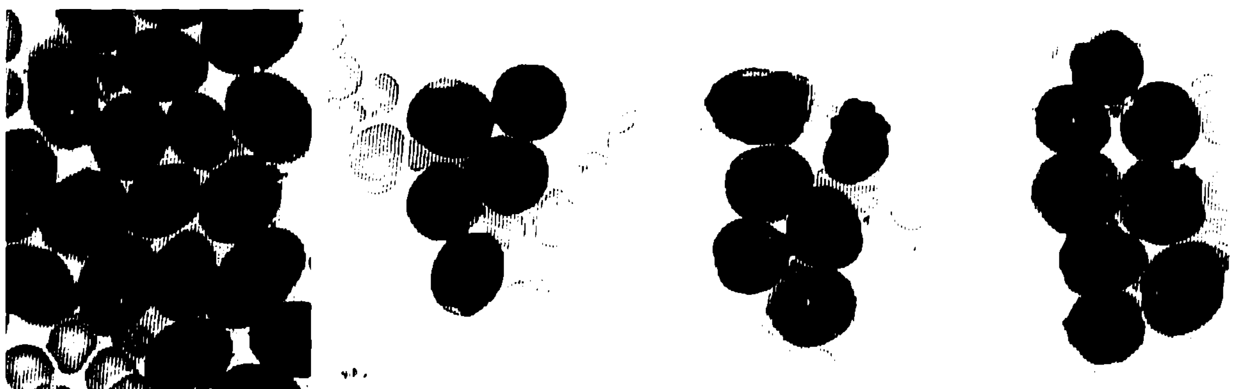
كريات منجلية وهدفية.
فقر دم منجلي مع وجود خضاب C



كريات منجلية وهدفية وكريات حمر ناقصة الصباغ
في حالة بيتاتلاسيميا منجلية



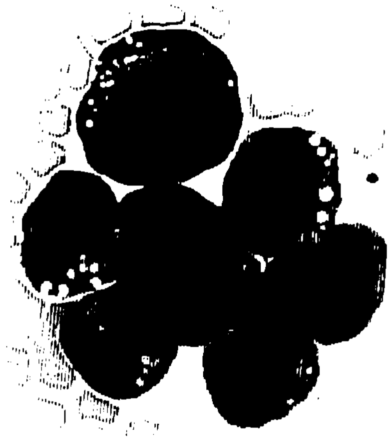
ابيضاض لمفي مزمن. وجود لمفيات ناضجة في الدم المحيطي
بأعداد كبيرة مع وجود خلايا مخربة



ابيضاض لمفي حاد نموذج L_1 . أرومات لمفية غير مميزة، هيولاها خفيفة حول النواة مع وجود نوية أو أكثر



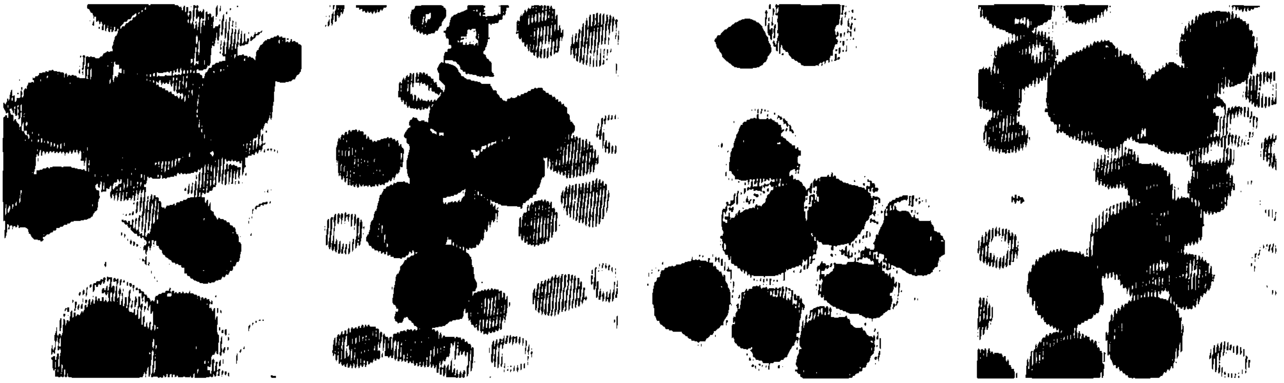
ابيضاض لمفي حاد نموذج L_2 . الأرومات اللمفية أكبر حجماً. وجود عدة نويات



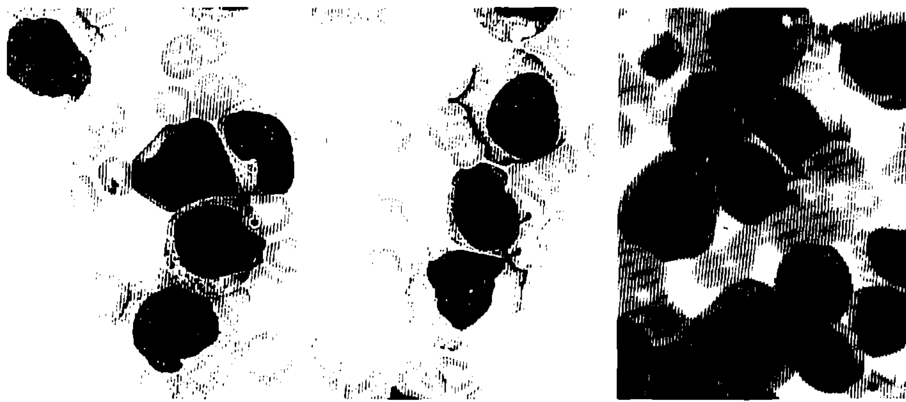
ابيضاض لمفي حاد نموذج L_3 يلاحظ وجود
الفجوات في الهيولى



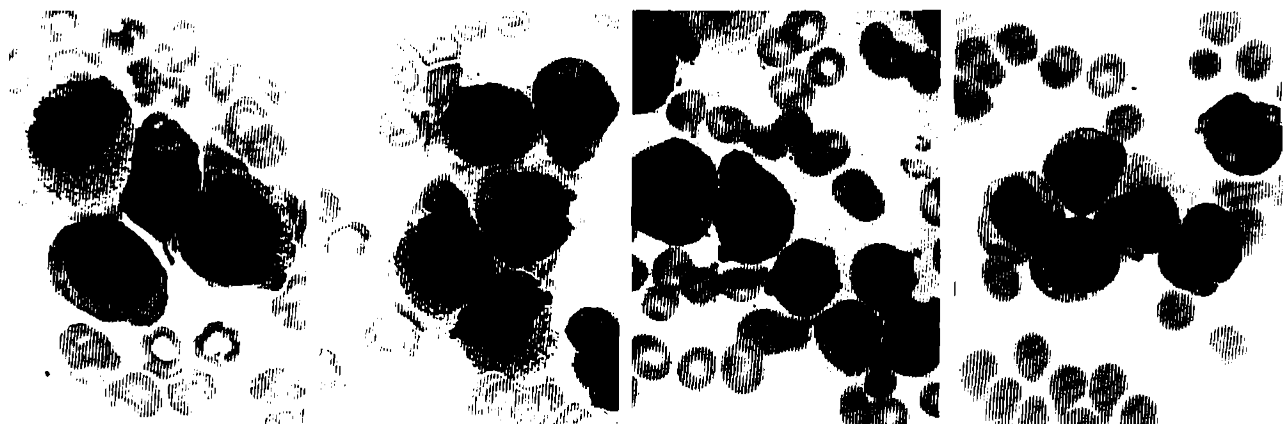
أرومات الكريات الحمر متفتحة مع وجود
كريات عرطلة في AML M_6



أرومات وحيدية مع أرومات نقية في AML M_5



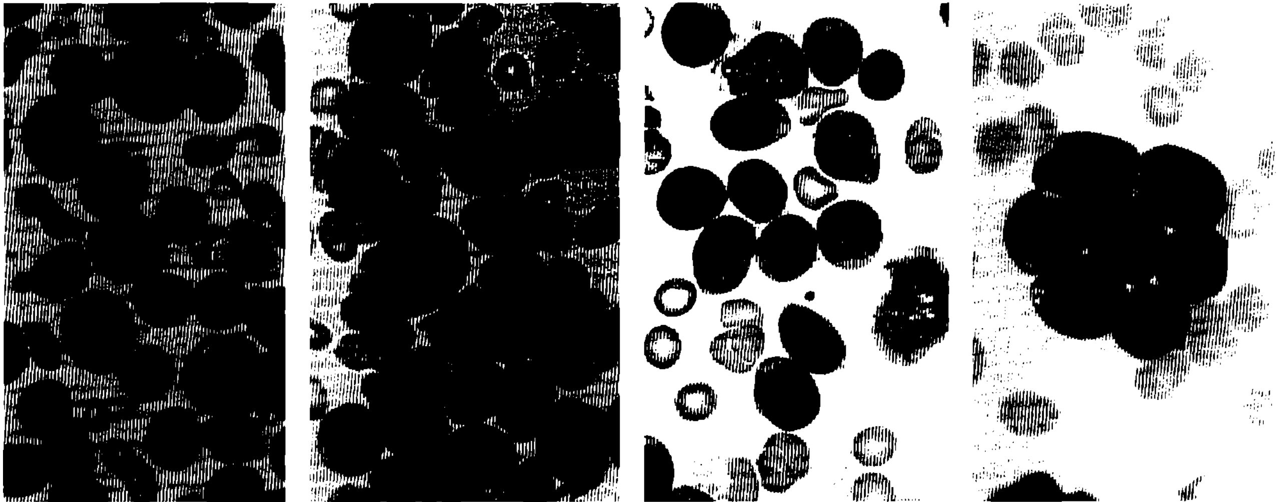
أرومات وحيدية مع أرومات نقية في AML M_4



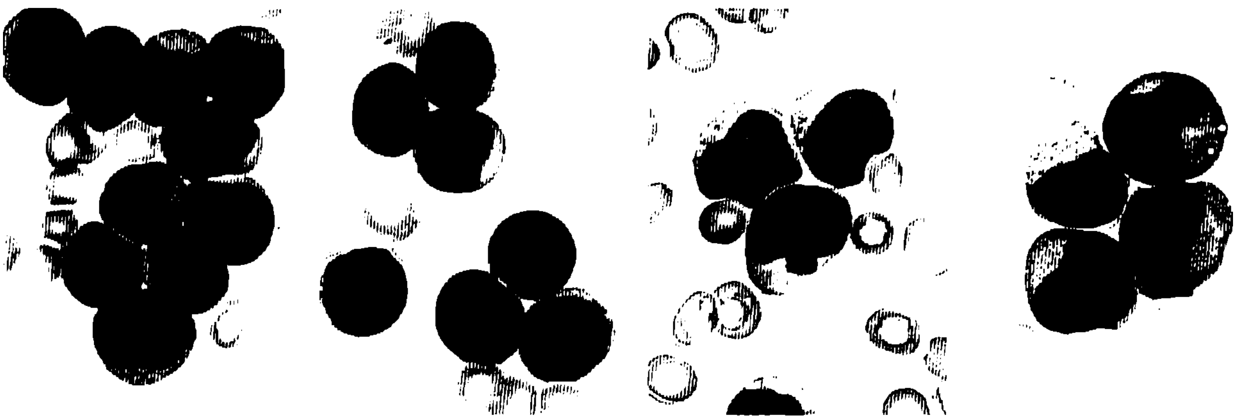
سليفات النقية في ابيضاض دم نقوي حاد AML M_3



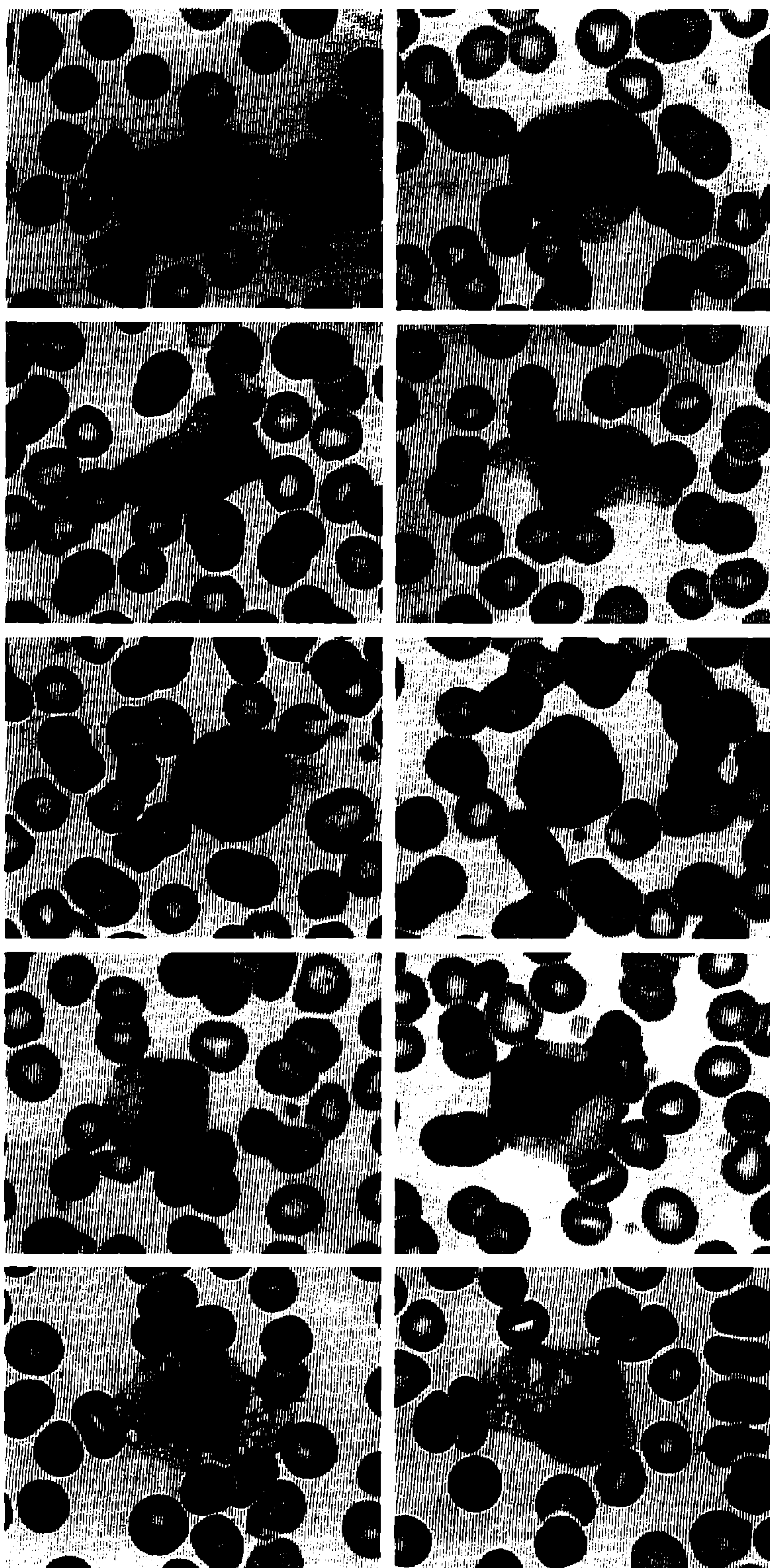
ارومات نقوية تحوي على نوية او نويتين في حالة $AML\ M_2$



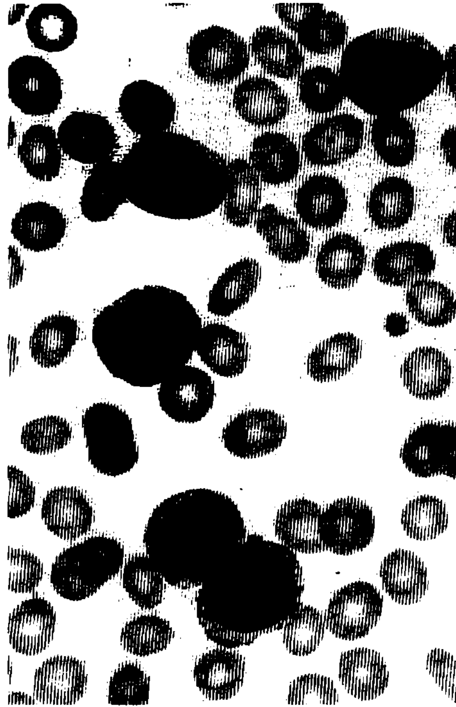
ابيضاض دم نقوي حاد M_0، تشاهد في بزالة نقي العظم ارومات نقوية تشبه اللمفية كما في $ALL\ A_2$، تتميز بسلبية أسود السودان وميلوبيروكسيدار



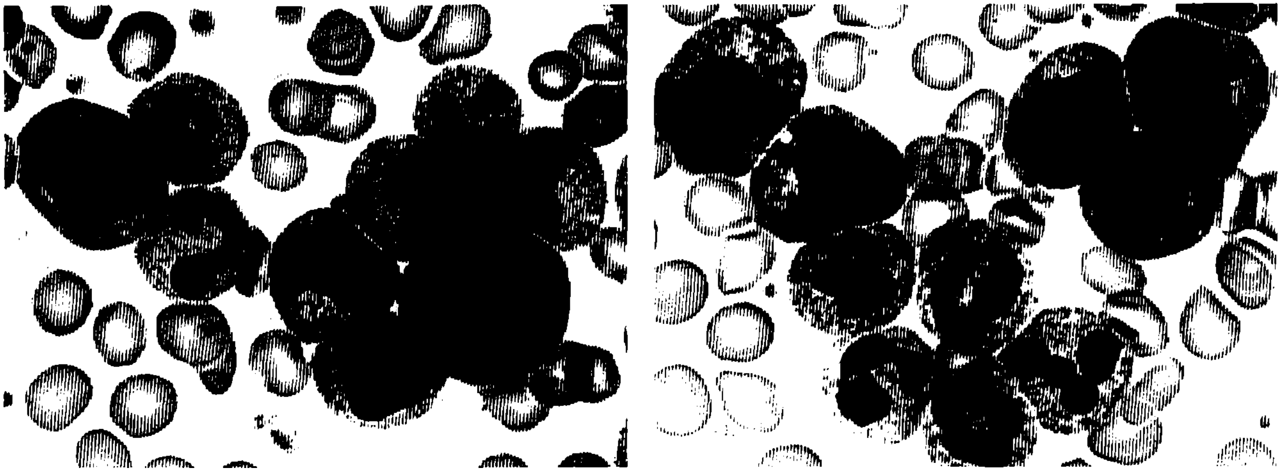
أرومات نقوية من بزالة نقي في حالة ابيضاض دم نقوي حاد شكل $AML\ M_1$،
وجود جسيمات أور



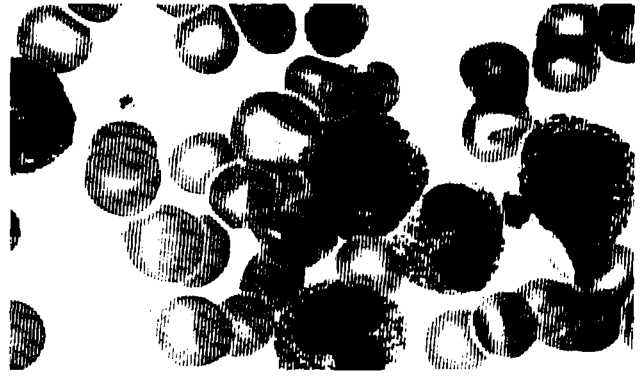
خلايا لمفاوية مفعلة كبيرة الحجم
تشبه الأرومات لكن كروماتنيها
خشن



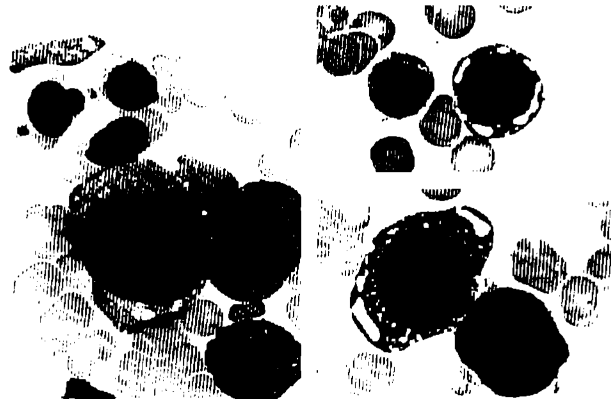
وجود خلايا سليفات اللمفية. حالة ابيضاض بسليفات
اللمفية B-cell prolymphocytic leukaemia



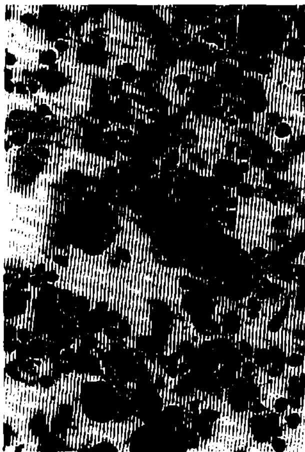
ابيضاض نقوي مزمن (دم محيطي). يلاحظ وجود كل
عناصر السلسلة المحببة: أرومات نقية وسليفات نقية
ونقيات وخليفات النقية مع عدلات

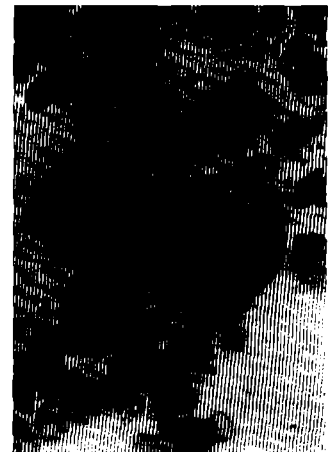



ابيضاض نقوي مزمن (دم محيطي). يلاحظ وجود
نقيات وخليفات النقية وخلية نعل الفرس

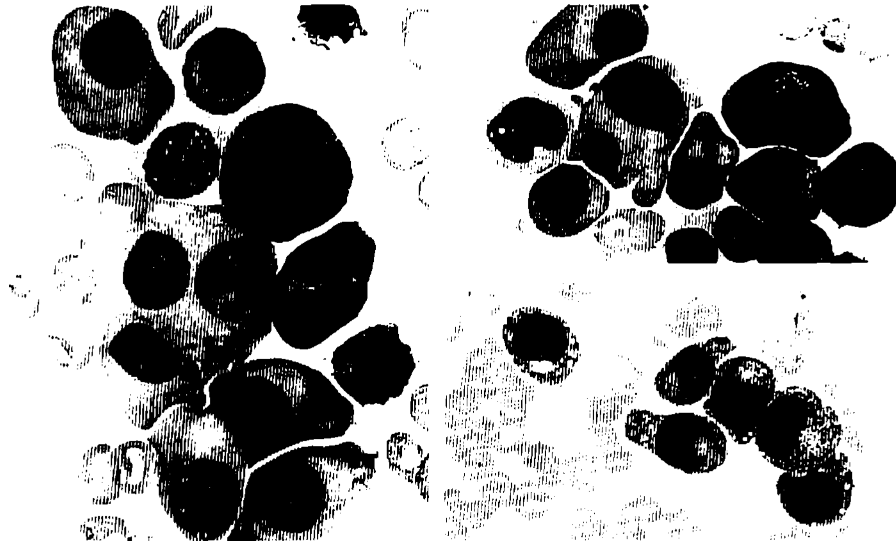


عسر تنسج النقي، بزالة نقي العظم.
وجود أرومات الكريات الحمر العرطلة

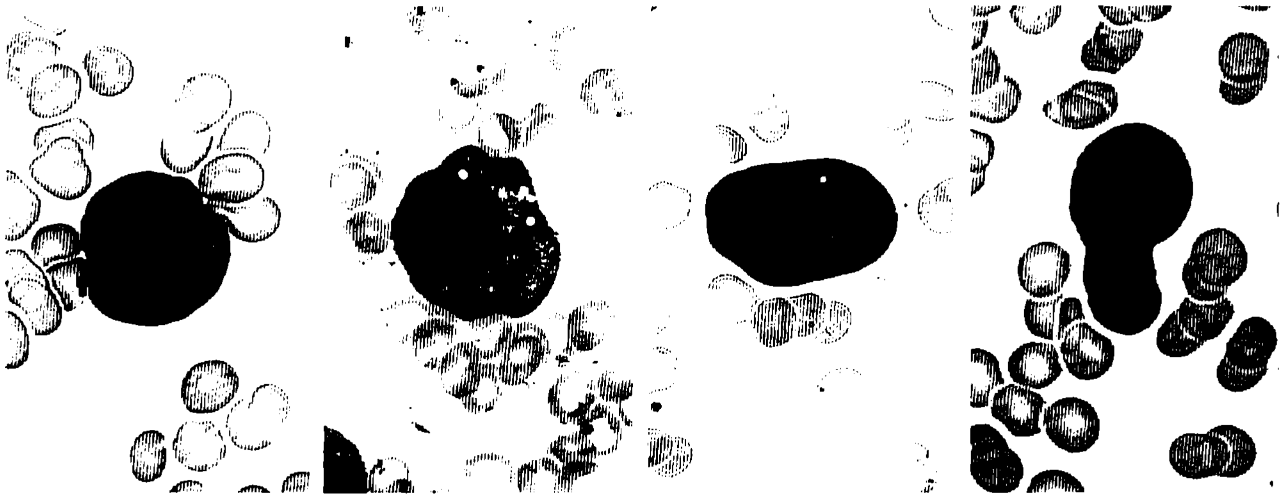


داء هودجن. بزالة من عقدة لمفية.
وجود خلايا ريدسترنبرغ (Reed-Sterenberg) مع
خلايا ناسجة ولمفية



ورم نقي عديد، خلايا بلاسمية في نقي العظم
«الهيولى كبيرة الحجم»
مع خلايا بلاسمية منقسمة النواة



ابيضاض بالخلايا البلاسمية (دم محيطي)

الأورام

سببيات الأورام

ماهر سلمون

من سببيات الأورام المدروسة: الفيروسات والعوامل الإشعاعية والعوامل الكيميائية والعوامل الهرمونية.

أولاً- الفيروسات:

من الثابت حالياً وجود علاقة وثيقة بين بعض الأورام وبعض الفيروسات؛ إذ تحدث بعض الأورام عقابيل للإصابة ببعض الفيروسات سواء منها فيروسات RNA أم DNA.

١- فيروسات RNA:

من أهم الفيروسات المعروفة الفيروسات القهقرية البشرية human retroviruses وفيروس ابيضاض الخلية التائية human T-cell leukemia virus وبدرجة أقل فيروس نقص المناعة المكتسب (HIV).

أ- تتميز الفيروسات القهقرية **بتفردها** بوجود RNA قادر على الانتساخ داخل دنا DNA المضيف حيث يتم انتساخ شريط RNA الوحيد على نحو عكسي إلى شريطي DNA، وبعد ذلك تقوم الـ DNA التي تم تشكيلها بالارتباط بأماكن محددة من DNA المضيف، فعلى سبيل المثال يقوم فيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) بالارتباط ببروتين يسمى عامل النواة البشرية الموجود على DNA المضيف حيث يتم التكامل بين الـ DNA المقدمة فيروسياً والـ DNA عند المضيف ويتطور هذا التكامل مع كل دورة انتساخية تقوم بها الخلية.

ومن المعروف - حين انتساخ الـ DNA - حدوث أخطاء في تقابل الأسس التي يتم انتساخها مؤدية الى طفرات نقطية point mutation يتم إصلاحها بآلية إصلاح الـ DNA، كأن يتم تقابل التايمين مع السيتوزين بدلاً من تقابله مع الأدينين مما يسيء إلى تكامل شريطي الـ DNA فتتشكل طفرات متعددة تكون طليعة لعمل الجينات الورمية مما يقود إلى تشكل الأورام التي ترتبط على نحو مباشر أو غير مباشر بالفيروسات التي أصابت الخلايا. ومن الجدير بالذكر أن الفيروسات القهقرية تتميز بحدوث قدر كبير من الطفرات النقطية وعدم التكامل في انتساخ المادة الصبغية للخلية المضيفة تتجاوز عدة ملايين من الأخطاء مما يجعل آلية إصلاح الـ DNA عاجزة عن التعامل مع هذا القدر الكبير من الأخطاء.

ب- من الأورام التي تتسبب بها الإصابة بـ HTLV-I ابيضاض الخلية التائية في البالغين التي تتميز بالارتشاحات الورمية في العقد اللمفاوية والكبد والطحال والجلد والرئة. معدل العمر عند الإصابة ٥٨ سنة ويصيب الرجال أكثر من النساء. من المعالم الخاصة بالمرض ارتفاع كلسيوم الدم الذي يكون أحد أسباب الوفيات إضافة إلى الأخماج الانتهازية.

يتضمن التشخيص التفريقي متلازمة الفطار الفطراني mycosis fungoides وداء هودجكن، ومتلازمة سيزاري والابيضاض اللمفاوي المزمن تائي الخلايا.

إن **HTLV-II** شديد الشبه بـ HTLV-I وهما يتشاركان الحموض الأمينية نفسها بنسب ٧٠٪ إضافة إلى قدرته على خمج الخلايا التائية وتحويلها إلى الحالة الورمية في الزجاج. عزل هذا الفيروس عام ١٩٨٢ من مريض مصاب بابيضاض الخلايا المشعرة hairy cell leukemia تائي الخلايا. وأدى تطوير تقنية PCR إلى إمكانية التمييز بين الفيروسين HTLV-I وHTLV-II.

ج- الأورام المتعلقة بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV):

ارتبطت حالات نقص المناعة سواء أكانت ولادية، أم محرضة أم مكتسبة بميل للتسبب بالأورام من مختلف السلالات الخلوية ولاسيما في المصابين بنقص المناعة المكتسب (الإيدز). وفيما عدا ساركوما كابوزي فإن الأورام الأخرى غالباً ما تتظاهر في مراحل المرض المتقدمة يرافقها انهيار الجهاز المناعي انهياراً تاماً، فعلى سبيل المثال من النادر حصول لمفومات لاهودجكن عند المصابين بالإيدز حين يكون تعداد الخلايا اللمفاوية من نمط CD4 أكثر من ٥٠ خلية في الميليمتر المكعب.

إن معظم اللمفومات (٩٠٪) المرافقة لعوز المناعة المكتسب أو الإيدز تكون بائية الخلايا كما ترافقها في ٥٠٪ من الحالات الإصابة بفيروس ابشتاين بار إضافة إلى إعادة ترتيب جين c-myc الذي يعدّ من أهم الجينات الورمية، في حين تكون اللمفومات تائية الخلايا قليلة نسبة إلى بائية الخلايا لأسباب غير معروفة.

ساركوما كابوزي: هي من أهم الأورام التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) إذ تميل إلى الارتشاح بحيث تصيب الجلد وترتشح في الأنسجة تحته كما تصيب القناة الهضمية والرئة. وخلوياً تكشف الآفات وجود خلايا متعددة النسيلة تراوح من الخلايا المغزلية إلى ارتشاحات بخلايا لمفاوية وتكاثر الأوعية تكاثراً مستحدثاً.

أظهرت الدراسات الحديثة شأن البروتين Tat الذي يفرزه الفيروس المذكور وتأثيره في تطوير ساركوما كابوزي.

٢- فيروسات الـ DNA:

أ- فيروس ايبيشتاين بار Epstein- Barr virus: كشف هذا الفيروسَ الطبيبُ دينيس بوركيت عام ١٩٦١م، وتبين أنه السبب في إحداث بعض أورام العقد اللمفاوية إضافة إلى العوامل البيولوجية والبيئية الأخرى؛ لذلك أطلق على هذه الأورام اسم **لمفوما بوركيت،** وهي تصيب ٨ من كل ١٠٠٠٠٠ طفل في أجزاء من إفريقيا وغينيا الجديدة.

ويحدث هذا الفيروس العديد من الأمراض منها الحمى الغدية أو داء وحيدات النوى الخمجي، وسرطانة البلعوم الأنفي الذي يصيب ٢٪ من سكان جنوبي الصين وجنوبي آسيا والمناطق القطبية الشمالية.

كما يحدث بعض الأمراض عند مضعفي المناعة ولاسيما بعد عمليات زراعة الأعضاء وزرع نقي العظم في المصابين باللمفومات والابيضاضات.

ويعرِّض تكرار حدوث الطلاوة leukoplakia على اللسان والفم في المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب إلى إصابة الفم بفيروس ايبشتاين بار.

ومن غير المعروف حتى الآن لماذا يسبب هذا الفيروس داء وحيدات النوى الخمجي في بعض البلدان في حين يسبب السرطانات في بلدان أخرى مما يرجح تدخل العديد من العوامل الأخرى وعلى رأسها العوامل البيولوجية والوراثية.

يعمل هذا الفيروس بإصابة نوعين من الخلايا: خلايا الغدد اللعابية والخلايا اللمفاوية البائية. وهو يصيب معظم سكان البلاد النامية و٨٠٪ من سكان البلاد المتقدمة، وقد ينتقل للأطفال باكراً بطريق أمهاتهم في حين ينتقل من إنسان إلى آخر بطريق المفرزات اللعابية.

ينتج الفيروس أكثر من ١٠٠ مستضد في أثناء الفترة النشيطة من دورته الخلوية في حين ينتج نحو ١٠ مستضدات في أثناء الفترة الكامنة مما يساعد الخلايا اللمفاوية التائية على تعرفه. ومن الجدير بالذكر أن الفيروس يفرز في لمفوما بوركيت المستضد السطحي EBNA1 فقط مما يساعده على التخفي عن الخلايا اللمفاوية السامة.

ب- فيروس التهاب الكبد B hepatitis B virus (HBV): سرطانة الخلية الكبدية hepatocellular carcinoma من أكثر الأورام أهمية وشيوعاً، وعلى الرغم من ندرتها في الغرب تعدّ من الأورام الأكثر شيوعاً في جنوب شرقي آسيا ويعكس هذا التوزع ما يسمى التوزع الجغرافي للإصابات المزمنة بفيروس التهاب الكبد البائي. هذا ما أكدته العديد من الدراسات التي أجريت في تايوان في مرضى مصابين بإصابات مزمنة بالتهاب الكبد البائي تمت متابعتهم منذ الإصابة حتى الوفاة بسبب سرطانة الخلية الكبدية كما أكدت الدراسات السابقة تضاعف خطر الإصابة بمعدل ١٠٠ مرة في المصابين بالتهاب الكبد البائي المزمن.

تسبب سرطانة الخلية الكبدية نحو ١٠٠٠٠ وفاة سنوية في الولايات المتحدة الأمريكية مما يؤكد شأن فيروس التهاب الكبد البائي B في إحداث هذه السرطانة بعد إزمانه ويقدر أن هذا الفيروس مسؤول عن ٨٥٪ من سرطانة الكبد في الولايات المتحدة الأمريكية، كما أن معدل الوفيات سيتضاعف خلال السنوات العشر القادمة بحسب إحصائيات خاصة بالمعهد الوطني للأورام هناك.

يعد فيروس التهاب الكبد البائي من الفيروسات ذات الـ DNA الصغيرة التي تصيب البشر مؤدية إلى إصابة تحت سريرية أو إصابة حادة يزول بعدها الفيروس من الكبد والدم في ٩٥٪ من الحالات في حين تميل الإصابة إلى الإزمان في ٥٪ من الحالات، وتحدث معظم الإصابات بسرطانة الخلية الكبدية في هذه الزمرة من المرضى.

يبدو في ٢٠-٣٠٪ من الإصابات المزمنة التهاب كبد مزمن غير فعال أو التهاب كبد مزمن فعال، وتكون البؤرة الالتهابية نواة للإصابة بتشمع الكبد وقصور الكبد فيما بعد.

وقد تعزى الإصابات الكبدية إلى رد الفعل المناعي الناجم عن تعرف الجسم المستضدات التي يفرزها الفيروس ويقدمها على سطح الخلايا المصابة بالخمج حيث يكون للخلايا اللمفاوية التائية السامة شأن كبير أيضاً في إحداث هذه الأذية إضافة إلى زيادة حساسية الخلايا الكبدية لعوامل النخر الخلوي الورمي TNF وللسيتوكينات الأخرى.

تحدث العدوى بالتهاب الكبد البائي بنقل الدم الملوث ومشتقاته بتعاطي المخدرات عن طريق الوريد وتبقى طرق العدوى غير معروفة في نصف المصابين. وتميل الإصابات إلى الإزمان في العديد من المصابين وقد تبقى الأعراض صامتة مدة تزيد على ١٠ سنوات يقوم الفيروس في أثنائها بتدمير الخلايا الكبدية التي تعود وتجدد نفسها بنسخ مطابقة للخلايا المصابة، كما أن بعض الخلايا المصابة بأذية كيميائية لا تستطيع ترميم الأخطاء الحاصلة بفعل الغزو الفيروسي فتتطور بالاتجاه الورمي.

ويقوم الجين M6P وهو من الجينات الكابحة للأورام

بتعطيل عامل النمو الشبيه بالإنسولين IGF2 ومن ثم منع الخلايا من الانقسام. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن فيروس التهاب الكبد البائي يقوم بمهاجمة الجين الكابح السابق ويمنعه من أداء عمله مطلقاً العنان لعمل غير محدود للجينات الورمية التي تتمثل بمستقبلات وجينات عامل النمو الشبيه بالأنسولين.

ج- **فيروس الورم الحليمي البشري** (HPV): يتميز فيروس الورم الحليمي البشري بوجود أكثر من ١٠٠ نمط له، منها ما هو مسؤول عن إحداث الثآليل الشائعة التي تحدث على اليدين والقدمين وفي المنطقة التناسلية التي تحدث العدوى منها بالاتصال الجنسي وتغيب الأعراض عدة سنوات قد تليها بعض مظاهر الإصابة بأورام عنق الرحم.

تتكون المادة الصبغية لهذا الفيروس من DNA دائري ثنائي الشريط يتكون من منطقة مبكرة تقوم بإعطاء المعلومات الوراثية الخاصة باصطناع البروتينات الفيروسية التي لها شأن في استنساخ DNA الفيروسية، وتنظيم الاستنساخ والتحول الخلوية، في حين تتدخل المنطقة الأخرى وهي المنطقة المتأخرة في استنساخ البروتينات الخاصة بالقلنسوة الفيروسية. وفي الإصابة الفعالة تقوم المنطقتان باستنساخ البروتينات اللازمة، أما في الإصابات غير الفعالة فيتم استنساخ المادة الوراثية من المنطقة الباكرة فقط.

أظهرت الدراسات عام ٢٠٠٧ علاقة وثيقة بين فيروس الورم الحليمي البشري وسرطان عنق الرحم إذ يتم تشخيص ١١٠٠٠ حالة ينتهي ٤٠٠٠ منها بالوفاة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها في حين يتم تشخيص أكثر من نصف مليون حالة في العالم. ويتدخل الفيروس السابق في حدوث سرطانات أخرى تصيب منطقتي الشرج والقضيب. تتميز بعض أنماط هذا الفيروس بخطورة عالية ولاسيما الأنماط ١٦ و١٨ التي تساهم وحدها بالتسبب في ٧٠٪ من سرطانات عنق الرحم.

وقد رخصت إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية الفحص الخاص بعنق الرحم في السيدات اللواتي تجاوزن الثلاثين من العمر وذلك بتنظير المهبل وأخذ الخزعات اللازمة من المناطق المشتبهة وفحصها نسيجياً.

من الجدير بالذكر أنه ما من علاج ناجع لفيروس الورم الحليمي البشري، وهو يعامل معاملة الثآليل السطحية بالجراحة أو الكي بالتبريد.

آلية إحداث الفيروس الحليمي البشري الأورام غير معروفة جيداً ولكن من الفرضيات المقبولة هي إنتاج الفيروس السابق بروتينات من نمط E6 تثبط الجين الكابح للأورام P53 فيزول تأثيره المنسق للدورة الخلوية وتفلت هذه الدورة من الرقابة وتطلق البروتينات التي تقوم باستقبال عوامل النمو ونقل الإشارة داخل الخلية الورمية.

ثانياً- العوامل الإشعاعية:

الإشعاع هو انبعاث الطاقة من أي مصدر، منها مثلاً: الأشعة السينية المستخدمة في العمل الطبي التي قد تأتي من مصادر أخرى في الكون. تصنف الإشعاعات إلى إشعاعات ذات طاقة عالية وأخرى ذات طاقة منخفضة وتقسم إلى عدة أشكال:

- أشعة غاما.
- الأشعة السينية.
- الأشعة فوق البنفسجية.
- الضوء المرئي.
- الأشعة تحت الحمراء.
- الموجات الدقيقة.
- الموجات الراديوية.

الأشعة المؤينة:

وهي من الإشعاعات ذات التردد العالي وهي قادرة بما تملكه من طاقات عالية على إزالة الإلكترونات من مدارها وإتلاف الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين DNA فتحول بذلك الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية. ومن الأمثلة عليها الأشعة السينية وأشعة غاما والأشعة فوق البنفسجية، أما الأشعة المؤينة منخفضة الطاقة فهي لا تملك الطاقة الكافية لإزالة الإلكترونات من مساراتها ومن الأمثلة عليها الضوء المرئي والأشعة الدقيقة والموجات الراديوية radio waves.

من المفيد فهم **الفرق** بين **أنواع** الأشعة المؤينة، فالأشعة المؤينة المنبعثة من الهاتف النقال وشاشة جهاز التلفاز ليست نفسها الأشعة المؤينة الناجمة عن صورة بالأشعة السينية التي تؤخذ في المستشفى مثلاً.

تقوم الأشعة المؤينة عالية الطاقة باختراق الخلية واستهداف الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين مسببة خللاً جينياً عميقاً وطفرات متعددة تضر بالاستقرار الجيني داخل الخلية مما يعد سبباً جوهرياً لحدوث السرطان على المدى الطويل. لقد أثبتت الدراسات العلاقة الوثيقة بين التعرض الإشعاعي وحدوث السرطان، كما أثبت ذلك عملياً القنبلتان الذريتان اللتان أُطلقتا على هيروشيما وناغازاكي وحادثة مفاعل تشيرنوبل النووي. ومن المهم

الإشارة إلى أن بعض السرطانات مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالتعرض الإشعاعي ومنها سرطانات الغدة الدرقية وسرطانات الدم، ويعد نقي العظم من الأنسجة الأكثر حساسية للأشعة في حين تحدث بعض السرطانات على نحو متأخر بعد فترة من الكمون قد تصل إلى ١٥ سنة بعد التعرض الإشعاعي ومنها: سرطانة الرئة، وسرطانات الجلد، والورم النقوي المتعدد، وسرطان الثدي وسرطان المعدة.

تتنوع **مصادر التعرض للأشعة المؤينة** ويمكن حصرها على نحو عام **بثلاثة مصادر رئيسية هي:**

١- **الأشعة الكونية** التي تأتي من الشمس والفضاء الخارجي والعناصر المشعة التي توجد في التربة ويشكل هذا كله المصدر الأول للإشعاعات حول العالم.

٢- **المصادر الطبية** للأشعة باستخدام الأجهزة الطبية في التصوير الشعاعي بالأشعة السينية واستخدام النظائر المشعة في عملية التشخيص الشعاعي وفي علاج الأورام بالأشعة الخارجية أو الأشعة الداخلية كما في علاج أورام الغدة الدرقية باليود المشع.

٣- **أشعة من صنع الإنسان** بالأجهزة والاختبارات النووية التي تجرى تحت الأرض.

وفيما يلي بعض الأمثلة عن السرطانات المحرضة بالأشعة:

١- **سرطانات الجلد:** كانت مشهورة عند العمال الأوائل الذين عملوا في المسرعات الخطية قبل أن تدخل إليها إجراءات السلامة والوقاية الشعاعية.

٢- **سرطانات الرئة:** كانت وما زالت معروفة لدى عمال المناجم ولاسيما مناجم اليورانيوم وخاصة بعد استنشاق غاز الرادون فترة طويلة إذ تطلق ذرات الرادون أشعة ألفا ذات التأثير التراكمي المسرطن.

٣- **أورام العظام:** في العمال الذين يعملون بطلي الساعات بمادة الراديوم.

٤- **سرطانة الكبد:** التي تحدث عند عمال الأصبغة والملونات الذين يستخدمون الثوريوم، وهو من المواد التي تطلق أشعة ألفا.

٥- لقد كون الناجون من القنبلتين الذريتين على هيروشيما وناكازاكي مجموعة خاصة من المرضى بسبب التوارد العالي لسرطانات الدم والكثير من **السرطانات الصلبة** التي لم يشاهد مثلها حتى الوقت الحاضر.

٦- شوهدت حالات قليلة من سرطانات الدم في **المصابين بالتهاب الفقار المُقسِط** الذين تلقوا علاجاً شعاعياً على الفقرات بقصد السيطرة على الآلام.

هناك فترة تعرف بفترة الكمون تفصل بين التعرض الإشعاعي وحدوث الأورام. تتميز الابيضاضات بأقصر فترة كمون كما شوهد عند الناجين من آثار القنبلتين الذريتين في كل من هيروشيما وناكازاكي إذ حدثت الابيضاضات بعد ٥-٧ سنوات من الحادثة.

أما في السرطانات الصلبة فقد تصل فترة الكمون إلى ٤٠ سنة ويعزى ذلك إلى الفترة اللازمة كي يصبح فيها الورم بحجم كافٍ للكشف بالاستقصاءات التقليدية، إضافة إلى أن عملية البدء والتطور الورمية تحتاج إلى وقت ليس بالقصير، وقد أظهرت الدراسات الحديثة أنه كلما كان التعرض الإشعاعي في سن مبكرة طالت فترة الكمون.

الأشعة فوق البنفسجية:

تعد سرطانات الجلد من السرطانات الأكثر شيوعاً بسبب هذه الأشعة بمعدل يقارب من ٥٠٠٠٠٠ حالة جديدة مشخصة في كل عام في الولايات المتحدة الأمريكية. وتحدث السرطانة القاعدية الخلايا أكثر من السرطانة الحرشفية بأربع مرات لدى الرجال وأكثر بست مرات لدى النساء. وعلى نحو عام تحدث هذه السرطانات عند الرجال أكثر من السيدات وفي المناطق من الجسم المعرضة مباشرة لأشعة الشمس، وعلى الرغم من تزايد معدلات حدوثها تتجاوز نسبة الشفاء منها ٩٥٪ من الحالات.

من الآليات المفترضة في تسبب الأشعة فوق البنفسجية للأورام مهاجمتها للإنزيمات والآليات التي تقوم بإصلاح الـ DNA، فكما هو معروف تقوم الأشعة بإحداث أذيات مهمة على مستوى النوكليوتيدات تقوم بعده بعض الإنزيمات بتحسس هذا الخلل ثم إزالة النوكليوتيد المعطوب وتنشيط إنزيم DNA بوليميراز الذي يقوم باستبداله والحفاظ على وحدة شريطي الـ DNA وتكاملهما، الشيء الذي تفتقده الخلية حين تعرضها المتكرر للأشعة فوق البنفسجية.

هذا وتتعرض الـ DNA للكثير من الأذيات بفعل العديد من العوامل الفيزيائية والكيميائية يتم تعرفها وإصلاحها بالشكل التالي:

تشكل النوكليوتيدات الوحدات الوظيفية البنيوية لـ DNA، **والأذيات** التي تصيبها قد تتناول الأساس أو السكر أو الزمرة الفوسفاتية.

مصدر الأذية:

١- الحرارة.

٢- الحوادث الاستقلالية (الجذور الحرة).

٣- الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية.

٤- التعرض للمواد البينزينية.

أنواع الأذية:

١- إزالة الأمينات من النوكليوتيدات.

٢- إزالة البورينات من النوكليوتيدات.

٣- أكسدة الأسس.

٤- تكسرات في شريطي الـ DNA.

ومن **الأمثلة** على الأمراض التي تسببها أذيات الـ DNA متلازمة ويرنير Werner syndrome التي تتظاهر بتأخر النمو والشيخوخة الباكرة، كما في متلازمة بلوم Bloom التي تتظاهر بازدياد الحساسية لضوء الشمس.

من أهم التبدلات التي تطرأ على بنية الـ DNA وتستوجب الإصلاح:

١- **فقدان أساس:** وهو ما يعرف بالمكان فاقد البورين أو البيريميدين.

٢- **إزالة الأمينات:** على سبيل المثال إن إزالة الجذر الأميني من السيتوزين يؤدي إلى تشكل اليوراسيل.

٣- **الأذية الضوئية:** من أهم المنتجات الناجمة عن الأذية الضوئية تشكل ارتباطات بين البيريميدينات على شريط الـDNA نفسه مما يؤدي إلى التقارب بين الأساسين المتجاورين ثم حدوث تشوهات غير قابلة للحياة في شريط الـ DNA المصاب، ومن هنا جاء الأثر السيئ للتعرض المديد للأشعة فوق البنفسجية التي تؤدي إلى التقارب وتشكل الروابط بين أساسي تيمين thymine متجاورين مؤدياً إلى تشكل ديمر dimer بين التيمين والسيكلوبوتان. كما قد تؤدي الأشعة فوق البنفسجية إلى تشكل روابط بين أساسين متقابلين من كل شريط للـ DNA مما يؤدي إلى تشوه البنية الحلزونية ما عدا التقطعات التي تطرأ على شريط واحد أو على الشريطين.

تأتي أهمية إصلاح الـ DNA من أنه المخزن الكامل لكل المعلومات الوراثية وهو الجزيء الكيميائي الحيوي الوحيد الذي يتم إصلاحه، ومن هنا تأتي أهمية وجود أكثر من مئة جين تتدخل في عملية الإصلاح آنفة الذكر.

حين حدوث تقطع في شريط واحد يكون الإصلاح ممكناً بسبب وجود نسخة احتياطية في الشريط المقابل، في حين يتعذر الإصلاح حين وجود تقطع في الشريطين بسبب غياب النسخة الاحتياطية في الطرف المقابل.

حين حدوث أي خطأ في اصطناع الـ DNA تأتي الإنزيمات التي تتعرف الخطأ ومن ثم تحدد مكانه مما يستنفر إنزيم النوكلياز nuclease الذي يقوم بقطع طرفي الأساس الخاطئ ثم يستدعى إنزيم بنائي آخر هو البوليميراز الذي يقوم بإضافة الأساس الذي تم استئصاله في وقت سابق ليأتي الإنزيم الرابط ligase ويقوم بربط طرفي الأساس المذكور بطرفي الشريط المقطوع.

ثالثاً- العوامل الكيميائية:

هناك العديد من العوامل الكيميائية التي تتدخل في حدوث الأورام منها ما هو سام للجينات ومنها ما هو غير سام لها. تتميز المواد الكيميائية السامة للجينات بقابليتها العالية لإحداث التفاعلات الكيميائية، ومن أهم الأمثلة عليها المواد المؤلكلة التي يمكن أن تشكل روابط قريبة ضمن المادة إضافة إلى إحداث أذيات مباشرة داخل النواة والمتقدرات. إن فكرة العلاقة بين أذيات الـ DNA وتشكل الأورام جعلت منها هدفاً للمواد الكيميائية المسرطنة ولاسيما المؤلكلة alkylating agent ومن الأمثلة عليها مركبات النتروز nitroso ومركبات ايبوكسيد.

أظهرت الدراسات التي أجريت على الجرذان بعد إحداث الأورام فيها طفرات في الجين الورمي Ras، ومن أهم التغيرات التي حصلت فيها هو حلول الزوجي A-T مكان الزوجي C-G وذلك بعد التعرض لمركبات النيتروز الميتيلية methylated nitroso-N compounds التي تعمل على إضافة جذر الميثيل عند الأكسجين السادس مما يؤدي إلى عدم التقابل مع التيمين خلال انتساخ الـ DNA.

تظهر الدراسات إمكان الوقاية من العوامل الكيميائية السامة للجينات بالمحافظة على الآليات الفيزيولوجية لإصلاح الـ DNA، وهذا ما يظهره ارتفاع معدل سرطانات الجلد في المرضى المصابين بجفاف الجلد المصطبغ xeroderma pigmentosum بسبب فقدان آليات إصلاح الـ DNA.

فيما يلي بعض أنواع الأورام والمواد الكيميائية المسببة لها:

١- **أورام الرئة:** من أهم العوامل المسببة: التدخين والزرنيخ والاسبستوز وبينزوبيرين، والكروميوم والفحم والنيكل وغازات الخردل، كذلك العمل في مصانع الألمنيوم والصلب والعمل في المناجم. هذه المواد الكيميائية تتدخل في إحداث سرطانة الرئة حرشفية الخلايا والسرطانة الغدية وورم المتوسطة (الميزوتيليوما) عدا سرطانة الرئة صغيرة الخلايا. إن الانقلاب الجديد الذي حصل في عالم التدخين وهو إضافة المصفاة (الفلتر) منذ خمسينيات القرن الماضي أرخى بظلاله على طبيعة الأورام التي يسببها التدخين، فإضافة

المصفاة أدى إلى تصفية الكثير من النيكوتين ذي الوزن الجزيئي والحجم المرتفع أي دخول كمية أقل منه مع كل لفافة يتم تدخينها مما يحيج إلى مضاعفة عدد اللفافات لبلوغ كمية النيكوتين المطلوبة في مرحلة ما قبل المصفاة أي إلى مضاعفة كمية المواد المسرطنة وعلى رأسها النيتروز أمين ذو الوزن والحجم المنخفض أي ذو النفوذية العالية إلى الرئة. وفي استخدام المصفاة يحتاج المدخن إلى أخذ شهيق أعمق بسبب المقاومة مما يساعد على إيصال المواد المسرطنة إلى أبعد المناطق في محيط الرئة أي إلى ازدياد معدل حدوث سرطانات الرئة ولاسيما النساء اللواتي استخدمن هذا النوع من التدخين بحجة أنه خفيف كما يقال لوجود المصفاة في اللفافة.

٢- أورام الجوف الفموي: تشاهد هذه الأورام بكثرة في المجتمعات الغربية حيث يكثر التدخين إضافة إلى الاستهلاك العالي للكحول بمختلف أنواعه، كما يكثر هذا النوع من الأورام عند عمال صناعة الأحذية وعمال صناعة المفروشات ما يؤدي إلى تأثيرات تراكمية تنتهي في آخر المطاف إلى تطور السرطانة حرشفية الخلايا في جوف الفم.

٣- أورام المعدة: قد تسببها الأغذية المدخنة والمملحة والمثلجة. كما تحدث في عمال صناعة المطاط وتؤدي إلى تشكل السرطانة الغدية.

٤- سرطانة الخلية الكبدية: من المواد المسببة الافلاتوكسين وفينيل كلوريد والتدخين والكحول وكلها تتدخل في إحداث سرطانة الخلية الكبدية إضافة إلى الساركومات الوعائية.

٥- سرطان المثانة: من أسبابه التدخين وامينوبيفينيل وبينزيدين ونفتيل أمين. كذلك في صناعات الاورامين مما يؤدي إلى تشكل سرطانة الخلية الانتقالية.

٦- سرطانات الجلد: بسبب الزرنيخ والقطران. وعمال النفط وعمال الفحم الحجري معرضون للإصابة بالسرطانة حرشفية الخلايا والسرطانة قاعدية الخلايا.

٧- أورام العظام: من أسبابها التدخين والبينزين وأوكسيدات الإيتيلين وأدوية الأورام. والتعرض للأبخرة عند عمال صناعة المطاط يؤدي في نهاية المطاف إلى تشكل العديد من الأورام وعلى رأسها الابيضاضات.

رابعاً- العوامل الهرمونية:

١- سرطان الثدي: سرطان الثدي من أكثر السرطانات النسائية شيوعاً إذ يصل الحدوث إلى ١٨٠٠٠٠ حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، ويأتي الارتباط بين العوامل الهرمونية وسرطان الثدي من فرضية أن الإستروجين - وعلى نحو مبدئي الإستراديول - من أهم محرضات نمو الخلية الثديية، ويدعم هذه الفكرة أن الانقسامات الخلوية تكون في أوجها خلال الطور الأصفر اللوتيني من الدورة الطمثية.

من الحالات التي تؤهب لحدوث سرطان الثدي: حدوث الدورة الطمثية في سن باكرة، وانقطاع الدورة الطمثية في سن متأخرة، والحمل في سن متأخرة وزيادة الوزن.

تعد الدورة الطمثية المبكرة من عوامل الخطورة في حدوث سرطان الثدي، وقد أظهرت عدة دراسات مقارنة تناقصاً بنسبة ٢٠٪ في معدل حدوث سرطان الثدي في كل سنة تأخير في حدوث الدورة الطمثية، كما أن نسبة سرطان الثدي تتضاعف إذا انتظمت الدورة الطمثية خلال سنة واحدة من أول طمث مقارنة بالزمرة نفسها من النساء اللواتي يعانين دورة طمثية غير منتظمة خلال السنوات الخمس التي تلي بدء الدورة، فعدم انتظام الدورة الطمثية بعد بدئها يعدّ عامل حماية إلى حد ما من حدوث سرطان الثدي.

تتعرض الفتيات بعمر ١٢ سنة مع دورة طمثية منتظمة للإصابة بسرطان الثدي يوماً ما أكثر بأربع مرات من اللواتي بعمر ١٣ سنة أو أكثر مع دورة طمثية غير منتظمة. كما تظهر الدراسات أن بنات النساء المصابات بسرطان الثدي هن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي من غيرهن مع ملاحظة وجود مستويات عالية من الإستروجين في الدم أعلى بكثير من الشاهد control.

تسهم ممارسة النشاط الجسماني أو الرياضي - كما في راقصات الباليه أو السباحات - إلى حد ما في تأخير بدء الدورة الطمثية بنحو سنتين مقارنة بالفتيات اللواتي لا يمارسن نشاطاً مشابهاً، كما يقلل هذا النشاط من نمو غدة الثدي إذ تكون الأثداء صغيرة الحجم عند الراقصات وربما أسهم كل ذلك - بما يمثله من إنقاص الحِمل الهرموني - بتقليل نسبة الإصابة بسرطان الثدي في هذه الفئة من الفتيات.

وهناك **علاقة بين الوزن ومعدل حدوث سرطان الثدي** إذ إن كل عشرة كيلو غرامات زائدة بعد سن اليأس ترفع معدل الإصابة بسرطان الثدي بنسبة ٨٪.

٢- سرطان المبيض: يختلف سرطان المبيض عن باقي السرطانات المحرضة هرمونياً بأن الهرمون المتدخل فيه هو موجهة القند gonadotropin hormone الذي يؤثر مباشرة في الخلايا البشروية في المبيض مؤدياً إلى حدوث انقسامات

عشوائية، إذ يعتقد أن الخلايا البشروية على سطح المبيض أو الخلايا القابعة داخل الجريب في طور التطور هي مصدر الخلايا القابلة للتحول ورمياً.

يقي إنجاب الأولاد من تطور سرطان المبيض بنسبة ٥٠٪ مقارنة مع أولئك اللواتي لا ينجبن، وكل حمل بعد الحمل الأول يعدّ عامل وقاية إضافياً. فمن عوامل الخطورة في سرطانات المبيض إذاً ازدياد عدد مرات الإباضة وهذا ما يوافق سن اليأس المتأخرة، ومن عوامل الوقاية الإنجاب واستعمال مانعات الحمل الفموية.

٣- **سرطان الموثة:** أصبح سرطان الموثة السرطان الأكثر تشخيصاً عند الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية متفوقاً على سرطان الرئة بنسبة ضئيلة حيث تم تشخيص ٢٤٠٠٠٠ حالة في عام ١٩٩٥ فقط. من أهم عوامل الخطورة العمر، فسرطان الموثة نادر جداً قبل سن الأربعين فيما يزداد معدل الحدوث على نحو كبير مع تقدم العمر متفوقاً بذلك على أي نوع من أنواع السرطانات الأخرى.

يجول نحو ٢٪ من الهرمون الذكري وهو التيستوستيرون غير المرتبط بالبروتينات في الدم ليصل إلى غدة الموثة حيث يتحول إلى دي هيدروكسي تيستوستيرون الذي يرتبط بالمستقبلات الخاصة به بصفته عامل نمو وبالتالي تنتقل الإشارة الناجمة عنه إلى داخل النواة لتجد عامل الانتساخ الذي يقوم بتفسيرها هناك.

أثبت Noble عند الفئران تطور سرطانة الموثة الغدية بعد حقن الفئران بالتيستوستيرون الخارجي مما يشير إلى العلاقة المباشرة بين نسب هذا الهرمون الذكري وتطور السرطانة الغدية في الموثة، كما أثبتت الدراسات وجود مستويات عالية من التيستوستيرون في المصابين بسرطان الموثة مقارنة بالأشخاص الأصحاء من الفئة العمرية نفسها.

بيولوجيا الأورام

ماهر سلمون

تُتناول في بحث بيولوجيا الأورام cancer biology المواضيع التالية:

١- تخليق الـ DNA (DNA synthesis) وإصلاحه.

٢- نقل الإشارة signal transduction.

٣- دورة حياة الخلية cell cycle.

٤- الاستماتة apoptosis.

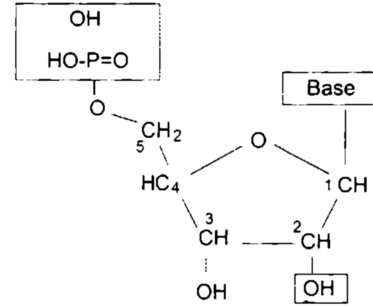
٥- الجينات الورمية والجينات الكابتة للأورام oncogenes and tumor suppressor genes.

٦- تولد الأوعية angiogenesis.

أولاً- تخليق الـ DNA (DNA synthesis):

يؤلف الـ DNA المادة الوراثية التي توجد داخل صبغيات النواة الخلوية، وتتألف من سلسلة من النوكليوتيدات التي يرتبط بعضها ببعض بروابط هدروجينية، ويلتف شريطا الـ DNA أحدهما حول الآخر بشكل حلزوني. وقد تم كشف هذه البنية الحلزونية من قبل واتسن وكريك Watson and Crick في خمسينيات القرن الماضي.

الوحدة الوظيفية المكونة للـ DNA هي النوكليوتيد التي تتألف من سكر الريبوز منقوص الأكسجين + أساس (أدينين وغوانين وسيتوزين أو تيمين) + وظيفة فوسفاتية كما هو مبين في الشكل (١).



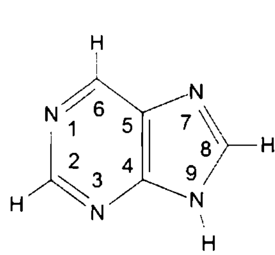
الشكل (١)

تقسم الأسس إلى بورينات وبيريميدينات، تتألف البورينات من الغوانين guanine والأدينين adenine، وتتألف البيريميدينات من اليوراسيل uracil والتيمين thymine والسيتوزين cytosine كما في الشكل (٢).

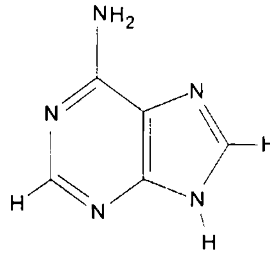
يرتبط الأدينين دوماً بالتيمين بروابط ثنائية في حين يرتبط السيتوزين بالغوانين بروابط ثلاثية.

يتم تخليق الـ DNA دوماً من منطقة خاصة تدعى الريبليكون replicon، أما الريبليكاتور replicator فهي المنطقة القادرة على قيادة عملية التخليق والمحتوية على مناطق البدء والإنزيمات القادرة على إزالة التفافات الـ DNA؛ وبالتالي فصل الشريطين المتممين أحدهما عن الآخر. ولكي

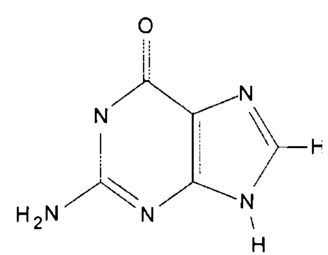
PURINES



Purine

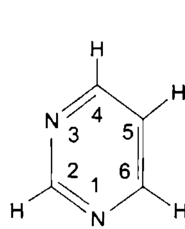


Adenine

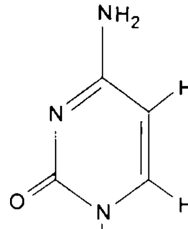


Guanine

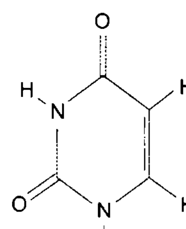
PYRIMIDINES



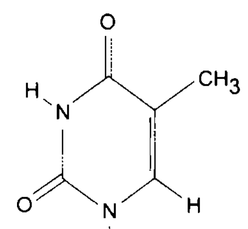
Pyrimidine



Cytosine



Uracil



Thymine

الشكل (٢)

تبدأ العملية السابقة: لابد من توافر مناطق في الـ DNA رابطة للبروتينات التي لها الفعل الأساسي في هذه العملية حيث ترتبط هذه البروتينات بمنطقة الريبليكاتور، وتبدأ بذلك عملية التخليق synthesis.

تقوم بروتينات البدء initiator proteins بثلاثة أعمال رئيسية:

١- الارتباط بمناطق محددة من الريبليكاتور.

٢- حالما ترتبط بالجزء المطلوب من الريبليكاتور تقوم بفك الالتفاف وإزالته من مناطق الـ DNA المجاورة لمكان الارتباط السابق الذكر.

٣- تقوم بروتينات البدء بالتضافر والتقاء بروتينات أخرى ضرورية لعملية البدء.

تحتاج عملية بدء تخليق الـ DNA إلى مَشْرَع primer (مكان الشروع بالعمل)، ويكون من الـ RNA الذي يتفعل حالما يتفاعل مع DNA helicase؛ وهو الإنزيم الذي يقوم بفك جديلة الـ DNA وإبعاد الشريطين أحدهما عن الآخر.

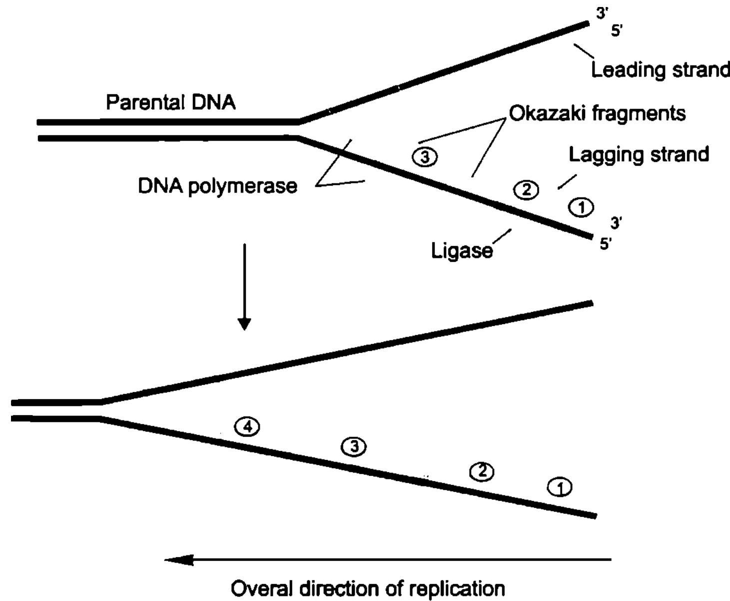
تنسخ الـ DNA (DNA Replication):

يتم تكرر الـDNA من خلال عدة إنزيمات؛ أهمها DNA بوليميراز، تبدأ العملية في عدة مناطق على شريطي الـ DNA، ويكون اتجاه التكرر من ٣" إلى ٥" وذلك باستعمال شريط محرك رئيسي (مَشْرَع primer)، وتسمى السلسلة المكررة على شريط البدء السلسلة القيادية leading strand؛ لأن تكررها يستمر دون تقطعات. أما السلسلة المكررة على الشريط المقابل فتسمى السلسلة المتلكئة lagging strand؛ وذلك لتعذر تكررها على نحو مستمر. في هذه الحالة تقوم سلاسل أوكازاكي Okazaki strands بملء مناطق التقطعات في السلسلة المتلكئة من دون أن يُنسى عمل الإنزيم الرابط ligase الذي يربط بين طرفي السلاسل المتجاورة والتي تم تكررها للتو كما هو مبين في الشكل (٣).

إذاً تقوم الإنزيمات بفك جديلة DNA، وهكذا يَحدث في النهاية شريطا DNA متقابلان يتمم كل منهما الآخر، ومن الضروري انفصال الشريطين أحدهما عن الآخر من أجل تشكيل أساس لنسخ الشريط المتمم، وبذلك تكون العملية نصف محافظة بحيث يُحصل بعد نهاية كل انتساخ أو تخلق على نصف المعلومات الوراثية التي كانت موجودة أصلاً.

وتتشكل كما أوضح سابقاً فقاعات، وهي بمنزلة تباعدات بين الشريطين على طولهما من أجل توفير تخلق DNA سريع يبدأ في عدة مناطق. يظهر الشكل (٣) ما يسمى بشوكة الانتساخ replication fork حيث يتم تخلق الـ DNA في الاتجاهين؛ ولكن دوماً من ٣" باتجاه ٥"، وبالتالي يكون اتجاه الشريط المنتسخ من ٥" إلى ٣"، وهكذا تستمر العملية حتى الحصول على شريط جديد يتمم الشريط الأساسي الذي استعمل في عملية التخليق الآنفة الذكر.

عند تشكل الشريط الجديد يكون مرتبطاً في طرفيه بالشريط الأم؛ مما يستدعي تدخل إنزيم آخر شديد الأهمية يقوم بقطعه في الطرفين؛ وبالتالي فك ارتباطه بالشريط



الشكل (٣) شوكة الانتساخ replication fork

الأم عن طريق إنزيم topoisomerase II.

إصلاح الـ DNA (DNA repair):

تشكل النوكليوتيدات الوحدات الوظيفية البنيوية للـ DNA. وقد تتناول الأذيات التي تصيبها الأساس أو السكر أو الزمرة الفوسفاتية.

مصدر الأذية:

١- الحرارة.

٢- الحوادث الاستقلالية (الجذور الحرة).

٣- الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية.

٤- التعرض للمواد البينزينية.

أنواع الأذية:

١- إزالة الأمينات من النوكليوتيدات.

٢- إزالة البورينات من النوكليوتيدات.

٣- أكسدة الأسس.

٤- تكسرات في شريطي الـ DNA.

ومن الأمثلة على الأمراض التي تسببها أذيات الـ DNA متلازمة ويرنر Werner syndrome التي تتظاهر بتأخر النمو إضافة إلى الشيخوخة الباكرة، ومتلازمة بلوم Bloom التي تتظاهر بازدياد الحساسية لضوء الشمس.

ومن أهم التبدلات التي تطرأ على بنية الـ DNA وتستوجب الإصلاح:

١- فقدان أساس: وهو ما يعرف بالمكان فاقد البورين أو البيريميدين.

٢- إزالة الأمينات: على سبيل المثال إن إزالة الجذر الأميني من السيتوزين يؤدي إلى تشكل اليوراسيل، ويتم إنتاج أكثر من ١٠٠ يوراسيل يومياً بهذه الطريقة.

٣- الأذية الضوئية: من أهم المنتجات الناجمة عن الأذية الضوئية تشكل ارتباطات بين البيريميدينات على شريط الـ DNA نفسه؛ مما يؤدي إلى التقارب بين الأساسين المتجاورين، وبالتالي حصول تشوهات غير قابلة للحياة في شريط الـ DNA المصاب، ومن هنا جاء الأثر السيئ للتعرض المديد للأشعة فوق البنفسجية التي تؤدي إلى التقارب وتشكل الروابط بين أساسي تيمين thymine متجاورين مؤدياً إلى تشكل ديمر (مثنوي dimer) بين التيمين والسيكلوبوتان؛ ما يمكِّن الأشعة فوق البنفسجية من تشكيل روابط بين أساسين متقابلين من كل شريط للـ DNA، وهذا يؤدي إلى تشوه في البنية الحلزونية إضافة إلى التقطعات التي تطرأ على شريط واحد أو الشريطين.

تأتي أهمية إصلاح الـ DNA من أنه المخزن الكامل لكل المعلومات الوراثية، وهو الجزيء الكيميائي الحيوي الوحيد الذي يتم إصلاحه؛ ومن هنا تُفهم أهمية وجود أكثر من مئة جين تتدخل في عملية الإصلاح آنفة الذكر.

حين حدوث قطع في شريط واحد يكون الإصلاح ممكناً بسبب وجود نسخة احتياطية في الشريط المقابل في حين يتعذر الإصلاح إذا حدث تقطع في الشريطين بسبب غياب النسخة الاحتياطية في الطرف المقابل.

حين حصول أي خطأ في اصطناع الـ DNA تأتي الإنزيمات التي تتعرف الخطأ وتحديد مكانه مما يستنفر إنزيم النوكلياز nuclease الذي يقوم بقطع طرفي الأساس الخاطئ ثم استدعاء إنزيم بنائي آخر هو البوليميراز الذي يقوم بإضافة الأساس الذي تم استئصاله في وقت سابق ليأتي الإنزيم الرابط ligase الذي يقوم بربط طرفي الأساس المذكور بطرفي الشريط المقطوع.

ثانياً- نقل الإشارة signal transduction:

تحتاج الخلايا الطبيعية والورمية على حد سواء إلى إشارات لتحريض نموها وانقسامها. هذه الإشارات قد تكون داخلية أو خارجية. الهدف من الإشارة هو نقل عوامل نمو من خلايا مجاورة إلى داخل الخلية الهدف؛ تتمثل ببروتينات تنقل معلومات انقسامية حيث ترتبط بادئ ذي بدء بمستقبلات خاصة إما على سطح الخلية وإما داخل السيتوبلازما؛ ليبدأ شلال من المعلومات ينتهي في النواة حيث يتوضع الـ DNA الذي يقوم بتكرار المعلومات القادمة وإرسالها إلى الشبكة السيتوبلازمية الداخلية المحببة من خلال RNA مرسال يقوم بحمل المعلومات اللازمة لترجمة الإشارة إلى بروتينات وظيفية تقوم بعملها داخل الخلية أو خارجها.

أنماط مستقبلات الإشارة:

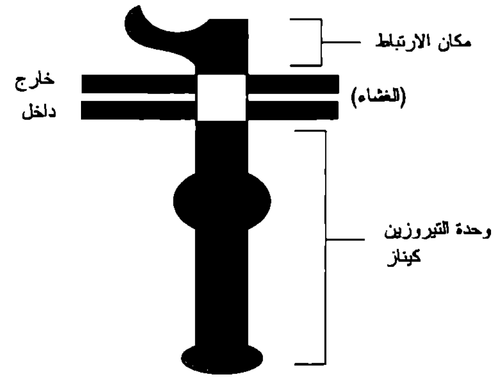
١- التيروزين كيناز (tyrosine kinase): مثل عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF)، وعامل النمو الشبيه بالإنسولين (IGF)، وعامل النمو الظهاري (EGF).

٢- التيروزين فوسفاتاز (tyrosine phosphatase): مثل CD45.

٣- غوانيلات سيكلاز (Guanylate cyclase): مثل المستقبلات الببتيدية.

٤- سيرين تريونين كيناز (serine/threonine kinase): مثل عامل النمو المحول (transforming growth factor :TGF-B).

مستقبلات التيروزين كيناز: تتألف هذه المستقبلات من وحدات وظيفية مختلفة منها الوحدة الرابطة الخارجية



الشكل (٤)

والوحدة الرابطة الداخلية والوحدة الوظيفية عبر الغشاء إضافة إلى وحدات وظيفية غنية بالحموض الأمينية تدعى SH2,SH3 لها شأن مهم في عملية الفسفرة اللازمة لنقل الإشارة كما هو مبين في الشكل (٤).

ومن المستقبلات التي لا تعتمد على التيروزين كيناز تلك التي تتوضع داخل السيتوبلازما، وتدعى SRC and Janus، وتعدّ هذه المستقبلات غير نشيطة إنزيمياً، وتسهم بنقل الإشارة بفعل وجودها الفراغي والكيميائي إذ تحمل الإشارة، وتنقلها إلى داخل النواة.

ومن المستقبلات التي تعمل بهذه الآلية مستقبلات السيتوكينات مثل الإنتيرلوكين-٢ (IL-2) ومستقبلات كل من CD8 وCD4.

نقل الإشارة داخل الخلية الورمية:

يبدأ نقل الإشارة من خلال عوامل النمو التي تأتي من الوسط المحيط وترتبط بالمستقبلات الخاصة على الغشاء الخارجي لتقوم بتنشيط إحدى سبل نقل الإشارة، أهمها سبيل MAP kinase الذي يعدّ من أهم سبل نقل الإشارة داخل الخلايا الورمية والذي يتعرض لتبدلات جينية مختلفة في بعض الأورام البشرية، وهو أكثر ما درس من بين سبل نقل الإشارة.

يرتبط عامل النمو بالوحدة الخارجية للمستقبل على سطح الخلية، فتنتقل الإشارة من القسم الخارجي إلى القسم الداخلي للمستقبلات من خلال الوحدة عبر الغشاء؛ ليقوم عامل النمو المذكور بفسفرة الوحدة الداخلية وتنشيطها؛ مما يؤدي إلى تنشيط عامل الملاءمة Grb-2 الذي يقوم بتقديم ذرة من الفوسفور إلى بروتين SOS الذي يفسفر Ras (التي تعدّ من أهم الجينات الورمية البشرية، وتعدّ مسؤولة عن العديد من السرطانات مثل سرطانات الرئة والمعثكلة حين وجود طفرة على أحد الأسس المكونة لها).

تقوم Ras بتفعيل سبيل الـ MAP kinase الذي يتضخم في كل مرة ناقلاً الإشارة إلى النواة؛ وبالتالي إلى عوامل الانتساخ التي تترجم الإشارة إلى RNA رسول يقوم بتحويلها إلى البروتين المطلوب حالما ينتقل إلى الشبكة السيتوبلازمية الداخلية المحببة.

عوامل الانتساخ النووية nuclear transcription factors:

١- **C-Fos**: هو أحد الجينات الورمية المتعلقة بعوامل الانتساخ؛ إذ يمتاز بوجود وحدة وظيفية رابطة لعوامل النمو الخارجية على شكل سحّاب اللوسين leucine zipper. يتم تنشيط عامل الانتساخ هذا من خلال سبيل الـ MAP kinase.

٢- **STATs proteins**: هذه الكلمة هي اختصار لترجمة الإشارة وانتساخ بروتيناتها حيث تعمل على تنشيط عوامل النقل السيتوبلازمية كعائلة Janus. تتألف هذه العائلة من ستة بروتينات من STAT1 إلى STAT6. تعمل هذه البروتينات كنواقل بين السيتوبلازما والنواة.

٣- **إصبع الزنك zinc finger**: يتكون من ذرة من الزنك توجد بين أساسين من السيستيئين وأساسين من الهيستيدين. تتراصف أصابع الزنك هذه عند الثلمة الكبيرة لـ DNA؛ وبالتالي تكون بيئة ملائمة لاستقبال عوامل النمو وإرشادها إلى مكان ارتباطها بالـ DNA.

الشكل (٥) يظهر نقل الإشارة إضافة إلى عوامل الانتساخ.

ثالثاً- دورة حياة الخلية cell cycle:

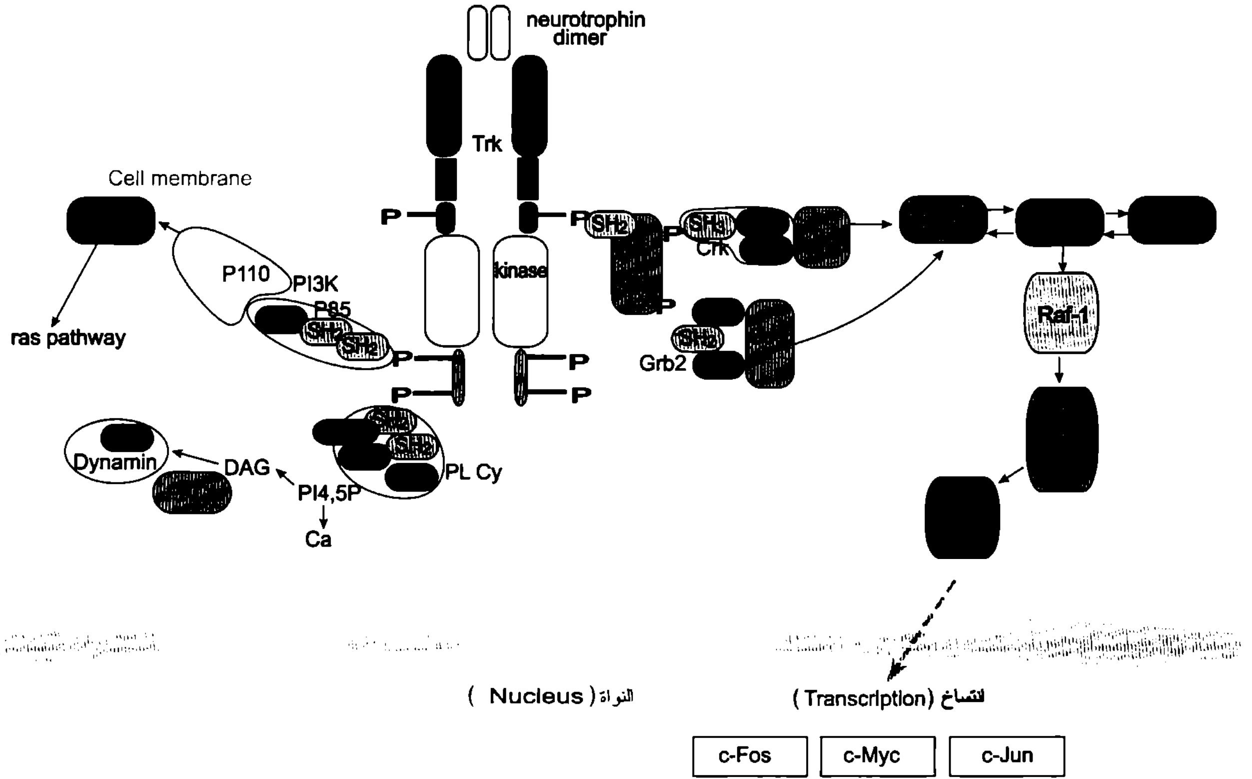
تتألف دورة حياة الخلية من **أربعة أطوار مرتبة بالشكل التالي**: G1,S,G2,M.

G تعني الفجوة **gap**، و**S** تعني اصطناع الـDNA **synthesis** و**M** تعني الانقسام **mitosis**. تتم في طور الفجوة الأول التحضيرات الإنزيمية والبنيوية من أجل اصطناع الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين DNA، ويتم في طور الفجوة الثاني التحضيرات الخاصة بعملية انقسام الخلية.

يستمر **G1** من ٥-١٠ ساعات، **S** من ٦-٨ ساعات، و**G2** من ٤-٥ ساعات في حين يستمر الطور **M** من ساعة إلى ساعتين.

يوجد على مستوى دورة حياة الخلية نقطتا تحقق: الأولى بين الطورين **G1** و**S** يسيطر عليها الجين الكابح للأورام **P53**، والثانية بين الطورين **G2** و**M** لم يعرف بعد البروتين الذي يسيطر عليها.

من أهم البروتينات التي تسهم في تطور الدورة الخلوية السيكلينات cyclin. حيث تقسم السيكلينات إلى عدة أنواع، من أهمها cyclin D,E التي تسيطر على تقدم الدورة الخلوية من الطور **G1** إلى الطور **S**. ويحتاج كل سيكلين إلى بروتين

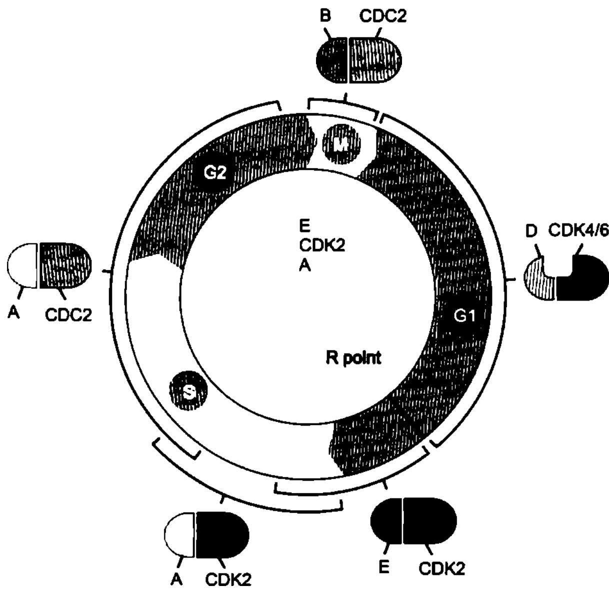


الشكل (٥)

كيناز خاص به يربطه، ويعطيه الطاقة اللازمة من أجل الحصول على الفعالية اللازمة الكفيلة بتقدم الدورة الخلوية من الطور G1 إلى الطور S. ويرتبط السيكلين D بالبروتين كيناز CDK4,6، ويتشكل المعقد cyclin D/CDK 4,6 الذي يسيطر في الطور G1 في حين يرتبط السيكلين E بالبروتين كيناز CDK2 مشكلاً المعقد cyclin E/CDK2 الذي يسيطر بين الطورين G1/S، ويسهم بتقدم الدورة الخلوية من الطور G1 إلى الطور S.

يسيطر السيكلين A على طور الاصطناع S ويشكل معقدين: الأول مع CDK2 والثاني مع CDC-2، يسهم المعقد cyclin A/CDK2 بإعطاء الطاقة اللازمة للتقدم عبر S في حين يشكل المعقد cyclin A/CDC-2 أساساً للتقدم من الطور S إلى الطور G2. أما السيكلين B فيسيطر على الطور الانقسامي M، ويشكل معقداً مع CDC-2 بالشكل التالي cyclin B/CDC-2، والشكل (٦) يوضح أطوار الدورة الخلوية بما فيها توزع السيكلينات.

ولا يستمر تقدم الدورة الخلوية باتجاه الانقسام إلى مالا نهاية؛ إذ أنه لابد من ضوابط تتمثل بمثبطات السيكلينات،



الشكل (٦)

ومن أهمها عائلة CIP/KIP family، وهي اختصار للبروتينات المثبطة للسيكلينات cyclin inhibitor proteins، ومن أهمها P21,P27,P57 التي تختص بتثبيط المعقدات Cyclin A / CDK2 and cyclin E /CDK2، وهناك عائلة أخرى هي عائلة INK (INK family) وهي اختصار لمثبطات الكيناز Inhibitor of protein kinase. من أشهر هذه البروتينات P15,P16,P18,P19، التي تقوم بفصل السيكلينات عن البروتينات المعتمدة على الكيناز، فعلى سبيل المثال في حال الحاجة إلى إيقاف الدورة الخلوية في الطور G1 تقوم هذه البروتينات بفصل المعقد cyclin D /CDK4,6 إلى cyclin D وCDK4,6؛ وبالتالي تختفي فعالية التيروزين كيناز، ويتوقف التقدم باتجاه الطور S.

كيف يقوم الجين الكابح للأورام P53 بالسيطرة على الدورة الخلوية؟

تتميز الأورام بنشاط انقسامي مستمر للخلايا الورمية ناجم عن فعالية شديدة في السيكلينات بأنواعها؛ ولاسيما تلك التي تسيطر في الطور الأول للدورة الخلوية، ففي حال الانقسام الفوضوي للخلايا يتنبه الجين الكابح للأورام Rb الذي يسيطر على نقطة التحقق الأولى بين الطورين G1 و S والتي تقوم بتنبيه P53 التي تنفعل، وتقوم بتنشيط العائلة المثبطة للكيناز؛ ولاسيما البروتين P16 الذي يقوم بتفكيك المعقد cyclin D/CDK4,6 وتحويله إلى معقد غير فعال؛ وبالتالي توقف الدورة الخلوية عند الطور G1.

الانتقال من G1 إلى S:

فهمت التغيرات الكيميائية الحيوية في هذا الطور أكثر من التغيرات التي تحدث في الأطوار الأخرى. هناك نقطة في الطور G1 تسمى نقطة التقييد restriction point حيث تتهيأ الخلية بعدها للدخول إلى الطور S، وبعدها أيضاً لا حاجة إلى عوامل النمو الانقسامية لإكمال اصطناع الـ DNA. غالباً ما تبدأ الخلايا عملية اصطناع الـ DNA خلال ساعتين إلى ثلاث ساعات من عبور النقطة R؛ وبذلك يقسم الطور G1 إلى قسمين: ما قبل R وما بعد R.

حين تصل إشارات النمو الانقسامية والتي تُدخل الخلايا في وضع الهمود quiescence إلى الطور G1؛ يزداد إنتاج السيكلينات - ولاسيما من النمط Cyclin D (D1,D2,D3)– خلال المرور عبر الطور G1، ويستمر إنتاجها ما دامت عوامل النمو الانقسامية مستمرة بالوصول إلى الخلية.

يرتبط بعدها السيكلين D بالسيكلين المعتمد على الكيناز CDK4,6 مشكلاً المعقدات التالية: cyclin D /CDK4 and cyclin D /CDK6 حيث يتم تنشيط المعقدين السابقين بفعالية كينازية تدعى CAK؛ ليصبح كل من المعقدين السابقين فعالاً.

ويتألف CAK من معقد من cyclin/CDK أيضاً يتكون من cyclin H وCDK7، ويقوم CAK بتفعيل المعقدات السابقة من خلال فسفرة الحمض الأميني التريونين threonine في الموقع 172 من CDK.

حالما يتفعل المعقد cyclin D/CDK4,6 يقوم بفسفرة بروتين الريتينوبلاستوما retinoblastoma protein (pRb). إن فسفرة بروتين الريتينوبلاستوما عند النقطة R أو بالقرب منها يؤدي إلى تحررها من وظيفتها الكابحة للنمو والانقسام وبالتالي تحرر عوامل الانتساخ وعلى رأسها E2F. يقوم عامل الانتساخ E2F بدوره في تحرر عوامل الانتساخ الأخرى وتحريض الجينات اللازمة لإنتاج البروتينات الضرورية لعبور الخلية من الطور G1 إلى الطور S.

من السكلينات التي لها شأن مهم في السيطرة على الطور G1 السيكلين E الذي يتم اصطناعه في مرحلة لاحقة للسيكلين D حيث يصل الذروة في مرحلة متأخرة من الطور G1.

ويشكل السيكلين E معقداً مع CDK2 بالشكل cyclin E / CDK2 الذي يتفعل بدوره من خلال CAK حيث يسهم المعقد الفعال بفسفرة البروتين pRb في مرحلة متأخرة من الطور G1.

يعدَ البروتين pRb مفتاح السيطرة على دورة حياة الخلية؛ ولاسيما بوجود البروتينات المتعلقة به مثل P107 and p130 والتي أثبتت الملاحظة المخبرية قدرتها على الارتباط بعوامل الانتساخ مثل E2F الذي يتألف بدوره من خمسة أنواع: E2F1,E2F2,E2F3,E2F4,E2F5 وهي تؤلف مثنوياً مغايراً heterodimer مع عوامل انتساخ أخرى هي DP-1,DP-2,DP-3، ويعمل هذا المثنوي المغاير المؤلف من DP/E2F على الارتباط بالـ DNA وتنشيط جينات عوامل النمو والانتساخ الضرورية للعبور إلى الطور S.

من أهم النتائج الناجمة عن تفعيل الجينات بفعل تنشيط عوامل الانتساخ هو إنتاج عدة بروتينات لها شأن مهم لاحقاً في الطور S إنزيم dihydrofolate reductase أو مختزلة ثنائية الفولات (DHFR)، DNA polymerase α وthymidine kinase.

وكما ذكر سابقاً من الضروري وجود بروتينات مثبطة لتطور الدورة الخلوية، فالانقسام لا يستمر إلى مالا نهاية في الأجسام السليمة؛ إذ إن وجود بروتينات من زمرة p27

وp21 وp57 كفيل بإيقاف تطور الخلية من الطور G1 إلى الطور S. إن حصول أي أذية في الـ DNA يؤدي إلى توقف الخلية في الطور G1 بسبب زيادة تفعيل الجين P53 الذي يؤدي إلى زيادة تعبير p21WAF1/CIP1 الذي يسهم في تثبيط cyclin E/CDK2؛ مما يؤدي إلى توقف الدورة الخلوية في الطور G1.

الطور S:

حين تدخل الخلية الطور S لابد من انتساخ لكامل الـ DNA الخاص بها؛ إذ لا يتوقف الانتساخ إلا بانتهاء العملية السابقة برمتها، ويتم كل ذلك خلال بضع ساعات يسهم فيها الإنزيم الأساسي في عملية الانتساخ، وهو DNA polymerase الذي له ثلاثة أنواع (a,δ,ε).

يستخدم هذا الإنزيم أحد الشريطين كأساس، ويستمر بالنسخ مستخدماً النوكليوتيدات التي تنتجها الخلية، ويحدث خطأ واحد لكل ١٠٠,٠٠٠ إلى ١٠٠٠,٠٠٠ نوكليوتيد تم انتساخه؛ مما سيقود في حال بقائه دون تصحيح إلى حوالي ١٠٠٠ إلى ١٠,٠٠٠ طفرة في كل دورة انتساخ، ومن أجل هذا الغرض يقوم DNA polymerase بوظيفة التحقق من النوكليوتيدات التي تم انتساخها، فينزع النوكليوتيدات غير المرغوبة بفعل إنزيم exonuclease الذي يسهم بإنقاص معدل الأخطاء نحو ألف ضعف؛ لتأتي بعدها آلية إصلاح الـ DNA التي تسهم بإنقاص الأخطاء الناجمة عن انتساخ الـ DNA إلى أقل مستوياتها.

إضافة إلى مشكلة الأخطاء في عملية الانتساخ تواجه الخلية تحدياً آخر، وهو مسألة السرعة في الانتساخ؛ إذ من المفترض انتساخ أكثر من ٣ بلايين نوكليوتيد خلال بضع ساعات؛ وبالتالي فإن شوكة انتساخ واحدة تحتاج إلى شهر كامل في حال استطاعت انتساخ ٣٠٠٠ أساس في كل دقيقة، لذلك تواجه الخلية هذه المعضلة من خلال بدء انتساخ المادة الجينية في مناطق متعددة وفي الوقت نفسه بحيث يتم انتساخ السلسلة القيادية على نحو مستمر في حين تنتسخ السلسلة المتلكئة على نحو متقطع بحيث يتم ملء الفراغات التي تتركها السلسلة المتلكئة من خلال شرائط أوكازاكي.

في نهاية كل عملية انتساخ تفقد بعض الأسس من طرفي الشريط؛ مما يؤدي إلى تقاصر في المادة الوراثية فيما لو مضى هذا الفعل من دون تصحيح، وهنا يأتي دور القسيم الطرفي (التيلومير telomere)، وهي شرائط من الـ DNA غنية بالغوانين والسيتوزين توجد في أطراف الصبغيات، وتعمل كأساس لعمل التيلوميراز telomerase، وهو إنزيم يقوم بإطالة التيلومير؛ وبالتالي تعويض النقص الحادث في المادة الوراثية بعد كل دورة انقسامية. وحين عدم وجود التيلوميراز؛ عندها ستكون الـ DNA قادرة على الانتساخ مرات عدة قبل أن تفقد تسلسلات نوكليوتيدية مهمة منها، وعند تكرار العملية ستكون الخلية غير قابلة للحياة.

هذا ومن المعروف أن عملية التقدم في العمر أو الشيخوخة ناجمة عن الفقدان المستمر وغير القابل للتعويض في التيلوميراز الحاصل في الخلايا الطبيعية. أما الخلايا الورمية فيبدو أنها طورت آلية خاصة تتمكن من خلالها من التعبير المستمر عن التيلوميراز؛ وبالتالي تكتسب قدرته الأبدية ومقاومة الموت.

بقي أن يُذكر أن عملية الانتساخ تبدأ من خلال التأثير الإيجابي للمعقد cyclin A/CDK2 في بداية الطور S والمع cyclin A/cdc في وقت متأخر من الطور المذكور.

الانتقال من الطور G2 إلى الطور M:

حالما تنسخ الخلية مادتها الوراثية على نحو كامل ي دور فصل المادة الوراثية وتوزيعها على نحو متساوٍ بين خلي جديدتين، في معظم الخلايا هناك فترة الفجوة الثاني G يتم من خلالها التأكد من الانتساخ الجيد للمادة الو إضافة إلى تشكل المعقد cyclin B/cdc2 حيث يتم اص cyclin B في أواخر الطور S وبداية الطور G2، ويكون c بشكله غير المفسفر الذي لا يلبث أن يتفعل من خلال فس عند التريونين 161.

الانتقال من الطور M إلى الطور G1:

حالما تدخل الخلية إلى الطور الانقسامي الأول hase يتم تفكيك معقدات cyclin B؛ ما يؤدي إلى دخول ال طور الصعود anaphase. خلال الطور الانقسامي تت الصبغيات، وتنفصل، ومن ثم تعود وتتكثف من جديد انفصالها حيث تتضاعف أقطاب المغزل، وتنفصل، وته إلى طرفي النواة للمساهمة في عملية الانفصال، وأخ تحصل تغيرات تصيب الغشاء النووي؛ ليتلاءم مع و خليتين جديدتين.

رابعاً- الاستماتة apoptosis:

تموت الخلايا إما من خلال الأذية وإما الانتحار؛ وبكل أخرى إما من خلال النخر وإما الاستماتة الخلوية، وه عمليتان مختلفتان من الناحية الفيزيولوجية حيث يحص النخر تالياً لأذية ما في حين تحصل الاستماتة الخلو بسبب الانتحار.

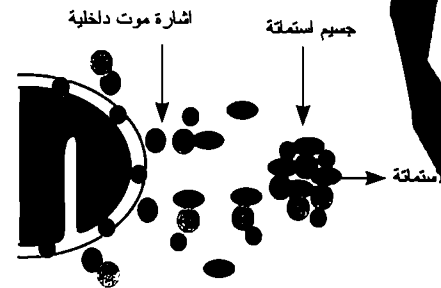
● **النخر الخلوي:** يحصل بسبب أذية ما مرافقاً لظروف

غير فيزيولوجية تتعارض وحياة الخلية مثل نقص الأكسجة والانسمام. يحصل النخر الخلوي بسبب ثقوب وتمزقات في الجدار الخلوي؛ مما يؤدي إلى فقد مركّب الطاقة ATP مؤدياً إلى تحرر إنزيمات الخلية وخروجها؛ لتكون على تماس مباشر مع الخلايا المجاورة محرضة تفاعلاً التهابياً شديداً.

● **الاستماتة الخلوية:** يحصل الموت الخلوي هنا على نحو منظم تحت سيطرة جينية تؤدي إلى تقطع الكروماتين وتضاؤل حجم السيتوبلازما وحصول تقطعات صغيرة في الـ DNA، ويكون مصير الخلية البلعمة من دون أي أذى للجدار الخلوي، وتحتاج هذه العملية إلى طاقة تأخذها من الـ ATP.

للاستماتة الخلوية سبيلان: داخلي معتمد على المتقدرات والسيتوكروم C وخارجي عن طريق مستقبلات الاستماتة [illegible]لخلوية، وكلا السبيلين بحاجة إلى caspases، وهي بروتينات [illegible]ؤلفة في تركيبها من حمضي السيستيئين والاسبارتات.

■ السبيل الداخلي: يحتوي الغشاء الداخلي للمتقدرات [illegible]لخلايا السليمة على البروتين Bcl-2 وهو جين ورمي. إن [illegible]ية للخلية من الداخل (مثل التأثير المؤذي لجذور الا[illegible]جين الحرة) تؤدي إلى تنشيط Bcl-2 للبروتينات المت[illegible]لة به مثل BAX الذي يحفر ثقوباً داخل أغشية المتق[illegible] لتحرير السيتوكروم C الذي يرتبط بدوره بالبروتين [illegible]af-1 [illegible]و العامل المنشط لبروتياز الاستماتة الخلوية (apoptosis protease activating [illegible]tor-1). وباستعمال الطاقة المقدم[illegible] ATP تتراكم هذه المعقدات لتشكيل ما يسمى بجسيم[illegible]لاستماتة apoptosomes التي ترتبط بـ caspase-9 وهو و[illegible] من عشرات البروتيازات التي تسهم في عملية الاستما[illegible]خلوية، وقد اكتسبت اسمها؛ لأنها تعمل على



● Bcl-2
● Apaf-1
● caspase 9
● cytochrome c

الشكل (٧) الاستماتة

تقطيع البروتينات عند حمض الاسبارتيك. يقوم البروتياز السابق بتقطيع البروتينات قدر المستطاع إضافة إلى تنشيط البروتيازات الأخرى، ومن أهمها caspase-3 and caspase-7. يستمر شلال هضم البروتينات بالعمل مؤدياً إلى تفكيك بروتينات السيتوبلازما، وتستمر العملية السابقة حتى تحطيم الـ DNA وبلعمة الخلية كما هو موضح في الشكل (٧).

■ **السبيل الخارجي:** يحوي الغشاء الخلوي مستقبلات الاستماتة ومن أهمها Fas وTNF. فحالما تصل إشارات الاستماتة الخلوية إلى الخلية تقوم هذه المستقبلات بنقل الإشارات القادمة إلى السيتوبلازما؛ ما يؤدي إلى تنشيط caspase-8 الذي يشابه caspase-9 في تنشيطه شلال الاستماتة الخلوية، ومن ضمنها البروتيازات caspase-3؛ وبالتالي بلعمة الخلية كما هو موضح في الشكل (٨).

والجينات التي تتحكم بالاستماتة الخلوية هي:

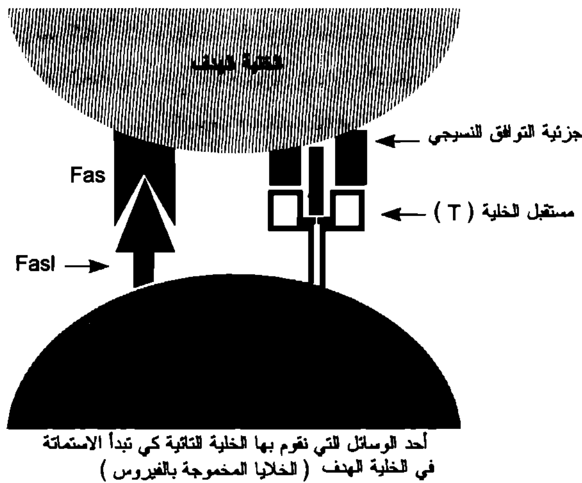
● الجينات التي تحرض الاستماتة الخلوية: p53،BAX.

● الجينات التي تثبط الاستماتة الخلوية: Bcl-2،Bcl-xL.

خامساً- الجينات الورمية والجينات الكابتة للأورام oncogenes and tumor suppressor genes:

من أهم الجينات الورمية RAS، ومن أهم الجينات الكابتة للأورام P53.

● **RAS:** تم اكتشافه لأول مرّة بعد ملاحظة انتقاله عبر فيروسات الساركوما في الجرذان، وقد تم كشف أول نشاط كيميائي حيوي له من خلال ارتباطه بغوانين نوكليوتيد. إن كشف الشكل الفعال للـ RAS في أورام المثانة البولية كان أول كشف لجين ورمي بشري حيث تم كشف أول طفرة نقطية



الشكل (٨) يوضح أحد الوسائل التي تقوم بها الخلية التائية؛ كي تبدأ الاستماتة في الخلية الهدف (الخلايا المخموجة بالفيروس)

تصيب جيناً ورمياً بشرياً بحيث يتم استبدال الحمض الأميني فالين مكان الحمض الأميني غليسين عند الموقع رقم ١٢. إن الطفرات النقطية المؤدية إلى تنشيط RAS تصيب الأحماض الأمينية في المواقع ٥٩ و١٣ و١٢ و٦١ حيث تعمل هذه الطفرات على حلمهة الغوانين ثلاثي الفوسفات التابع للجين المذكور مؤدياً إلى إعطائه الطاقة اللازمة لتنشيطه، وهكذا يتم تنشيط RAS على نحو مستمر بصورة يوفر معها الجين الطافر مقاومة على GTP-ase، وهو الإنزيم الذي يحرم الجين من الطاقة اللازمة لتفعيله. من أهم الأمراض التي يحصل فيها طفرة على RAS هو الورم الليفي العصبي، ومن أهم أشكاله داء Von Recklinghausen الذي يحصل بنسبة ١-٣٠٠٠: إذ إن نصف الحالات تأتي بطفرات جديدة كما أن نفوذية الجين بحدود ١٠٠٪ وتنتقل بشكل خلة جسدية سائدة على الصبغي 17q. تم عزل الجين المسؤول عن داء فان ريكلينغهاوزن وسُمّي NFI.

● **P53**: من أهم الجينات الكابحة للأورام على الإطلاق، تم اكتشافه للمرة الأولى بوصفه مستضداً ورمياً في الخلايا التي أصيبت بفيروس SV-40. يتوضع موقع P53 على الذراع الصغير للصبغي السابع عشر 17q، وهو من أكثر الجينات التي تتعرض للتبدلات في الأورام البشرية حيث يبدي نحو ٧٥٪ من سرطانات القولون تبدلات في الجين المذكور. كما تلاحظ تبدلات مماثلة في متلازمة لي- فراوميني-Li Fraumeni syndrome حيث يولد المريض بطفرة في أليل واحد، ومع حصول الورم تتطور طفرات تصيب كلا الأليلين. من المعروف تدخل P53 في السيطرة على الاستماتة الخلوية ونقاط ضبط الدورة الخلوية: إذ إن أي تأذٍ في الـ DNA يؤدي إلى تراكم P53 وتوقف الدورة الخلوية بين G1/S في حين تفتقد الخلايا التي لا تحتوي على P53 سليم لهذه الخاصية. يعمل P53 على تثبيط معقدات السيكلين والكيناز cyclin/CDK، وبالتالي إيقاف تطور الدورة الخلوية من G1 إلى S.

سادساً- تولد الأوعية angiogenesis:

يسهم تولد الأوعية في العمليات الطبيعية والمرضية، فمن العمليات الطبيعية تكون الجنين والدورة الطمثية وشفاء الجروح. أما العمليات المرضية فمنها التهاب المفاصل الرثياني والصداف والأورام على سبيل المثال.

يحتاج نمو الخلايا - كما هو معروف - إلى عوامل مغذية تراوح من الشوارد إلى أعقد أنواع البروتينات اللازمة لتكاثرها وانقسامها كما هو الحال في الخلايا الورمية التي طورت تقنية تولد الأوعية التي تمكنها من جلب المزيد من المواد اللازمة لتطورها وانقسامها إضافة إلى تمكينها من إعطاء نقائل بعيدة.

تشتمل عملية تولد الأوعية على المراحل التالية:

١- تحريض خلايا البطانة الوعائية من خلال عوامل النمو التي تطلقها الخلايا الورمية.

٢- إطلاق البروتيناز الفلزية المطرسية matrix metalloproteinase (MMP).

٣- تدرك الغشاء القاعدي.

٤- هجرة الخلايا البطانية الوعائية.

٥- تكاثر خلايا البطانة الوعائية.

٦- تشكل لحمة أو مطرس جديدة.

وتتم السيطرة على هذه العملية بدقة متناهية من خلال التوازن بين منشطات تولد الأوعية ومثبطاته كالتالي:

منشطات تولد الأوعية:

١- عوامل النمو البطانية الوعائية vascular endothelial growth factors (VEGF).

٢- عوامل نمو الأرومة الليفية الحمضية والأساسية (acidic and basic fibroblast growth factor) aFGF, bFGF.

٣- Angiogenin and angiotropin.

٤- عامل النمو البطاني endothelial growth factor (EGF).

مثبطات تولد الأوعية:

١- Thrombospondin-1.

٢- Angiostatin.

٣- Endostatin.

في حالة النسج السليمة تميل كفة الميزان باتجاه العوامل المثبطة لتولد الأوعية حتى الحاجة إلى تولد أوعية جديدة، في حين تستطيع الخلايا الورمية إمالة الكفة باتجاه تولد جديد ومستمر للأوعية.

دور عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF):

يفرز هذا العامل من قبل النسج التي تحتاج إلى أوعية جديدة كما يفرز من قبل الخلايا الورمية على نحو موازٍ، وهو نوعي جداً لخلايا البطانة الوعائية: إذ يرتبط بمستقبلات التيروزين كيناز على الغشاء السطحي لخلايا البطانة الوعائية.

تؤدي فسفرة المستقبلات المذكورة إلى تفعيلها: وبالتالي نقل الإشارة وتضخيمها مما يؤدي في نهاية الأمر إلى تكاثر الخلايا البطانية: وبالتالي تنشيط إفراز بروتيناز اللحمة

الفلزية المطرسية matrix metalloproteinase (MMP)، هذه الإنزيمات تقوم بتخريب الغشاء القاعدي للمطرس المجاور إضافة إلى زيادة النفوذية الوعائية وحفر ثقوب عميقة وسراديب يتم رصفها فيما بعد بالخلايا البطانية: لتكون في النهاية أساساً للأوعية الجديدة التي تم تكوينها.

يتم تحريض تولد الأوعية في حالة الأورام من خلال تعرض النسج لنقص الأكسجة: الشيء الذي يعكس حاجتها إلى الغذاء ،يحرض نقص الأكسجة عوامل الانتساخ، وأهمها HIF التي تسهم في زيادة انتساخ الجين HRE الذي يحرض إنتاج عوامل النمو اللازمة لعملية تولد الأوعية وعلى رأسها VEGF.

من العوامل التي تساعد أيضاً على تولد الأوعية حدوث تنشيط الجينات الورمية، وأهمها H-RAS التي تنشط وتزيد في إنتاج VEGF and bFGF يمكن بالتوازي حصول طفرة مثبطة للجينات المثبطة للأورام، ومنها P53؛ مما يؤدي إلى إفلات الجينات الورمية من السيطرة؛ وبالتالي تزايد إنتاج العوامل المنشطة لتولد الأوعية.

التطبيقات السريرية: من خلال التجارب السريرية التي تم إجراؤها لدى حيوانات التجربة؛ أدى إعطاء مضادات تولد الأوعية إلى تراجع حجم الأورام التي تم إحداثها في مرحلة سابقة. قاد هذا الاستنتاج إلى فكرة توظيف مضادات تولد الأوعية في علاج الأورام. من الأهداف المحتملة لمضادات تولد الأوعية محاولة تثبيط عوامل النمو الخاصة بالبطانة الوعائية، وتثبيط عامل نمو خلايا الأرومة الليفية وتثبيط حالاَت البروتينات الفلزية المطرسية؛ إضافة إلى تثبيط تكاثر الخلايا البطانية وهجرتها. وفيما يلي بعض الأدوية المستخدمة بوصفها مضادات تولد الأوعية:

١- Angiostatin.

٢- Avastin (bevacizumab).

٣- Celebrex (celecoxib).

٤- Endostatin.

٥- Metaret (suramin).

٦- Thalidomide.

وبائيات السرطان

منال قهوجي

أولاً- طرق الدراسات الوبئياتية:

الوبائيات هي دراسة حالة صحية معينة والعوامل المؤثرة فيها، إضافة إلى دراسة هذه الحالة في مجموعة صحية معينة ومقارنتها بمجموعة صحية شاهدة. طبقت هذه الدراسات الوبئياتية منذ زمن بعيد على السرطان كدراسة DollوHill التي أجريت في بداية الخمسينيات في بريطانيا على ٤٠٠٠٠ من الأطباء المدخنين وربطت في نهايتها بين سرطان الرئة والتدخين بغض النظر عن الآلية البيولوجية، ومن بعدها انتقلت الدراسات الوبئياتية لتقييم البرامج (البروتوكولات) العلاجية الجديدة على السرطان و تقييم سبل الوقاية وتحسين الإنذار.

تصنف الدراسات الوبئياتية في قسمين كبيرين: دراسات استنتاجية observational ودراسات تجريبية experimental. أما الدراسات التجريبية فتراعي موضوع العشوائية في مقاربتها للمشكلة (وعندما لا تكون عشوائية فيشار إليها بالدراسة شبه التجريبية quasi-experimental)، وفي الدراسة التجريبية يراعى حجم العينة ودراسة العوامل التي تؤثر في العلاقة بين مؤثر الدراسة (مثلاً الدواء الجديد) والنتيجة (شفاء أم لا) ومقارنة هذه النتائج بتلك التي للمجموعة الشاهدة placebo group . عملياً تستخدم الدراسات التجريبية في مقارنة البروتوكولات العلاجية المختلفة (العلاج الكيميائي منخفض الجرعة مقارنة بالعلاج المدرسي (الكلاسيكي) في لمفوما لاهودجكن) أو نجاعة سبل الوقاية (كتطبيق التاموكسيفن tamoxifen للنساء عاليات الخطورة لسرطان الثدي، أو إضافة الكاروتين للمرضى الذين لديهم خطورة حدوث سرطان آخر في الرأس والعنق بعد الإصابة بسرطان أولي في الرأس والعنق). إذاً فالدراسات التجريبية هي حجر الزاوية في تقييم العلاجات المختلفة وفائدتها طبياً.

أما الدراسة الاستنتاجية فلا تهتم بإنشاء مجموعة بحث محددة، وإنما يراقب فيها الدارس ما يحدث أو ما حدث لمجموعة ما حين تعرضها لعامل ما والنتيجة. وتصنف الدراسات الاستنتاجية في قسمين آخرين: دراسات **وصفية** ودراسات **تحليلية**. أما الدراسة الوصفية فتركز على دراسة توزع المرض بين الأشخاص والأماكن والزمن. وهذه الدراسات تستخدم لإنشاء فرضيات؛ في حين تستخدم الدراسات التحليلية لإثبات هذه الفرضيات.

الدراسات الوصفية:

هي التي تدرس تواتر حدوث المرض frequency، ومن أهمها: دراسة شيوع المرض prevalence ومعدلات وقوعه incidence ونسبة وفياته mortality.

- الشيوع prevalence: هو مجموع الناس المصابين بالمرض من ضمن مجموعة أكبر منها في فترة زمنية محددة، ويحسب بتقسيم عدد الحالات المصابة على عدد السكان الكلي.
- أما معدل الوقوع فيقسم قسمين: الوقوع التراكمي ومعدل كثافة الوقوع.

الوقوع التراكمي: هو عدد الحالات الجديدة المصابة من العدد الكلي ضمن فترة زمنية محددة. ومعدل كثافة الوقوع: هو معدل الوقوع اللحظي.

- نسبة الوفيات: هي مفهوم مشابه لمعدل الوقوع ولكن من حيث الوفيات بدلاً من الحالات الجديدة، وهي أسهل حساباً من معدلات الوقوع بسبب سهولة الحصول على البيانات، كما يمكن الاعتماد عليها أكثر من الاعتماد على معدلات الوقوع بسبب مصداقيتها الأعلى، ولكن من جهة أخرى تعتمد على فوعة المرض والفترة الفاصلة بين الإصابة والموت.

إن الاختلاف الحادث في الوقوع على مر الزمن وبين الجماعات المختلفة والمناطق المختلفة هو الذي يؤدي إلى الفرضيات حول عوامل الخطورة المفترضة للمرض.

تعتمد نوعية الدراسات الوصفية على نوعية المعلومات المجموعة التي تعتمد هي أيضاً على النظام الطبي وعلى مصداقية التقارير الطبية ودقة الأرقام والمعلومات الموجودة فيها؛ والإثباتات النسيجية لنوعية الورم؛ وحجم العينة وإذا حصل هجرة داخل العينة منها أو إليها.

يوفر برنامج المراقبة والوبائيات والنتائج النهائية surveillance, epidemiology, and results (SEER) لمؤسسة السرطان الوطنية National Cancer Institute (NCI) مصدراً جيداً للمعلومات حول حالات السرطان الجديدة والبقيا في الولايات المتحدة. بدأت هذه المؤسسة عام ١٩٧٣ وأخذت بعد ذلك بالتوسع إلى أن غطت مناطق واسعة من الولايات المتحدة بحيث تعطي إحصائيات عن مجمل الولايات المتحدة بغض النظر عن وضع هذه المناطق اجتماعياً وتعليمياً. توفر

بيانات الـ SEER معلومات حول معدلات الوقوع والبقيا ونسبة الوفيات إضافة إلى خصائص هذه السرطانات (مكانها وشكلها ومراحلها)، كما توفر منظمة الصحة العالمية WHO والوكالة الدولية لأبحاث السرطان IACR الأبحاث الكافية لتقييم الانتشار الجغرافي لأنواع السرطانات ونسب الوفيات المختلفة تبعاً للمناطق. يراعى في هذه البيانات الاختلافات الموجودة أصلاً في معدلات الأعمار بين المناطق المختلفة والاختلافات المرافقة في نسب حدوث السرطان؛ وتراعى أيضاً الفوارق الزمنية عند إجراء هذه الدراسات من حيث اختلاف نسب الحدوث تبعاً لأوقات السنة للمجموعة العمرية نفسها. مثال ما سبق زيادة تشخيص سرطان الموثة حين بدء استخدام تحليل الواسم النوعي لسرطان الموثة PSA خلال فترة زمنية محددة، وهذه الزيادة لا تعبر عن زيادة في الحدوث وإنما عن زيادة تشخيص الحالات المخفية سابقاً، وكذلك زيادة تشخيص سرطانات الغدة النكفية واللثة وقاع الفم بسبب زيادة التشخيص برشافة الإبرة الدقيقة FNA وزيادة العناية الطبية بالصحة الفموية.

الدراسات التحليلية:

١- الدراسات البيئية: تعتمد - كما في الدراسات التجريبية - على دراسة مجموعة من الأشخاص. وهي دراسة سهلة نسبياً لسهولة قياس التعرض لعامل معين وقياس نتيجة هذا التعرض. ومن جهة أخرى ليس بالضرورة أن تكون هذه العوامل المتغيرة سبباً في تغير نسب السرطان في هذه المجموعة. ولما كانت هذه الدراسات تجري في بلدان مختلفة فلا يمكن الاعتماد عليها تماماً واستنتاج معطيات ثابتة حول علاقة البيئة بالسرطان، ولكنها على أي حال تقدم معلومات مفيدة.

٢- الدراسات المقطعية: الدراسات التحليلية هي دراسات على الأشخاص، أما الدراسة المقطعية فهي المعلومات المستخلصة من دراسة مجموعة معينة في نقطة زمنية معينة، أو بتعبير آخر هي لقطة سريعة لما يجري في لحظة ما. وهي ذات قيمة كبيرة وتقدم معلومات يمكن دراستها لاحقاً، وهي تتبع محددات دقيقة لأجل استخلاص الدلائل السببية.

تقيم الدراسات عادةً التعرض للعامل المتهم والمرض الناجم عنه خلال فترة زمنية محددة، أما في الدراسة المقطعية فيدرس المرض والظواهر المصاحبة له؛ مثلاً ترافق سرطان الدماغ وزيادة نسبة الاكتئاب وهنا لا يُستنتج بالضرورة أن الاكتئاب هو سبب لسرطان الدماغ وإنما قد يكون وسيلةً لتشخيص المرض؛ أي في هذا النمط من الدراسات لا يُعرف السبب أو النتيجة.

تتأثر هذه الدراسات أيضاً بالمرضى الشافين من المرض لفترة زمنية محددة إذ لا يتم إدراجهم ضمن الدراسة، هذا ما يضع هذا النمط من الدراسات السببية المعتمدة على الدراسة المقطعية موضع شك في أحسن حالاتها، وهو ما يحدد قيمة الدراسات المقطعية وأيضاً البيئية إذ يتم وضعهما في حقل الدراسات الوصفية.

٣- دراسات المجموعات cohort: هي دراسة مجموعة من الأشخاص المصابين بمرض معين (أو بحالة صحية معينة) والمتعرضين لعامل معين ومتابعتها على فترة زمنية ومقارنة هذه المجموعة بمجموعة أخرى لم تتعرض لهذا العامل مع الأخذ بالحسبان تراجع الحالة المرضية أو تقدمها، وهي تهدف إلى بيان ارتباط المرض بالتعرض لعامل معين. هذا النوع من الدراسات أساسي في علم الوبائيات الاستنتاجي؛ ولاسيما إذا كانت الدراسة غير متحيزة ومهمة في العلاقة السببية بين العامل والمرض.

تجرى هذه الدراسة عند العاملين المعرضين لأخطار مهنية في بعض الصناعات؛ أو الناس الذين هم على خطورة عالية لبعض الأمراض. تعد دراسة المجموعة دراسة مستقبلية prospective أو متزامنة إذا بدأ الدارس بجمع العينة من الوقت الحاضر إلى المستقبل، وتعد الدراسة استعادية (راجعة) retrospective إذا كانت العينة المدروسة موجودة في الماضي بناء على معطيات موجودة لدينا حالياً وينتهي التقييم قبل مدة الدراسة أو في أثنائها. وتعد الدراسة ثنائية الاتجاه ambiderectional إذا كان جمع البيانات يذهب في كلا الاتجاهين. والنقطة التي تجمع هذه الأنواع الثلاثة من الدراسات هو أن العينة المجموعة كانت خالية من المرض في البداية ثم تتم دراسة تعرضها لعامل معين. إن العامل الزمني أساسي في هذه الدراسات؛ إذ قد تمتد الدراسة من عدة أيام إلى عدة عقود.

لدراسة المجموعات العديد من المزايا، فهي الوسيلة المؤكدة لمعرفة معدلات الوقوع وتأكيد العلاقة بين التعرض والمرض، كما تمكن من دراسة العلاقة بين التعرض لهذا العامل والعديد من الأمراض. بيد أن الدراسة الاستباقية (المستقبلية) prospective مكلفة من الناحية المادية ومن ناحية الوقت، وتتطلب جهداً كبيراً في متابعة عدد كبير من المرضى في الوقت نفسه وإجراء الفحوص السريرية والمخبرية المتوالية على فترة زمنية طويلة. وقد يتم فقدان بعض

المرضى من الدراسة بسبب انتقالهم من منطقة الدراسة أو موتهم بأسباب لا تتعلق بالمرض المدروس. كما يتطلب هذا النوع من الدراسات عينة كبيرة وهو أمر متوافر إلى حدٍ بعيد في السرطانات المختلفة.

٤- دراسات مراقبة الحالات الـ case-control:

وهي دراسات تشبه دراسات المجموعات cohort من حيث التصميم في تقييم العلاقة بين التعرض لأحد العوامل وحدوث المرض، فتقارن الملاحظات السابقة للحالات المعروفة بمجموعة الشاهد لتقييم الخطورة النسبية. إذاً فهدف هذه الدراسة مشابه لدراسات المجموعات ولكنها تختلف عنها بسرعة إجرائها وعدم الحاجة إلى متابعة العينة. ونقطة البداية في هذه الدراسة هي عينة من الناس نشأت عندها الحالة المدروسة، وبدلاً من دراسة مجموعة أخرى شاهد تُدرس عينة تعرضت للظروف نفسها ولم تتطور لديها الحالة المرضية.

ميزة هذا النوع من الدراسات هي سرعة إجرائها وكمية المعلومات المستخلصة منها.

ثانياً- إحصائيات السرطان:

أظهرت الاختلافات في معدلات الوقوع بين الأنواع المختلفة للسرطانات إمكان تجنب العديد منها. فمثلاً سرطان الثدي والقولون نادران في أرياف آسيا، ولكنهما يأخذان في الشيوع في المهاجرين إلى المدن أو المهاجرين إلى أوربا وأمريكا الشمالية. في حين أن نسبة سرطان المعدة والكبد عند الصينيين واليابانيين المهاجرين إلى كاليفورنيا أقل على نحو واضح مما في بلد المنشأ ولكنها أعلى من نسبتها في سكان المدينة الأصليين. هذه الاختلافات تفترض وجود تأثير للبيئة الاجتماعية والثقافية والسلوكية في معدلات حدوث السرطان.

من جهة أخرى إن مشكلة السرطان أصبحت غير محصورة في العالم الغربي وحده، ولكنها أصبحت أيضاً مشكلة في بلدان العالم الفقيرة والمتوسطة الدخل والتي تؤلف ٨٠٪ من سكان العالم بسبب تبني هذه الدول نمط العيش الغربي في العادات الغذائية ونقص النشاط الفيزيائي واستهلاك التبغ.

القياسات المتعلقة بالسرطان:

معدلات الوقوع والوفيات incidence and mortality rates:
معدلات الوقوع والوفيات هي الأكثر استخداماً في مراقبة السرطان، وهي التي تصنف الحالات الجديدة المشخصة للسرطان والوفيات الناجمة عنها في عينة محددة وفي فترة زمنية معينة. أما معدل الوفيات فيقاس في عينة عددها ١٠٠.٠٠٠ مدة سنة.

لوحظ أن هذين المقياسين يتزايدان بشكل أسيٍ مع العمر ، لذلك تكون جميع بيانات الوقوع والوفيات مرتبطة بالعمر.

الشيوع prevalence: معدل الوقوع هو الذي يحسب عدد حالات السرطان الجديدة في فترة محددة وفي عينة محددة، أما الشيوع فهو الرقم الذي يشير إلى عدد حالات السرطان جميعها القديمة والحديثة، أي الحالات المشخصة حديثاً والتي تخضع للعلاج والتي خضعت للعلاج في فترة ما في حياتها.

ورقم الشيوع يتغير تبعاً للعمر ولمعدلات الوقوع ولنسبة البقيا في السرطانات المختلفة.

وعلى مستوى العالم إن السرطان الأكثر شيوعاً في النساء هو سرطان الثدي ٣٤٪، ثم سرطان عنق الرحم ١١٪. أما في الرجال فالسرطان الأكثر شيوعاً هو سرطان الموثة ٢١٪، ثم سرطان القولون والمستقيم ١٣٪. أما نسبة شيوع سرطان الدرق عند النساء فغير معروفة ولكنها عالية ونسب الشفاء فيها أيضاً عالية بعكس سرطان المري الذي نسب وقوعه عالية ولكنه مميت على نحو كبير. ونسب البقيا المنخفضة في سرطان الرئة تفسر نسب الشيوع المنخفضة لسرطان الرئة بالرغم من معدلات الوقوع العالية و ذلك بسبب أن سرطان الرئة ما يزال السرطان القاتل الأول.

وعلى نحو عام إن نسبة شيوع السرطانات عند الإناث أعلى منها عند الذكور مع أن نسب الوقوع أعلى عند الذكور منها عند الإناث، وذلك بسبب أن النساء يعشن عمراً أطول من الرجال وأن نسب البقيا لديهن أعلى.

احتمال حدوث السرطان:

هو أحد المعايير المتبعة لمعرفة خطورة السرطان في مجتمع ما. ففي الولايات المتحدة- مثلاً- احتمال بأن يكون حدوث سرطان الرئة عند الرجال على مدى العمر ٧,٧٪؛ أي إن واحداً من كل ١٣ رجلاً سيصاب بسرطان الرئة. هذه الأرقام تختلف أيضاً تبعاً للعمر؛ إذ إن معظم السرطانات في البلدان المتقدمة تحدث بعد عمر الـ ٦٤.

توضح الجداول (١ و ٢ و٣) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات.

- في العالم ٢٠٠٧: (الجدول ١).
- في البلدان المتطورة ٢٠٠٧: (الجدول ٢).
- في البلدان الآخذة بالتطور ٢٠٠٧: (الجدول ٣).

يبين الجدول (٤) نسب شيوع السرطانات المختلفة عالمياً.

السرطانات الأكثر شيوعاً		السرطانات الأكثر إحداثاً للوفيات	
رجال	نساء	رجال	نساء
الرئة والقصبات	الثدي	الرئة والقصبات	الثدي
الموثة	عنق الرحم	المعدة	الرئة والقصبات
المعدة	القولون والمستقيم	الكبد	عنق الرحم
القولون والمستقيم	الرئة والقصبات	القولون والمستقيم	المعدة
الكبد	المعدة	المريء	القولون والمستقيم
المريء	المبيض	الموثة	الكبد
المثانة	الرحم	ابيضاض الدم	المريء
التجويف الفموي	الكبد	المعثكلة	المبيض
لمفوما لاهودجكن	المريء	المثانة	المعثكلة
ابيضاض الدم	ابيضاض الدم	لمفوما لا هودجكن	ابيضاض الدم

الجدول (١) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات في العالم ٢٠٠٧

السرطانات الأكثر شيوعاً		السرطانات الأكثر إحداثاً للوفيات	
رجال	نساء	رجال	نساء
الموثة	الثدي	الرئة والقصبات	الثدي
الرئة والقصبات	القولون والمستقيم	القولون والمستقيم	الرئة والقصبات
القولون والمستقيم	الرئة والقصبات	الموثة	القولون والمستقيم
المعدة	الرحم	المعدة	المعدة
المثانة	المعدة	الكبد	المعثكلة
الكلية	المبيض	المعثكلة	المبيض
لمفوما لاهودجكن	الرحم	المثانة	الرحم
الكبد	لمفوما لاهودجكن	المريء	الكبد
المعثكلة	الميلانوما	ابيضاض الدم	ابيضاض الدم
ابيضاض الدم	المعثكلة	الكلية	لمفوما لا هودجكن

الجدول (٢) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات في البلدان المتطورة ٢٠٠٧

السرطانات الأكثر شيوعاً		السرطانات الأكثر إحداثاً للوفيات	
رجال	نساء	رجال	نساء
الرئة والقصبات	الثدي	الرئة والقصبات	عنق الرحم
المعدة	عنق الرحم	الكبد	الثدي
الكبد	المعدة	المعدة	المعدة
المريء	الرئة والقصبات	المريء	الرئة والقصبات
القولون والمستقيم	القولون والمستقيم	القولون والمستقيم	الكبد
الموثة	الكبد	الموثة	المريء
التجويف الفموي	المريء	ابيضاض الدم	القولون والمستقيم
المثانة	المبيض	التجويف الفموي	المبيض
ابيضاض الدم	التجويف الفموي	لمفوما لاهودجكن	ابيضاض الدم

الجدول (٣) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات في البلدان الآخذة بالتطور ٢٠٠٧

البقيا survival:

هو معدل المرضى الذين يبقون على قيد الحياة فترة زمنية بعد التشخيص؛ عادة بعد خمس سنوات، وذلك مقارنة بعينة مماثلة بالعمر غير مصابة بالسرطان.

يوضح الجدول (٥) نسب البقيا خمس سنوات لبعض

رجال	نساء
١- الموثة ٢١٪	١- الثدي ٢١٪
٢- القولون والمستقيم ١٣٪	٢- عنق الرحم ١١٪
٣- الرئة ٨٪	٣- القولون والمستقيم ١٠٪
٤- المعدة ٨٪	٤- الرحم ٦٪
٥- المثانة ٨٪	٥- المبيض ٤٪
٦- التجويف الفموي ٤٪	٦- المعدة ٤٪
٧- لمفوما لاهودجكن ٤٪	٧- الرئة ٣٪
٨- الحنجرة ٣٪	٨- الدرق ٣٪
٩- الكلية ٣٪	٩- ميلانوما الجلد ٣٪
سرطانات باقي الأماكن ٢٨٪	سرطانات باقي الأماكن ٢٨٪

الجدول (٤) نسب شيوع السرطانات المختلفة عالمياً

السرطانات في أوربا وأمريكا للرجال والنساء الأكبر من ١٥ سنة..

وتختلف معدلات الحدوث والوفيات تبعاً للمناطق الجغرافية؛ إذ تكون أعلى معدلات حدوث في أمريكا الشمالية وأقلها في شمالي إفريقيا وغربيها. وقد تكون هذه الاختلافات في معدل الحدوث كبيرة جداً وتبلغ في بعض المناطق أربعة أمثال عند الرجال وثلاثة أمثال عند النساء مما هي عليه في مناطق أخرى.

يوضح الجدول (٦) النسب المئوية للسرطانات الأربعة الأساسية في مناطق العالم بحسب منظمة الصحة العالمية (W.H.O) لكلا الجنسين.

لا تعود الاختلافات السابقة إلى الاختلاف في معدلات الحدوث فقط وإنما أيضاً إلى عدم التشخيص أو عدم دقة التشخيص أو عدم كفاية التقارير.

كما يلاحظ أن ساركومة كابوزي هي الأكثر تشخيصاً في شرقي إفريقيا ووسطها ويعود ذلك إلى شيوع الأخماج الناجمة عن متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) والأخماج بفيروس الحلأ البسيط ٨ ونقص العلاجات المضادة للفيروسات. كما أن زيادة معدلات حدوث سرطان الموثة في الولايات المتحدة (١٢٤ في كل ١٠٠٠٠٠) عما هي في بنغلادش مثلاً (٠,٣ في كل١٠٠٠٠٠) هي في جزء منها بسبب فعالية برامج المسح المطبقة.

البقيا ٥ سنوات	الولايات المتحدة		أوربا	
مكان الورم	رجال	نساء	رجال	نساء
الابيضاض النقوي الحاد A.L.L	٣٢,٠	٣١,٣	٢٤,٢	٢١,٦
الدماغ	٢٣,٤	٢٥,٨	١٦,٤	١٨,٥
الثدي (نساء)	-	٨٨,٥	-	٧٦,١
القولون	٦٥,٢	٦٢,٤	٤٩,٢	٥١,٠
الرحم	-	٨٤,١	-	٧٦,٠
المريء	١٥,٤	١٥,٩	٨,٥	١٠,٥
لمفوما هودجكن	٨٢,٨	٨٦,٦	٧٥,٢	٨١,٥
الكلية	٦٥,٢	٦٤,٦	٥٤,٢	٥٧,٢
الحنجرة	٦٥,٢	٥٧,٢	٦٠,٢	٦٦,٤
الابيضاض اللمفاوي المزمن C.L.L	٧٢,٦	٧٥,٢	٦٢,٢	٦٦,٤
الكبد	٩,٩	١١,٥	٦,٢	٦,٧
الرئة والقصبات	١٣,١	١٧,١	٩,٧	٩,٦
الميلانوما	٩٠,١	٩٣,١	٧٤,٨	٨٤,٣
الورم النقوي المتعدد M.M	٣٥,٤	٣٠,١	٢٨,٥	٣٣,٠
لمفوما لاهودجكن	٥٩,٩	٦٤,٨	٤٧,٧	٥٣,٧
التجويف الفموي والبلعوم	٥٧,٥	٦١,١	٢٨,٧	٤٣,٥
المبيض	-	٤٤,٤	-	٣٦,٧
الموثة	٩٩,٩	-	٦٥,٤	-
المعدة	٢٢,٧	٢٥,٦	٢٠,٠	٢٥,٤
الخصية	٩٥,٧	-	٩١,٤	-
الدرق	٩٤,٥	٩٧,٣	٧١,٨	٨١,٤
المثانة	٨٢,٨	٧٥,٤	٦٩,٥	٦٧,١
عنق الرحم	-	٧١,٦	-	٦٢,١

الجدول (٥) نسب البقيا خمس سنوات لبعض السرطانات في أوربا وأمريكا للرجال والنساء الأكبر من ١٥ سنة.

يلاحظ من الجدول أيضاً أن السرطانات المتعلقة بالتدخين (الرئة، والحنجرة، والتجويف الفموي، والمريء، والمثانة، والمعثكلة) تزيد عند استهلاك التبغ إلى ١٠ أمثال، كما تزيد نسبة السرطانات المتعلقة بالأخماج (٢٨٪) في البلدان الآخذة بالتطور عنها في البلدان المتقدمة (٨٪). وتسبب السرطانات نسبة وفيات أكبر في البلدان الآخذة

المنطقة	النسبة المئوية للإصابة الورمية			
شرقي إفريقيا	١- عنق الرحم ١٣,٧	٢- ساركوما كابوزي ١٣,٦	٣- الكبد ٨,٢	٤- المريء ٦,٧
وسط أفريقيا	١- ساركوما كابوزي ١٧,٩	٢- الكبد ١٥,٨	٣- عنق الرحم ١٠,٤	٤- المعدة ٨,٩
شمالي إفريقيا	١- الثدي ١٣,٨	٢- المثانة ١٢,١	٣- الرئة ٦,٩	٤- عنق الرحم ٦,٩
إفريقيا الجنوبية	١- عنق الرحم	٢- الثدي ١٠,١	٣- الموثة ٨,١	٤- ساركوما كابوزي ٦,٣
غربي إفريقيا	١- الثدي ١٥,٢	٢- عنق الرحم ١٤,٩	٣- الكبد ١٠,٦	٤- الموثة ٧,١
منطقة الكاريبي	١- الموثة ١٤,٠	٢- الرئة ١٠,١	٣- الثدي ٩,٦	٤- عنق الرحم ٩,٤
أمريكا الوسطى	١- عنق الرحم ١١,١	٢- الثدي ٩,٣	٣- الموثة ٨,٨	٤- المعدة ٨,٣
أمريكا الجنوبية	١- الثدي ١٢,٢	٢- الموثة ١٠,٢	٣- المعدة ٨,٧	٤- عنق الرحم ٧,٧
أمريكا الشمالية	١- الموثة ١٦,٧	٢- الثدي ١٤,٦	٣- الرئة ١٤,٥	٤- القولون والمستقيم ١١,٧
شرقي آسيا	١- المعدة ١٨,٩	٢- الرئة ١٧,١	٣- الكبد ١٤,١	٤- المريء ٩,٦
جنوب شرقي آسيا	١- الرئة ١٣,٣	٢- الثدي ١١,١	٣- الكبد ٩,٢	٤- القولون والمستقيم ٨,٧
جنوب وسط آسيا	١- عنق الرحم ١٢,٦	٢- الثدي ١٠,٦	٣- التجويف الفموي ٩,٥	٤- الرئة ٦,٢
غربي آسيا	١- الثدي ١٢,٩	٢- الرئة ١٢,٨	٣- القولون والمستقيم ٧,٣	٤- المعدة ٦,٢
أوربا الشرقية	١- الرئة ١٦,٠	٢- القولون والمستقيم ١٢,٤	٣-الثدي ١١,١	٤- المعدة ١٠,٠
شمالي أوربا	١- الثدي ١٤,٥	٢- الرئة ١٣,١	٣- القولون والمستقيم ١٣,٠	٤- الموثة ١١,٢
جنوبي أوربا	١- الرئة ١٣,١	٢-القولون والمستقيم ١٢,٩	٣- الثدي ١١,٦	٤- الموثة ٧,٨
غربي أوربا	١- الثدي ١٤,١	٢- القولون والمستقيم ١٤,٤	٣- الموثة ١١,٦	٤- الرئة ١١,١
أستراليا/نيوزيلاندا	١- القولون والمستقيم ١٤,٤	٢- الثدي ١٣,٠	٣- الموثة ١٣,٢	٤- الميلانوما ٩,٦

الجدول (٦) النسب المئوية للسرطانات الأربعة الأساسية في مناطق العالم بحسب منظمة الصحة العالميةW.H.O لكلا الجنسين

بالتقدم بسبب التشخيص المتأخر حيث تكون فرص العلاج أقل.

عدد الناس الذين يتوقع أن يموتوا بسبب السرطان سيرتفع من ٦,٧ مليون في ٢٠٠٧ إلى ١٦ مليوناً في ٢٠٥٠، وذلك - في جزء منه - بسبب زيادة معدلات الأعمار المتوقعة، وزيادة استهلاك التبغ، وزيادة استهلاك الدهون المشبعة والأطعمة الغنية بالكالوري (الحريرات)، ونقص النشاط الفيزيائي في أثناء العمل وأوقات الفراغ. وبالتالي فإن ٧٥٪ إلى ٨٠٪ من السرطانات يمكن تجنبها.

السجل الوطني للأورام ٢٠٠٢-٢٠٠٦:

بلغ عدد سكان سورية لعام ٢٠٠٦ بحسب المجموعة الإحصائية السورية ١٨٧١٧٠٠٠ نسمة، منهم ٩٥٦٣٠٠٠ ذكور (٥١٪)، و٩١٥٤٠٠٠ إناث (٤٩٪).

وبلغت نسبة الذين تقل أعمارهم عن سن ٥ سنوات ١٣,٩٪، ونسبة الذين تقل أعمارهم عن ١٥ سنة ٣٩,٥٪، وأما الذين تزيد أعمارهم على الـ ٦٥ سنة فنسبتهم ٣,٣٪ فقط.

يوضح الجدول (٧) التوزع النسبي للسكان بحسب الفئات العمرية.

بلغ عدد حالات السرطان الجديدة المسجلة خلال الفترة الممتدة من ٢٠٠٢ إلى ٢٠٠٦ : ٥٨٧٤٣ حالة و يبين الجدول (٨) توزع الحالات بحسب السنوات.

العمر	ذكور	إناث	المجموع
٠ - ٤	١٣,٩	١٣,٨	١٣,٩
٥ - ٩	١٣,٦	١٣,٤	١٣,٥
١٠ - ١٤	١٢,٢	١٢,٠٠	١٢,١
١٥ - ١٩	١١,٧	١١,٧	١١,٧
٢٠ - ٢٤	١٠,٢	١٠,٤	١٠,٣
٢٥ - ٢٩	٧,٩	٨,٢	٨,١
٣٠ - ٣٤	٦,٥	٦,٧	٦,٦
٣٥ - ٣٩	٥,٦	٥,٨	٥,٧
٤٠ - ٤٤	٤,٧	٤,٧	٤,٧
٤٥ - ٤٩	٣,٧	٣,٥	٣,٦
٥٠ - ٥٤	٢,٩	٢,٩	٢,٩
٥٥ - ٥٩	٢,١	٢,٠	٢,٠
٦٠ - ٦٤	١,٦	١,٧	١,٧
< ٦٥	٣,٥	٣,٢	٣,٣

الجدول (٧)
التوزع النسبي للسكان بحسب الفئات العمرية.

السنة	عدد الحالات
٢٠٠١	٥٢٣
٢٠٠٢	١٠٠٣٢
٢٠٠٣	١٢١٥٨
٢٠٠٤	١١٠٧٩
٢٠٠٥	١١٣٥٧
٢٠٠٦	١٣٥٩٤
المجموع	٥٨٧٤٣



الجدول (٨)

يلاحظ من الجدول (٨) أن عدد الحالات المسجلة عام ٢٠٠٦ قد ارتفع إلى ١٣٥٩٤ حالة جديدة (٩٤ حالة لغير السوريين).

مكان الإصابة	العدد	النسبة ٪
١- الثدي	٨٨٥٥	١٥,٠٧
٢- اللمفومات	٤٥١٤	٧,٦٨
٣- الرئة	٤٤٩٥	٧,٦٥
٤- الابيضاضات	٤٤٥	٧,٥٨
٥- الجهاز العصبي المركزي	٣٧١٦	٦,٣٥
٦- المثانة	٣١٥٧	٥,٣٨
٧- العظام والنسج الرخوة	٣١٣٨	٥,٣٥
٨- الجلد	٢٩٠٩	٤,٩٦
٩- الدرق	٢٦١٢	٤,٤٥
١٠- القولون	٢٤٠٧	٤,٤١
١١- الموثة	٢٢٧٣	٣,٨٦
١٢- المعدة	٢١٩٧	٣,٧٥

الجدول (٩)

أما العدد الإجمالي خلال هذه السنوات فكان ٥٨٧٤٣ حالة جديدة، منها ٣٠٨٨٠ حالة للذكور أي بنسبة ٥٢,٦٪، و للإناث ٢٧٨٦٣ حالة جديدة أي بنسبة ٤٧,٤٪.

وتكون نسبة الحالات الجديدة وعددها لهذه الفترة بحسب الجدول (٩).

أما السرطانات الأكثر شيوعاً عند الأطفال (من الولادة حتى عمر الـ ١٤ سنة) فهي بحسب الجدول (١٠).

تراوحت نسبة توزع السرطانات في المحافظات السورية خلال هذه السنوات بين ٦٣ و ٧٣ حالة جديدة لكل ١٠٠٠٠٠

مكان الإصابة	العدد	النسبة ٪
١- الابيضاضات	١٤٨٠	٣١,١٦
٢- الجهازالعصبي المركزي	٩٧٥	٢٠,٥٢
٣- اللمفومات	٤٤٩٥	١٨,٨٣
٤- عظام ونسج رخوة	٦٨٩	١٤,٥
٥- الجهاز البولي	٣٠٥	٦,٤٢

الجدول (١٠)

نسمة من السكان، وهي تعد نسبة منخفضة بحسب التوقعات العالمية بحسب منظمة الصحة العالمية والوكالة الدولية لأبحاث السرطان؛ إذ من المتوقع أن تكون النسبة بحدود ١٠٠ حالة لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة من السكان، وقد يكون سبب ذلك عدم الإبلاغ من قبل أطباء التشريح المرضي وبعض المستشفيات والعيادات الخاصة عن الحالات التي تشخص لديهم.

تم خلال عام ٢٠٠٦ جمع ١٣٥٩٤ حالة سرطانية جديدة من كل أنحاء القطر، منها ٧٣١٥ عند الذكور (٥٤,١٪)، و٦١٨٥ (٤٥,٩٪) عند الإناث، منها ٩٤ حالة لغير السوريين. وكان عدد الحالات عند الأطفال الذين هم تحت عمر الـ ١٥ سنة ١٢٢١ حالة جديدة بنسبة ٨,٩٪، وكانت النسبة فيمن تزيد أعمارهم على الـ ٥٩ سنة ٧,٣٤٪.

وقد احتل سرطان الرئة المرتبة الأولى عند الذكور بنسبة ١٣,٧٪ (١٠٠٨ حالة جديدة) من إجمالي الحالات، وأتت الابيضاضات في المرتبة الثانية بنسبة ١٠٪ (٧٣٤ حالة جديدة) وسرطان المثانة في المرتبة الثالثة بنسبة ٨,٩٪.

أما عند السيدات فكان سرطان الثدي هو الأول بنسبة ٣٠,٦٪ (١٨٥٠ حالة جديدة)، والابيضاضات في المركز الثاني بنسبة ٨,٧٪ (٥٤٠ حالة جديدة)، وسرطان جسم الرحم في المرتبة الثالثة بنسبة ٦,٩٪ (٤٣٣ حالة جديدة).

التشريح المرضي في الأورام

شريف السالم

تعاريف وتسميات:

الورم tumor يعني التنشؤ أو النمو الجديد neoplasia، وهو كتلة غير طبيعية من الأنسجة، نموها زائد وغير متناسق مع الأنسجة الطبيعية، تحافظ على صفاتها في النمو حتى بعد إزالة العامل المحرض المسبب لنشوئها. الأساس في منشأ الأورام كافة هو وجود تغيرات موروثة (جينية) تسمح بتكاثر غير منظم ومُفْرِط ومستقلٍ عن التنبيهات الفيزيولوجية الناظمة للنمو. يحدث الورم على حساب تحول أي خلية منواة في الجسم.

تدعى الخلية الورمية متحولة cell transformed بسبب استمرارها في التنسخ غير خاضعة على ما يبدو للمؤثرات المنظمة لنمو الخلية الطبيعية.

تقسم الأورام إلى حميدة (سليمة) benign وخبيثة malignant، والورم السليم يبقى موضعاً، ولا ينتشر إلى أماكن أخرى، فهو قابل للإزالة بالاستئصال الجراحي. بيد أن الأورام السليمة قادرة على إحداث كتل موضعة متعددة قد تكون مسؤولة في بعض الأحيان عن آفات خطيرة. أما الورم الخبيث فيدعى السرطان cancer، والأورام الخبيثة قادرة على غزو البنيات المجاورة وتخريبها؛ وعلى أن تنتقل إلى أماكن أخرى وتسبب الوفاة.

تصنف الأورام تبعاً للسلوك الورمي إلى حميدة أو خبيثة وتبعاً لاشتقاقها النسجي إلى ظهارية أو ضامة. وإذا لم يكن ذلك ممكناً فيمكن أن تصنف بحسب اسم الشخص الذي وصفها أول مرّة مثل (لمفومة بوركيت وساركومة يُوينغ).

يتم تصنيف الأورام بحسب اشتقاقها النسجي بالاعتماد على الفحص النسيجي الذي يسمح بتحديد نمط الورم type. يضم هذا التصنيف مثلاً: الأورام الناشئة من خلايا ظهارية، والأورام الناشئة من أنسجة ضامة وغيرها... ومن أجل تسمية الأورام السليمة في اللغة الإنكليزية تُضاف اللاحقة oma- إلى اسم الخلايا التي اشتق منها الورم. فالورم الغضروفي السليم يدعى بالأجنبية chondroma والورم الحليمي papilloma والورم الغدي adenoma والورم الشحمي lipoma.

تتألف الأورام السليمة من خلايا جيدة التمايز تشبه إلى حد كبير نظيراتها من الخلايا الطبيعية، فالورم الشحمي يتألف من خلايا شحمية تحوي هيولاها الشحوم، والورم الغضروفي يتألف من خلايا غضروفية قادرة على تركيب مادتها الأساسية الاعتيادية. تُتبع في تسمية الأورام الخبيثة الأسس المستعملة لتسمية الأورام السليمة فيما عدا بعض الإضافات والاستثناءات، وتدعى التنشؤات الخبيثة الناشئة على أنسجة متوسطية mesenchymal وعلى مشتقاتها: الساركومة (ج ساركومات sarcomas). مثال الساركومة الليفية والغضروفية والوعائية. أما الأورام الخبيثة الناشئة على حساب الظهارات؛ فتدعى سرطانة carcinoma. تدعى السرطانة حَرْشَفية أو وَسْفية squamous حينما تكون خلاياها مشابهة لظهارة حرشفية، وتدعى السرطانة غدية adenocarcinoma في الآفات المكونة من خلايا تنمو على نحو غدي. أما الأورام المَسْخية teratomas فهي أورام تنشأ على حساب خلايا شاملة الوِسع totipotent كتلك الموجودة في المناسل (المبيض والخصية) أو على بقايا نسيجية واقعة طبيعياً على الخط المتوسط من الجسم.

الخصائص العيانية والنسيجية للأورام السليمة والخبيثة:

تتألف الأورام كافة - السليمة منها والخبيثة - من مركّبتين أساسيتين، هما:

١- **المتن parenchyma** المكون من الخلايا الورمية أو التي أصابها التحول الورمي، والمتن الورمي مسؤول عن المستقبل الحيوي للورم، ومنه تشتق تسميته.

٢- **السدى stroma** وهو الجزء الداعم غير التنشئي يشتق من المضيف، ويتألف من نسيج ضام وأوعية دموية ولمفية، يوفّر للمتن التروية والدعم؛ مما يعدّ عنصراً مهماً لنمو الأورام. تعطي كمية النسيج الضام السدوي وطبيعة المواد الداخلة في تركيبه كالغراء مثلاً قواماً خاصاً للورم (الورم الصلد والورم اللبي أو الورم الغرائي). يبدو مقطع الكتلة الورمية متغايراً بسبب النخر والنزف في حين يبدو هذا المقطع متجانساً في الورم السليم. لا تنطبق الصفات السابقة على نحو مطلق على الأورام الحميدة والخبيثة كافة. تبقى الأورام الحميدة عادة موضعة، وتنمو ببطء، ولا تهاجم الأنسجة المجاورة أو تنتشر إلى مواضع بعيدة، وحينما ينشأ الورم الحميد على سطح مخاطية أو بشرة يميل إلى النمو نحو السطح؛ وليس نحو العمق.

يمكن للأورام النامية على السطوح كالمخاطيات مثلاً

(مخاطية أنبوب الهضم أو المثانة أو الجلد) أن توصف بأنها لاطئة، أو معنقة، أو حليمية، أو سليلية، أو متقرحة أو حلقية، وتميل إلى النمو نحو السطح؛ وليس نحو العمق.

يمكن لهذا المظهر العياني أن يعطي فكرة عن سير الورم (حميداً أو خبيثاً)، يميل الورم السليلي إلى أن يكون سليماً، ويميل إلى النمو نحو السطح؛ وليس نحو العمق. أما الورم المتقرح والمرتشح فغالباً ما يكون خبيثاً. وإذا نشأ الورم الخبيث في الأنسجة المصمتة يكون سيء التحدد دون محفظة ويهاجم الأنسجة الطبيعية المجاورة باستطالات ملتصقة، ويبدو ذلك على سطح القطع مشابهاً عيانياً للسرطان؛ ومن هنا اشتُق اسم الآفة. يبدي الورم الخبيث نزوفاً ونخراً مركزياً بسبب التروية المعيبة للنسيج الورمي. ويؤدي هذا النمو المخرب السريع إلى نتائج سريرية مهمة: ضغط الأنسجة المجاورة وتخريبها، وتشكل النقائل الورمية وضياع الدم بسبب النزف والتقرح وانسداد الجريان (انسداد لمعة أنبوب الهضم أو الأقنية) وإفراز بعض الهرمونات وإحداث ما يدعى بالمتلازمة المواكبة للسرطان paraneoplastic syndrome مع ما يرافق ذلك من ألم ونقص الوزن (الشكل ١).

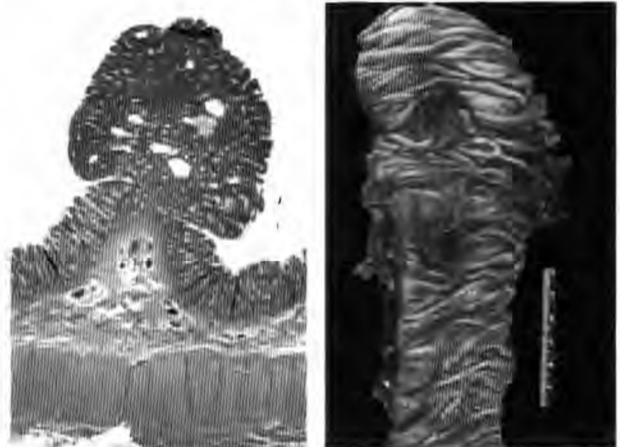
يمكن تمييز الأورام الحميدة من الخبيثة بمظاهر أربعة مهمة، وهي:

١- التمايز والكَشَم differentiation and anaplasia:
التمايز هو مدى تشابه خلايا المتن الورمي: أي الخلايا المتحولة بخلايا النسيج الذي نشأت منه شكلياً ووظيفياً، أما الكشم فهو عدم التمايز، وللتمايز والكشم الخلويين درجات متفاوتة. تكون الأورام الحميدة جيدة التمايز، فالورم الشحمي مثلاً يتألف من خلايا شحمية فجوية تشبه النسيج الشحمي الطبيعي. وفي الأورام الحميدة جيدة التمايز تكون الانقسامات قليلة العدد جداً وذات شكل مماثل لنظيراتها في النسيج الطبيعي. تُنتج السرطانة الحرشفية جيدة التمايز الكيراتين كما تفرز سرطانة الخلايا الكبدية جيدة التمايز.

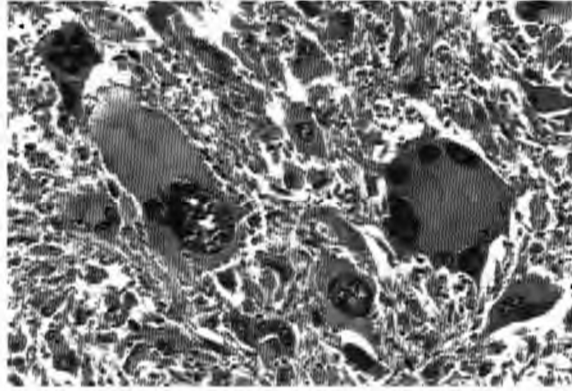
أما الأورام الخبيثة المؤلفة من خلايا غير متمايزة: فتسمى كشمية anaplastic. يُعدّ فقد التمايز أو الكشم من السِّمات المميزة للخباثة، وهذا التعبير يتضمن ضمناً العودة عن التمايز أو فقدان التمايز البنيوي والوظيفي للخلية الطبيعية؛ إلا أنه في بعض السرطانات، يكون الأمر عدم القدرة على التمايز أكثر منه فقدانه أو العودة عنه.

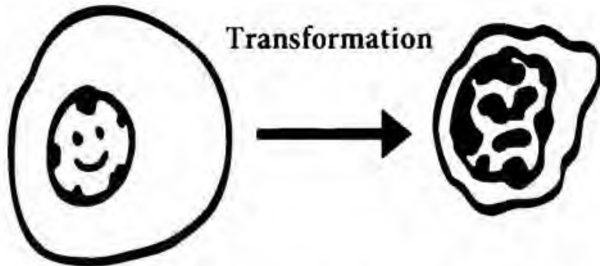
تبدي الخلايا الكشمية تنوعاً كبيراً في حجومها وأشكالها، وزيادة حجوم النوى مع فرط اصطباغ وزيادة النسبة النووية الهيولية. يصبح الكروماتين خشناً. تكون الانقسامات عديدة ولا نموذجية وذات أشكال غير طبيعية. تفقد الخلايا السرطانية قدرتها على تشكيل طراز خلوي معروف كالغدد أو العنبات (فقد الاستقطاب الخلوي) (الشكل ٢).

يُقصَد بخلل التنسُّج dysplasia فقد التماثل الخلوي الإفرادي والتوجه الهندسي للخلايا. غالباً ما يوصف في الظهارات: تُبدي الخلايا فيه شذوذات خلوية نووية



الشكل (١) السليلات القولونية تشكل تبارزات داخل اللمعة (في الأيمن)، وتتألف من تكاثر أنبوبي لظهارة الغدد هيستولوجياً (في الأيسر).





الشكل (٢) الكَشم الخلوي في الأورام: خلايا شاذة متفاوتة الحجوم والأشكال مفرطة الكروماتين مع خلايا عملاقة ورمية.

وانقسامات ذات موقع غير نظامي كأن تتوضع في أعالي الطبقات الظهارية. كثيراً ما تلاحظ تبدلات خلل التنسج مجاورة لبؤر من السرطان، بيد أن تعبير خلل التنسج وحده لا يعني السرطان. يدعى خلل التنسج خفيفاً أو معتدلاً إذا لم تتناول الآفات كامل ثخن الظهارة، وتكون قابلة للتراجع بعد زوال السبب.

حينما يُستبدل بكامل ثخن الظهارة خلايا مختلّة التنسج لانموذجية مع بقاء الغشاء القاعدي سليماً تدعى الآفة آنذاك **سرطانة لابدة** carcinoma in situ.

٢- معدل النمو: تنمو الأورام الحميدة ببطء في حين تنمو الخبيثة بسرعة أكبر عموماً.

٣- الغزو الموضعي: تكون الأورام الحميدة محددة جيداً، ولها محفظة في حين تكون الأورام الخبيثة قليلة التحدد، وتغزو الأنسجة الطبيعية المحيطة بها. تبقى الأورام الحميدة موضعة في المكان الذي نشأت فيه في حين تكون الأورام الخبيثة غازية موضعياً، وتنتقل إلى أماكن بعيدة.

٤- النقائل: يشير تعبير النقيلة إلى حدوث غرسة ورمية غير مرتبطة بالورم الأصلي، وقد تَحدث هذه النقيلة في أنسجة بعيدة. ومع ذلك فليس للسرطانات جميعها قدرات متماثلة على إحداث النقائل، فالسرطانات قاعدية الخلايا في الجلد ومعظم الأورام الأولية في الجملة العصبية المركزية قادرة على الغزو الموضعي من دون إحداث النقائل البعيدة إلا استثنائياً، في حين تحدث النقائل في الساركومة العظمية مثلاً قبل أن يُشخص الورم الأولي.

طرق الانتقال السرطاني:

١- دموية: تسلك الخلايا الورمية الطريق الدموية، وتؤدي إلى تشكل نقائل في الأنسجة المرواة من قبل هذه الأوعية.

٢- لمفاوية، فتحدث النقائل في العقد اللمفاوية التابعة لها.

٣- عبر الأجواف العامة كالجنب والتأمور وجوف الصفاق.

٤- بالاغتراس، مثال اغتراس الخلايا الورمية العَرَضي في سياق العمل الجراحي.

تبدلات النمط النووي في الأورام karyotypic changes in tumors:

قد تُحدث الخلايا الورمية شذوذات صبغية غير عشوائية مختلفة تساهم في الخباثة؛ تتضمن هذه الشذوذات: الإزفاء المتوازن translocation، والخبن deletions والتظاهرات الخلوية الوراثية للتضخيم الجيني. تسهم الخبون المتوازنة بعملية التسرطن بزيادة تعبير الجينات الورمية أو بتوليد بروتينات مندمجة جديدة مع احتمال تأشير signalisation متبدل. غالباً ما تصاب الجينات الكابتة بالخبن في حين يزيد التضخيم الجيني تعبير الجينات الورمية oncogenes. كما يمكن للجينات الكابتة وللجينات المُصلحة للدنا أن تُسْكَت بوساطة تبدلات التخلق المتوالي epigenetic التي تصيب تبدلات تعبير الجين الموروثة والقابلة للتراجع وغير الحادثة بفعل الطفرة.

يُذكر من الشذوذات الصبغية التي تصيب بعض الأورام: إزفاء الجين الورمي myc-C من الصبغي ٨ إلى موضع جين الغلوبولين المناعي على الصبغي ١٤؛ وذلك في لمفومة بوركيت، وإزفاء الصبغيات ٩ و٢٢ (صبغي فيلادلفيا) في ابيضاض الدم النقياني، وإزفاء يتناول صبغيات ١٤ و١٨ في لمفومة خلية مركز الجراب، وإزفاء يتناول الصبغيات ١١ و٢٢ في ساركومة يُوينغ وأورام PNET.

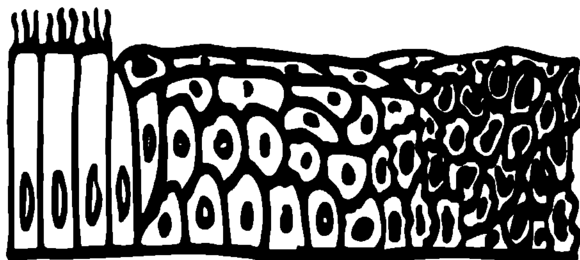
الاضطرابات قبل التنشئية المكتسبة:

تظهر على مستوى الظهارات مجموعة من التبدلات تمثل مراحل مبكرة من تطور الآفات الورمية الخبيثة، **وتدعى: الآفات المحتملة التسرطن** early malignant lesions، وهي ذات أهمية كبيرة؛ إذ إن استئصال هذه الآفات في هذه المرحلة يتيح التخلص من الآفة السرطانية بسهولة. تبدي الظهارات المصابة تكاثراً محدوداً لانموذجياً يضطرب فيه نضج الخلايا، وتتبدل حجومها وأشكالها، وتصبح نواها شديدة الاصطباغ، وتحتوي على صور انقسامية.

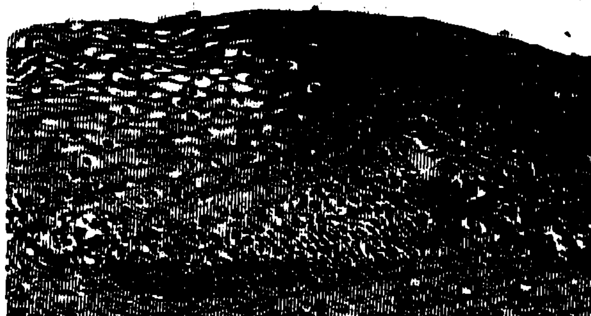
تدعى هذه التبدلات: خلل التنسج dysplasia، وتقسم إلى درجات؛ خفيفة وشديدة، وحينما تشمل التبدلات جميع طبقات الظهارة تدعى الآفة: السرطانة داخل الظهارة intraepithelial carcinoma أو السرطانة اللابدة carcinoma in situ، وقد يؤدي تطور آفات الخلل التنسجي إلى حدوث السرطانة الغازية (الشكل ٣).

وُصفت الآفات المحتملة التسرطن في نماذج مختلفة من الظهارات، منها: داء بوفن Bowen في الجلد، وهو آفة جلدية مزمنة تتطورخلال سنوات إلى سرطانة غازية؛ والتقران السفعي actinic keratosis: يشاهد في الجلد المعرض لأشعة الشمس عند الشيوخ، وقد يتحول إلى سرطانة حرشفية الخلايا؛ والتنسج الأحمر erythroplasia of Queyrat ويصيب القضيب؛ وعلى نحو أندر مخاطية الفم، وهو آفة حمراء اللون مؤلفة نسيجياً من سرطانة لابدة؛ والطلاوة (الطلوان) وخلل التنسج leukoplasia and dysplasia: وهي لويحات بيض على الأغشية المخاطية في الفم والشرج حيث تشاهد درجات

أ



ب



الشكل (٣) خلل التنسج: أ- بشرة قصبية مصابة بالحؤول وخلل التنسج.
ب- خلل التنسج في عنق الرحم (الجزء الأيمن من الظهارة).

مختلفة من التقرن وخلل التنسج قد تصل إلى السرطانة اللابدة؛ وأخيراً خلل التنسج في عنق الرحم: شوهد أول مرّة على اللطاخات الخلوية النسائية، وتبين أنه ينشأ على الوصل الأسطواني- الوسفي في ظهارة العنق، ويمكن متابعته بمنظار عنق الرحم المكبر. وعلى المستوى النسيجي فإن الآفة تبدأ في الطبقة القاعدية للظهارة، وتوصف بأنها خفيفة، أو متوسطة، أو شديدة تبعاً للثخانة المصابة من الظهارة. وحينما تحل خلايا لانموذجية محل كامل الظهارة الطبيعية تحدث السرطانة داخل الظهارة. ويستعمل تعبير التنشؤات العنقية داخل الظهارة (cervical intraepithelial neoplasia CIN) للدلالة على هذه التبدلات، وتكون من الدرجة I حينما ينحصر وجودها في الثلث السفلي من الظهارة؛ ومن الدرجة II حينما تحتل الثلثين السفلي والمتوسط منها، وحينما يصاب أكثر من ثلثي الظهارة تكون من الدرجة III، وتتضمن الدرجة الأخيرة الكارسينوما اللابدة.

شوهدت هذه الآفة في الظهارات التناسلية والشرجية، وفي هذه المواضع تكون الآفة ذات علاقة بفيروس الورم الحليمي الإنساني HPV من النمطين ١٦ و١٨ (HPV16 وHPV18).

يمكن اليوم تبني هذه التسمية لمجمل التنشؤات داخل الظهارية في الظهارات المالبيكية (التنشؤات الحرشفية داخل الظهارة SIL= squamous intraepithelial lesions)، وفي السياق نفسه يطلق التعبير على بعض التنشؤات داخل الظهارية في المخاطيات الغدية مثال (التنشؤات الموثية داخل الظهارة PIN = prostatic intraepithelial neoplasia)، وتُصنف إلى منخفضة الدرجة وعالية الدرجة. شوهدت في الآفات الخصوية تبدلات خلوية لانموذجية، يمكن القول: إنها سرطانة لابدة في خزعات الخصية لأشخاص يشكون من العقم أو مصابين باختفاء الخصية؛ ممن أصيبوا فيما بعد بسرطانات خصوية مُنتشة.

الدرجات والمراحل في السرطان:

تسمح دراسة الآفة السرطانية دراسة نسجية بتحديد درجتها، ويقصد بذلك تحديد عدوانية الورم وقابليته للغزو؛ وذلك بتحديد الفعالية الانقسامية اعتماداً على حجم النوى وتعدد أشكالها والشذوذ الخلوي (الكشم) وأخيراً درجة تشابه الورم مع النسيج الطبيعي الذي اشتُق منه (التمايز). ولما كان منظر الورم غالباً متغايراً من منطقة إلى أخرى؛ فإن تحديد الدرجة يأخذ بالحسبان المنطقة الأكثر عدوانية بين الخلايا الورمية.

أما المرحلة الورمية فيقصد بها تحديد مدى انتشار الورم، ويحدد ذلك بالفحص الهيستولوجي المرضي للورم المستأصل إضافة إلى الدلائل السريرية لدى المريض المصاب، وغالباً ما يتضمن ذلك معطيات التصوير الشعاعي.

التشخيص المخبري للسرطان:

١- **الطرق المورفولوجية للتشخيص:** وتتضمن دراسة الورم عيانياً ونسيجياً بمساعدة المُعطيات السريرية، ويُلجأ عادة إلى استئصال الورم التام ودراسته عيانياً ونسيجياً أو إجراء الخزعة، وكذلك الرشف بالإبرة الدقيقة وفحص اللطاخات الخلوية.

٢- **الطرق الكيميائية الحيوية:** تساعد على وضع التشخيص ورصد النكس الورمي؛ وذلك بتحديد عيارات بعض البروتينات الورمية في المصل كالمستضد السرطاني الجنيني والمستضد المصلي البروستاتي.

٣- **التشخيص الجُزَيئي للأورام:** بالاعتماد على تفاعل سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR). يمكن تأكيد تشخيص الابيضاض النقياني المزمن في الأجزاء الصغيرة لصبغي فيلادلفيا. تفيد طرق (التهجين بالمكان الومضاني واللوني fluorescence in situ hybridization (FISH)) وcolor in situ hybridization (CISH) في التعرف

إلى تضخيم الجينات الورمية oncogene مثل (HER-2) و(N-MYC).

وتم حديثاً بطريقة تحليل المنظومات الدقيقة للدنا (د.ن.أ) DNA-microarray analysis المقايسة المتواقتة لمستويات تعبير عدة آلاف من الجينات؛ وهو ما يدعى تكنولوجيا رقاقة الجين gene chip technology، وهي من التقانات الواعدة في تشخيص الأورام وتصنيفها.

مبادئ معالجة الأورام

- المعالجة الجراحية للأورام
- المعالجة الإشعاعية للأورام
- المعالجة الكيميائية للأورام
- المعالجة الحيويّة للأورام
- المعالجة الجينية للأورام
- المعالجة الهرمونية للأورام
- اللقاحات المضادة للأورام
- معالجة آلام الأورام والمعالجة الملطفة
- المعالجة بمضادات التولد الوعائي
- الإسعافات الورمية
- مضاعفات المعالجة الورمية

المعالجة الجراحية للأورام

سهيل سمعان

كثيراً ما يكون الجراح أول من يشاهد المريض المشتبه بإصابته بورم خبيث أو شُخِّصَ له ورم خبيث، وفي حالات كثيرة يأخذ الجراح على عاتقه المسؤولية الأولى في مقاربة المريض المصاب وتنسيق أساليب المعالجة. تبدأ مسؤولية الجراح بتشخيص الورم بالاعتماد على إحدى وسائل التشخيص ثم طلب الفحوص الضرورية لتحديد مرحلة الورم ونفي وجود نقائل بعيدة أو إثبات وجودها. وإذا كان قد سبق أن شخِّص للمريض آفة خبيثة بخزعة سابقة: يفضل إجراء قراءة ثانية للخزعة من قبل مشرح مرضي آخر للتأكد من التشخيص أو حتى القيام بإجراء خزعة ثانية إذا كانت نتيجة التشريح المرضي المعطاة سابقاً لا تتوافق والموجودات السريرية.

التشخيص:

إن أهم مرحلة في تدبير مريض السرطان وأدقها هو تحديد التشخيص النسيجي. وذلك بإجراء خزعة. يعتمد نوع الخزعة على نوع الورم ومكانه.

١- **خزعة** بوساطة الإبرة الرفيعة بالرشف (FNA) تستخدم فيه محقنة كبيرة الحجم؛ ليتم الحصول على ضغط سلبي كبير وسحب كمية كافية من الخلايا من ضمن الورم. ثم توضع هذه العصارة الورمية المسحوبة على شريحة زجاجية؛ لتجف وتثبت بوساطة الكحول أو مثبت خاص، ثم تلون، وتقرأ تحت المجهر.

٢- **الدراسة الخلوية pap smear cytology**: تجرى على عنق الرحم (لطاخة) أو على غسالة القصبات أو سائل الجنب أو الصفاق؛ ولكن يجب أن نؤكد أن سلبية هذا الفحص لا تنفي وجود السرطان.

٣- **خزعة شقية** أو إسفينية إذا كان الورم كبيراً.

٤- **خزعة استئصالية** إذا كان الورم صغيراً وبمتناول اليد.

٥- **خزعات بالإبرة (الناعمة أو الغليظة)** الموجهة بالإيكو أو التصوير المقطعي المحوسب (CT) إذا كانت الآفة الورمية عميقة.

لتحديد نوع الورم بدقة أكبر يجب الاعتماد على الفحوص النسيجية المناعية الكيميائية immuno histo chemistry.

تصنيف المرحلة الورمية:

بعد التأكد من التشخيص يبدأ الجراح بطلب جميع الفحوص المخبرية والصور الشعاعية المناسبة التي تشمل صور الصدر الشعاعية، وتخطيط صدى البطن والحوض على نحو متوالي. وحين الضرورة يمكن إضافة صور مقطعية محوسبة متعددة الشرائح، وومضان العظام، وبزل نقي العظام أو تصوير مقطعي بوساطة البوزيترون (PET/CT Scan).

إن وضع كل حالة ورمية في مرحلتها الصحيحة مهم جداً قبل القيام بأي نوع من أنواع المعالجة. ويُجتنب بذلك إجراء عمليات جذرية غير ضرورية لأورام حدث فيها انتشار بعيد، أو يتمّ إعطاء المريض فرصته الكاملة بالشفاء بإجراء معالجات جراحية جذرية لأورام محدودة كان يعتقد أنها متطورة.

التحضير للتداخل الجراحي:

إن تدبير أيِّ حالة سرطانية يتطلب مقاربة متعددة النظم من أجل الحصول على نتائج جيدة. فمنذ البداية يشاهد المريض، وتوضع له خطة العلاج بعد الفحص وإجراء الاستشارات اللازمة مع المعالج الكيميائي والمعالج الشعاعي. يقوم الجراح بالتنسيق وترتيب أساليب المعالجة المختلفة. في معظم الحالات يبدأ بالاستئصال الجراحي أولاً؛ ولكن في بعضها يُبدأ بالمعالجة الكيميائية قبل الجراحة neo adjuvant therapy كما في أورام الثدي الكبيرة، أو يبدأ بالمعالجة الكيميائية الشعاعية chemo radiation أولاً كما في بعض حالات سرطانات المستقيم الكبيرة أو المرتشحة موضعياً.

ومع أن الجراحة هي أنجع وسيلة علاجية لمعظم الأورام الصلبة؛ فإنها غير كافية في كثير من الحالات. لذلك تعطى معالجات جهازية كيميائية ومعالجات شعاعية لتحسين نسب الشفاء. ولذا يجب على الجراح أن يكون ملماً بأساليب المعالجة الأخرى واستطباباتها ونتائجها ومضاعفاتها، واتباع المقاربة المتعددة النظم multi disciplinary approach منذ البدء للحصول على أحسن النتائج.

التدبير الجراحي للسرطان surgical management of cancer:

إن الغاية من معالجة السرطان الجراحية هي الحصول على شفاء تام. ويتطلب هذا أن يكون الورم محصوراً فقط في عضو المنشأ (مرحلة أولى) أو أنه ممتد إلى العقد المنطقية؛ أي في حوض الورم (مرحلة ثانية). أما الورم الذي

امتد إلى خارج تلك المنطقة (ويجب أن يحدد هذا قبل القرار بالتداخل الجراحي بوساطة صور شعاعية ومقطعية ومرنان وغير ذلك)، فيعدّ ورماً غير قابل للشفاء الجراحي. ولكن تجرى الجراحة في بعض هذه الحالات المتقدمة بقصد التلطيف ولتحسين نوعية الحياة وذلك بتخفيف الألم وإزالة مصدر النزف والالتهاب. كما أن استئصال الورم الأولي جراحياً قد يفيد في بعض الحالات المنتقلة وذات الدورة الحياتية الورمية الطويلة والأحسن إنذاراً. إضافة إلى ذلك يمكن أن تفيد الجراحة لاستئصال بعض الأورام الانتقالية الوحيدة والمحدودة في الكبد أو الرئة أو الدماغ.

كان يعتقد في السابق أنه كلما كانت الجراحة جذرية أكثر: كانت النتائج أفضل، ولكن ثبت في العشرين سنة السابقة أن هذا ليس صحيحاً. وقد أدى المفهوم الحديث إلى إجراء عمليات جراحية محافظة؛ ولكن شريطة وجود حواف جراحية سلبية بدلاً من العمليات الجراحية الجذرية التي كانت تخلف وراءها تشوهات ومضاعفات كبيرة. وأفضل مثال على هذا الأسلوب الجراحي المحافظ في سرطان الثدي وسرطانات النسج الرخوة. التي اعتمد فيها مع الجراحة المحافظة على المعالجة الشعاعية لمسكن الورم وما حوله لتخفيف نسبة النكس الموضعي.

أولاً- سرطان الجلد:

هو من أكثر أنواع السرطانات حدوثاً. إن أهم عاملين أساسيين يؤثران في تشكل سرطان الجلد هما الأشعة فوق البنفسجية (أشعة الشمس) ونوع الجلد (الجلد الأبيض والأشقر)، من هنا تكون أستراليا الواقعة في منطقة قرب الاستوائية والمأهولة بشعب من أصل اسكندنافي ذي جلد أشقر من أكثر البلدان إصابة بسرطان الجلد.

أهم أنواع سرطانات الجلد:

١- **الابثليوما قاعدية الخلايا:** تؤلف نحو ٧٥-٨٠٪ من سرطانات الجلد، بطيئة النمو، ونادراً ما تنتقل، نسبة الشفاء بالاستئصال الجراحي ٩٥٪.

٢- **الابثليوما شائكة الخلايا:** تؤلف نحو٢٠٪، وهي أكثر خبثاً من القاعدية، وتنتقل عبر الأوعية اللمفاوية للعقد المنطقية. نسبة الشفاء بالجراحة نحو ٨٠٪.

٣- **كارسينوما الغدد العرقية:** نادرة، المعالجة بالاستئصال الجراحي.

٤- **الورم الصباغي الخبيث (الميلانوما):** وهي من أكثر السرطانات خبثاً ، تنشأ من وحمة، يُشك بخباثة أي وحمة كبر حجمها، أو اغمق لونها أو تغيرت ملامحها السريرية، وهنا يستطب استئصالها وفحصها نسيجياً، فإذا ما ثبتت خباثتها؛ يجب إجراء استئصال واسع بهامش أمان كافٍ حولها (١سم لآفة عمقها أقل من ١ملم، و٢سم لآفة عمقها بين ١ملم و٤ملم، و٣سم للآفات التي يزيد عمقها على ٤ ملم). والعقد البلغمية المنطقية الواقعة في أعلى الجسم يجب أن تجرف على نحو وقائي، أما العقد الواقعة في الأطراف السفلية فتجرف حين جسها سريرياً.

ثانياً- ساركومة النسج الرخوة:

مع أن النسج المنحدرة من اللحمة المتوسطة mesenchyme التي تعطي العظام والعضلات والنسيج الشحمي تشكل نحو ٩٠٪ من خلايا الجسم، فإن سرطانات هذه النسج تشكل نحو ١٪ فقط من كل السرطانات (نحو حالتين لكل مئة ألف نسمة سنوياً)، ولكنها تشكل نحو ٧٪ من سرطانات الأطفال.

تتوضع هذه الأورام في كل مكان يوجد فيه نسيج رخو أو ضام في الجسم، يتوضع ٦٠٪ منها في الأطراف (٤٥٪ في الأطراف السفلية، و١٥٪ في الأطراف العلوية) و٣١٪ منها في الجذع (٤٠٪ منها خلف الصفاق). معظم هذه الأورام سليمة؛ ولكن بعضها يتحول إلى ساركومات خبيثة، وأكثرها شيوعاً الساركومة الليفية (٢٨٪) ثم الشحمية (١٥٪) ثم العضلية الملساء (١٢٪) ثم المصلية (١٠٪) وبعدها العصبية (٦٪) . تنتقل ساركومات النسج الرخوة عبر الدم إلى الأعضاء البعيدة، وأهمها الرئتان، أما الانتقال إلى العقد المنطقية فلا يتعدى ١٢٪ من الحالات. أهم عاملين إنذاريين هما حجم الورم الأولي ودرجة التمايز الخلوية إضافة إلى عمق الورم.

العلاج هو الاستئصال الجراحي مع المعالجة الكيميائية في الحالات ذات الدرجة العالية من الخباثة.

ثالثاً- سرطانات الرأس والعنق:

العلاج الأساسي في هذه السرطانات هو العلاج الجراحي ولاسيما في أورام اللسان والحنجرة، وغالباً ما يحتاج المريض إلى معالجة إشعاعية متممة. وهناك حالات لا يمكن فيها إجراء التداخل الجراحي كأورام البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي.

أما سرطانات الدرقية فنسبة حدوثها نحو أربع حالات بالمئة ألف نسمة سنوياً.

١- **السرطان الحليمي:** يشكل نحو ٧٥٪، وهو يشمل السرطان المختلط (الحليمي والجريبي) الذي يسلك سلوك السرطان الحليمي، ويميل إلى الحدوث عند اليافعين، وينمو ببطء، وينتشر إلى العقد البلغمية في العنق مع إصابة الفص الدرقي الآخر بنسبة تصل إلى ٨٠٪ من الحالات،

وانذاره جيد. معالجته استئصال الفص الدرقي المصاب استئصالاً تاماً مع استئصال قرب التام للفص الدرقي الآخر وتجريف العقد البلغمية المصابة فقط مع معالجة مثبطة بخلاصة الدرق مدى الحياة وإعطاء جرعة من اليود المشع بحسب وزن المريض (نحو ١٠٠ ميلي كوري) بعد العمل الجراحي.

٢- السرطان الجريبي: يشكل نحو ١٥٪ من الحالات عند المرضى الأكبر سناً، تنتشر هذه الآفة عبر الدم، وهي أسوأ إنذاراً. العلاج استئصال الفصين الدرقيين استئصالاً تاماً وإعطاء اليود المشع بعد العملية بشهر.

٣- السرطان اللبي: يشكل نحو ٥٪ من خباثات الدرق، ينشأ من خلايا C (الخلايا نظيرة الجريبية) يرافقه أحياناً أورام غدية أخرى في متلازمة الأورام الصمية المتعددة multiple endocrine neoplasia II "MEN II" التي تضم إضافة إلى السرطان اللبي: ورم القواتم pheochromocytoma وفرط تصنع جارات الدرق (أو أوراماً عصبية مخاطية وأوراماً صمية في المعثكلة APUD مشكلاً متلازمة MENIII). العلاج استئصال الدرق استئصالاً تاماً وإعطاء خلاصة الدرق مدى الحياة.

٤- سرطان الدرقية الكشمي anaplastic carcinoma: هو أسوأ أنواع سرطانات الدرق، وكثيراً ما يكون مرتشحاً للرغامى والحنجرة حينما يكشف، وعلاجه جراحي إذا كان موضعاً، ونادراً ما يكون قابلاً للشفاء.

أما أورام الدماغ فالتداخل الجراحي العصبي ضروري فيها للتشخيص والعلاج، ويكون العلاج المتمم بعد الجراحة أكثر فائدة إذا كان الاستئصال الجراحي واسعاً مع بقايا ورمية قليلة (< ١,٥سم)، وغالباً ما يحتاج المريض إلى المعالجة الشعاعية كما في الأورام الدبقية.

رابعاً- سرطان الثدي:

هو أكثر السرطانات شيوعاً عند النساء، ويؤلف نحو ٣٠٪ من السرطانات عند النساء في سورية. تتزايد نسبة حدوثه في بلدنا بمعدل ٤٪، ويحدث عند اليافعات (قبل سن الـ ٤٠) بنسبة ٢٠٪ مقارنة مع ٨٪ في الغرب، وله علاقة بالإستروجين. من أهم عوامل الخطورة إحصائياً بدء الطمث مبكراً وانتهاؤه متأخراً وإنجاب أول ولد بعد سن ٣٠ وتناول هرمون الإعاضة بعد انقطاع الطمث. وهناك عوامل خطورة أخرى أقل أهمية هي الإكثار من تناول الدسم، والبدانة، وقلة الرياضة، وعدم الإرضاع وتناول حبوب منع الحمل، وحديثاً التدخين.

يشخص نحو ٢٠٪ فقط من سرطان الثدي في بلدنا في المرحلة الأولى بسبب قلة الوعي. العلاج الجراحي هو الاستئصال الجذري المعدل. ويؤدي الاستئصال الربعي مع المحافظة على الثدي - إضافة إلى تجريف الإبط والمعالجة الشعاعية على بقية الثدي- إلى النتائج نفسها التي تؤدي إليها الجراحة الجذرية المعدلة.

تطبق هذه المعالجة المحافظة إذا لم يظهر تصوير الثدي آفات مشتبهة في بقية الثدي، وإذا كان حجم الآفة بالنسبة إلى الحجم العام للثدي يسمح بالحصول على حجم ثدي مقبول وشكله بعد الاستئصال الربعي. وتطورت المعالجة تطوراً ملموساً في السنوات الأخيرة بإجراء خزعة العقدة الحارسة (العقدة الأولى في أسفل الإبط)، فإذا كانت سلبية؛ فلا يجرى تجريف الإبط، وتتجنب المريضة مضاعفات هذا التجريف مثل وذمة الذراع وتحدد حركته والألم وغيره. كما حدث تطور آخر؛ وهو معرفة البصمة الجينية لكل مريضة والتي يمكن بوساطتها معرفة احتمال استجابة المريضة للمعالجة الكيميائية أو عدم استجابتها.

خامساً- سرطان أنبوب الهضم:

١- سرطان المريء: وهو من أسوأ سرطانات جهاز الهضم؛ لأنه غالباً ما يكون متقدماً حين كشفه، ونسبة الشفاء أقل من ٥٪. ٦٠٪ من سرطانات المريء من النوع حرشفي الخلايا يتوضع معظمها في الثلثين العلويين من المريء و٤٠٪ منها من نوع السرطان الغدي adenocarcinoma الذي يتوضع في الثلث السفلي. الأعراض هي عسر البلع، ونقص الوزن وألم في الصدر. المعالجة جراحية، وهي ممكنة في ٤٠٪ فقط من الحالات، وقد تزيد نسبة الشفاء بالمعالجة الكيميائية والشعاعية إضافة إلى الجراحة.

٢- سرطان المعدة: يكثر عند المصابين بالتهاب معدة ضموري، ويسبق خلل التنسج dysplasia عادة ظهور سرطان المعدة الذي هو من نوع السرطان الغدي في ٩٥٪ ولمفومة في ٤٪ وGIST في ١٪ من الحالات. تظهر الحالات باكراً في أقل من ٢٠٪ من مجموع الحالات . كانت معظم الآفات في السابق موضعة في أسفل المعدة، وتحول مكان ظهورها في العقود الأخيرة، فأصبح ٣٠٪ من الآفات يقع في القسم العلوي من المعدة و٣٠٪ في وسط المعدة و٤٠٪ في أسفل المعدة. المعالجة هي الاستئصال الجراحي- مع هامش أمان يبلغ ٥ سم على الأقل من حواف الورم - وتجريف العقد المنطقية. تستؤصل المعدة عادة استئصالاً تحت التام أو استئصالاً تاماً مع مفاغرة Roux. وتزيد المعالجة الكيميائية والشعاعية نسبة الشفاء في المراحل II وIII من الورم. لا تتعدى نسبة البقيا بعد ٥

سنوات من الجراحة ٢٥٪ على نحو عام، وتعتمد النتائج على مرحلة الورم حين المعالجة، إذ تزداد نسبة الشفاء في الحالات المبكرة.

٣- سرطان الأمعاء الدقيقة: نادر الحدوث، تشكل السرطانة الغدية ٣٥-٥٠٪ منها، والورم السرطاوي carcinoid ٢٠-٤٠٪، واللمفومة ١٠-١٥٪، وتشكل الأورام التي تنشأ من اللحمة المتوسطة للأمعاء الدقيقة gastro intertinal stromal tumors (Gist) نسبة ترتفع حتى ١٥٪ من سرطانات الأمعاء الدقيقة. يعتمد تشخيص ورم اللحمة المتوسطة GIST على ارتفاع التيروزين كيناز KIT (CD 117)، ويعتمد تشخيص المتلازمة السرطاوية على ارتفاع مستوى الـ(5-HIAA).

المعالجة هي الاستئصال الجراحي لقطعة الأمعاء المصابة مع هامش كاف واستئصال العقد المساريقية التابعة للمنطقة المصابة. يعطى الـ gleevec لأورام الـ GIST بعد الجراحة.

٤- سرطان القولون والمستقيم والشرج: يتظاهر بآلام بطنية تشنجية أو آلام حوضية أو شرجية مع ظهور الدم في البراز وأحياناً بأعراض انسدادية. يتم التشخيص بإجراء تنظير قولون ومستقيم مع إجراء خزعة. ينشأ سرطان القولون عادة على سليلات polyps قولونية، وكلما كانت السليلة كبيرة (أكبر من ٢سم)؛ كان احتمال تحولها السرطاني كبيراً. لذلك ينصح في مجال الوقاية من السرطان بإجراء تنظير قولون ومستقيم كل ٥ سنوات لكل شخص بعد سن الخمسين واستئصال السلائل القولونية إن وجدت للوقاية.

المعالجة: هي الاستئصال الجراحي بهامش أمان لا يقل عن ٥سم بعيداً عن الآفة مع استئصال القطعة المساريقية الحاملة للعقد المنطقية في حوض تلك الآفة. لقد ساعد استعمال الخرازة stapler على استئصال آفات واقعة في أسفل المستقيم على بعد ٥-٧سم من فوهة الشرج وإجراء وصل (مفاغرة). أما الآفات الأقرب من هذا المستوى أو الآفات الكبيرة في أسفل المستقيم والمرتشحة بالجوار؛ فيفضل إجراء بتر بطني عجاني مع فغر القولون colostomy. ويستطاع أحياناً تجنب فغر القولون وإجراء مفاغرة في الآفات الكبيرة بعد تحجيمها بتطبيق معالجة شعاعية كيميائية chemoradiation قبل العمل الجراحي.

تكفي الجراحة في المرحلة الأولى لسرطان القولون (عقد مساريقية سلبية). أما في المرحلة الثانية (آفة كبيرة أو آفة صغيرة مع عقد إيجابية)؛ فيجب إضافة المعالجة الكيميائية بعد الجراحة. في المرحلة الأولى والثانية وبعد الاستئصال الجراحي التام بسنوات عديدة تنكس الحالات بنسبة ٤٦٪.

والمعالجة الشعاعية المتممة بعد العمل الجراحي التام ضرورية جداً في سرطانات المستقيم، ويفضل إشراكها والمعالجة الكيميائية المحسنة للمعالجة الشعاعية مثل أملاح البلاتين أو الفلوروبوراسيل أو دواء الكابستيابين.

٥- سرطان الكبد الأولي: أحد أكثر السرطانات الصلبة شيوعاً، كما يعدّ الكبد المكان الثاني للانتقالات السرطانية بعد العقد المنطقية. يكثر سرطان الخلية الكبدية hepato cellular ca. (HCC) عند المصابين بتشمع الكبد وفي العقدين الخامس والسادس من العمر وعند المعرضين لـ aflatoxin. والتلقيح ضد فيروس التهاب الكبد B يعدّ حماية جيدة. والسرطان الانتقالي في الكبد أكثر بعشرين مرة من السرطان الأولي فيه.

العلاج: هو الاستئصال الجراحي حينما يكون الورم محصوراً ضمن فص كبدي واحد؛ ولاسيما الفص الأيمن.

٦- سرطان المعثكلة (البنكرياس): وهو من أسوأ السرطانات؛ إذ إنه يكشف في أكثر الأحيان حينما يكون متقدماً. أهم **الأعراض** الأولى اليرقان والألم ونقص الوزن.

العلاج: جراحي بإجراء عملية ويبل Whipple حينما لا يكون هناك امتداد إلى الجوار؛ ولاسيما الأوعية المساريقية العلوية أو وريد الباب أو العقد المنطقية.

سادساً- سرطانات الجهاز البولي والتناسلي:

١- سرطان الكلية: ازداد اكتشاف سرطان الكلية بنسبة ٣٪ سنوياً منذ عام ١٩٧٠؛ نتيجة استخدام الفحص بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب للبطن. من **أعراضه** الأولى الشعور بكتلة وألم في الخاصرة مع بيلة دموية. **المعالجة** باستئصال الكلية استئصالاً جذرياً يشمل استئصال الكظر المجاور وكل النسج الشحمية من حولها (صفاق جيروتا). وحين وجود انتقال تطبق بعد الاستئصال معالجة مناعية وبيولوجية.

٢- سرطان المثانة: يشكل ٧٪ من السرطانات عند الرجال و٢٪ من السرطانات عند النساء. ٧٥٪ منه أورام ظهارية epithelioma حرشفية الخلايا. والتدخين مسؤول عن أكثر من ٥٠٪ من الحالات في حين ينجم قسم آخر منه عن الإصابة بالبلهارزيا الدموية schistosoma hematobium والتعرض إلى الأصبغة والدهان وغبار الجلود والمطاط والنسيج ومواد الاحتراق. يتظاهر عادة ببيلة دموية غير مؤلمة.

يكون الورم سطحياً في معظم المصابين بسرطان المثانة،

والعلاج بتجريف المثانة والتأكد من عدم وجود غزو للطبقة العضلية مع معالجة متممة عن طريق الحقن الكيميائي أو المناعي داخل المثانة.

أما إذا كان الورم مقتحماً لجدار المثانة (T_2، T_3، T_4): فتستؤصل المثانة استئصالاً جذرياً. في الرجال، تستؤصل المثانة والموثة (البروستاتة) والعقد اللمفية الحوضية. وإذا كان هامش بطانة الإحليل إيجابياً؛ يجرى أيضاً استئصال بطانة الإحليل كاملاً. أما في النساء فتستأصل المثانة والرحم والمبيضان. وإذا كان هامش عنق المثانة إيجابياً يستأصل الجدار الأمامي للمهبل مع بطانة الإحليل.

٣- سرطان الموثة (البروستات): هو السرطان الأكثر شيوعاً عند الرجال في الغرب، ونسبة ظهوره آخذة في الازدياد في منطقتنا؛ نظراً لاكتشافه بازدياد مع إجراء الواسم الورمي له (PSA) ابتداء من الثمانينيّات. ونسبة حدوثه في الشرق أقل منها في الغرب، وهناك عوامل عائلية وعرقية وبيئية لها شأن في حدوثه. وتشير دلائل علمية إلى إمكان تخفيض نسبة حدوثه بتجنب البدانة والطعام الدسم وإضافة بعض المواد الغذائية إلى الطعام مثل lycopene (الموجود في البندورة ولاسيما المطبوخة منها) وفيتامين E والسيلينيوم. إن أي شخص عنده PSA أعلى من ٤ نانوغرام في الميليتر وضخامة بروستات بالمس الشرجي؛ يكون خطر إصابته بسرطان الموثة أكثر من ٥٠٪. كما أنه إذا كان معيار الـ gleason بحدود ٨-١٠؛ فدرجة الورم تكون عالية والإنذار أسوأ.

المعالجة باستئصال الموثة خلف العانة استئصالاً جذرياً مع تجريف العقد الحوضية، أو المعالجة الشعاعية (٦٠-٨٠ غري) ثلاثية الأبعاد conformal إذا كان المرض موضعاً ضمن الموثة، أما إذا كان هناك ما يدل على انتقالات (معظمها عظمية ولاسيما في العمود الفقري وانتقالات إلى العقد الحوضية)؛ فتكون المعالجة بالقضاء على مصادر الإندروجين. نحصل على ذلك إما باستئصال الخصيتين وإما بإعطاء مضاهيات الغونادوريلن gondoreline مثل goserelin (zolodex). وإضافة إلى ذلك يعطى الـ flutamide الذي هو مادة غير ستيروئيدية مضادة للإندروجين تعاكس المستوى الخفيف من الإندروجين المفرز من لب الكظر.

٤- سرطان الخصية: وهو أكثر السرطانات حدوثاً عند الرجال ما بين سن الـ ٢٠ و ٣٥، ٩٠٪ من الحالات قابلة للشفاء. يكون العلاج جراحياً، وقد يتبعه علاج كيميائي أو شعاعي بحسب نوع الورم ودرجة الإصابة.

٥- سرطان المبيض: تزداد نسبة الحدوث في العقد الخامس لتصل إلى الذروة في العقد الثامن، وتزداد عند النساء اللواتي لم ينجبن، وتنخفض عند الولودات (انخفاض١٠٪ لكل حمل) وعند تناول مانعات الحمل. يكتشف المرض عادة متأخراً، وأهم الأعراض هي الحبن. خمسون بالمئة من أورام المبيض هي أورام مصلية و٢٥٪ مخاطية و١٥٪ لها صفات بطانة الرحم endometroid . المعالجة باستئصال المبيضين والرحم وعنق الرحم مع استئصال الثرب الكبير وأخذ عينات من العقد البلغمية حول الأبهر والحوض في سرطان المبيض في المرحلة الأولى (حينما يكون الورم محصوراً في المبيض). أما في المرحلة الثانية (حين يكون الورم ممتداً إلى الحوض) أو المرحلة الثالثة (ممتداً إلى البطن)؛ فيجري استئصال ما يمكن استئصاله جراحياً debulking، ويتبع بمعالجة كيميائية، وقد تحتاج المريضة لاحقاً إلى تدخل جراحي ثانٍ second look.

٦- سرطان باطن الرحم: أكثر ما يحدث بعد الإياس. **العلامات الشائعة** في هذا المرض هي: اضطراب الطمث، والبدانة، والعقم، وتأخر انقطاع الدورة ونزف مهبلي بعد انقطاع الدورة.

تشكل السرطانة الغدية (الادينوكارسينوما) ٧٥-٨٠٪ من الحالات. أما المتبقية فهي سرطانة مخاطية وسرطانة مصلية حليمية. يعتمد الإنذار على درجة الورم والمرحلة. يحدد المرحلة مدى إصابة جدار الرحم فقط أو امتداده إلى عنق الرحم أو إلى الحوض أو إلى خارجه.

المعالجة: باستئصال الرحم والمبيضين مع أخذ عينات من العقد الحوضية وحول الأبهر. فإذا كانت هذه العقد إيجابية يجرى تجريف العقد. وتضاف المعالجة الشعاعية (إما خارجية وإما عبر المهبل بالسيزيوم) بعد العمل الجراحي في الحالات ما بعد المرحلة الأولى.

٧- سرطان عنق الرحم: وهو أقل حدوثاً الآن مما كان عليه في الماضي، كما أن نسبة الوفيات منه قد انخفضت كثيراً بعد أن أصبح إجراء الفحص الدوري لعنق الرحم باللطاخة papsmear متوالياً، وبذلك أصبحت الآفات ما قبل السرطان تكشف باكراً، وتعالج على نحو محافظ. يعالج سرطان عنق الرحم في المراحل الأولى حتى مرحلة Ic أي قبل أن يمتد إلى العقد جانب الرحم parametrial باستئصال الرحم والمبيضين والعنق وأعلى المهبل. أما في المرحلة II وما بعدها؛ فيعالج بالمشاركة الكيميائية والشعاعية.

سابعاً- سرطان الرئة:

وهو ثالث أكثر السرطانات شيوعاً. تشخص معظم

الحالات بمرحلة متأخرة، ولذلك نادراً ما تكون الجراحة شافية، وفي ٤٠٪ من الحالات انتقالات بعيدة منذ تشخيص الورم الأولي. نسبة الشفاء لمدة خمس سنوات ١٥ ٪ فقط .

أنواع سرطان الرئة: حرشفي الخلايا ٣٠-٤٠٪ (غالباً مركزي وعادة عند الرجال) وسرطانة غدية (ادينوكارسينوما) ٣٥٪ (غالباً محيطية، وتكتشف مصادفة على صورة الصدر)، السرطانة صغيرة الخلايا (شوفاني الخلية) ٢٥٪ (مركزي الموقع عادة). أهم سبب لسرطان الرئة هو التدخين. و١٥٪ فقط من الحالات ليس لها علاقة بالتدخين ومعظم هذه من نوع السرطانة الغدية.

المعالجة: جراحية في المراحل الأولى. أما في ورم الخلايا الصغيرة فهي كيميائية وشعاعية بغض النظر عن المرحلة.

المعالجة الإشعاعية للأورام

فواز ديروان

المعالجة الإشعاعية radiotherapy هي علم استخدام الأشعة المؤينة في علاج الأمراض وعلى نحو خاص علاج الأورام الخبيثة.

بدأ استخدامها وتطورها مباشرة بعد اكتشاف العالم الفيزيائي رونتجن الأشعة السينية في ٨ تشرين الثاني/ نوفمبر ١٨٩٥م، واكتشاف بيكريل للفعالية الإشعاعية عام ١٨٩٦م، وكذلك اكتشاف الزوجين بيير وماري كوري للراديوم ٢٢٦ عام ١٨٩٨م. ونشرت أول مقالة فرنسية حول استخدام الأشعة في العلاج في مجلة «ليون الطبية» في شهر تموز/ يوليو عام ١٨٩٦م وتتحدث هذه المقالة عن مريض زاد معدل بقائه على قيد الحياة بفضل معالجته بالأشعة.

وبدأ التطور الفعلي للمعالجة الإشعاعية الحديثة منذ عام ١٩٥٠م مع دخول أجهزة المعالجة بالكوبالت، ثم أجهزة المسرعات الخطية في الستينيات، وكذلك استخدام العناصر المشعة الصنعية كالايريديوم ١٩٢ والسيزيوم ١٣٧ مكان الراديوم ٢٢٦.

واستمر التطور مع إدخال أجهزة التصوير الطبي الحديثة كالتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي والتصوير المقطعي بالإرسال البوزيتروني PET في تخطيط المعالجة الإشعاعية، وكذلك الاعتماد على تطور علم المعلوماتية في حساب توزع الجرعة الإشعاعية المعطاة، مما فتح الباب على إجراء المعالجة الإشعاعية ثلاثية الأبعاد وتقنيات أخرى.

قد تستخدم المعالجة الإشعاعية مفردة، ولكنها في الغالب تستخدم بالاشتراك مع الجراحة أو المعالجة الكيميائية أو كليهما. وهي تدخل في علاج نحو ٥٠٪ من الحالات التي يحدث فيها الشفاء الكامل من السرطان. وإن نحو ٧٠٪ من مرضى السرطان يخضعون للمعالجة الإشعاعية في إحدى فترات حياتهم إما للمرض الأولي نفسه وإما حين حدوث النكس وإما لتشعيع النقائل ولاسيما العظمية والدماغية منها.

طرق المعالجة الإشعاعية:

١- المعالجة الإشعاعية الخارجية external beam radiotherapy: يكون المصدر الشعاعي فيها خارج جسم المريض على بعد معين (أجهزة الأشعة السينية، والكوبالت، والمسرعات) وهي الطريقة الأكثر استعمالاً في هذه الأيام. ولها عدة تقنيات (تقليدية أو ثنائية البعد، أو تكوينية conformal أو ثلاثية البعد 3D، أو معالجة إشعاعية معدّلة الشدة IMRT).

٢- المعالجة الإشعاعية الداخلية أو عن قرب brachytherapy وتعرف كذلك باسمها الفرنسي **curiethérapie**: تقوم على استخدام النظائر المشعة الصلبة (الايريديوم، السيزيوم) التي توضع خلال تداخل طبي في الأنسجة الورمية أو في جوف طبيعي يحوي الورم أو قريب منه (المهبل، والرحم، والشرج، والمريء).

٣- المعالجة الإشعاعية الاستقلابية metabolic radiotherapy: تقوم على النظائر المشعة غير الصلبة والقابلة للحقن، تذهب هذه العناصر بعد حقنها إلى الأنسجة الهدف بفضل خواصها الاستقلابية مثال ذلك اليود المشع ١٣١ الذي يتثبت على النسيج الدرقي.

الإشعاعات المستخدمة في معالجة الأورام:

١- الفوتونات:

هي أشعة كهرومغنطيسية، ليس لها كتلة، تتناقص جرعتها عند اختراقها للمادة على نحو أسي كاذب بدءاً من المنبع، وتعد مؤينة على نحو غير مباشر لأنه ليس لها شحنة **وهي نوعان:**

أ- الأشعة السينية (أشعة X): تنجم عن حادثة إيقاف (فرملة) حزمة الإلكترونات، ويميز من حيث طاقتها نوعان: أشعة الكيلو فولت تراوح طاقتها بين ٥٠ و٣٠٠ كيلو فولت وتنتج في أنابيب مولدات الأشعة السينية وتستخدم في علاج الأورام الجلدية. وأشعة الميغا فولت تتراوح طاقتها بين ٤ و٢٥ ميغا فولت، تنتج في المسرعات الخطية وتستخدم في علاج الأورام العميقة.

ب- أشعة غاما: تنجم عن تحطم نوى بعض النظائر المشعة (كوبالت أو سيزيوم أو ايريديوم).

٢- الإلكترونات:

هي جزيئات صغيرة تنتج من قبل المسرعات الخطية، تراوح طاقتها بين ٤ و٢٥ ميغا إلكترون فولت. تتميز بضعف اختراقها للمادة ولذلك تستخدم في علاج الأورام السطحية.

٣- البروتونات:

هي جزيئات مشحونة إيجابياً، ثقيلة نسبياً، إذ إن كتلتها أكبر (٢٠٠٠ مرة) تقريباً من كتلة الإلكترون. وللحصول على

هذه الجزيئات وتسريعها وتحويلها إلى طاقات مفيدة. تتطلب البروتونات بسبب كتلتها معدات أكثر تعقيداً تسمى أجهزة السيكلوترون؛ ولهذا يتحدد استخدامها في عدد قليل جداً من المراكز العالمية. لها نمط مميز من المسار داخل النسج الحية إذ تتخلى عن جزء قليل من جرعتها على طول المسار ثم تصل إلى نقطة تفرغ فيها معظم جرعتها وتهبط بعد ذلك بشدة (نمط قمة براغ). يستفاد منها في علاج بعض الأورام التي يتطلب تحديدها دقة عالية من أجل حماية الأعضاء الحساسة المجاورة لها كما في أورام قاعدة القحف وأورام العمود الفقري وأورام الحجاج.

٤- النيترونات:

وهي جزيئات ذات كتلة مساوية لكتلة البروتون، لكنها لا تحمل شحنة، وتنتج كذلك من أجهزة السيكلوترون. تتميز بأثرها الحيوي (البيولوجي) العالي مقارنة بغيرها من الإشعاعات إذا ما أعطيت الجرعة نفسها. تستخدم في علاج بعض أورام الغدد اللعابية وساركومات النسج الرخوة.

٥- الشوارد (الهليوم، الكربون، الأرغون):

كذلك لا يزال استخدامها محصوراً في عدد قليل من المراكز العالمية، وهناك أبحاث عديدة تجرى لاستخدامها في العلاج الإشعاعي. تتميز بأن لها مساراً محدداً ومميزاً إضافة إلى تأثيرها البيولوجي العالي.

التأثير البيولوجي للأشعة المؤينة في الأنسجة الحية (البيولوجيا الإشعاعية):

يمر هذا التأثير **بثلاثة أطوار:**

١- الطور الفيزيائي:

تحدث الأذيات الأولية على نحو سريع جداً خلال ($١٠^{-١٦}$-$١٠^{-١٢}$ ثانية) وتكون إما على شكل تهيّج excitation (انتقال إلكترون من مستوى طاقة منخفض إلى مستوى طاقة أعلى)، وإما على شكل تأيّن ionization (طرد إلكترون خارج الذرة).

٢- الطور الكيميائي:

يمكن أن يحدث التأيّن أو التهيّج مباشرة ضمن الهدف الحيوي biological target وعندها يطلق على التأثير اسم التأثير المباشر. وقد يوجد أيضاً تأثير غير مباشر وهو طور متوسّط كيميائي تتشكل في أثنائه الجذور الحرّة free radicals نتيجة لتفكك جزيئات الماء. من هذه الجذور ثلاثة مهمة: أ- الإلكترون المميه hydrated electron (إلكترون له غلاف من جزيئات الماء اكتسبها بعد انطلاقه)، ب- الهيدروجين، ج- الهيدروكسيل OH. لهذه الجذور الحرة أهمية خاصّة لأنها تنتج على مقربة شديدة جداً من الجزيء الهدف target molecule وبسبب ذلك فإنه من المرجّح أن يكون الأذى الناجم عن تفاعلها معه معقداً ومن الصعب إصلاحه.

٣- الطور الحيوي:

تحدث الأذيات الحيوية ببطء أشدّ إذ تحتاج لأكثر من ثانية واحدة. الفترة الزمنية بين حدوث كسر الروابط الكيميائية وبين ظهور التأثير الحيوي قد تبلغ ساعات أو أياماً أو أشهراً أو سنوات، ويتوقف هذا على العواقب الحاصلة. فحين تكون العاقبة موتاً خلوياً قد يظهر التأثير الحيوي في غضون ساعات إلى أيام عند محاولة الخلية المتأذية الانقسام، وحين يكون الأذى الشعاعي مكوّناً للورم oncogenic فإنّ ظهور سرطان صريح يحتاج لسنوات عديدة، أما حين تكون هناك طفرة وخاصة طفرة متنحية recessive mutation فيمكن ألا يعبّر عنها حتى أجيال متعدّدة.

من بين التنوّع الواسع من الأذيات الكيميائية الحيوية الخلوية يتطور تحطم سلسلتي جزيئات الـ DNA معاً نحو حادثة مميتة هي الموت الخلوي الانقسامي mitotic cell death.

أما تحطم إحدى السلسلتين فإما أن يتم إصلاحه مع حدوث شفاء تام للأذى الحيوي أو يصبح الأذى ثابتاً وإما أن يتم إصلاحه ولكن على نحو سيئ. وثبات الأذى والإصلاح السيئ للأذى قد يتحوّلان مع الوقت إلى أذى مميت.

إن الموت الخلوي المحدث بالأشعة في معظم الأورام الصلبة هو من النوع الانقسامي، ويعد نسبياً موتاً متأخراً، مقارنة بنوع آخر يسمى الموت الخلوي المبرمج أو الاستماتة apoptosis الذي يعد موتاً سريعاً، ويحدث في الأورام الدموية.

يعتمد وقت حدوث الموت الخلوي الانقسامي على نشاط النسيج التكاثري قبل التشعيع. ومن هذه الناحية، **يتم تقسيم الأنسجة إلى قسمين: أ- أنسجة ذات ارتكاس باكر early reacting tissues** وهي الأنسجة المتميّزة بمعدّل تكاثر نشط كالجلد ومخاطية الأمعاء والجهاز المكوّن للدم. **ب- أنسجة ذات ارتكاس متأخر late reacting tissues** وهي الأنسجة التي تبدي تكاثراً قليلاً جداً كالرئة والكلية والكبد والنسيج الدبقي والنسيج الضام والبطانة الوعائية.

اختلاف حساسية الأنسجة للأشعة:

تختلف الحساسية للأشعة من نسيج إلى آخر، وعلى نحو عام تعد الخلايا غير البالغة، والخلايا سريعة النمو، والخلايا سريعة الانقسام هي الأكثر حساسية للأشعة. أما أكثر الخلايا مقاومة للأشعة فهي الخلايا البالغة، والخلايا بطيئة النمو.

التحمل النسيجي tissue tolerance:

هو مدى قدرة نسيج طبيعي معيّن على مقاومة تأثيرات

الأشعة، ويرتبط بعدة عوامل:

- الجرعة الكليّة.
- جرعة الجزء (جرعة الجلسة).
- حجم النسيج المتعرّض للأشعة.

وقد تمّ توثيق التحمل الشعاعي لمجموعة متنوّعة من الأنسجة الطبيعية عن طريق المتابعة السريرية الدقيقة الممتدة سنينَ عديدة لمجموعات ضخمة من الأشخاص المعالجين.

تأثيرات الأشعة الباكرة (الحادة) والمتأخرة في الأنسجة الطبيعية:

١- التأثيرات الحادة (الباكرة): تبدأ في أثناء فترة العلاج في الأسبوع الثاني أو الثالث وتخمد خلال ٦ أسابيع من إتمام العلاج. تكون موضعية تتعلق بالمنطقة المتعرضة للأشعة وتعتمد في آلية حدوثها على أذية الخلايا المتكاثرة بسرعة. يبين الجدول (١) بعض التأثيرات الحادة للأذى الإشعاعي.

٢- التأثيرات المتأخرة: التأثيرات المتأخرة هي في الواقع العامل المحدّد للجرعة في العلاج الشعاعي لأنها مضاعفات مترقية وليست ذاتية الانتهاء كما في التأثيرات الباكرة. وتحدث عموماً بعد مرور ٦ أشهر على نهاية العلاج الشعاعي، ولا يرتبط حدوثها بظهور الارتكاسات الحادّة أو شدتها. تكون الأشعة مسؤولة عن التأثيرات المتأخرة لعلاج سرطان ما عندما تحدث هذه التأثيرات ضمن المنطقة التي تعرّضت سابقاً للأشعة.

من المعتقد أنّ سبب حدوث المضاعفات المتأخرة إما تمزّق البطانة الوعائية وإما نضوب الخلايا الجذعية في النسيج الطبيعي. ويبدو أنّ هذه التأثيرات المتأخرة ترتبط بمقدار الجزء أي جرعة الجلسة وكذلك بالجرعة الكلية للأشعة.

تشمل هذه التأثيرات المتأخرة: التنخر وتشكل الناسور والتقرح غير الملتئم وتضيق الأعضاء المعالجة والتليف ونقص نمو العظم عندما يعالج طفل في طور النمو والاعتلال النقوي والإصابة التأمورية والقلبية والقصور الكلوي والساد العيني وضعف الذاكرة.

الجرعة وقياسها في المعالجة الإشعاعية:

تهدف المعالجة الإشعاعية إلى إعطاء جرعة إشعاعية كافية ضمن حجم ورمي مستهدف مع حماية الأعضاء السليمة المجاورة.

تقاس الجرعة بالغراي gray، وهي الجرعة الموافقة لامتصاص طاقة مقدارها ١ جول من قبل مادة كتلتها ١كغ (1Gy=1J/Kg). لكن الجرعة الكلية لا تكفي للتعبير عن معالجة إشعاعية إذ يجب تحديد الجرعة المعطاة في كل جلسة أو جزء من المعالجة fraction وعدد الأجزاء في كل أسبوع ومدة المعالجة.

وبحسب التجزئة يمكن تعريف ما يلي:

التجزئة التقليدية conventional fractionation: جرعة

النسيج المشعّع	التأثير الحاد	الأعراض والعلامات
الجلد	التهاب الجلد	سخونة موضعية، حكة، ألم، احمرار، توسف جاف ورطب، سقوط الشعر
المخاطية الفموية البلعومية	التهاب المخاطية	عسر البلع، البلع المؤلم، إفرازات سميكة، نفس كريه مع خمج ثانوي
المريء	التهاب المريء	عسر البلع
الرئة	التهاب الرئة	سعال، عسر التنفس، ألم صدري جنبي
الأمعاء	التهاب المعدة والأمعاء	غثيان، قياء، ألم بطني، إسهال
المثانة	التهاب المثانة	عسر التبول، تعدّد بيلات
المستقيم والشرج	التهاب المستقيم والشرج	الزحير
نقي العظم	قلة الخلايا	تعب، نزف، حمى نقص الكريات البيض المعتدلة

الجدول (١) تأثيرات الأشعة الباكرة (الحادة) في الأنسجة الطبيعية

الجزء هي ١,٨-٢ غراي (جزء كل يوم)، ٥ أيام كل أسبوع، يتبع ذلك يوما استراحة، ثم تعاد الكرة. وهي الطريقة القياسية والأكثر استعمالاً.

تم اختيار هذه الطريقة في التجزئة اعتماداً على أبحاث العالم الفرنسي كلوديو ريغو التي توصل من خلالها إلى الحصول على أفضل تناسب بين فعالية العلاج وتحمله.

نقص التجزئة hypofractionation: تعتمد على إعطاء جرعات أعلى من ٢ غراي في كل جزء من المعالجة وبالتالي عدد أجزاء أقل مما يسمح بإنقاص الجرعة الكلية إذ يحصل هنا على فعالية مكافئة بجرعة أقل لكن التأثيرات الجانبية أشد (٣٠ غراي معطاة في ١٠ أجزاء تعادل ٣٩,٦ غراي معطاة في ٢٢ جزءاً كل منها ١,٨ غراي). تستخدم هذه الطريقة في المعالجة التلطيفية خاصة حيث يُحصل على أثر فعال خلال جلسات محدودة ولا تهم التأثيرات الجانبية كثيراً لأن العمر المتوقع للبقاء ليس طويلاً ويمكن حتى إعطاء العلاج دفعة واحدة flash، مثال ذلك إعطاء ٨ غراي لتسكين الألم الناجم عن النقائل العظمية في جلسة واحدة وهو يعادل جرعة ٤٥ غراي بالتجزئة التقليدية.

فرط التجزئة hyperfractionation: تعتمد على إعطاء الجرعة اليومية بجزأين أو ثلاثة أجزاء كل منها أقل من ١,٨ غراي (مثال ذلك إعطاء ٨٧,٥ غراي في ٧٠ جزءاً كل منها ١,٢٥ غراي، جزأين كل يوم، ٥ أيام كل أسبوع وهي تعادل جرعة ٧٠ غراي معطاة في ٣٥ جزءاً كل منها ٢ غراي، جزء كل يوم، ٥ أيام كل أسبوع). تفيد هذه الطريقة في إعطاء جرعة أعلى ضمن الورم من دون إحداث مضاعفات في النسج السليمة، لأن المدة بين كل جزأين هي ٦-٨ ساعات مما يسمح للنسيج السليم بترميم الإصابة المحدثة شعاعياً ولكن هذا الوقت غير كافٍ للنسيج الورمي.

التجزئة المسرعة accelerated fractionation: تقوم على إعطاء العلاج في العطل من دون إنقاص جرعة الجزء، وبهذه الطريقة يقلل الزمن العلاجي الإجمالي، في حين يحافظ على عدد الأجزاء، وجرعة الجزء، والجرعة الكلية. وهنا تصبح التأثيرات الجانبية الحادة أشد، لكنها تتمكن من تقليل إعادة تشكل الخلايا السرطانية في الأورام المتكاثرة بسرعة.

فوائد التجزئة: تسمح التجزئة بإصلاح ما يسمى الأذية تحت المميتة التي تصبح مميتة في حال تراكمها، وهذا الإصلاح أكثر أهمية للخلايا السليمة منه للخلايا الورمية، وهو ما يسمى بالتأثير التمايزي للأشعة.

دور المعالجة الإشعاعية ضمن الخطة العلاجية للسرطان:

يمكن تمييز **نوعين** من المعالجة الإشعاعية، شافية وملطفة، وذلك تبعاً لمرحلة الورم.

١- المعالجة الإشعاعية الشافية:

تهدف المعالجة الإشعاعية الشافية إلى تأكيد السيطرة على العمليات الورمية وكذلك إلى الشفاء الموضعي أو الموضعي الناحي، كما تهدف إلى المحافظة على العضو المعني كلما كان ذلك ممكناً، **ويتحقق ذلك** إما باستخدامها **وحدها** وإما **بالمشاركة** مع الجراحة والمعالجة الكيميائية.

أ- تستخدم وحدها في الحالات التالية:

● **الأورام الصغيرة:** مثل سرطانات الفم واللسان والحبل الصوتي، والجلد، وقناة الشرج، وعنق الرحم، والموثة (البروستات). وتكون الجرعة من ٦٠-٧٠ غراي.

● **الأورام الحساسة شعاعياً:** مثال ذلك بعض حالات داء هودجكن ولمفومة لا هودجكن، تشعيع سلسلة العقد حول الأبهر والحرقفية في حالات الورم المنوي. وتكون الجرعة ٢٥-٤٠ غراي.

● **الأورام غير القابلة للجراحة:**

× **بسبب الموقع:** كأورام البلعوم الأنفي.

× **بسبب الامتداد الموضعي أو الناحي:** كأورام عنق الرحم، والمجرى الهوائي العلوي.

× **بسبب رفض المريض للجراحة:** في المستقيم السفلي وقناة الشرج.

ب- المشاركة بين المعالجة الإشعاعية والجراحة:

● **المعالجة الإشعاعية قبل الجراحة preoperative RT:** تهدف إلى إنقاص حجم الورم وتسهيل استئصاله استئصالاً كاملاً. والجرعة الشعاعية لا تتجاوز ٤٥ غراي في هذه الحالة، وتجرى الجراحة بعد ٤-٦ أسابيع من انتهاء التشعيع.

تستطب هذه الطريقة في بعض حالات سرطان الثدي، وعنق الرحم، والمستقيم، والمجرى الهوائي العلوي.

● **المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة postoperative RT:**

× إذا كان استئصال **الورم غير تام** أو غير كافٍ، أو أن الخواص النسيجية للقطعة المستأصلة ترجح إمكان حدوث نكس موضعي ناحي كما في حالات أدينوكارسينوما جسم الرحم (قليلة التمايز أو غير متمايزة، إصابة أكثر من نصف الطبقة العضلية) أو حالات ساركومة النسج الرخوة غير المتمايزة أو قليلة التمايز.

× إذا كانت **العقد اللمفاوية مصابة** (كما في سرطان الثدي، وعنق الرحم، والقصبات).

× بعد استئصال الورم مع **الحفاظ على العضو** (كما في سرطان الثدي، والحنجرة، والمثانة).

● **المعالجة الإشعاعية في أثناء الجراحة peroperative:** RT تهدف إلى القضاء على الخلايا الورمية التي قد تُترك أو تنتشر في منطقة العمل الجراحي (سرطانات المعدة والمعثكلة)، وميزتها الأساسية أنها تقدم حماية أفضل للبنى المجاورة، تعطى جرعة وحيدة ١٥-٢٥غراي، وتحتاج إلى أجهزة خاصة (سرطانات المعدة والمعثكلة).

ج- المشاركة بين المعالجتين الإشعاعية والكيميائية: كثيراً ما يتمّ الجمع بين الأشعة والأدوية الكيميائية السامة للخلايا في علاج الأورام. يهدف العلاج الشعاعي إلى الضبط الموضعي للورم الأولي في حين يعمل العلاج الكيميائي في معظم الحالات على اجتثاث الانتقال المجهري البعيد، إضافة إلى فعله في تعزيز تأثير الأشعة في الورم إذا أعطيا معاً.

إنّ الجراحة الجذرية المستعملة في علاج سرطانات القناة الشرجية، والمريء، والثدي، والرأس والعنق، والمثانة استبدل بها أحياناً الجمع بين الأشعة والعلاج الكيميائي من أجل المحافظة على العضو. وقد أعطت هذه الطريقة معدّلات شفاء مماثلة لمعدلات الاستئصال الجراحي.

يمكن إعطاء العلاج الكيميائي قبل الأشعة أو بعدها أو معها وذلك بحسب الورم وكذلك بحسب الهدف المراد. ولكن يجب الانتباه للتأثيرات السمية التي قد تزداد بسبب هذه المشاركة.

٢- المعالجة الإشعاعية الملطفة:

تهدف إلى تحسين نوعية حياة المريض، وذلك بالسيطرة على الأعراض المزعجة كالألم الناجم عن الانتقالات العظمية، أو الأعراض الناجمة عن الانتقالات الدماغية، وكذلك الوقاية من المضاعفات المرتبطة بالورم كالنزف والانسداد.

كما تجرى على نحو إسعافي في بعض الحالات مثل انضغاط الحبل الشوكي، أو انسداد المجرى الهوائي، أو انسداد الوريد الأجوف العلوي.

أهم استطبابات الأشعة العلاجية بحسب الموقع التشريحي:

١- الأورام العصبية: تستخدم المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة بهدف تحسين إنذار هذه الأورام السيئ، كما قد تجرى وحدها في بعض الحالات غير القابلة للجراحة.

٢- أورام الفم والبلعوم والحنجرة: قد تستخدم المعالجة الإشعاعية وحدها (أو مشاركة مع الأدوية الكيميائية) إما بهدف المحافظة على العضو كما في بعض أورام الحنجرة، وإما لعدم إمكانية إجراء الجراحة كما في أورام البلعوم الأنفي.

وقد تستخدم بعد الجراحة من أجل تشعيع منطقة الورم الأولي ومنطقة العقد اللمفاوية الناحية.

٣- الأورام الرئوية:

● الأورام الرئوية **صغيرة الخلايا:** المعالجة المفضلة هي المشاركة الإشعاعية الكيميائية.

● الأورام الرئوية **غير صغيرة الخلايا:** تعد الجراحة أساس المعالجة، وقد تتبع بالمعالجة الإشعاعية أو الكيميائية أو بكليهما معاً بحسب مرحلة الورم.

٤- أورام الثدي: تستطب المعالجة الإشعاعية دائماً حين تكون الجراحة المنجزة من النوع المحافظ (استئصال الكتلة الورمية مع الحفاظ على الثدي)، أما حين إجراء جراحة جذرية (استئصال الثدي كاملاً) فإن استطباب التشعيع يتوقف على مرحلة الورم.

في الحالات التي لا يمكن إجراء الجراحة فيها يمكن إجراء المعالجة الإشعاعية إما وحدها وإما غالباً بعد إعطاء العلاج الكيميائي.

٥- أورام المريء: يمكن استخدام المشاركة الإشعاعية الكيميائية بديلاً للجراحة في بعض الحالات.

٦- أورام المعثكلة: قد تستطب المعالجة الإشعاعية أحياناً، ولكن من الصعب الوصول إلى جرعة كافية للقضاء التام على الورم وذلك بسبب الموقع التشريحي للمعثكلة المحاطة بأعضاء مهمة كثيرة.

٧- أورام المستقيم: ثبت أن إجراء معالجة إشعاعية قبل الجراحة (مع مشاركة كيميائية أو من دون ذلك) يعطي نتائج أفضل من إجراء الجراحة أولاً، كما يعطي فرصة للحفاظ على الشرج في كثير من الحالات.

٨- أورام عنق الرحم: هناك خيارات علاجية متعددة ومختلفة تبعاً لمرحلة الورم، فقد تجرى الجراحة وحدها أو تسبق المعالجة الإشعاعية أو تتبعها، وقد تجرى المعالجة الإشعاعية وحدها، وقد تستطب المشاركة الإشعاعية الكيميائية.

٩- أورام جسم الرحم: تستطب المعالجة الإشعاعية (بعد الجراحة) دائماً حين وجود غزو ورمي لأكثر من نصف الطبقة العضلية، أو حين تكون الدرجة النسيجية قليلة التمايز أو غير متمايزة.

١٠- أورام الموثة (البروستات): تقدم المعالجة الإشعاعية

نتائج مماثلة للجراحة في الأورام الصغيرة، كما أنها المعالجة الوحيدة الممكنة (مشاركة مع العلاج الهرموني) في الأورام المتقدمة موضعياً.

١١- أورام المثانة: تشكل الجراحة المعالجة الأساسية لمعظم الحالات، ولكن الأشعة أو المشاركة الإشعاعية الكيميائية فعالة في بعض الحالات وتمكّن من المحافظة على المثانة إذا أنجزت بعد تجريف الورم تجريفاً جيداً.

١٢- أورام الخصية: يستطب تشعيع منطقة العقد اللمفاوية الحرقفية وحول الأبهر وقائياً أو علاجياً، حين يكون الصنف النسيجي للورم من النوع المنوي الصرف، أما إذا كان غير ذلك فتستطب المعالجة الكيميائية.

١٣- ساركومة النسج الرخوة: تستخدم المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة غالباً من أجل تعقيم منطقة الإصابة من الخلايا الورمية.

١٤- اللمفومة: قد تستخدم المعالجة الإشعاعية في علاج لمفومة هودجكن ولمفومة لاهودجكن، بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية وفقاً لبرامج علاجية متنوعة.

١٥- الأورام الجلدية: مع أن الجراحة تستخدم على نحو واسع لعلاج هذه الأورام، فإن المعالجة الإشعاعية تقدم نتائج جيدة ومقبولة من الناحيتين الورمية والجمالية في حالات كثيرة.

المعالجة الإشعاعية أو عن قرب brachytherapy أو curiethérapie:

الهدف من إجراء هذه الطريقة من المعالجة هو إعطاء جرعة عالية جداً في المنطقة التي يوضع فيها المصدر المشع، بمعنى آخر الهدف هو تحرير جرعة عالية موضعياً ضمن حجم يتناسب مع الورم.

تستخدم العناصر الفعالة إشعاعياً كالايريديوم ١٩٢ والسيزيوم ١٣٧، وتكون داخل محافظ (كبسولات) أو أنابيب على هيئة حبيبات كروية الشكل، توضع مباشرة داخل أنسجة الورم أو في موضع الورم بعد استئصاله وتدعى هذه التقنية الإشعاع الخلالي interstitial، وقد توضع في تجويف ما داخل الجسم، مثل تجويف الرحم فتدعى إشعاعاً تجويفياً intracavitary radiation أو توضع في لمعة عضو داخل الجسم مثل القصبات الهوائية أو المريء فتدعى إشعاعاً داخل اللمعة intraluminal.

هناك عدة **نماذج** بحسب معدل الجرعة: نموذج جرعة ذات معدل منخفض (LDR) تعطي من ٠,٤-٢ غراي في الساعة، ويمكن إبقاؤها في مواضعها عدة أيام، ونموذج جرعة ذات معدل مرتفع (HDR) تعطي أكثر من ١٢ غراي في الساعة وتزال بعد بضع دقائق، ونموذج جرعة ذات معدل نابض (PDR).

تطورت منذ عدة سنوات المعالجة الإشعاعية الداخلية لأورام الموثة، بوضع حبات اليود المشع ١٢٥ ضمن الموثة على نحو دائم على النقيض من بقية المعالجات، ويعود ذلك إلى أن نصف عمر هذا العنصر المشع قصير نسبياً (شهرين) وبالتالي يمكن الحصول على جرعة عالية ضمن الورم خلال عدة أسابيع.

أجهزة المعالجة الإشعاعية الخارجية:

١- قبل عام ١٩٥٠م كان العلاج الإشعاعي الخارجي يعطى بوساطة **الأشعة السينية** المتولّدة في أنابيب الأشعة السينية المفرغة. ومع أنّ معظم هذه الأجهزة قد استبدل بها العلاج بوساطة أجهزة الكوبالت ٦٠ والمسرعات الخطية لايزال لمولدات الأشعة السينية ذات الطاقة المنخفضة شأن محدود في علاج المرض السطحي.

٢- جهاز الكوبالت - ٦٠ telecobalt radiotherapy:

بدأ عصر الميغا فولت في الواقع مع دخول جهاز العلاج عن بعد بالكوبالت - ٦٠ في عام ١٩٥١م. للكوبالت - ٦٠ نصف عمر معقول يعادل (٥,٣ سنة) فلا تدعو الحاجة إلى استبدال المصدر ووضع مصدر جديد إلا كل ٣-٤ سنوات.

٣- المسرّع الخطي linear accelerator:

ظهر المسرّع الخطي في ستينيات القرن الماضي، وقد أحدث ظهوره ثورة في مجال العلاج الإشعاعي للأورام. يمكن استخدام الحزمة الإلكترونية عالية الطاقة الناتجة لعلاج الأورام السطحية أو يمكن جعلها تصطدم بهدف من التنغستين بغية توليد الأشعة السينية لعلاج الأورام العميقة.

يزوّد المسرع الخطي بالعديد من الأدوات المساعدة من أهمها:

- **أدوات قياس أبعاد الحقل العلاجي:** يتوافر في الجهاز نظام مؤشر رقمي يشير إلى طول الحقل العلاجي وعرضه، كما يتوافر نظام ضوئي يبيّن أبعاد الحقل على جلد المريض مباشرة.
- **أدوات قياس المسافة العلاجية:** هنالك نظام ضوئي لتعيين المسافة العلاجية (المسافة بين المصدر الشعاعي والجلد) وتظهر القيمة العددية لهذه المسافة على جلد المريض عند مركز الحقل العلاجي.
- **طاولة التحكم** [control table (console)]: توجد طاولة

التحكم خارج غرفة الجهاز. ويتم من خلالها بدء العلاج أو وقفه والتحكم في كمية الجرعة.

● **جهاز مراقبة المريض patient monitors**: يراقب المريض من خلال دارة تلفازية، ويمكّن جهاز المراقبة من التأكد من سير العلاج والتدخل في الوقت المناسب بإيقاف العلاج عند الضرورة.

تخطيط العلاج الإشعاعي الخارجي وتقنيات العلاج:

تخطيط العلاج هو العملية التي توفر إيصال جرعة إشعاعية متجانسة إيصالاً متكرراً إلى منطقة هدف محدّدة، بغية تحقيق الضبط الورمي مع إعطاء أقل جرعة ممكنة للأنسجة السليمة المحيطة على ألا تزيد الجرعة في هذه الأنسجة السليمة على حدود احتمالها. وبمعنى آخر تخطيط العلاج يرسم عملية توصيل العلاج الإشعاعي المقررة الخاصة بكل مريض. وفي أثناء تخطيط العلاج يعمل الطبيب الاختصاصي مع الفيزيائيين والفنيين لإتمام المراحل الضرورية كي يتمكن المريض من تلقّي الجلسات العلاجية.

١- تحديد الحجم المعالج:

تتطلب الخطوة الأولى في تخطيط العلاج الإشعاعي تحديد حجم النسيج الذي يتوجّب علاجه. ويتم هذا التحديد من قبل طبيب المعالجة بالأشعة بناءً على امتداد الورم وسلوكه الحيوي. ويتمّ الحصول على هذه المعلومات بوساطة فحص فيزيائي دقيق إضافة إلى المعلومات المأخوذة من الفحوص الشعاعية المناسبة. كما يعد تقرير التشريح المرضي أساسياً لتحديد الصنف النسيجي المرضي للورم وتأكيده وتحديد ما إذا كان القطع كاملاً أو لا إن كان قد أجري للمريض عمل جراحي. كما تعد المعلومات المقدّمة من قبل الجرّاح أساسية لتأكيد طبيعة الجراحة المنجزة وامتدادها أو وصف مفصّل للموقع الورمي أو للأمرين معاً.

لقد ثبت بوضوح أنّ التحمل النسيجي للأشعة ينخفض مع زيادة الحجم العلاجي لذلك يجب أن يكون الهدف العلاجي هو علاج أصغر حجم ممكن وكافٍ تماماً لعلاج كلّ خلية ورمية.

يمكن القول من الناحية الخلوية: إنّ الورم يشمل عدّة أقسام: عياني macroscopic، وامتدادات مجهرية micro extensions إلى الأنسجة المجاورة، ومرض تحت سريري subclinical disease من المفترض وجوده ولكنه غير مكتشف حتى تحت المجهر. يجب أن تغطي الحقول الإشعاعية كل الأقسام الثلاثة إضافة إلى هامش مناسب ليعوّض عن عدم الدّقة الهندسية خلال التعرّض للتشعيع.

يقوم الطبيب بتعيين ثلاثة أحجام منفصلة ومتعاقبة كما هو محدّد من قبل اللجنة الدولية للوحدات والقياسات الإشعاعية (International Commission on Radiation Units and Measurements).

أ- الحجم الورمي العياني [gross tumor volume (GTV)]: وهو حجم الورم المثبت سريرياً بما في ذلك العقد اللمفاوية الناحية غير الطبيعية بعد إجراء كلّ الاستقصاءات التشخيصية.

ب- الحجم الورمي السريري clinical tumor volume [(CTV)]: ويضمّ حجم الورم العياني (GTV) والمناطق التي لها خطر إيواء مرض تحت سريري مجهري.

ج- تحديد الحجم المستهدف planning target volume [(PTV)]: ويضم حجم الورم السريري (CTV) مع هامش محيطي، ويرجع ذلك إلى: (١) مراعاة تحرك المريض في أثناء العلاج، (٢) مراعاة احتمالات تحرّك العضو الذي يضم الحجم السريري (CTV) مثل حركات التنفس، (٣) مراعاة احتمالات تغير حجم العضو وشكله الذي يضم الحجم السريري (CTV) أو الأعضاء المجاورة، مثل الاختلاف في درجة امتلاء المثانة.

٢- التثبيت والمحاكاة immobilization and simulation:

إنّ هدف العلاج الإشعاعي هو إيصال جرعة محدّدة من الأشعة إلى الحجم المستهدف، أي النسيج الورمي مع هامش، مع تخفيض الجرعة في الأنسجة السليمة المحيطة إلى حدّها الأدنى. وتعتمد الجرعة الإشعاعية الموصوفة على موقع الورم، ومرحلة الورم، وعلى الحالة النسيجية للورم. ولأسباب شعاعية حيوية (راديوبيولوجية) فإنّ الجرعة الإشعاعية تعطى بأجزاء إفرادية أو متعدّدة يومية خلال فترة زمنية من عدّة أسابيع. ومن المهم خلال العلاج الإشعاعي التأكد من أنّ الطريقة التي يعالج فيها المريض يمكن تكرارها في كل جلسة وأنّ الحجم ذاته يتمّ تعريضه للأشعة خلال كلّ جلسة.

المحاكاة simulation هي عملية التخطيط التي تجرى قبل الجلسة العلاجية الأولى، وخلالها يتمّ تحديد المنطقة التشريحية الواجب علاجها تحديداً دقيقاً. ويتمّ خلال المحاكاة بناء استراتيجية علاج المريض بطريقة قابلة للتكرار يومياً. ويتضمّن هذا وضعية المريض والتثبيت في أثناء العلاج وعدد الحقول وزوايا المسدّد collimator، وأحجام الحقول، وأشكال الحقول. يتم رسم حواف كل حقل ومركزه على جلد المريض أو على وسائل التثبيت المستخدمة، كما

يتم وشم نقاط مناسبة تساعد على وضع المريض بالوضعية العلاجية في كلّ جلسة. وتؤخذ أفلام لكل حزمة إشعاعية تسمح للطبيب بتحديد المناطق التي يجب حمايتها في أثناء العلاج. كما تساعد على مراقبة صحة تكرار تقنية العلاج بوصفها صوراً مرجعية للحقل الشعاعي تقارن بها الصور التي تؤخذ على جهاز المعالجة مرة كل أسبوع في فترة العلاج.

لتحديد المنطقة المستهدفة يعتمد الطبيب على الفحص الفيزيائي، والصور الشعاعية، واستقصاءات تشخيصية أخرى، مثل التصوير المقطعي المحوسب، والتصوير بالرنين المغنطيسي (MRI)، والتصوير بالأمواج فوق الصوتية.

يساعد استخدام علامات معدنية أو أسلاك توضع على المريض في تحديد موقع الورم أو تحديد موقع البنيات الحرجة critical structures، أو تحديد الأمرين معاً. وعلى نحوٍ مشابه فإنّ استخدام مادة ظليلة للأشعة عند المحاكاة يمكنه أن يحدّد موقع الأحشاء كالأمعاء أو المثانة.

يتمّ تنفيذ المحاكاة على جهاز المحاكاة simulator، وللمساعدة في تخطيط علاج المريض فإنّ غرفة المعالجة تحوي أيضاً مصادر ضوئية ليزرية مثبّتة على الجدران.

إنّ الهدف من جهاز محاكاة العلاج الشعاعي هو تقليد وحدة المعالجة الشعاعية، ولكن بدلاً من توليد حزمة أشعة علاجية عالية الطاقة، فإنّه يولّد أشعة سينية منخفضة الطاقة من أجل الصور الشعاعية. يحوي رأس جهاز المحاكاة على أنبوب أشعة سينية تشخيصي.

يمكن إدخال التصوير المقطعي المحوسب في تخطيط العلاج للمناطق العميقة أو المعقدة في عملية تدعى التخطيط بالـ (CT) وقياس الجرعة بطريقة ثلاثية الأبعاد.

وأُدخلت في السنوات الأخيرة تقنيات جديدة اعتماداً على طريقة التشعيع ثلاثية الأبعاد، مثل تقنية المعالجة الإشعاعية معدّلة الشدة IMRT، مما سمح بإعطاء جرع شعاعية عالية جداً مركزة في منطقة الورم وأمكن بذلك الوصول إلى تعقيم الخلايا الورمية تعقيماً تاماً، من دون أن يؤذي الأنسجة السليمة المجاورة.

٣- مراقبة العلاج:

تتضمن المراقبة الدورية للشروط التقنية لتطبيق العلاج، والمراقبة السريرية لتأثيرات الأشعة.

أ- المراقبة التقنية: التحقق من دقة عمل الأجهزة من قبل الفيزيائيين والمهندسين، وضبط زمن التعرض والجرعة في كل جلسة.

التحقق من صحة وضعية المريض والحزم الإشعاعية.

ب- المراقبة السريرية: تجرى عادة أسبوعياً فيتأكد الطبيب من التحمل العام للعلاج (الحالة العامة للمريض، والوزن، والحالة النفسية)، والتحمل الموضعي (التأثيرات الجانبية للعلاج، وصف الأدوية اللازمة)، والتحمل الدموي أحياناً.

التأثيرات الجانبية ومضاعفات العلاج الإشعاعي:

تنشأ التأثيرات الجانبية والمضاعفات بسبب الأذى الناجم عن تعرّض الأنسجة السليمة الواقعة ضمن منطقة العلاج، ولهذا يسعى الطبيب جاهداً إلى استخدام التقنيات العلاجية المناسبة التي تحدّ من تعريض الأنسجة السليمة في أثناء العلاج. ومن المفيد أن يحاط المريض علماً بالتأثيرات الجانبية والمضاعفات المحتملة في أثناء العلاج وبعده وطرق مواجهتها والتعامل معها؛ فذلك من شأنه إزالة الرهبة من العلاج الإشعاعي ومشاركة المريض الإيجابية في التغلب على مصاعب العلاج.

١- الإحساس بالتعب والإرهاق:

قد يحدّ هذا الشعور من نشاط المريض وقدرته على بذل الجهود ولاسيما اضطرار المريض للسفر اليومي لتلقي الجلسات الإشعاعية. ويجب ألا ينتاب المريض القلق بسبب هذا الإحساس وعليه أن يستجيب لرغبات جسمه وحاجته إلى مزيد من الراحة، كما عليه أن يعلم أنّ هذا الإحساس قد يستمر بضعة أشهر بعد انتهاء العلاج.

٢- التأثيرات الجلدية:

تتوقف حدّة التأثيرات الإشعاعية على الجلد على الطاقة الإشعاعية المستخدمة، فكلما ازدادت هذه الطاقة ازدادت قدرة الأشعة على النفاذ وقلّت الطاقة الممتصّة في الجلد وقلّ معها أذى الجلد. وهذه إحدى مزايا استخدام أشعة ذات طاقة عالية في علاج الأورام العميقة. يتشكل الجلد من نسيج ذي ارتكاس باكر (البشرة وملحقات الجلد) ونسيج ذي ارتكاس متأخر (الأدمة).

ولتأثيرات الأشعة على الجلد درجات مختلفة من حيث الشدة تبدأ بالاحمرار الذي قد يظهر في الأسبوع الثاني من بدء العلاج وقد يلي ذلك تقشّر الجلد تقشراً جافاً وسقوط الشعر (يحدث سقوط الشعر في الأسبوع الثالث). غالباً ما يتوقف التأثير عند هذا الحدّ (يهمد الاحمرار بعد ٤ أسابيع) إلا أنّ تأثر الجلد قد يكون في بعض الحالات أكثر حدّة إذ يلي الاحمرارَ تكوّنُ فقاعات بداخلها سائل مصلي. يحدث التوسف الرطب في الأسبوع الرابع ويكون مسبوقاً باحمرار شديد. وغالباً ما تهدأ هذه الالتهابات وتختفي خلال ٢-٤ أسابيع بعد انتهاء العلاج.

يمثل النخر الجلدي مع فقدان خلوي بشروي كامل الأذى الحادّ الأكثر شدّة؛ إذ يتطور الاحمرار بعد جرعة كبيرة إلى تشكيل فقاعات عميقة ممتدّة إلى ما بعد الأدمة، وحين تتمزّق الفقاعات تنكشف عن سطح متسلخ، وهكذا تتشكل قرحة نخرية تستمرّ مدّة طويلة. يتأخر شفاء القرحة النخرية بسبب الأذى الوعائي المرافق في الأدمة.

باستثناء حالة التنخر تحدث استجابة ظهارية مجدّدة في الأسبوع الثاني أو الثالث، وتتقدم هذه الاستجابة لتجدّد البشرة. وقد يكون التجدد تاماً لكن البشرة الجديدة قد تكون رقيقة،عديمة الشعر، وجافة بسبب عدم شفاء الغدد الدهنية والعرقية. وقد يكون الجلد الجديد أيضاً عديم التصبغ أو مفرط التصبّغ أو يحوي الحالتين معاً.

يجب العناية بالجلد بتجنّب التعرّض للحرارة ومصادر التخريش الأخرى كالاحتكاك أو استعمال الأشرطة اللاصقة أو مزيلات التعرق الحاوية على الكحول، كما يجب تهوية الجلد جيداً.

إضافة إلى التأثيرات الحادّة الباكرة التي تظهر في أثناء العلاج قد تحدث بعض التغيرات في الجلد بعد فترة طويلة من الزمن. فالارتكاسات الأدمية المتأخرة تحدث بعد أشهر أو سنين وتتطوّر ببطء شديد وتظهر بشكل تليّف أدمي، أو توسع الشعيرات الدموية، أو التنخر الأدمي. وتتميّز هذه التغيّرات المتأخرة بأنها تنمو ببطء وقد تحتاج ٢-٥ سنوات حتى تبلغ ذروة شدتها. وتهدف تقنيَة المعالجة الشعاعية الحديثة إلى تجنّب حدوث هذه التأثيرات المتأخرة أو تخفيف حدتها.

٣- التغيّرات الدمويّة:

قد تحدث تغيرات في خلايا الدم نتيجة العلاج الإشعاعي ولاسيما إذا كان من الضروري تعريض أجزاء كبيرة نسبياً من الجسم للأشعة وخاصة إذا كانت هذه الأجزاء تحتوي على نقي عظمي نشط مكوّن لخلايا الدم. وفي هذه الحالة يكرر فحص الدم لكشف ما قد يحدث فيه من انخفاضات العناصر الدموية الخطرة.

يؤدّي التشعيع إلى قتل الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية الباكرة في نقي العظم مما يؤدي إلى نقص تجدد العناصر الدموية المحيطية. تعد الخلايا اللمفاوية (التي تقوم بوظائف المناعة) أكثر الخلايا الدموية حساسيَة للأشعة، وقد يلاحظ انخفاض عددها خلال ساعات من التعرّض. ويلي ذلك خلال يومين انخفاض عدد الكريات البيض متعدّدة النوى (المنوط بها مهمّة التهام الأجسام الغريبة والجراثيم). أما الصفيحات الدموية والكريات الحمر فلا يظهر انخفاض عددها إلا بعد ٧-١٠ أيام.

تمثل هذه التغيّرات، في معظم الأحيان ظواهر مؤقتة وتعود الأمور إلى الوضع الطبيعي خلال ٢-٣ أسابيع. إلا أن لكل نوع من خلايا الدم مستوى حرجاً يجب ألا يقلّ عددها عنه، وقد يقتضي الأمر عند الوصول إلى هذا المستوى الحرج وقف العلاج مؤقتاً أو اللجوء إلى نقل الخلايا الحمر أو الصفيحات أو استخدام بعض العقاقير المنشطة لتكوين الكريات البيض متعدّدة النوى.

والنقي العظمي شديد الحساسية للأشعة، إذ إن جرعة إشعاعية مفردة لكامل الجسم مقدارها (٤ غراي) تؤدّي إلى موت نحو نصف المرضى، وتحدث أكثر هذه الوفيات بسبب تثبيط النقي الباكر. وقد سمح زرع النقي العظمي بإعطاء جرعة أعلى لدى تشعيع كامل الجسم بوصفه جزءاً من علاج ابيضاض الدم الحاد وأمراض أخرى بما فيها اللمفومة والورم النقوي.

يمكن أيضاً تعريض مناطق كبيرة من الجسم للأشعة لعلاج انتقالات عظمية واسعة الانتشار ومؤلمة من دون اللجوء إلى تقنيّات زرع النقي لأنّ النقي غير المشعّع قادر على المعاوضة بوساطة الإنتاج الزائد. وهذا هو أساس ما يدعى تشعيع نصف الجسم وهي طريقة مستعملة على نحوٍ زائد لتلطيف ألم المرضى المصابين بمرض انتقالي واسع الانتشار، ويمكن إعادة تشعيع النصف المقابل من الجسم شريطة ترك فاصل مناسب يعادل ٦-٨ أسابيع بين جزأيّ العلاج.

٤- التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي في منطقة الرأس والعنق:

الغدّة النكفية سريعة وشديدة التأثر بالأشعة. ولما كانت هذه الغدّة المصدر الرئيس للعاب فإنّ تأثرها بالأشعة يؤدّي إلى نقص إفرازه وإلى الإحساس بجفاف الفم xerostomia والحلق، ويمثل هذا أحد الأعراض المبكرة لتعرّض هذه الغدّة للأشعة. يقوم اللعاب بتسهيل عملية المضغ كما أنه يمنع تراكم فضلات الطعام في الفم وبين الأسنان ما يساعد على التخلص من الجراثيم والفطريات فضلاً عن احتوائه على مواد مضادّة لنموّها. ولذلك فإن جفاف الفم يساعد على نمو الجراثيم ويزيد من خطر النخرات السنية. كما يؤدي جفاف الفم إلى إضعاف حاسة التذوق. وقد يتسبّب التعرّض الإشعاعي في ضمور الحليمات الذوقية نفسها مما يزيد من ضعف حاسة التذوق. ويعبّر المريض عن حدوث هذه التأثيرات بأنه فقد القدرة على التمييز بين مذاق الأطعمة المختلفة وأنها قد أصبحت ذات مذاق واحد كثيراً ما يوصف بأنه مذاق

معدني. ويمتدّ الإحساس بجفاف الريق إلى أكثر من عام قد يليه تحسّن جزئي. وليس من المتوقع الاستعادة الكاملة، ويجب أن يحاط المريض علماً بذلك. ويجب إجراء تقييم دقيق لحالة الأسنان من قبل طبيب الأسنان الذي يقوم بقلع جميع الأسنان غير السليمة، أو المتنخرة، أو المكسورة، كما قد يقوم طبيب الأسنان طوال فترة العلاج الشعاعي بطلاء الأسنان بمركبات خاصة تحتوي على عنصر الفلور. ومن المهم أن يتّبع المريض نظاماً صارماً لضمان نظافة الفم وذلك باستعمال غسولات فموية مطهرة عدّة مرات يومياً ولاسيما بعد وجبات الطعام. ويجب على المريض تنظيف الأسنان في الصباح والمساء وبعد كل وجبة باستعمال فرشاة أسنان ناعمة ومعجون أسنان يحتوي على الفلور. أما فيما يخص جفاف الفم فهناك مستحضرات لعاب صنعية لزجة يكسو بها المريض لسانه وفمه قبل كل وجبة من وجبات الطعام. كما أنّ مختص التغذية قد يضع للمريض نظاماً غذائياً خاصاً مكوّناً من أطعمة سهلة المضغ والبلع وذات قوام يناسب جفاف الفم مع إشباع جميع الحاجات الغذائية.

قد يسبّب التعرّض الإشعاعي **تغيرات التهابية** في أغشية الفم والبلعوم والحنجرة، تظهر بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من بدء العلاج. تزيد هذه الارتكاسات من شدّة الأعراض الناجمة عن جفاف الفم والحلق جاعلة البلع صعباً ومؤلماً مع فقد الشهية مما قد يؤدّي إلى نقص الوزن. وقد يحدث أيضاً بحّة في الصوت. وقد يحتاج الأمر إلى إعطاء مسكنات الألم وتناول أطعمة طرية سهلة البلع. ويدعم هذا بتناول بعض مستحضرات الغذاء السائل ذي القيمة الغذائية والسعرية العالية. ينصح كذلك بغسولات الفم مع مخدّر موضعي قبل وجبات الطعام، وعدم تناول الغذاء الحارّ أو المحتوي على التوابل أو الخل. ويجب على المريض طوال فترة العلاج الإشعاعي وبعدها الامتناع الكامل عن التدخين والكحول، والبحث بنفسه وفي ضوء خبرته الخاصة عن أفضل الأطعمة التي تناسب حالته.

سقوط الشعر هو أحد الأعراض الجانبية للعلاج الإشعاعي، ويقتصر هذا السقوط على المنطقة المعالجة دون غيرها، ولهذا الأمر أهمية نفسية خاصة في سقوط شعر الرأس عند النساء. يبدأ الشعر في السقوط خلال الأسبوع الثالث من العلاج وتتوقف احتمالات عودة نمو الشعر على كمية التعرّض الإشعاعي. وقد يبدأ الشعر في النمو من جديد بعد شهرين أو ثلاثة أشهر من نهاية العلاج الإشعاعي. وكثيراً ما يختلف الشعر الجديد عن الشعر الأصلي في غزارته ولونه ونعومته.

الساد العيني cataract من المضاعفات التي تحدث بعد فترة حضانة يتناسب طولها تناسباً عكسياً مع الجرعة (بين ٦ أشهر و٣٥ سنة)، ويراوح في المتوسّط بين عامين وثلاثة أعوام. ولذلك تراعى حماية العين بوضع واقٍ من الرصاص شريطة عدم حجبه منطقة الورم الواجب علاجها.

والتهاب القناة السمعية الخارجية والأذن الوسطى والداخلية من المضاعفات الواجب تجنبها بوضع واقٍ من الرصاص شريطة عدم حجبه منطقة الورم الواجب علاجها، لما يسبّبه هذا الالتهاب من أعراض مزعجة كالألم والإفرازات وضعف حاسة السمع والطنين والدوار.

٥- التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي في منطقة الصدر:

تعد **صعوبة البلع** أحد الأعراض الجانبية للعلاج الإشعاعي نتيجة لتعرّض المريء الصدري للأشعة. يبدأ ذلك خلال الأسبوع الثاني أو الثالث من العلاج وقد يؤدّي إلى فقد الشهية ونقص الوزن. وتُتبع مع هذه الأعراض الأساليب العلاجية السابق ذكرها في الأعراض المماثلة في الرأس والعنق. قد يعاني المريض الغثيانَ وفي بعض الأحيان القياءَ ولاسيما إذا شملت المنطقة المعرّضة للأشعة المعدة.

الرئة هي أحد الأعضاء التي تتأثر بالتعرّض الإشعاعي، كما يحدث حين علاج سرطان الثدي أو الرئة أو المريء أو بعد تشعيع كامل الجسم total-body irradiation. **يمكن تقسيم الأذى الرئوي المحدث بالأشعة إلى:**

أ- التهاب رئوي باكر يظهر خلال ٢-٦ أشهر. وتفيد الستيروئيدات في علاجه.

ب- تليّف رئوي متأخر يحدث بعد ٦ أشهر.

وليس من الواضح ما إذا كانا طورين للعلة نفسها أو هما نمطان متميّزان من الإصابة. قد تكون الإصابة الرئوية صامتة سريرياً ولكنها تكون عادة عرضية وتشمل الأعراض السعال وصعوبة التنفس والألم الصدري. وتظهر علامات الإصابة الرئوية على صورة الصدر الشعاعية البسيطة على شكل كثافات رئوية يمكن كشفها أحياناً مصادفة في أثناء الفحص الشعاعي المنوالي (الروتيني) للصدر قبل ظهور الأعراض الصدرية.

الوقاية من حدوث الأذيات الرئوية أكثر جدوى من علاجها بعد حدوثها. وتشمل أساليب الوقاية:

أ- الحدّ من الجرعة الواصلة إلى الرئة.

ب- إنقاص مساحة التعرّض الرئوي.

ج- استخدام جرعات صغيرة في كل جزء وفقاً لمخطط تجزئة معين ويزيد هذا من تحمل الرئة للتعرّض الإشعاعي.

قد تتأثر عضلة القلب بالتعرض الإشعاعي نتيجة ما يلحق الأوعية والشعيرات الدموية من أذى قد ينجم عنه قصور في تغذية هذه العضلة. وربما لا تظهر نتائج تعرض عضلة القلب للأشعة إلا بعد عدّة أعوام. وقد يؤدي تعرض غشاء التأمور المحيط بالقلب إلى التهاب هذا الغشاء وتجمّع السائل بداخله مما يحد من كفاءة انقباض العضلة القلبية. ويختلف تأثر التأمور بالأشعة عن تأثر عضلة القلب في أنه يحدث في وقتٍ مبكر نسبياً (عدّة شهور).

ويمكن تجنب هذه المضاعفات خلال تخطيط العلاج الإشعاعي عن طريق تخفيض الجزء القلبي الواقع داخل المنطقة العلاجية المستهدفة.

٦- التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي في منطقة البطن والحوض:

تحدث معظم الأعراض نتيجة تعرّض الجهاز الهضمي للأشعة. ومن هذه الأعراض ما يحدث بعد فترة وجيزة من انتهاء الجلسة الإشعاعية كالغثيان والقياء نتيجة التشنج المعدي وتأخر تفريغ محتوياتها إلى العفج. كما أنّ أذى الغشاء المخاطي للأمعاء يمكن أن يسبّب الانتفاخ والمغص أو الإسهال ويبدأ ذلك بعد عدة أيام من التعرض للأشعة. ويعالج بتناول الكثير من السوائل وتجنب الأطعمة الغنية بالألياف مثل الخضار والفواكه والخبز الأسمر، والإكثار من الأطعمة قليلة الألياف مثل الأرز والمعكرونة والخبز الأبيض والدجاج واللحم، وإعطاء الأدوية المضادة للإسهال. وقد يحتاج الأمر (في الحالات الشديدة) إلى التسريب الوريدي لكميات من المحاليل بغية تعويض ما فقد عن طريق القياء والإسهال من سوائل وشوارد.

تتعرّض المثانة والمستقيم للأشعة في أثناء علاج أورام الحوض. وقد يسبّب التهاب المثانة المحدث بالأشعة ألماً في أثناء التبوّل وكثرة مرّات التبوّل. ويعالج ذلك بكثرة شرب السوائل والامتناع عن شرب القهوة والشاي والخمور وبالأدوية المهدئة للتشنّج المثاني. ويتسبب التهاب المستقيم في حدوث الزحير (رغبة كاذبة بالتغوّط) يصاحبه المخاط وأحياناً الدم. ويعالج بتجنب الأطعمة الغنية بالألياف وبتناول الملينات كزيت البارافين وحقن المستقيم بمحلول النشاء لما له من تأثير ملطف.

٧- تأثير العلاج الشعاعي في النخاع الشوكي:

يمتد النخاع الشوكي من الفقرة الرقبية الأولى إلى الحدّ الفاصل بين الفقرة القطنية الأولى والثانية. تمثل إصابة النخاع الشوكي أحد المضاعفات الخطرة للعلاج الإشعاعي نظراً لما تسببه من شلل دائم. يتحكم في التحمل الإشعاعي للنخاع الشوكي عدة أمور مهمة مثل:

أ- طول النخاع الشوكي المتعرّض للأشعة.

ب- التجزئة المستخدمة.

ج- الجرعة الكلية المعطاة.

وعموماً يجب مراعاة عدم تعريض النخاع الشوكي لجرعة تزيد على (45Gy).

٨- تأثير العلاج الشعاعي في النشاط الجنسي والخصوبة لدى الذكور:

تتكوّن الخصية من نوعين من الأنسجة: يقوم النسيج الأول بوظيفة تكوين النطاف، وهو نسيج شديد الحساسية للأشعة، وينجم عن أذيته نقص تكوين نطاف جديدة أو توقفه مما يؤدّي إلى ضعف الخصوبة أو العقم. من جهة أخرى قد تحدث الجرعات الشعاعية الصغيرة تغيّرات وراثية في النطاف المتكوّنة حديثاً مما قد يؤدّي إلى عيوب خلقية في الجنين في حالة تلقيح البويضة بنطفة مصابة. ويختصّ النسيج الثاني بإفراز هرمون الذكورة testosterone المسؤول عن مظاهر الذكورة الجسدية والجنسية، وحساسية هذا النسيج للأشعة أقل بكثير من حساسية النسيج الأوّل.

قد تتعرّض الخصيتان للأشعة في أثناء العلاج الإشعاعي لأورام الحوض سواء كان ذلك نتيجة للتعرّض المباشر أم التعرّض للأشعة المبعثرة من الأجزاء المجاورة، ولذلك يبذل اهتمام خاصّ في أثناء التخطيط العلاجي لمنع وصول الأشعة للخصيتين. وقد يتطلّب هذا إضافة درع واقية ثخينة مصنوعة من الرصاص تحيط بالخصيتين في أثناء جلسات الأشعة وبذلك تقل كمية التعرّض إلى حدٍ كبير. وتزداد أهمية هذه الاحتياطات في المرضى صغار السن نسبياً المصابين بأورام قابلة للشفاء وذلك بغية الحفاظ على خصوبتهم وقدراتهم الجنسية. ويجب أن يناقش الطبيب هذه الاحتمالات مع مرضاه لإزالة مخاوفهم وزيادة ثقتهم بجدوى العلاج وتأكيد أنّ العلاج الإشعاعي الذي يتعرّضون له يراعي الحفاظ على القدرات الجنسية، إلا أنه من الواجب اتخاذ احتياط خاص للإنجاب؛ إذ إنّ الجرعات الصغيرة من الأشعة قد تسبب تغيرات وراثية ضارّة في النطاف ومن الواجب الامتناع عن الإنجاب مدة عامين على الأقل لإتاحة الوقت للتخلص من الخلايا الأرومية المصابة.

وقد يشكو بعض المرضى من ضعف قواهم الجنسية في

أثناء العلاج الإشعاعي أو بعده على الرغم من الحماية الكافية للخصية، ويرجع ذلك عادة للقلق والضغوط النفسية التي يتعرَض لها المريض بسبب المرض والعلاج. إلا أنّ ذلك قد يعود لأسباب طبية أخرى وعلى المريض مناقشة كل هذه الأمور مع طبيبه.

٩- تأثير العلاج الشعاعي في النشاط الجنسي والخصوبة لدى الإناث:

يتكون المبيض من بويضات يحيط بها عدد كبير من الخلايا التي تقوم بتغذيتها في أثناء نضجها فضلاً عن إفرازها لهرمونات المبيض (الإستروجين والبروجيسترون) المسؤولة عن صفات الأنوثة ونمو الجهاز التناسلي. البويضة خلية غير قادرة على الانقسام إلا بعد تلقيحها بالنطفة وبدء عملية تكوين الجنين. وتختلف البويضة عن النطاف بعدم وجود خلايا أرومة أم مكونة لها إذ إن هذه الخلايا الأم تختفي قبل الولادة ويبقى داخل كل مبيض عدد محدود من البويضات، وعند حلول سن البلوغ وبدء دورات الطمث الشهرية تنضج بويضة كل دورة، قد يتم تلقيحها بنطفة أو تموت في حالة عدم التلقيح. وتتكرر هذه العملية كل شهر حتى نفاد البويضات وعندئذٍ يحلّ ما يسمى بسن الإياس. ويصاحب هذا ضمور الخلايا المحيطة بالبويضة وتوقف تكوين هرمونات الأنوثة في المبيض إلا أنّ تكوين هذه الهرمونات قد يستمر وإن كان بكميات أقل في الغدة الكظرية. وتستمرَ هذه الهرمونات في المحافظة على قدر من صفات الأنوثة ويتوقف هذا على مدى استجابة الغدة الكظرية لتوقف وظائف المبيض.

البويضة شديدة الحساسية للأشعة على الرغم من عدم قدرتها على الانقسام، وموتها نتيجة للتعرّض الإشعاعي يصاحبه ضمور في الخلايا المكونة للهرمونات ويختلف ذلك عن التأثير الشعاعي في الخصية إذ إنّ ضمور الخلايا المكوّنة للنطف لا يتبعه ضمور الخلايا المكوّنة لهرمون الذكورة لأنّها أكثر مقاومة للأشعة. وذلك يعني أنّ عقم الذكور لا يتبعه بالضرورة تأثر القدرات الجنسية.

يتعرّض المبيضان لجرعات كبيرة من الأشعة في أثناء العلاج الإشعاعي لأورام الجهاز التناسلي أو أورام المثانة أو المستقيم وهو أمر لا يمكن تجنبه في مثل هذه الحالات، ولهذا فإنّ العلاج الإشعاعي قبل توقف دورة الطمث غالباً ما يؤدّي إلى ضمور المبيضين وتوقف الإباضة والدورة الطمثية (سن إياس صنعي). ويصاحب ذلك أعراض مماثلة لتلك التي قد تحدث مع سن الإياس الطبيعي من توتر عصبي والإحساس المفاجئ بالحرارة وجفاف المهبل. إلا أنّ هذه الأعراض قد تكون أشدّ حدّة وخاصة في صغيرات السن نظراً للتوقف السريع نسبياً لوظائف المبيضين. ومن الممكن تخفيف هذه الأعراض باستخدام بعض الأدوية المهدّئة أو جرعات صغيرة من هرمون الإستروجين لتعويض النقص السريع في مستوى الهرمون الطبيعي إلى أن تخف حدّة الأعراض أو تزول تلقائياً نتيجة لتنشيط الغدة الكظرية. على أن يتم ذلك تحت الإشراف الطبي الدقيق.

ومن الممكن تجنب تعريض المبيضين للأشعة في أثناء علاج بعض أورام الحوض خارج الجهاز التناسلي مثل أورام العقد اللمفاوية باستخدام دروع رصاص واقية، وقد يلجأ إلى إجراء جراحة بسيطة لإزاحة المبيضين وتثبيتهما في موضع جديد خارج المنطقة المعرّضة للأشعة. وكثيراً ما تستعمل هذه الطريقة قبل العلاج الإشعاعي للفتيات.

وضمور المهبل أحد الآثار الجانبية للعلاج الإشعاعي لهذه المنطقة، وينجم عنه ضيق المهبل وجفافه مما يجعل الجماع صعباً. من الممكن تجنب هذا الضيق باستخدام موسّعات المهبل والكريمات المليّنة للتغلب على جفاف المهبل. كما أنه من المفيد أن تدرك المريضة أنّ عملية الجماع المنتظمة في ذاتها قد تحدّ من انكماش المهبل.

المعالجة الكيميائية للأورام

مروان بشور

مبادئ المعالجة الكيميائية:

العلاجات الكيميائية:

هي أدوية تعطى بطريق جهازي تؤدي إلى أذية جزيء الـ DNA أو RNA أذية مباشرة، ومن ثم إلى موت الخلية المبرمج وأحياناً إلى التنخر.

ولكن المسافة بين الفعالية العلاجية ضد الخلايا السرطانية وبين التأثيرات السمية في الأنسجة الطبيعية ضيقة جداً؛ لأنها ليست نوعية للخلايا السرطانية (كبعض العلاجات البيولوجية) ولأن الفعالية التكاثرية للخلايا السرطانية ليست أكثر بكثير من الخلايا العادية.

وتحدد الجرعة وطريقة الإعطاء استناداً إلى درجة تحمل الأنسجة الطبيعية ولاسيما تلك الأنسجة سريعة التكاثر مثل نقي العظام والمخاطيات والجهاز الهضمي.

كل الأنسجة قابلة للتأثر بالعلاج الكيميائي بغض النظر عن حركية الدواء أو الألفة مع بعض الأنسجة (كألفة الجزئيات للنسيج الكلوي والنسيج العصبي).

يحدث التأثير العلاجي في الخلايا السرطانية بعدة آليات تم تعرفها بكشف الفرق بين الخلايا الطبيعية والخلايا المتحولة.

عُرفت معظم الأدوية القديمة عن طريق اختبارات تجريبية لعديد من المركبات مثل العوامل المؤلكلة، أما الأدوية البيولوجية الجزيئية الحديثة فتتوجه إلى عيوب جينية معينة في الجزيئات داخل الخلايا السرطانية.

يمكن الحد من حدوث سمية النسج الطبيعية في بعض المواقع بإضافة عوامل نمو مثل العامل الحاث للمحببات (G-CSF) أو حقن الخلايا الجذعية الذي يخفف من السمية على نقي العظام.

أدى استخدام العوامل البيولوجية - الأكثر نوعية والأقل تأثيراً في مرحلة ما قبل الموت الخلوي ومشاركتها مع العوامل الأخرى السامة للخلية - إلى تحسن نسبة الاستجابة العلاجية.

تبدي معظم الأورام مقاومةً سريعة لبعض العوامل التي تعطى وحدها، ولهذا السبب بدأ تطوير مبادئ المشاركات العلاجية التي تشترك فيها عدة أدوية يتم اختيارها بحسب آلية تأثيرها من دون أن تضاعف هذه المشاركة التأثيرات السمية. تعطى هذه الأدوية مدة من الزمن قد تمتد عدة أيام تليها فترة استراحة تمتد عدة أسابيع.

خلال فترة الاستراحة تسنح الفرصة للنسج الطبيعية لإعادة النمو إذ إن النسيج الطبيعي يملك قدرة أكبر على إصلاح الـ DNA من الخلايا السرطانية وبذلك ينخفض حجم الورم في حين تعيد النسج الطبيعية إصلاح نفسها.

بيّن الكثير من التجارب وجود علاقة لوغاريتيمية خطية بين جرعة الدواء وعدد الخلايا السرطانية المقتولة، وأن الجرعة العظمى قريبة جداً من الجرعة السمية.

تؤدي زيادة الجرعة في الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي إلى تأثيرات مهمة في حجم الورم، ولذلك كان لابد - إذا كانت الغاية العلاجية هي إحداث هوادة تامة - من إعطاء الجرعة العظمى بغض النظر عن التأثيرات السمية.

وفي الحالات التي يكون الهدف من العلاج التلطيف فقط تعطى جرعة تناسب إحداث استجابة علاجية مقبولة مع عدم إحداث تأثيرات سمية وذلك للحفاظ على نوعية حياة جيدة تعد من أهم المتطلبات في هذه الحالة.

تصنيف الأدوية الكيميائية:

١- الأدوية المخربة للـ DNA (العوامل المؤلكلة): تأثيرها الأساسي في الروابط بين سلسلتي الـ DNA محدثة انفصالاً خطياً وبالرغم من إنها من أول العوامل الكيميائية المكتشفة فما تزال تحتل مكانة أساسية في العلاجات. **من هذه الأدوية:**

الكلورامبوسيل (الكيران) chlorambucil (Alkeran) الذي يستخدم في الورم النقوي العديد، وميلفالان (لوكيران) melphalan (Leukeran) الذي يستخدم في لمفومة هودجكن والابيضاض اللمفاوي المزمن. ومن العوامل المؤلكلة الأخرى سيكلوفوسفاميد، وايفوسفاميد ifosfamide، ونيتروزيوريا، وكارموستين carmustine (BCNU) ولوموستين lomustine (CCNU)، وبوسولفان busulfan الذي يستخدم في الابيضاض النقوي المزمن CML والـ tetrazine وهو عامل مؤلكل يستخدم في الميلانوما.

مركبات البلاتين (السيزبلاتين - وكاربوبلاتين - وأوكزاليبلاتين) التي تؤثر في الروابط في سلسلتي الـ DNA تصنف عوامل مؤلكلة غير مدرسية (كلاسيكية) أحدثت تحولاً في علاج السرطان. ولها تأثيرات في سرطانات مختلفة مثل سرطان الرئة، والمبيض، والرأس والعنق (السيسبلاتين؛ الكاربوبلاتين) والجهاز الهضمي

(اوكزاليبلاتين). ومن تأثيراتها السمية المعروفة الأذية الكلوية والعصبية.

٢- **مضادات المستقلبات antimetabolites:**

هي مشابهات لبعض المواد الاستقلابية التي تدخل في التركيب الطبيعي للحموض النووية (بورينات أو بيريميدينات) وتقسم إلى:

● **مضادات حمض الفوليك** (ميتوثركسات) التي تشبه بتركيبها حمض الفوليك وترتبط بإنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز الإنزيم القالب لحمض الفوليك إلى حمض الفولينيك، وهي تستخدم على نحو واسع في علاج الأورام الصلبة والدموية. ويعطى أسيد الفوليك في أثناء استعمالها للحد من تأثيراتها السمية.

● **مضادات البيريميدين** مثل (5FU) الذي يتألف من جزيء يوراسيل مع ذرة فلورين يعمل بآلية حصر إنزيم صانع التيميدايانات، وهو إنزيم أساسي في صنع البيريميدين. وللفلوريوراسيل شأن كبير في علاج الأورام الصلبة ولاسيما الهضمية.

capecitabine: وهو المركب الفموي لـ 5FU يستقلب فموياً إلى 5FU.

● **الأرابينوزيد** المثبط لاصطناع الـ DNA عن طريق تثبيط "DNA بولي ميراز" مثل سيتوزين أرابينوزيد (سيتوزار) الذي يستخدم حصرياً في علاج الابيضاض النقوي الحاد الذي يعد فيه أساس العلاج، في حين استخدم شبيهه gemcitabine بنجاح في الكثير من الأورام الصلبة مثل أورام الرئة، والمعدة، والمعثكلة، والمبيض.

● **مضادات البورين**: ٦ ميركابتوبيورين، ٦ ثيوغوانين التي تستخدم حصرياً في علاج الابيضاضات الحادة.

٣- **مثبطات إصلاح الـ DNA:**

أيبي بودوفيلوتوكسين **epipodophyllotoxin**: وهي مركبات شبه صنعية مشتقة من بودوفيلوتوكسين podophyllotoxin الذي يثبط إنزيم توبوايزوميراز وتمنع ارتباط أو تزوي سلسلتي الـ DNA. من هذه الأدوية الإيتوبوزايد etoposide وهو دواء يستخدم في مجال واسع من الأورام وله فعالية لفك الروابط في الـ DNA عن طريق تثبيط التوبوايزوميراز topoisomerese.

مثبطات التوبوايزوميراز I (ايروتينكان أو توبوتيكان) هي عوامل فعالة في سرطان الرئة والقولون والمبيض وعنق الرحم.

٤- **الصادات السامة للخلية cytotoxic antibiotics:**

تعمل الانتراسيكلينات anthracyclines على فك الارتباط بين أزواج النكليوتيدات ضمن السلسلة الواحدة للـ DNA بتثبيط الـ topoisomerase II وتمثل صنفاً واسع الفعالية في الأورام الصلبة والدموية، يُذكر منها:

● دوكسوروبيسين **doxorubicin**، ابيروبيسين **epirubicin** اللذان يعدان من أكثر الأدوية استخداماً، ولهذه الأدوية تأثير سمي في العضلة القلبية بآلية تراكمية.

● الدوكسوروبيسين المديد**pegylated liposomal doxorobucin**: الذي يستخدم في ساركومة كابوزي وخطاً ثانياً في سرطان المبيض المتقدم مع انخفاض التأثير السمي للعضلة القلبية وزيادة السمية على الجلد وسلاميات اليدين والقدمين.

● أمساكرين **amsacrine**: وهو دواء مماثل يستخدم أحياناً في الابيضاض النقوي الحاد.

● البليومايسين والميتومايسين **bleomycin** و**mitomycin** يعدان أيضاً من العوامل التي تتدخل في جسور الوصل في الـ DNA وRNA في الخلية وللبليومايسين تأثيرات سمية في الرئة مسبباً تليفات خلالية.

٥- **مضادات مغازل الانقسام:**

● **قلوانيات الفينكا** vinca alkaloid مثل: "vindesine vincristine" vinblastine vinorelbine"تعمل عن طريق الارتباط بالتوبولين tubulin وتثبط اصطناع الأنابيب الدقيقة. تستخدم في علاج الأورام الدموية والأورام الصلبة، ويرافقها تأثيرات سمية عصبية ناجمة عن التأثير المثبط للأنابيب الدقيقة ويجب ألا تعطى حقناً ضمن السيساء.

● **التاكسانات** (docetaxel" paclitaxel) ترتبط بمثنويات التوبولين tubulin dimers وتمنع دخوله في تشكيل الأنابيب الدقيقة لمغازل الانقسام. وهذه المركبات فعالة في العديد من الأورام مثل أورام المبيض والثدي والرئة، ومن تأثيراتها الجانبية السمية العصبية وفرط الحساسية. لذلك يجب القيام بتحضير المريض دائماً بالستيروئيدات ومضادات مستقبلات الهيستامين H1"H2 قبل إعطائها.

٦- **الأدوية الهدفية targeted therapy:**

هي أدوية توقف نمو الورم وانتشاره عن طريق التداخل مع جزيئات نوعية لها شأنها في نمو الورم وتطوره.

وتعد الأدوية الهدفية أكثر فعالية من العلاجات أو العوامل السامة للخلية الأخرى، ويدرس استخدامها وحدها أو مشاركة مع علاجات هدفية أخرى أو علاجات أخرى مثل العلاج الكيميائي أو الشعاعي.

تتدخل العلاجات الهدفية في عملية انقسام الخلية

السرطانية وذلك بعد خرقها: فهي تنضم إلى البروتين الذي يتدخل في عملية نقل الإشارة ضمن الخلية ويشكل مركبات اتصال معقد تتحكم بالأعمال الأساسية في الخلية ونشاطاتها مثل: انقسام الخلية، وحركتها، واستجاباتها للمحرضات الخارجية وأيضاً الموت الخلوي المبرمج.

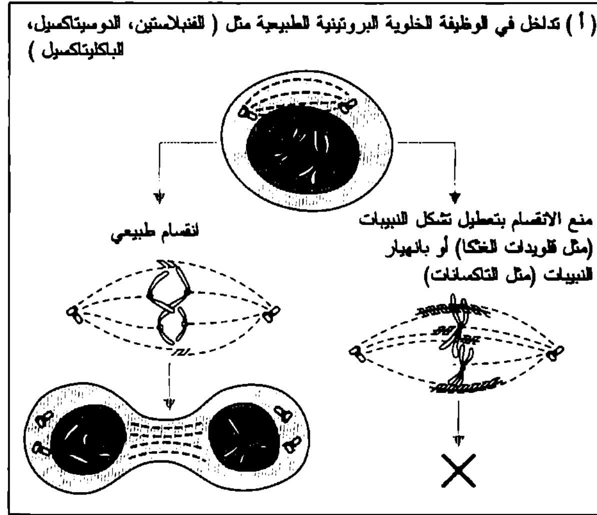
تحصر هذه الإشارات التي تحرض نمو الخلية السرطانية وانقسامها بوساطة العلاجات الهدفية فتقوم بإيقاف تطور المرض وموت الخلية السرطانية بطريق غير مباشر بتحريض عملية الموت الخلوي المبرمج، أو بطريق مباشر مثل تحريض الجهاز المناعي للتعرف إلى هذه الخلايا السرطانية وتخريبها بإدخال مواد سامة إليها.

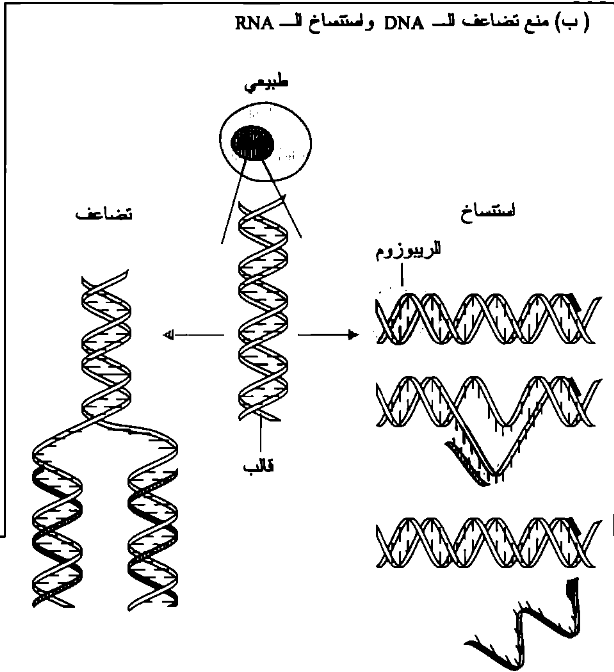
ولتطوير هذه العلاجات لا بد من تحديد أهداف تعرف بدورها في نمو الخلية وغايتها (الشكل ١).

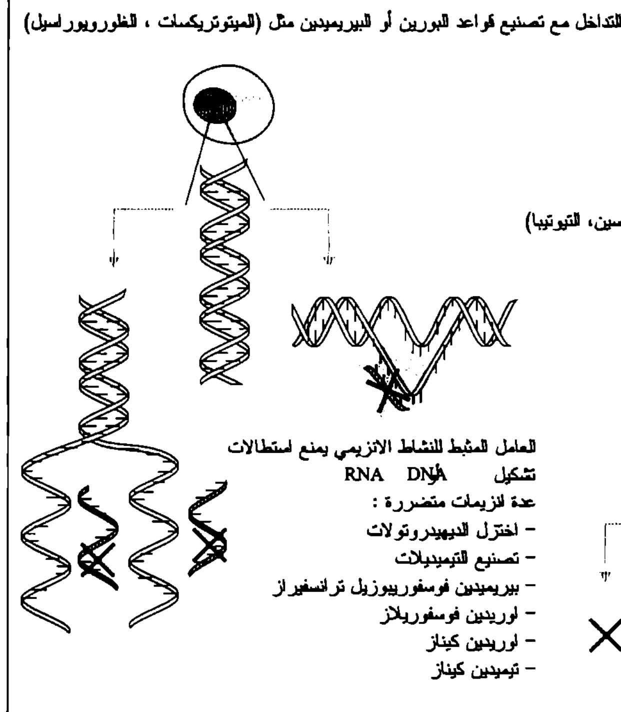
أولاً- الأدوية المؤلكلة alkylating agents:

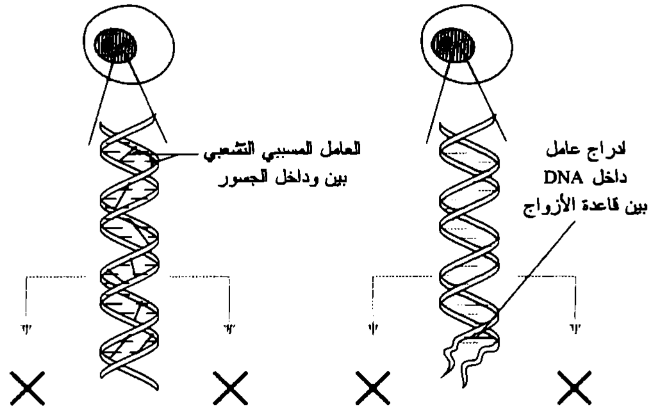
١- بوسولفان busulfan (BSF):

مركب قلواني يؤثر بشكل اصطفائي في السلالة النقوية









الشكل (١) أماكن عمل المواد الكيميائية وآليته

عن طريق منع تصنيع الـ DNA والـ RNA بتشكيل جسور بين السلسلة وداخلها على مستوى الـ DNA. يستطب في الابيضاض النقوي المزمن وفي كثرة الكريات الحمر الأولية وكثرة الصفيحات الأساسية، ولا يستطب حين يكون مركب الفوسفور المشع مضاد استطباب، يعطى بجرعة فموية بين ٢-٦ ملغ يومياً ثلاث مرات أسبوعياً.

سميته الدموية توجب إيقاف استعماله حين هبوط الكريات البيض إلى أقل من ٢٠ ألفاً في الابيضاض النقوي المزمن، باقي السميات نادرة تتلخص بالتليف الرئوي في الجرعات المتراكمة وارتفاع حمض البول وحدوث اختلاجات بالجرعات العالية.

٢- **كارموستين** carmustine (BCNU):

قلواني من النيتروزوريا يؤثر عن طريق التفحيم البروتيني إذ يمنع تصنيع إنزيمات الـ DNA ونضج الـ RNA. يستطب في الأورام الدماغية الأولية والميلانوما الخبيثة والورم النقوي المتعدد واللمفومات. يعطى بشكل منفرد الجرعة ٢٠٠ملغ/م٢ كل ٦ أسابيع وريدياً على ساعتين أو بالمشاركة بجرعة ١٥٠ملغ/م٢. تتلخص سميته الأساسية بنقص صفيحات تراكمي وهبوط الكريات البيض والقياء المتكرر وذكرت بعض الحالات المتأخرة من التليف الرئوي.

٣- **كلورامبوسيل** chlorambucil (Leukeran) (CHL):

مشتق عطري من الخردل الآزوتي يؤثر عن طريق التحامه بالـ DNA وإحداث جسور داخل الوصل INTRA-BRIN تشوش عملية تصنيع الـ DNA. يعطى بشكل حبوب فموية (الحبة = ٢ ملغ) في الابيضاض اللمفاوي المزمن بمفرده أو مع الكورتيزون وفي اللمفومات اللاهودجيكينية. تراوح الجرعات بين ٠,١-٠,٢ ملغ/كغ تؤخذ دفعة واحدة أو مجزأة. وتتلخص سميته بسمّية دموية تؤثر في الكريات البيض والصفيحات.

٤- **كلورومتين** chlormethine (Chlormet) (HN2):

مركب قلواني مشتق من الخردل الآزوتي يؤثر عن طريق التحامه بالغوانين على مستوى الآزوت في الوضعية ٧ مشكلاً جسوراً داخل الوصل تمنع تصنيع الـ ADA ونقله. يعطى بجرعة ٦ملغ/م٢/وريدياً مرتين شهرياً بفارق أسبوع بين الجرعتين في اللمفومات الهودجكينية واللاهودجكينية وفي الابيضاض اللمفاوي المزمن وساركومة كابوزي وفي داء الفطار الفطراني. سميته هضمية ودموية على السلالة البيضاء والصفيحات الدموية.

٥- **سيكلوفوسفاميد** cyclophosphamide (Endoxan) (CPM)

مركب قلواني أساسي من الأوكزازافوسفورين oxazaphosphorine التابع لمجموعة الخردل الآزوتي يؤثر بعد أن يستقلب على مستوى الجسيمات الصغرية microsomes الكبدية، ليشكل الخردل الفوسفوري وهو المركب القلواني الفعال الذي يعمل على مستوى الجسور داخل المواصل في DNA، في حين يفعل أحد المركبات غير الفعالة - وهو الأكرولين - في السمية المثانية.

× **يستطب** السيكلوفوسفاميد في سرطانات الثدي والرئة والمبيض وفي سرطان الرحم واللمفومات والساركومات وأورام الأرومة العصبية.

× **الجرعة:** تراوح بين ٥٠٠ملغ-١٥٠٠ملغ/م٢ وريدياً.

× **السمية:** هضمية ودموية ويؤدي كذلك إلى تساقط الشعر، يستعمل بشكل حبوب فموية (٥٠ملغ) وحبابات.

٦- **داكاربازين** dacarbazine (Deticene) (DTIC):

مركب قلواني مشابه بنيوياً لـ AIC (٥- امينو ايميدازول ٤ كاربوكساميد) الوسيط في عملية تصنيع البورين، ويؤثر بطريقين الأول مضاد استقلاب يكبح تصنيع قواعد البورين والثاني بتضعيف عملية تصنيع الـ DNA. يستطب بجرعة ٤٠٠-١٠٠٠ملغ/م٢ بشكل تسريب وريدي/٣٠ دقيقة موزعة من ١-٥ أيام في الميلانوما الخبيثة وداء هودجكن والساركومة. سميته الأساسية هضمية ودموية متعلقة بالكمية المعطاة، وكذلك يؤدي إلى حدوث حاصة ومتلازمة نزلة وافدة كاذبة في الساعات التي تلي الإعطاء.

٧- **استراموستين** estramustine (EST):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة النيتروزويوريا nitrosourea يؤثر عن طريق جمع المعالجة الكيميائية والهرمونية، يستطب في أورام الموثة المعندة على الإستروجين. ويعطى بجرعات فموية (الحبة ١٤٠ملغ) حبتين مرتين إلى ثلاث مرات يومياً في نهاية الوجبة، وأهم آثاره الجانبية القياء والتثدي والعنانة.

٨- **فوتيموستين** fotemustine (FTMU):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة نيتروزويوريا ويتجاوز الحاجز الدموي السحائي. **يؤثر** عن طريق جذره كلورو- ٢ ايتيل الذي يسهل عبوره إلى داخل الخلايا وتجاوز الحاجز الدموي السحائي. **يستطب** في انتقالات الميلانوما الخبيثة ولاسيما الانتقالات الدماغية بجرعة هجومية /١٠٠ملغ/م٢، يعطى بتسريب وريدي بطيء أسبوعياً ولمدة ثلاثة أسابيع تتلوها فترة راحة مدة ٤-٥ أسابيع. هذه الجرعة تتلوها جرعات صيانة كل ثلاثة أسابيع وتكون السمية الأساسية فيه سمية دموية مع نقص مديد في الكريات البيض والصفيحات.

٩- ايفوسفاميد ifosfamide (Holoxan) (IFM):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة الأوكزافوسفورين بنيته قريبة من السيكلوفوسفاميد، يتحول على مستوى الجسيمات الصغرية الكبدية إلى مستقلبات خلوية سامة أقل أهمية من السيكلوفوسفاميد ومستقلبات غير فعالة أكثر أهمية، **يستطب** في أورام الرئة والخصية والساركومات. تراوح الجرعات بين ١,٥غ -٢,٥غ/م٢ مدة ٣-٥ أيام أو ٥غ/م٢ في يوم واحد. سميته المثانية تتطلب فرط إماهة ومشاركة بآن واحد مع مركب الميزنا Uromitexan (Mesna)، وله كذلك سمية رحمية وعصبية ودموية وحدوث حاصة.

١٠- لوموستين lomustine (CCNU):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة النيتروزويوريا يؤثر عن طريق نشوء جذور حرة حين تفككه degradation هي شوارد الإيزوسياناات المعروفة بفعاليتها في كبح تصنيع بعض البروتينات ولاسيما إنزيمات إصلاح reparation الـ DNA وإنزيمات نضج الـ RNA. **ويستطب** في الأورام الدماغية الأولية والانتقالية وفي داء هودجكن والميلانوما الخبيثة بجرعة تراوح بين ١٠٠-١٣٠ملغ/م٢ فموياً كل ٦ أسابيع أو ٧٥ملغ/م٢ كل ٣ أسابيع، سميته الأساسية دموية ومديدة وله كذلك سمية هضمية.

١١- ملفالان melphalan (L-PAM):

مركب قلواني يؤثر عن طريق تشكيل صلات خاصة مع الآزوت عند الموقع ٧ من الغوانين مؤدياً إلى تشكيل جسور داخل الوصل، **يستطب** في الورم النقوي المتعدد بجرعة ١٠ملغ/م٢ يومياً لمده ٤ أيام أو ١٥, ٠ملغ/كغ يومياً مدة ٧ أيام. سميته الدموية تراكمية وله كذلك سمية هضمية متوسطة الشدة وذكرت حالات من التليف الرئوي.

١٢- بروكاربازين procarbazine (PCZ):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة مشتقات الميتيل هيدرازين يؤثر بعد تنشيطه استقلابياً عن طريق الجسيمات الصغرية الكبدية، **ويستطب** في داء هودجكن واللمفومات اللاهودجكينية بجرعة ١٠٠-١٥٠ملغ/م٢ مدة ١٤-٢١ يوماً (كبسولة = ٥٠ ملغ). سميته الأساسية هضمية ودموية وذكرت بعض حالات الطفح الجلدي والسمية العصبية وبعض حالات ارتفاع الضغط الدموي حين مشاركته مع المركبات الحاوية على الكاتيكول أمين أو التيرامين.

١٣- ستربتوزوسين streptozocin (SZN):

مضاد حيوي يتميز ببنية كيميائية خاصة لفئة النيتروزويوريا تشكل عند تفككها جذوراً قلوانية ثنائية الوظيفة مؤدية إلى تشكيل جسور داخل الوصل مسببة اضطرابات على مستوى DNA. يستطب في الورم الإنسوليني insulinoma وأورام الكارسينوئيد وأورام المعثكلة بجرعة ٥٠٠ملغ/م٢ يومياً بتسريب وريدي على ٥ أيام. سميته الأساسية هضمية ونادراً دموية وكلوية وكبدية.

١٤- تيوتيبا thiotepa (TTP):

مركب قلواني قريب من الخردل الآزوتي يؤثر عن طريق تشكيل صلات مع الحموض النووية، يستطب في أورام المبيض (قديماً) وأورام المثانة عن طريق الحقن داخل المثانة بجرعة ٣٠-٦٠ملغ.

١٥- تريوسولفان treosulfan (Ovastat):

مركب قلواني ثنائي التأثير (مثبط مناعي، ومضاد انقسام) عن طريق ألكلة الـ DNA بطريق التداخل وزيغ الصبغيات مولداً الموت الخلوي. سميته الأساسية دموية وهضمية (التهاب مخاطيات وإسهالات) وكذلك سمية جلدية. **يستطب** في أورام المبيض، والورم النقوي المتعدد، والابيضاض النقوي الحاد والمزمن، وحديثاً في التحضير لزرع نقي العظام. يوجد منه حبوب فموية (٢٥٠ملغ) وبشكل حبابات للاستعمال الوريدي.

١٦- تيموزولوميد temozolomide:

من المواد المؤلكلة الفموية التي تستخدم في علاج الأورام النجمية من الدرجة الرابعة في الدماغ أو ورم الأرومة الدبقية المتعدد الأشكال. يعمل الدواء على الأكسجين السادس للغوانين مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع الـ DNA. يعطى الدواء أيضاً في الأورام الدبقية الناكسة وفي الميلانومات الانتقالية بالاشتراك مع أدوية أخرى. من الأعراض الجانبية الغثيان والقياء. من الممكن إعطاء الدواء وحده أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية مما يساهم في زيادة الحساسية الشعاعية. الجرعة العلاجية في الأورام الدبقية عديدة الأشكال ١٥٠-٢٠٠ملغ/م٢ فموياً لمدة خمسة أيام تكرر شهرياً أو بجرعة ٧٥ملغ/م٢ يومياً مع المعالجة الشعاعية.

١٧- كانفوسفاميد canfosfamide:

من مركبات الخردل الآزوتي الحديثة التي يتم تفعيلها بإنزيم glutathione-s- transferase لتسهم بارتباط الدواء بالـ DNA ثم إلى إنقاص تكاثر الخلايا الورمية. وقد لوحظت زيادة فعالية الدواء حين إعطائه مع الأدوية الكيميائية الأخرى. يعطى بجرعة ٩٦٠ ملغ/م٢ وريدياً أسبوعياً. وله تأثير جيد في أورام الثدي وأورام الرئة غير صغيرة الخلايا وأورام المبيض.

ثانياً- الأدوية المقحمة intercalants:

١- البليومايسين bleomycin (BLM):

يستطيع البليومايسين تقطيع الـ DNA مؤدياً إلى تشكيل قطع مفردة ومزدوجة منه بسب وجود جذر يربطه بالـ DNA وجذر آخر يقوم بأكسدة الجزء المرتبط وتقطيعه. يستعمل الدواء في علاج سرطانات الخصية بالمشاركة مع أدوية كيميائية أخرى إضافة إلى اللمفومات وسرطانات الرأس والعنق ونادراً ما يستخدم وحده. من أهم الأعراض الجانبية السمية الرئوية التي تحدث في ١٠٪ من الحالات وتحصل هذه السمية عند جرعة تراكمية تتجاوز ٤٠٠ملغ بجرعة متكاملة لذلك ينصح بإجراء اختبارات وظائف الرئة خلال فترة المعالجة، ومن الأعراض الجانبية الأخرى الناجمة عن إعطاء الدواء: الغثيان والقياء والطفح الجلدي والتفاعلات المناعية التأقية. يعطى بجرعة قدرها ١٢ملغ/م^{٢} بالمشاركة مع أدوية أخرى في داء هودجكن.

٢- امساكرين amsacrine (AMSA):

وهو من مشتقات الاكريدين يقوم بإحداث تقطعات في شريطي الـ DNA إضافة إلى تثبيط topoisomerase II: مما يؤدي إلى توقف دورة حياة الخلية في الطورين S وG2. يستقلب الدواء في الكبد. يستطب في الابيضاض النقوي الحاد المعند على المعالجة التقليدية. من آثاره الجانبية الغثيان والقياء والاندفاعات الجلدية واضطراب إنزيمات الكبد، واللانظميات القلبية. يعطى بجرعة ٧٥-١٢٥ملغ/م^{٢}/اليوم مدة ٥ أيام.

٣- خلات الليبتينيوم elliptinium acetate (NMHE):

ينتمي إلى فئة الأدوية المقحمة intercalant من فئة الليبتيسين، يتميز بتأثيرات مباشرة وغير مباشرة في الفوسفوليبيدات الغشائية والـ DNA إضافة إلى تثبيط topoisomerase بعد تحوله حيوياً إلى مستقلب سمي بوساطة الإنزيم الكبدي P450. استعمل قديماً في سرطانات الثدي الانتقالية بجرعة ٨٠ ملغ/م^{٢} يومياً ولمدة ٣ أيام كل ٣ أسابيع. سميته الأساسية كلوية تراكمية.

٤- بيزانترين bisantrene (ADSA):

ينتمي إلى الفئة نفسها ويعمل على كبح تصنيع الحموض النووية بطريقة الإقحام intercalation مع جزيء الـ DNA. **يستطب** إعطاؤه في الابيضاضات النقوية الحادة حين وجود مضاد استطباب للمعالجة بالأنتراسيكلين أو في الحالات المعندة أو الناكسة، يعطى بجرعة ٢٥٠ملغ/م^{٢} في اليوم مدة ٧ أيام متتالية في الجرعة الأولى ثم لاحقاً ٢٥٠ملغ/م^{٢} يومياً مدة ثلاثة أيام. السمية الأساسية هي السمية الدموية للكريات البيض وكذلك السمية الهضمية ونادراً اضطرابات في الوظيفة الكبدية والكلوية وارتفاع الحرارة.

ثالثاً- مضادات المستقلبات antimetabolite:

١- مضادات الفولات folates antagonists:

أ- ميتوتركسات methotrexate (MTX): من أهم مضادات حمض الفوليك، يرتبط على نحو قوي وعكوس بإنزيم اختزال الفولات الثنائية dihydrofolate reductase (DHFR) مما يؤدي إلى تعطيل إنتاج الفولات الثلاثية مؤدياً إلى نقص إنتاج التيميدين والنكليوتيدات البورينية. يستعمل المستحضر فموياً ووريدياً في علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد كما يستعمل حقناً داخل السيساء لوقاية الجهاز العصبي المركزي في الابيضاض اللمفاوي الحاد وبعض اللمفومات إضافة إلى استعماله بالجرعات العالية في السرطانة العظمية وبعض اللمفومات. من أهم تأثيراته الجانبية: الغثيان والقياء ونقص العدلات ونقص الصفيحات والتهاب الأغشية المخاطية حين استعماله بالجرعات العالية. يعطى الدواء حقناً داخل السيساء بجرعة ١٢ملغ إذا كانت مساحة سطح الجسم أقل من ١,٢٥م^{٢} وبجرعة ١٥ملغ إذا كانت مساحة سطح الجسم أكثر من ١,٢٥م^{٢}. أما في اللمفومات فيعطى بجرعة قدرها ٥ غرامات/م^{٢} بالمشاركة مع أدوية كيميائية أخرى، كما يستعمل وحده في علاج الساركومات العظمية بجرعة قدرها ٨ غرامات/م^{٢} من دون نسيان استعمال الكلسيوم فولينات لمعاكسة تأثيره السمي في النقي والأغشية المخاطية.

ب- بيمتريكساد pemetrexed (PEM): من الأجيال الجديدة من مضادات حمض الفوليك وهو أكثر فعالية من المضادات الأخرى. يستعمل حالياً في السرطانة الجنبية وسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا. الجرعة الدوائية ٥٠٠ملغ لكل متر مربع من مساحة الجسم وريدياً خلال ١٠-١٥ دقيقة كل أربعة أسابيع تعد بمنزلة مرحلة علاجية واحدة، مع الأخذ بالحسبان إعطاء فيتامين B12 عضلياً كل ٩ أسابيع وحمض الفوليك فموياً يؤخذ قبل بدء العلاج بمدة أسبوع إذ إن المستحضر يسبب نقصاً في المركبين آنفي الذكر.

٢- مضادات قواعد البورين والبيريميدين:

أ- جيمسيتابين gemcitabine (GEM): يعمل هذا الدواء على منع تشكل النكليوتيدات اللازمة لعملية استطالة شريطي الـ DNA بتثبيط إنزيم DNA بوليميراز حيث يعمل الدواء على طور اصطناع الـ DNA في الدورة الخلوية.

يستخدم في علاج سرطانة المثكلة وسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا. يعطى في سرطانة المثكلة أسبوعياً عن طريق الوريد مدة ٧ أسابيع تتلوها راحة مدة أسبوع ثم يعطى مدة ثلاثة أسابيع. من أهم تأثيراته الجانبية نقص العدلات والصفيحات، مع الانتباه للوظيفة الكلوية والكبدية.

ب- كزيلودا (**Xeloda (capecitabine**: ينتمي إلى طائفة مضادات المستقلبات، وهو طلائع الفلورويوراسيل، يعطى فموياً و يمر تنشيطه بعدة مراحل إنزيمية. يستطب في أورام الثدي والمعدة والقولون ويمكن إعطاؤه بوصفه محسناً شعاعياً في أورام المستقيم. تبدو سميته بمتلازمة اليد - القدم، والتهاب الفم الفطري والسمية الهضمية. يعطى بشكل حبوب فموية بمعدل ٢٥٠٠ملغ/م^2 بعد الطعام بـ ١/٢ ساعة مقسمة على جرعتين بفارق ١٢ ساعة ولمدة ١٤ يوماً وتكرر كل ٢١ يوماً (استراحة أسبوع).

ج- فلورويوراسيل **5- fluorouracil (5-FU) (yeloda)**: وهو من مضادات البيريميدين المفلورة المضادة للاستقلاب، عرف بفعاليته في السرطانات الظهارية مثل سرطانات جهاز الهضم وسرطانات الرأس والعنق. ويتحول الفلورويوراسيل إلى شكله الفعال بوساطة إنزيم thymidine phosphorylase. يعطى الدواء وريدياً حقناً سريعاً أو مستمراً بجرعة ٣٠٠ ملغ/م^2/اليوم إذا أعطي وحده، لكن الكمية تختلف من (بروتوكول) إلى آخر ومن مرض إلى آخر. من أهم التأثيرات الجانبية المشاهدة مع هذا الدواء الإسهال الذي قد يكون مائياً أو مدمى، والغثيان والقياء والتهاب المريء والتهاب المعدة والأمعاء.

د- سيتوزين-الريبنوزيد **cytosine arabinoside(ara-c)**: وهو من أهم مركبات الارابينوز نوكليوزيد، يتحول إلى الشكل الفعال بسلسلة من النشاط الإنزيمي المتعاقب التي تقود إلى تثبيط DNA polymerase وبالتالي تعطيل اصطناع الـ DNA في الخلية الورمية. **يستعمل** السيتوزار معالجة أولية في الابيضاض النقوي الحاد بتسريبه على نحو مستمر سبعة أيام في (بروتوكول [٣+٧]) بالمشاركة مع الدونوروبيسين بجرعة مقدارها ١٠٠-٢٠٠ ملغ/م^2/اليوم. من أهم تأثيراته الجانبية تثبيط النقي وهو مرتبط بالجرعة إضافة إلى التهاب الأمعاء والمخاطيات والغثيان والقياء والإسهال والطفح الجلدي والتهاب الملتحمة ولاسيما حين إعطائه بالجرعات العالية.

هـ- ثيوغوانين **6- mercaptopurine / 6- thioguanine**: (6-TG) / (6-MP)وكلاهما من مضادات البورين ولهما التأثيرات نفسها في الكيمياء الحيوية للخلية بتثبيط إنتاج البورينات. يستعمل ٦- ميركابتوبورين في علاج الصيانة للابيضاض اللمفاوي الحاد بجرعة ٧٠-١١٠ ملغ/م^2/اليوم في حين يستعمل ٦- ثيوغوانين في إحداث الهجوع وفي الصيانة في المصابين بالابيضاض النقوي الحاد. ويستعمل ٦- ثيوغوانين بجرعة ٧٥-٢٠٠ ملغ/م٢/اليوم من ٥ إلى ٧ أيام في إحداث الهجوع وفي الصيانة في المصابين بالابيضاض النقوي الحاد. ويتم استقلاب كلا الدواءين كبدياً. من أهم التأثيرات الجانبية لـ 6-MP تثبيط النقي والتهاب الأمعاء والفطور الفموية وارتفاع إنزيمات الكبد. ويسبب 6-TG التأثيرات السابقة نفسها.

و- بنتوستاتين **pentostatin**: من مشابهات مضادات البورين، يماثل نوكليوزيد ادينوزين nucleoside adenosine في عمله، فهو يثبط إنزيم ادينوزين دي أميناز adenosine deaminase مؤدياً إلى تثبيط اصطناع الـ DNA. يستعمل البينتوستاتين في علاج ابيضاض الخلايا المشعرة، يكرر كل ١٥ يوماً مدة تتراوح من ٣-٦ أشهر، وبجرعة مقدارها ٤ملغ/م^2.

ز- فلودارابين **fludarabine**: من المواد المؤلكلة التي تستعمل في علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات المنخفضة الدرجة. يعد من مشابهات مضادات البورين إذ يسهم في تثبيط اصطناع الـ DNA بتداخله بعمل DNA polymerase. يسبب العلاج بالفلودارابين نقصاً في تعداد الكريات البيض ولذلك يجب إعطاءco-trimazole وpentamidine من أجل حماية الرئة من المتكيسة الرئوية الجؤجؤية pneumocystis carinii. يعطى الدواء بجرعة قدرها ٢٥ملغ/م^2 وريدياً مدة ثلاثة أيام مع السيكلوفوسفاميد الذي يعطى بجرعة ٣٠٠ملغ/م^2 مدة ثلاثة أيام.

ح- كلادريبين **cladribine**: من مضادات حلقة البورين يشابه بعمله البنتوستاتين، يعطى لعلاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة بجرعة وحيدة بمقدار ٠,١ ملغ/كغ يومياً وريدياً ولمدة سبعة أيام. من آثاره الجانبية تثبيط النقي الشديد.

ط- آزاسيتيدين **azacitidine (Vidaza)**: وهو أيضاً من مضادات حلقة البورين يستطب في علاج عسر تصنع النقي والابيضاضات النقوية الحادة.

رابعاً- الانثراسيكلينات **anthracyclines**:

١- دونوروبيسين **daunorubicin (DNR)**:

من الانثراسيكلينات حيث يعمل بآلية الدوكسوروبيسين نفسها، ويستعمل على نحو أساسي في علاج الابيضاض النقوي

الحاد. تراوح الجرعة بين ٣٠ و٦٠ ملغ/م٢/اليوم عند البالغين مدة ٣-٥ أيام بالاشتراك مع السيتوزار. هذا وتحدث السمية القلبية باستعماله على نحو مشابه لما يحدث في الدوكسوروبيسين لكن بجرعة تصل إلى ٥٥٠ ملغ/م٢/اليوم. ويجب تعديل الجرعة حين ارتفاع كل من البيليروبين والكرياتين.

٢- ايداروبيسين idarubicin (IDA):

تم تطوير الايداروبيسين بدءاً من الدونوروبيسين من خلال إزالة زمرة الميثيل عن الموقع ٤ من حلقة الكروموفور. يستعمل الدواء في علاج الابيضاض النقوي الحاد وهو أكثر فعالية من الدونوروبيسين في هذا الداء. ويعد قادراً على التأثير في الطور S من الدورة الخلوية كما يعد أكثر قابلية للانحلال بالشحوم مما يعطيه قدرة أكبر على النفوذ إلى داخل الخلية بالمقارنة مع الدونو والدوكسوروبيسين. يعطى بجرعة قدرها ١٢ملغ/م٢/اليوم مدة ٣ أيام بالاشتراك مع السيتوزار. يستقلب الدواء كبدياً كما أن تأثيراته السمية مطابقة لما يرى في حالة الدوكسوروبيسين.

٣- ميتوكزانترون mitoxantrone (DHAD):

يعد من الامينوانثراكينون التي تشبه بتأثيرها الانثراسيكلينات لكن من دون تأثيرات قلبية. من المعروف تأثيره في سرطانات الثدي والموثة. يمكن للدواء الدخول إلى الخلية ومن ثم النواة محدثاً تكسرات وروابط معيبة في الـ DNA مؤدياً إلى توقف اصطناعها. يعطى بجرعة ١٢ملغ/م٢/اليوم كل ٣-٤ أسابيع في سرطانة الموثة. من تأثيراته الجانبية السمية الجلدية والهضمية التي تتظاهر بارتفاع البيليروبين وإنزيمات الكبد إضافة إلى الغثيان والقياء، أما سميته القلبية التراكمية فتصل إلى ١٤٠ملغ/م٢ كجرعة تراكمية أعظمية.

٤- دوكسوروبيسين doxorubicin (ADR):

من أهم الانثراسيكلينات، يختلف عن الدونوروبيسين بوجود زمرة هيدروكسيل عند الكربون ١٤. يثبط اصطناع الـ DNA بتشكيل ارتباطات معيبة بين الشريطين إضافة إلى تثبيط عمل topoisomerase I and II. **يستعمل** في علاج اللمفومات والابيضاضات والساركومات وأنواع متعددة من الكارسينومات. وأشهر تأثيراته السمية السمية القلبية ويجب ألا تتجاوز الجرعة التراكمية له أكثر من ٤٠٠ملغ/م٢ ومن التأثيرات الأخرى تثبيط النقي والتهاب الجلد والمخاطيات.

٥- اكلاروبيسين aclarubicine (ACMA):

من الانثراسيكلينات المتعددة السكريات، يقوم بتثبيط topoisomerase I & II وبالتالي تثبيط اصطناع الـ DNA وإصلاحها ثم توقف تشكيل البروتينات في الخلية الورمية. يتعارض الدواء مع مثبطات topoisomerase الأخرى مثل ايتوبوزيد وتينيبوزيد وامساكرين. وهذا المستحضر أقل سمية في العضلة القلبية من الدوكسوروبيسين والدونوروبيسين.

٦- بيراروبيسين pirarubicine (THP):

يقوم بتثبيط topoisomerase I & II وبالتالي تثبيط اصطناع الـ DNA وإصلاحها ثم توقف تشكيل البروتينات في الخلية الورمية. يتعارض الدواء مع مثبطات topoisomerase الأخرى مثل ايتوبوزايد وتينيبوزايد وامساكرين. وهذا المستحضر أقل سمية في العضلة القلبية من الدوكسوروبيسين والدونوروبيسين.

٧- ابيروبيسين epirubicin (EPI):

مضاد حيوي يتصف بسمية قلبية أقل من الدوكسوروبيسين يعمل بطريقة الدوكسوروبيسين نفسها واستطباباته مماثلة أيضاً، ويختلف عنه بالسمية القلبية الأقل إذ تظهر السمية بعد جرعات متراكمة أعلى من ٩٠٠ملغ/م٢. وكذلك الأمر في الحاصة، فنسبة حصولها أقل من نسبة حدوثها في الدوكسوروبيسين.

٨- زوروبيسين zorubicin (RBZ):

مشتق نصف صنعي يؤثر عن طريق تحوله الى دونوروبيسين. يستطب في الابيضاضات النقوية واللمفاوية الحادة بجرعة ٣-٥ ملغ/كغ/يومياً ولمدة ٤-٨ أيام متتالية. والجرعة العظمى المسموح بها هي ١٥٠٠ملغ/م٢. السميات الغالبة هي الدموية والقلبية والهضمية وكذلك التنخر الموضعي حين التسرب خارج الوريد كما هي الحال في جميع الأنثراسيكلينات.

٩- ليبوزومال دوكسوروبيسين (Caelyx):

هو انثراسيكلين مغلف بليبوزومات مما يجعل دخوله إلى الخلية أفضل إضافة إلى تأثيره المديد. يعمل على التداخل مع أسس الـ DNA مما يؤدي إلى تعطيل اصطناعها وإيقاف تشكل البروتينات. يعطى الدواء في سرطانات المبيض البشروية وبعض اللمفومات الجلدية بجرعة شهرية قدرها ٣٥-٥٠ملغ/م٢. من أهم الآثار الجانبية متلازمة القدم واليد والغثيان والقياء والتحسس العابر في أثناء التسريب والسمية القلبية وهي أقل مما يشاهد في الدوكسوروبيسين.

خامساً- التاكسانات taxanes:

١- باكليتاكسيل paclitaxel (TXL):

يعد من مضادات النبيبات الدقيقة مما يؤدي إلى تثبيت هذه النبيبات داخل الخلايا الورمية حيث يتعطل الطور

البيني من أطوار الانقسام إضافة إلى تحطم مغازل الانقسام ومن ثم دخول الخلية في حالة الموت المبرمج apoptosis. **يستعمل** الدواء في علاج سرطانات المبيض الظهارية وسرطانات الثدي والرئة وخطاً ثانياً في علاج غرن كابوزي. يستقلب الدواء كبدياً من قبل السيتوكروم P450. من تأثيراته الجانبية: تثبط النقي وانخفاض تعداد العدلات والصفيحات وأعراض متعلقة برد الفعل المناعي تتلخص باحمرار الجلد وتشنج القصبات وتباطؤ نبض القلب. من تأثيراته الأخرى اعتلال الأعصاب المحيطية الذي يحدث في ٦٠٪ من المرضى وغالباً ما يحدث بعد الجرعة الثانية ويكون حسياً، ويزداد احتمال حدوث اعتلال الأعصاب السابق حين استعمال جرعات عالية وزيادة مدة التسريب. يعطى في معالجة سرطانات المبيض الظهارية بجرعة قدرها ١٧٥ملغ/م٢ بالمشاركة مع الكاربوبلاتين. كما يستعمل بالجرعة السابقة نفسها في علاج سرطانة الثدي ذات العقد الإيجابية.

٢- دوسيتاكسيل docetaxel (TXT):

يشابه في تأثيره ما ذكر عن **الباكليتاكسيل ويختلف عنه** في أن التوبولين الذي يشكله الدوسيتاكسيل يختلف عن ذاك الذي يكونه الباكليتاكسيل. **يستعمل** بنجاح خطاً أولياً في علاج سرطانات الثدي وخطاً ثانياً في علاج سرطانات الثدي المعندة على الانثراسيكلين. كما عرف بفائدته في علاج سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا وسرطانة الموثة الغدية. من تأثيراته الجانبية تثبيط النقي واضطرابات النظم القلبي وتفاعلات مناعية كانخفاض الضغط الشرياني واحمرار الجلد وتشنج القصبات. ومن الواجب تحضير المريض بمضادات التحسس والكورتيزونات قبل إعطاء كل من الدوسيتاكسيل والباكليتاكسيل. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٧٥ملغ/م٢ في علاج سرطانات الثدي والموثة والرئة غير صغيرة الخلايا.

٣- الباكليتاكسيل المرتبط بالبروتين (Abraxane) albumin bound-paclitaxel:

هو جزيئات من الباكليتاكسيل المرتبط بالبروتين. يستعمل في علاج سرطانة الثدي بعد إخفاق العلاج الكيميائي الحاوي على الانثراسيكلين، يعطى بجرعة ٢٦٠ملغ/م٢ ويكرر كل ثلاثة أسابيع. يقوم الدواء كما في كل التاكسانات بتثبيط تشكيل النبيبات الدقيقة فتوقف تشكل مغازل الانقسام. يجب الانتباه في أثناء العلاج لاضطرابات وظائف الكبد وتفاعلات التحسس واضطرابات النظم القلبية والآلام العضلية.

٤- ايكسابيبيلون exabepilone (Ixempra):

رخص باستعماله عام ٢٠٠٧ من قبل مؤسسة الأغذية والأدوية الأمريكية لعلاج سرطانة الثدي الانتقالية التي لا تستجيب للعلاج الكيميائي التقليدي، يعطى بالمشاركة مع الكيبسيتابين بعد إخفاق العلاج بالانثراسيكلينات والتاكسانات. يعمل الدواء من خلال تثبيط تشكل النبيبات الدقيقة وتوقف الخلية في الطور M. يعطى بجرعة ٤٠ملغ/م٢ كل ثلاثة أسابيع ويسرب على مدى ثلاث ساعات. من التأثيرات الجانبية التحسس خلال التسريب والغثيان والقياء والاندفاعات الجلدية واضطراب إنزيمات الكبد واعتلال الأعصاب المحيطية.

سادساً- الإنزيمات:

أسبارجيناز asparaginase: يعد هذا الدواء فريداً من بين مضادات الأورام، يتميز بفعله خارج الخلوي إذ يقوم فور إعطائه بنزع الأمينات من الأسبارجين خارج الخلوي، وهو حمض أميني غير أساسي على نحو عام لكنه أساسي في الخلايا التي تفتقر للإنزيم الذي يصطنع الأسبارجين وبذلك تدخل الخلية في حالة الموت المبرمج. الدواء فعال في معالجة الابيضاض اللمفاوي الحاد سواء في بدء التشخيص أم في النكس. يؤدي إعطاؤه إلى نقص عوامل التخثر، ومن المفيد مراقبة عيار الفيبرينوجين قبل إعطائه. من تأثيراته الجانبية الأخرى الصدمة التأقية وأعراض هضمية وجلدية. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٦٠٠٠ وحدة دولية/م٢ في الوريد أو العضل ثلاث مرات أسبوعياً وذلك لعلاج الابيضاض اللمفاوي الحاد (الشكل ٢).

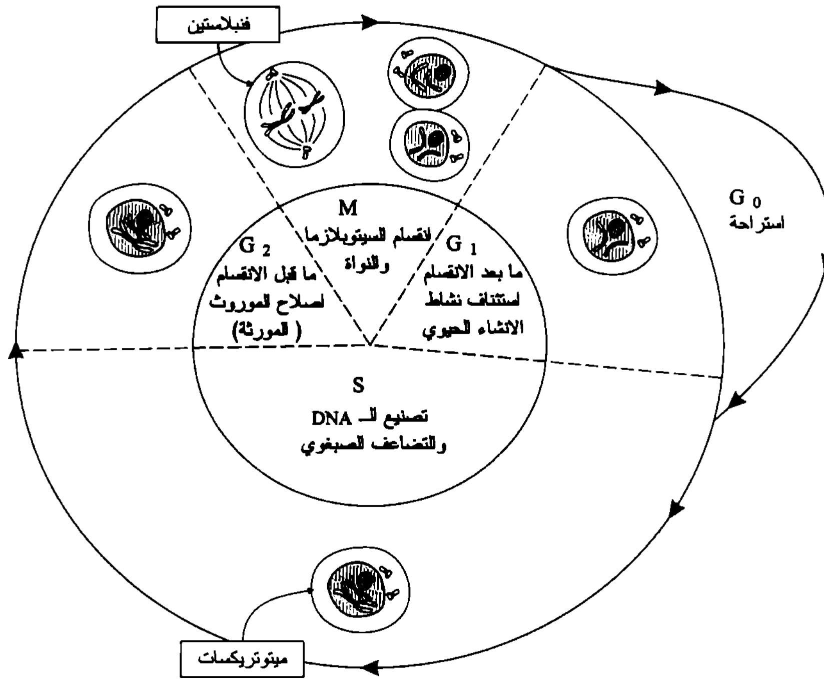
سابعاً- قلويدات الفينكا:

١- فنبلاستين vinblastine (VLB):

من الأدوية المشتقة من القلويدات النباتية يرتبط بالنبيبات الدقيقة، مما يؤدي إلى تغيير ديناميكية تشكل التوبيولين ثم تثبيط تشكل النبيبات الدقيقة وإيقاف الخلية في الطور G2/M. يستعمل الفنبلاستين بالاشتراك مع أدوية أخرى لعلاج داء هودجكن وغرن كابوزي وكثرة المنسوجات histocytiosis وفي سرطانات الثدي والرئة. يستقلب كبدياً لذلك يجب أخذ الحيطة عند إعطائه في اضطرابات وظائف الكبد. من التأثيرات الجانبية تثبيط النقي والتهاب الأعصاب وآلام الفك والغثيان والقياء والإمساك. يستعمل بجرعة قدرها ٦ملغ/م٢ في علاج داء هودجكن بالاشتراك مع أدوية أخرى.

٢- فنكرستين vincristine (VCR):

يعد أيضاً من القلويدات النباتية، يسهم كالفنبلاستين



الشكل (٢) الحلقة الخلوية للانقسام الخلوي عبر سلسلة من المراحل بطريقة دورية

في تغيير تشكل النبيبات الدقيقة مما يؤدي إلى توقف الخلية في الطور G2/M. تتطور المقاومة الدوائية كما في الفنبلاستين بفعل P-gp. **يستعمل** الفنكريستين في كثير من الأورام مثل الابيضاض اللمفاوي الحاد وداء هودجكن ولمفوما لاهودجكن والنوروبلاستوما وايوينغ ساركوما وورم ويلمز. من التأثيرات الجانبية السمية العصبية وما يتعلق بها مثل الإمساك والإسهال وانثقاب الأمعاء. غالباً ما يكون اعتلال الأعصاب مستقلاً بسبب الارتباط بالتوبيولين داخل الجهاز العصبي المركزي وقد يكون اعتلالاً مختلطاً حسياً وحركياً. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ١,٤ملغ/م² وبجرعة كلية قدرها ٢ملغ مع الانتباه للسمية العصبية.

٣- فينوريلبين vinorelbine (NVB):

يسهم الفينوريلبين كما في القلويدات الأخرى بتعطيل جهاز مغازل الانقسام. يستعمل في علاج الحالات المتقدمة من سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا إما وحده وإما بالاشتراك مع السيسبلاتين، كما يستعمل في علاج سرطانات الثدي الانتقالية والمعندة على الانتراسيكلينات. ويستعمل أيضاً في اللمفومات، وسرطانات المريء وعنق الرحم والمبيض وسرطانات الرأس والعنق. يحتمل معظم المرضى الدواء جيداً من دون حدوث تأثيرات جانبية مهمة ما عدا حصول نقص في تعداد الكريات البيض في ٩٠٪ من الحالات. ومن الضروري غسيل الوريد بعد إعطاء الدواء لتجنب التهاب الوريد. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٣٠ملغ/م² في سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا وفي سرطانات الثدي الانتقالية بالاشتراك مع أدوية أخرى وهو يسرب خلال ٧-١٠ دقائق.

٤- فينديستين vindestine (VDS):

يسهم هذا الدواء في تعطيل مغازل الانقسام ثم تعطيل الدورة الخلوية في الطور M. **يستعمل** بالمشاركة مع أدوية أخرى خاصة في علاج لمفوما لاهودجكن. يتم استقلاب الدواء كبدياً ويطرح مع الصفراء لذلك يجب الانتباه للوظيفة الكبدية إذ إن السيتوكروم المسؤول عن استقلابه هو CYP3A. من التأثيرات الجانبية: الغثيان والقياء والتهاب الأعصاب بنسبة أقل بكثير مما يشاهد حين استعمال الفنكريستين. يعطى الدواء بجرعة من ٢-٣ملغ/م² أسبوعياً في الوريد مباشرة على مدى ٥ دقائق ويكرر أسبوعياً لعلاج بعض أنواع اللمفومات. والجرعة الكلية للدواء من ١٦٥-٢٥٠ملغ/م² تبعاً لطبيعة الأدوية المرافقة وكميتها.

ثامناً- مثبطات التيروزين كيناز:

١- ايماتينيب ميسلات imatinib mesylate (Glivec):

من أهم مثبطات التيروزين كيناز ذلك المركب الذي يغذي نقل الإشارة داخل الخلية الورمية إذ يشبه مركب الطاقة ATP وينافسه على مكان الارتباط في شلال نقل الإشارة

ويحرم بذلك البروتينات من ذرات الفوسفور اللازمة لتفعيل شلال نقل الإشارة. أول ما استعمل في علاج الابيضاض النقوي المزمن حيث أسهم بارتباطه بالجين المدمجة BCR-ABL في تعطيلها ومنعها من إعطاء إشارات انقسامية للخلايا الأخرى ثم منعها من دخول الخلايا الحاوية على صبغي فيلادلفيا في حالة الموت الخلوي المبرمج. كما يستعمل في حالة سرطان اللحمة الضامة الهضمية gastrointestinal stromal tumors (GIST). يعطى بجرعة ٤٠٠ملغ يومياً ومن أهم التأثيرات الجانبية: تثبيط النقي بانخفاض تعداد الكريات البيض والصفيحات واحتباس السوائل إضافة إلى اضطراب الوظيفة الكبدية.

٢- جيفيتينيب gefitinib (Iressa):

يشابه في آلية عمله التارسيفا فهو يثبط مستقبلات عوامل النمو، ويكبح عمل إنزيم التيروزين كيناز فيسهم في إيقاف اصطناع المادة الوراثية للخلية الورمية. يستعمل في علاج سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا المتقدمة موضعياً وفي الانتقالية المعندة على العلاج الكيميائي التقليدي. من التأثيرات الجانبية العد الشائع والغثيان والقياء والتهاب الفم والمخاطيات والتهابات الملتحمة واضطرابات وظائف الكبد. يعطى الدواء على شكل حبة من عيار ٢٥٠ملغ يومياً.

٣- سونيتينيب sunitinib (Sutent):

متعدد المعالجة الهدفية يعمل عن طريق كبح خميرة التيروزين كيناز، كما يثبط عامل النمو الخاص ببطانة الأوعية (VEGF)، يستطب خطاً أولياً أو ثانياً في معالجة أورام الكلية الأولية، وفي أورام اللحمة المعدية (GIST) خطاً ثانياً بعد إخفاق المعالجة بدواء الاياماتينيب. من تأثيراته الجانبية ارتفاع ضغط الدم ومتلازمة اليد والقدم، وبعض الآثار الهضمية المعروفة وكذلك عودة الشعر للونه الأصلي. الجرعة فموية ٥٠ملغ يومياً.

٤- سورافينيب sorafenib (Nexavar):

يماثل السونيتينيب والجيفيتينيب في خواصه وآلية عمله، **ويستطب** في الخط الأول لأورام الكبد الأولية، وخطاً ثانياً في أورام الكلية الأولية. من آثاره الجانبية متلازمة اليد والقدم، والإسهال والقياء، والعد الشبابي. الجرعة فموية (الحبة =٥٠ملغ)، بمعدل ٢٠٠ملغ مرتين يومياً، مدة أربعة أسابيع ثم استراحة مدة أسبوعين.

تاسعاً- الأدوية الهدفية:

١- ريتوكسيماب rituximab (Mabthera):

● أضداد وحيدة النسيلة IGg موجهة ضد مستضد CD20 الموجود على الخلايا اللمفاوية البائية الناضجة وما قبل الناضجة في حين أنه غير موجود على الخلايا الدموية الجذعية والخلايا البلازمية الطبيعية أو على الأنسجة الطبيعية الأخرى.

● تحفز هذه الأضداد بارتباطها بـ CD20 تفاعلاً مناعياً يؤدي إلى حل الخلايا البائية السرطانية عن طريق تثبيت المتممة أو عن طريق السمية المتعلقة بالأضداد. وكذلك يساعد على زيادة تحسس بعض الخلايا السرطانية البائية المقاومة للدواء لفعل الأدوية الكيميائية.

● يستطب في علاج اللمفومات اللاهودجكينية بوصفه معالجة منفردة أو مشاركة مع الأدوية الكيميائية، وكذلك في حالات زرع النقي الذاتي، ويمكن استعماله في حالات الابيضاض اللمفاوي المزمن وفي بعض أمراض المناعة الذاتية.

أهم الآثار الجانبية التحسس الدوائي وتشنج القصبات، والحرارة، والقشعريرة، وانخفاض الضغط، واللانظمية القلبية، والغثيان ويمكن تفاديها بإيقاف الأدوية الخافضة للضغط قبل ١٢ ساعة وبتحضير المريض بمضادات الهيستامين ومضادات القياء وخافضات الحرارة والكورتيزون قبل إعطاء الجرعة المقدرة بـ ٣٧٥ملغ/م٢ وريدياً خلال ٤ ساعات.

٢- أبريتومومات ibritumomab (Zevalin):

يعد من الأضداد الوحيدة النسيلة الموسوم إشعاعياً بمادة yttrium-90، يستعمل في اللمفومات البائية وبعض أمراض النقي التكاثرية. إذ يهاجم الـ CD20 الموجود على الخلايا اللمفاوية البائية المريضة والسليمة في حين يقوم الجزء المشع بإصدار أشعة بيتا على مسافات قصيرة لا تتجاوز عدة ميليمترات تسهم بدورها بقتل عدد لا بأس به من الخلايا المجاورة. يعطى الدواء في اليوم الأول والثامن مسبوقاً بريتوكسيماب. وتحسب الجرعة تبعاً لكل مريض بإجراء مسح لكامل الجسم بمادة indium-111 لقياس التوزع الحيوي للدواء، ويتم تسريب الدواء خلال ١٠ دقائق.

٣- افاستين Avastin (bevacizumab):

أضداد وحيدة النسيلة من نمط IGg1 ترتبط بالعامل المنشئ للأوعية VEGF وتثبط تأثيره، إذ إن تأثير VEGF يؤدي إلى تكاثر الخلايا البطانية وتكوين أوعية جديدة، ويؤدي هذا التأثير إلى منع نمو أوعية جديدة، وتنظيم الأوعية التي نشأت عشوائياً بتفعيل من الخلايا الورمية، وكذلك إنقاص نمو الأوعية الشعرية.

يستطب الـ Avastin مع المشاركات الكيميائية المعتمدة على 5FU في الخط الأول والثاني من معالجة سرطانات القولون والمستقيم الانتقالية، كما يستطب في الخط الأول لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً أو الانتقالي بالمشاركة مع الكاربوبلاتين والتاكسانات. ويستطب أيضاً في الخط الأول لعلاج سرطانات الثدي الانتقالية بالمشاركة مع الباكليتاكسيل.

الجرعة وطريقة الإعطاء: تراوح الجرعة بين ٥ و١٥ملغ/كغ كل أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع بحسب (البروتوكولات) المشاركة، ويعطى بمصل ملحي حصراً (١٠٠س.م) على مدى ٩٠ دقيقة في المرة الأولى ثم ٦٠ دقيقة في المرات اللاحقة.

تتضمن المحاذير: حدوث انثقاب الأمعاء، والنزف الرئوي، والخثرات الشريانية وارتفاع الضغط الشرياني، ونقص العدلات إضافة إلى التحسس الدوائي الذي يمكن تجنبه بتحضير المريض قبل ساعة بالمركبات الكورتيزونية ومضادات الهيستامين.

كما يجب تأكيد عدم إعطاء الـ Avastin قبل مضي ٢٨ يوماً على إجراء جراحة كبرى وإيقافه قبل عدة أسابيع من إجراء جراحة انتخابية.

٤- **ايرلوتينيب** erlotinib (Tarceva):

مثبط إنزيم التيروزين كيناز المرتبط بمستقبل عوامل النمو EGFR1 أو المسمى HER1، ويعد من أدوية الخط الثاني والثالث **لعلاج** أورام الرئة غير صغيرة الخلايا الانتقالية على شكل دواء وحيد، وكذلك في الخط الأول لعلاج سرطان المعثكلة الانتقالي بالمشاركة مع الجيمسيتابين.

المحاذير: حدوث داء الرئة الخلالي المميت أحياناً، واحتشاء العضلة القلبية وحوادث وعائية دماغية وفقر الدم الانحلالي، وإسهالات وارتفاع إنزيمات الكبد والتهاب الملتحمة، وجفاف الجلد. ويجب إيقاف التدخين حين استعماله لأن التدخين يقلل من كمية الايرلوتينيب في البلازما.

يعطى الايرلوتينيب في سرطان الرئة على شكل مضغوطة ١٥٠ملغ يومياً تؤخذ قبل الأكل بساعة على نحو مستمر حتى معاودة المرض أو ظهور تأثيرات جانبية، وفي سرطان المعثكلة بجرعة ١٠٠ملغ بالمشاركة مع الجيمسيتابين.

٥- ترانستوزوماب trastuzumab (Herceptin):

أضداد وحيدة النسيلة من نمط IGg1 ذات ألفة عالية للارتباط بالجزء البروتيني خارج الخلوي من مستقبل عامل النمو Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) حيث تزداد وتظهر نسبة التعبير عن هذا المستقبل على سطح خلايا سرطانات الثدي من ٢٥-٣٠٪ من الحالات.

يستطب بجرعة تحميل٤ملغ/كغ ثم ٢ملغ/كغ أسبوعياً، أو بجرعة تحميل ٨ملغ/كغ ثم ٦ملغ/كغ كل ثلاثة أسابيع في المعالجة الداعمة في أورام الثدي الانتقالية مع إيجابية العقد. يعطى الدواء بمفرده أو بالمشاركة مع أدوية التكسانز أو الفينوريلبين.

من أهم تأثيراته الجانبية تعطل عمل البطين الأيسر الذي قد يكون شديداً مؤدياً إلى قصور قلبي، وهناك التأثيرات الناجمة عن التسريب الوريدي من ارتفاع حرارة وقشعريرة وصداع وانخفاض ضغط وتشنج قصبات؛ لذلك يجب تحضير المريضة مسبقاً بالايبينيفرين والديكساميثازون والديفينيل هيدرامين.

٦- **لاباتينيب** lapatinib (Tykerb):

من مضادات التيروزين كيناز الجديدة التي تستطب في علاج سرطانة الثدي الانتقالية التي سبق أن عولجت بالانثراسيكلينات والتاكسانات والترانستوزوماب وفي الأورام التي تعبر بشدة عن الـ Her-2. يعطى بجرعة قدرها ١٢٥٠ملغ (٥ كبسولات) يومياً ولمدة ٢١ يوماً بالمشاركة مع الكيبسيتابين بجرعة ٢٠٠٠ملغ/م^2 يومياً مقسمة على دفعتين ولمدة ١٤ يوماً. من الأعراض السمية انخفاض الوظيفة القلبية الانقباضية، واضطرابات إنزيمات الكبد إضافة إلى التأثيرات السمية في جهاز الهضم والتظاهرت الجلدية.

٧- **جيمتوزوماب** gemtuzumab (Mylotarg):

من الأضداد وحيدة النسيلة التي تستهدف CD33 في الخلايا النقوية في المصابين بالابيضاض النقوي الحاد. تم الترخيص في الولايات المتحدة الأمريكية لاستعماله لمن تجاوزوا ٦٠ عاماً وليسوا مرشحين للمعالجة الكيميائية التقليدية. من آثاره الجانبية الداء الوريدي الانسدادي، والغثيان، والحمى، والرجفان وتثبيط النقي.

٨- **أليمتوتسوماب** alemtuzumab (Mabcampath):

من الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد CD52 الموجود على اللمفاويات الصغيرة التي تسيطر على الصورة الدموية في الابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات التائية واللمفومات الجلدية التائية أيضاً. تم ترخيصه من قبل منظمة الأدوية والأغذية الأمريكية من أجل علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن المعند على المواد المؤلكلة وعلى الفلودارابين. من تأثيراته الجانبية تفاعل التحسس، وارتفاع الحرارة، والطفح الجلدي، ومتلازمة الكرب التنفسي وانخفاض الضغط. يعطى وريدياً أو تحت الجلد، في اليوم الأول ٣ملغ،

في اليوم الثالث ١٠ملغ، في اليوم الخامس ٣٠ملغ وإذا كان التحمل جيداً يعطى بجرعة ثابتة ٣٠ملغ كل ٤٨ ساعة.

٩- سيتوكسيماب cetuximab (Erbitux):

من الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد الـ EGFR الموجودة على سطح الخلية الورمية. يستطب في أورام القولون والمستقيم حين وجود زيادة تعبير hyper expressionلـ EGFR. حيث يعطى بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية، أو بمفرده عند عدم جدوى المعالجة الكيميائية. ويستطب إعطاؤه في الأورام شوكية الخلايا مشاركة مع المعالجة الإشعاعية في الأورام المتقدمة موضعياً أو بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية بأملاح البلاتين في الأورام الناكسة.

من تأثيراته الجانبية الأساسية عدم تحمل الدواء (يجب إعطاء الهيدروكورتيزون ومضادات الهيستامين قبلاً). الجرعة الأولية ٤٠٠ملغ/م٢ ثم ٢٥٠ملغ/م٢ في الجرعات اللاحقة.

١٠- ايفيروليموس everolimus (Afinitor):

من مثبطات mTOR ويعمل عن طريق نقل الإشارة ضمن الخلية الورمية. يستطب في المعالجة خطاً ثانياً في أورام الكلية الانتقالية بعد إخفاق المعالجة بأدوية مضادات إنزيم التيروزيف كيناز. يوجد بشكل حبوب فموية ٥-١٠ملغ بجرعة ١٠ملغ يومياً.

عاشراً- مثبطات إنزيم توبوايزوميراز:

١- بودوفيلوتوكسين podophyllotoxin:

أ- ايتوبوزايد etoposide (VP-16): هو من المركبات نصف الصنعية للايبودوفيلوتوكسين. وهو - على النقيض من المركب الأم بودوفولين - لا يتدخل في تركيب التوبيولين ولا في تشكيل مغازل الانقسام بل يقوم بإحداث تقطعات في أحد شريطي الـ DNA. **يستخدم** الدواء في معالجة سرطانات الخصية، والرئة، والابيضاضات، واللمفومات وفي غرن كابوزي وبعض الأورام مجهولة المصدر. من التأثيرات الجانبية: تثبيط النقي، والتظاهرات المناعية كانخفاض الضغط وتشنج القصبات التي غالباً ما تستجيب للكورتيزونات ورافعات الضغط ومضادات الهيستامين. يستقلب الدواء كبدياً وإطراحه أسرع في الأطفال مما هو في البالغين. يعطى بجرعة قدرها من ١٥٠-١٨٠ملغ/م٢ في سرطانة الرئة صغيرة الخلايا وسرطانات الخصية وبعض اللمفومات.

ب- تينيبوزايد (VM-26): يسهم تينيبوزايد مثل ايتوبوزايد بتشكيل تقطعات في أحد شريطي الـ DNA وينشأ هذا الفعل من قدرة الدواءين السابقين على تشكيل ارتباط قابل للانفكاك بين أحد شريطي الـ DNA وبين إنزيم التوبوايزوميراز II. للدواء طيف فعالية مشابه التينوبوزايد إضافة إلى فعاليته في معالجة الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال. التأثيرات الجانبية مشابهة من حيث تثبيط النقي خلال عشرة أيام من إعطاء الدواء إضافة إلى التفاعلات المناعية الناجمة عن التسريب، كما يشاهد طفح جلدي وأعراض هضمية في بعض الحالات.

٢- توبوتيكان topotecan (Hycamtin):

من مثبطات إنزيم التوبوايزوميراز ١ وهو محلول مائي مشتق من الكامفوتيسين، يشكل مركباً معقداً مع DNA مؤدياً في النهاية إلى حصول الموت الخلوي. **يستطب** في معالجة أورام المبيض وعنق الرحم وأورام الرئة. سميته الأساسية الإسهالات ونقص الصفيحات والكريات البيض. الأشكال الصيدلانية حبابات للحقن الوريدي (٤ملغ) وحديثاً حبوب فموية.

٣- ايرينوتيكان irinotecan (CPT 11):

كابح نوعي لخميرة توبوايزوميراز I، يتحول سريعاً في الجسم إلى مشتقه النشيط (SN33). **يستطب** خطاً أولياً وثانياً في أورام القولون والمستقيم الانتقالية (Dukes D)، من تأثيراته الجانبية الأساسية الإسهالات والحاصة (G II)، وتثبيط نقي متوسط الشدة. الجرعة ضمن (بروتوكول Folfiri) مثلاً ١٨٠ملغ كل أسبوعين.

حادي عشر - أملاح البلاتين:

١- سيسبلاتين cisplatin:

يتحول الجيل الأول من أملاح البلاتين عند انحلاله بالماء إلى مشتقه ثنائي الوظيفة الدياكوبلاتين الذي يندمج مع القواعد البوريكية للدنا base purique de DNA مشكلاً جسوراً داخل الوصل مانعاً إعادة تشكيل الـ DNA وانتساخه transcription، **يستطب** في معظم الأورام الصلبة والدموية، بجرعات تتراوح بين ٦٠-١٠٠ملغ/م٢ بجرعة واحدة كل ٣ أسابيع أو موزعة على ٣-٥ أيام مع ضرورة إحداث فرط إماهة وفرط إدرار لتجنب السمية الكلوية، وهناك كذلك السمية الهضمية والسمية الدموية والسمية السمعية (الأشكال الصيدلانية ٥٠، ٢٥، ١٠ملغ).

٢- كاربوبلاتين carboplatin:

الجيل الثاني من أملاح البلاتين، يتميز بسمية أقل من السيسبلاتين في الجهاز البولي، والسمعي، والعصبي والهضمي وآلية تأثيره تماثل آلية تأثير السيسبلاتين، ويستطب تقريباً في جميع الأورام الصلبة والدموية بجرعات

تراوح بين ٣٠٠-٤٠٠ملغ/م٢ تعطى مرة واحدة عن طريق الوريد أو موزعة على عدة أيام كل ٣ إلى ٤ أسابيع وتحتاج هذه الجرعة إلى فرط إماهة كما في السيسبلاتين. السمية الأساسية هي السمية الدموية ولاسيما سلالة الصفيحات والسمية الهضمية ونادراً الكلوية والعصبية والسمعية (الأشكال الصيدلانية ٤٥٠، ١٥٠، ٥٠ ملغ).

٣- أوكزاليبلاتين oxaliplatin:

من أملاح البلاتين الجديدة، يتميز بسمية كلوية أقل من السيسبلاتين لكنه يسبب التهاب أعصاب محيطية حسياً يتمثل بضعف حس الأطراف ومنطقة ما حول الفم تظهر بوقت قصير بعد التسريب، أو بضعف الحس الذي يشمل الطرفين ويزداد بازدياد الجرعات. يعمل الاوكزاليبلاتين بإحداث ارتباطات وتقاريات معيبة بين شريطي الـ DNA مؤدياً إلى إيقاف اصطناعها. يعطى الدواء على نحو أساسي في سرطانات القولون بجرعة قدرها ٨٥ملغ/م٢/اليوم في (بروتوكول FOLFOX-4) بالمشاركة مع الفلورويوراسيل واللوكوفورين.

٤- لوبابلاتين lopaplatin:

هو لوبابلاتين تريهيدرات يميزه عدم وجود سمية كلوية كما هو معروف عن مركبات البلاتين الأخرى. أثبتت التجارب المخبرية فعاليته الجيدة في **علاج** الميلانوما وسرطانة القولون.

ثاني عشر- مضادات الـ mTOR:

١- تيمسيروليموس temsirolimus (Torisel):

يستعمل هذا الدواء في علاج سرطانة الخلية الكلوية، وقد وافقت على استعماله منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية (FDA) في عام ٢٠٠٧. وهو من مثبطات mTOR الذي هو أحد أركان نقل الإشارة داخل الخلية الورمية والذي يؤدي تنشيطه إلى زيادة إنتاج البروتينات الخلوية ولاسيما cyclin-D الضروري لانقسام الخلية وبالتالي تنشيط عوامل النمو المنمية للأوعية. يستعمل هذا الدواء بجرعة قدرها ٥٢ملغ جرعة كلية تسرب وريدياً خلال ٣٠-٦٠ دقيقة تكرر أسبوعياً حتى يقف تطور المرض. قد تحدث التظاهرات الجانبية وفرط الحساسية خلال تسريب الدواء أو خلال اليوم الأول من إعطاء الدواء لذلك فمن الضروري تحضير المريض بمضادات التحسس قبل تسريبه. من التظاهرات الجانبية: التعب العام، والطفح الجلدي، والتهاب مخاطيات الفم، ونقص الهيموغلوبين والكريات البيض، وارتفاع السكر والشحوم الثلاثية.

٢- سيروليموس srolimus (Rapamune):

من مثبطات mTOR، وهو أحد أهم سبل نقل الإشارة داخل الخلية الورمية. تم استعماله مثبطاً للمناعة بعد عمليات زراعة الكبد والرئة. يتوافر بكبسولات من عيار ١ملغ يعطى على نحو تجريبي في كثير من الأورام. من آثاره الجانبية: ارتفاع الكولستيرول، وارتفاع الضغط الشرياني، والوذمات المحيطية، ونقص الصفيحات واضطراب وظائف الكبد.

٣- افينيتور everolimus (Afinitor):

من مثبطات mTOR يعطى بشكل حبوب فموية (٥ملغ و١٠ملغ) على نحو مستمر، وهو من أدوية الخط الثاني الانتقالي لأورام الكلية البشروية بعد أن يكون قد تلقى المريض الخط الأول من المعالجة باستعمال مركب السونيتينيب أو السوروفينيب. تتلخص سميته الأساسية بالإنتانات الرئوية وكذلك ارتفاع سكر الدم والكولستيرول وخمائر الكبد ومن المحتمل حدوث ارتفاع التوتر الشرياني واندفاعات جلدية وآلام بطنية وحالات التجفاف.

ثالث عشر- المضادات الحيوية:

١- أكتينومايسين- د actinomycin-D (ACT-D):

يرتبط الدواء بالـ DNA فيمنع اصطناعه إضافة إلى تعطيل إنزيم التوبوايزوميراز الذي يصلح الأخطاء الطارئة على اصطناع الـ DNA. يستعمل على نحو فعال في علاج سرطانة ايوينغ Ewing بشكل رئيسي. من تأثيراته الجانبية الغثيان والقياء وتثبيط النقي والتهاب المخاطيات. ويعد هذا الدواء من الأدوية المحسسة للأشعة. يجب ألا تتجاوز الجرعة الكاملة المعطاة ١٥ميكروغرام/كغ/اليوم أو ٤٠٠-٦٠٠ ميكروغرام.

٢- ميتومايسين mitomycin (MTC):

يرتبط الدواء بكل من الغوانين والسيتوزين مما يؤدي إلى تشكل روابط بين شريطي الـ DNA. يستعمل وحده حقناً داخل المثانة في علاج سرطانات المثانة السطحية، والمشاركة بين الميتومايسين والدوكسوروبسين يزيد من احتمال حدوث اعتلال العضلة القلبية. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٢٠ ملغ/م٢ بالمشاركة مع أدوية أخرى في السرطانة الغدية للمعدة.

رابع عشر- مضادات البروتيوسوم protiozom:

بورتيتسوميب Bortezomib (Velcade): من مثبطات البرتيوسوم أو الجسيمات البروتينية التي لها شأن مهم في نقل الإشارة إلى داخل الخلية الورمية. يستعمل حالياً في علاج الورم النقوي المتعدد وبعض اللمفومات منخفضة

الدرجة بالاشتراك مع أدوية كيميائية. يعطى الدواء وريدياً على نحو سريع في أقل من عشر ثوانٍ مع تحضير مناسب بمضادات التحسس. من أهم التأثيرات الجانبية التهاب الأعصاب المحيطية الذي يستوجب تخفيض الجرعة في أغلب الأحيان. كما لوحظ حدوث متلازمة سويت Sweet syndrome التي تتظاهر بطفح جلدي حطاطي على الصدر والظهر مما يستوجب إيقاف العلاج نهائياً.

خامس عشر- السيتوكينات cytokines:

١- انترفيرون interferon (a2b):

هو من البروتينات السكرية التي تفرزها بعض الكريات البيض وتفعل فعل السيتوكينات وتسهم في تنشيط الكريات البيض القاتلة بطبيعتها، إضافة إلى تنشيط البالعات. **يعطى** في الميلانومات وفي الابيضاض النقوي المزمن بجرعة قدرها ٥ ملايين وحدة دولية لكل متر مربع من الجسم يومياً حقناً تحت الجلد أو وريدياً حين إعطائه بالجرعات العالية. من أهم تأثيراته الجانبية المتلازمة الشبيهة بالأنفلونزا التي تتضمن التعب العام، وارتفاع الحرارة، والآلام العضلية. يمكن الوقاية من حدوث هذه الأعراض بإعطاء السيتامول قبل حقن الدواء.

٢- الانتيرلوكين interleukin (IL-2):

من السيتوكينات التي ترتبط بالمستقبلات الخاصة به الموجودة على الكريات البيض اللمفاوية. يزداد إفراز الانتيرلوكين-٢ خلال رد الفعل المناعي ويؤدي التفاعل بينه وبين المستقبل الخاص به إلى تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية السامة التي تهاجم الخلايا الورمية فيما بعد. آثاره الجانبية تشبه الآثار المشاهدة حين إعطاء الانترفيرون. يعطى الدواء في علاج الميلانوما وسرطانة الخلية الكلوية بجرعة ٩ ملايين وحدة دولية لكل متر مربع من الجسم يومين متتاليين في الأسبوعين الأول والثالث وخمسة أيام متتالية في الأسبوعين الثاني والرابع.

٣- الانترفيرون مع البولي اتيلين غليكول (pegylated interferon):

وهو مركب من ربط الأنترفيرون بمادة البولي اتلين غليكول (PEG) polyethylene glycol ليتحرر ببطء على نحو يزيد من نصف عمره. لهذا الدواء تأثير مضاد للفيروسات ما عدا تأثيره المحرض للمناعة.

سادس عشر- متفرقات:

١- هدروكسي يوريا hydroxyurea (Hydrea):

يسهم الهيدروكسي يوريا فور دخوله إلى الخلية في تثبيط خميرة الـ ribonucleotide reductase مما يؤدي إلى إيقاف اصطناع الـ DNA في الطور S. يسهم الدواء في إطالة فترة الطور المزمن من الابيضاض النقوي المزمن. يعطى بالطريق الفموي وبجرعة قدرها ٢٠-٣٠ملغ/كغ/اليوم، وتعدل الجرعة وفقاً لتعداد الكريات البيض ووفقاً للوظيفة الكلوية. من التأثيرات الجانبية التثبيط النقوي والاندفاعات الجلدية وفرط التصبغ إضافة إلى السمية الهضمية مثل الغثيان والقياء والأذية الكبدية.

٢- أميفوستين amifostine (Ethyol):

من مركبات الامينوتيول التي تم تطويرها لعلاج آثار المعالجة الشعاعية. كما **يستعمل** لإنقاص سمية السيسبلاتين الكلوية حين علاج أورام المبيض المتقدمة وسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا. المستحضر قابل للانحلال بالماء وله لذلك قدرة على الارتباط بالجذور الحرة والتخلص منها. الجرعة المستخدمة للوقاية من السمية الكلوية ٩١٠ملغ/م^2 يومياً تسرب قبل إعطاء السيسبلاتين. من الآثار الجانبية انخفاض الضغط والغثيان والقياء وانخفاض الكلس والاندفاعات الجلدية.

٣- حمض الزوليدرونيك zoledronic acid (Zometa):

يسهم حمض الزوليدرونيك في تثبيت بلورات الهيدروكسي أباتيت على العظم ويسهم لذلك في خلق علاقة وثيقة بين النقائل العظمية والوسط العظمي المجاور سواء أكانت الانتقالات حالة أم مصلبة. يعطى بجرعة شهرية قدرها ٤ملغ في الانتقالات العظمية لسرطانات الثدي، والرئة والموثة والورم النقوي المتعدد. عرف حديثاً تأثيره المضاد للأورام.

٤- ميلتيفوزين miltofosine (Miltex):

مركب خلوي ركودي ومضاد تسرطن جلدي كابت للمناعة، له تأثير سمي في السلالات الخلوية الورمية من دون أي تأثير في الخلايا السليمة عن طريق كبح كل من البروتين كيناز C والفوسفوليباز C والتصنيع الحيوي للفوسفاتيديل كولين. يستطب في علاج الانتقالات الورمية الجلدية من سرطان الثدي في غياب الانتقالات الأخرى حيث يستخدم بمفرده أو بمشاركة أدوية أخرى بطريق الوريد. يستعمل بشكل نقط توضع على الجلد المصاب مرة واحدة يومياً مدة أسبوع ثم مرتين أسبوعياً في الأسابيع اللاحقة على أن تكون المسافة المعالجة حول الآفة نحو ٣سم في كل الاتجاهات على نحو دائري وألا تتجاوز الكمية المستخدمة يومياً ٥مل (١مل: ٤٠ نقطة). تتلخص المحاذير في إيذائه للعينين والأغشية المخاطية ما عدا التظاهرات الجلدية كالحمى والحكة

وجفاف الجلد والتوسف.

٥- تريتينون tretinone (Vesanoid):

هو فيتامين أ المقترن بـ all trans-retinoic acid يستعمل في علاج الابيضاض النقوي المزمن AML-3 الذي يرتبط فيه بالجين المدمج PML-RARA فيقود السليفات النقوية باتجاه النضج. يعطى بمعدل ٨-١٠ كبسولات من عيار ١٠ملغ يومياً مدة قد تصل إلى ثلاثة أشهر حتى حصول الهجوع التام إما وحده وإما بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية التقليدية. من أهم الآثار الجانبية متلازمة حمض الريتينويك التي تتظاهر بالحمى، والوذمات المحيطية وزيادة الوزن وتعالج بالديكساميتازون وإيقاف الدواء.

٦- يوروميتكسان urometxan (Mesna):

من الأدوية المساعدة للأدوية الكيميائية ولاسيما السيكلوفوسفاميد والايفوسفاميد؛ إذ يسهم في إنقاص معدل حدوث التهاب المثانة النزفي والبيلة الدموية حين استخدام الأدوية آنفة الذكر. يسهم المستحضر في تعديل المستقلبات الناجمة عن الأدوية المذكورة ويشارك بوساطة السلفدريل بزيادة إطراح السيستيئين في البول. يعطى الدواء وريدياً بجرعة مساوية للدواء الكيميائي المرافق.

٧- اوكتريوتيد octreotide (Sandostatin):

يشابه السوماتوستاتين في الخواص الفيزيولوجية، فهو يثبط إفراز العديد من الهرمونات مثل الغلوكاكون، والغاسترين وVIP وغيرها كما ينقص من إفراز السوائل في القناة الهضمية فضلاً عن إنقاصه حركة الأمعاء. من آثاره الجانبية الغثيان والقياء وآلام البطن وتغيرات تخطيطية. يستخدم على نحو رئيسي في السيطرة على الأعراض الناجمة عن الأورام الغدية الصماوية للقناة الهضمية حيث يستعمل بجرعة قدرها ٢٠ملغ عضلياً تكرر كل أربعة أسابيع حين استخدام ساندوستاتين لار.

٨- ترابكتدين trabectedin (Yondales):

يؤثر عن طريق تشكيله لمركب حامضي شديد superoxide قريب من DNA يؤدي بالـ DNA لتشكيل فرجة أساسية backbone cleavage مؤدية إلى حصول الموت الخلوي. سميته دموية وهضمية، **يستطب** في معالجة ساركومات النسج الرخوة، ولاسيما الساركومة الشحمية والساركومة العضلية leiomyosarcoma، ويوجد بشكل حبابات معدة للحقن الوريدي.

٩- عوامل النمو:

أ- عوامل النمو الحاثة لمستعمرات المعتدلات G-CSF.
(Granulocytes colony- stimulating factors) (filgrastim)

ب- عوامل النمو الحاثة لمستعمرات المعتدلات والوحيدات
GM-CSF (Granulo-monocytes colony- stimulating factors) (molgrastim).

هي بروتينات تحرض التمايز والتكاثر ونضج السلسلة المحببة أو السلسلة المحببة والوحيدة. حيث تؤثر في البوادر غير الناضجة مشكلة مستعمرات، ثم تؤثر في الأسلاف مؤدية إلى تقوية تأثير عديدات النوى المحببة الناضجة مما يؤدي إلى حدوث زيادة واضحة في الخلايا الجذعية الموجودة في الدم المحيطي. **يستطب** إعطاؤها بوصفها معالجة وقائية من انخفاض الكريات البيض بعد ٢٤ ساعة من نهاية المعالجة الكيميائية بمعدل حقنة تحت الجلد أو وريدياً من فيلغراستيم أو لينوغراستيم أو حقنة مولغراستيم ولفترة تحدد بحسب نظام المعالجة المعطى للمريض.

ومن الممكن إعطاؤها بوصفها معالجة فعالة في حال ظهور تثبيط نقي حروري في الفترة ما بعد المعالجة الكيميائية والاستمرار بها يومياً حتى ارتفاع تعداد المحببات إلى > ١٠٠٠. إضافة إلى ذلك يستطب إعطاؤها عند زرع نقي العظام وذلك لزيادة الخلايا الجذعية في الدم الوريدي المحيطي.

من تأثيراتها الجانبية الآلام العضلية والعظمية في ١٠٪ من الحالات، وقد يحدث في حالات نادرة ترفع حروري واضطرابات بصرية واضطراب شوارد.

وهناك حديثاً دواء pegfilgrastim وهو عوامل نمو لمستعمرات المعتدلات بجرعة مديدة ٦مكغ/كغ حيث يعطى حقناً تحت الجلد وله الاستطبابات السابقة نفسها، ويستعمل خاصة في تثبيط النقي المديد التالي للمعالجة الكيميائية ذات الجرعات العالية في اللمفومات والابيضاضات الحادة.

التأثيرات الجانبية للعلاج الكيميائي:

تُحدث المعالجة الكيميائية عدة آثار جانبية حين إعطائها لذلك يجب إعطاؤها من قبل عناصر مدربة على ذلك. من أهم الآثار الجانبية: القياء وتساقط الشعر والإنهاك والتعب وتثبيط النقي. وهذه التأثيرات الجانبية مرتبطة طرداً مع الكمية المعطاة من الدواء الكيميائي أكثر من نوعيته وسميته. ويمكن للمعالج إعطاء الدواء حتى الجرعة العظمى المسموح بها، علماً بأنها ليست دائماً ضرورية للحصول على الاستجابة المطلوبة.

بعض (البروتوكولات) العلاجية الشائعة الاستعمال في معالجة الأورام:

انظر (الجدول ١).

نوع الإصابة	(بروتوكول) المعالجة	نظام المعالجة تفصيلاً
لمفومة هودجكن	ABVD	دوكسوروبيسين، بليوميسين، فنبلاستين، داكاربازين
لمفومة هودجكن	BEACOPP	بليوميسين، ايتوبوزايد، دوكسوروبيسين، سيكلوفوسفاميد، فنكريستين بروكاربازين، بريدنيزولون
لمفومة لا هودجكن	CHOP	سيكلوفوسفاميد، هيدروكسي دوكسوروبيسين، فنكريستين، بريدنيزولون
سرطانة الثدي	CMF	سيكلوفوسفاميد، ميتوتريكسات، ٥ فلورويوراسيل
سرطانة الثدي	EC- T	ايبي روبيسين، سيكلوفوسفاميد، باكليتاكسيل
سرطانة الثدي	FEC- D	٥ فلورويوراسيل، فارموروبيسين. سيكلوفوسفاميد، دوسيتاكسيل
سرطانة الرئة	PE	سيسبلاتين، ايتوبوزايد
سرطانة الرئة	GC	جيمسيتابين، كاربوبلاتين
سرطانة المعدة	ECF	ايبي روبيسين، سيسبلاتين، ٥ فلورويوراسيل
سرطانة القولون والمستقيم	FOLFOX	أوكزاليبلاتين، ٥ فلورويوراسيل، حمض الفولينيك
سرطانة القولون والمسقيم	OX	أوكزاليبلاتين، كابسيتابين

الجدول (١) بعض (البروتوكولات) العلاجية الشائعة الاستعمال في معالجة الأورام

المعالجة الحيوية للأورام

مشير العمار

تعتمد المعالجة الحيوية للأورام الخبيثة biotherapy for malignant tumors (ويمكن تسميتها المعالجة المناعية immunotherapy أيضاً) في فعاليتها للقضاء على الورم على نحو أساسي على تفعيل آليات المقاومة والدفاع الطبيعية في جسم الإنسان المصاب (الثوي)، أو على أدوية طبيعية المنشأ مشتقة أصلاً من الفقاريات.

نشأت المعالجة الحيوية لتكون رابع السبل المتَّبعة في علاج السرطان بعد الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية، وقد ازداد دور هذا السبيل العلاجي بل الأمل في دور مستقبلي أعمق وأوسع مع ازدياد فهم وسائل الدفاع الطبيعية الموجودة سلفاً في جسم الإنسان لمقاومة التنشؤات الخبيثة (أي فهم آليات الجهاز المناعي ودوره في هذه المواجهة من جهة، وفهم أوضح لسلوك الخلية الخبيثة من جهة ثانية)، والازدياد المتسارع لتطورات التقانة الحيوية biotechnology إذ أصبح من الممكن الحصول على جزيئات بأحجام كافية للتداخل في عمليات حيوية دقيقة تتم داخل العضوية.

ومع أن هذا السبيل لعلاج الأورام لايزال في طفولته الأولى - مقارنة بباقي السبل العلاجية من جهة، والمتوقع من تطورات على مستواه من جهة أخرى - أخذت العديد من العلاجات المناعية الناجحة في تدبير العديد من أنماط السرطان عند الإنسان مكاناً مهماً في شجرة القرارات العلاجية المتفق عليها عالمياً.

كيف تواجه الجملة المناعية عند الإنسان الخلية الورمية؟ "أساسيات المناعة الورمية":

تعتمد المعالجة الحيوية في فعاليتها على نحوٍ رئيس على تفعيل وسائط الدفاع المناعية عند الإنسان، لذا لابد من البدء أولاً بمعرفة آلية عمل الجملة المناعية.

تعمل الجملة المناعية على كشف الجزيئات أو العوامل الممرضة للسِّوى nonself وإزالتها من دون أن يكون لها - في الحالة الطبيعية - أي رد فعل تجاه خلايا الذات self.

ويختلف هذا الجهاز عن باقي أجهزة الجسم من حيث:

١- أن خلاياه ليست على تماس ثابت ودائم بعضها ببعض.

٢- أن خلاياه جوّالة دوماً وعلى نحو حر عبر كامل الجسم داخل الجملة الوعائية (اللمفاوية والدموية) وخارجها.

إن أي رد فعل مناعي عند الإنسان يعني عملاً متكاملاً تقوم به مجموعة من الخلايا وهي: اللمفاويات lymphocytes، والوحيدات monocytes، والبلاعم macrophages، والأسسات basophiles، واليوزينيات eosinophiles، والخلايا التغصنية dendritic cells، والخلايا البطانية endothelial cells، إضافة إلى خلايا أخرى تختلف من مكان إلى آخر.

ومع أهمية كل من هذه العناصر لإنجاح رد الفعل المناعي وإيصاله لهدفه توجد بعض ردود الأفعال المناعية المعتمدة على نحو رئيسي على نمط خلوي دون غيره من خلايا الجملة المناعية غير أنها لا بد أن تتآزر مع باقي عناصر المجموعة المناعية لتحقيق التناغم الخلوي اللازم لتحقيق الهدف.

ويمكن تقسيم رد الفعل المناعي تجاه الخلية الورمية إلى نمطين:

١- رد الفعل المناعي المتواسط بالخلايا cell-mediated response، وهو الأكثر فاعلية وأهمية في هذا المجال - أي في القضاء على الخلايا الورمية الخبيثة - وتعد اللمفاويات الصغيرة الآتية من التوتة (اللمفاويات التائية T cells) والبلاعم هي الأكثر أهمية لهذه العملية.

٢- رد الفعل المناعي المتواسط بالأضداد (الخلطي) antibody-mediated (humoral) response وشأنه هنا أقل أهمية.

خلايا الجملة المناعية:

إن الخلية المركزية في هذه المنظومة هي الخلية اللمفاوية التي تشكل ٢٠٪ تقريباً من كريات الدم البيض، ولهذه اللمفاويات ثلاثة أنواع رئيسة هي:

أولاً- اللمفاويات التائية:

تتكون هذه الخلايا من طلائع precursors في نقي العظام، تهاجر في مرحلة النمو الجنيني إلى التوتة، حيث تستكمل نموها وتمايزها قبل أن تستأنف هجرتها الثانية باتجاه كل الأعضاء والعقد اللمفاوية، ومن مواقعها هذه تبدأ تجوالها الوظيفي في الدم المحيطي لتصل إلى كل نسج الجسم وأعضائه حيث يمكن أن تتلقى تنبيهاً من أي مستضد ورمي فيتحول عندها إلى هدف لهذه الخلايا. وإن عودة هذه الخلايا من الأوعية الدموية إلى الدوران اللمفي لتعود من خلاله إلى مسكنها العقدي (أي في إحدى النواحي العقدية) يمكّن الأعضاء اللمفاوية في كامل الجسم من أن تستجيب لوجود الورم ولكن كلٌ بحسب القطاع النسيجي الذي ينزح

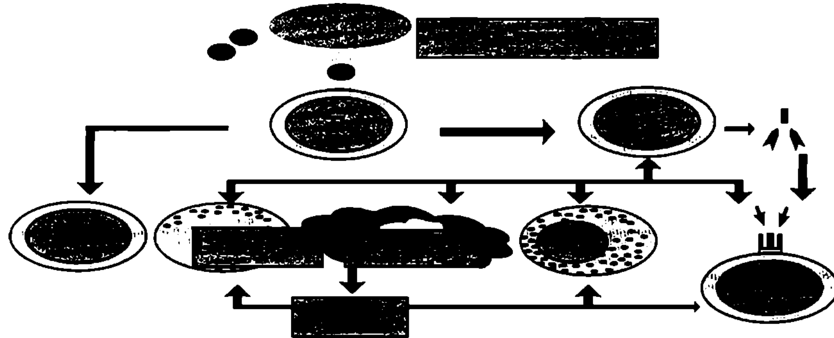
إليه دورانه اللمفاوي.

لقد أتاح التطور الكبير في مجال البيولوجيا الجزيئية القدرة على دراسة العديد من الجزيئات الموجودة على سطح الكريات البيض وتحديدها اعتماداً على الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies (mAbs)، وسمح تحديد هذه الجزيئات بمعرفة الفروق الشكلية فيما بين الكريات البيض وبالتالي الخروج بأنماط جديدة لهذه الكريات بل لاحقاً تحت أنماط، لكلٍ منها علامة فارقة على سطحها اتُفق على تسميتها بخصلة التعريف clusters of differentiation or cluster determinant (CD). وهكذا أصبح للكريات البيض على نحو عام علامة سطحية خاصة CD مشتركة فيما بينها وتختلف عن باقي الخلايا. ثم هناك علامات سطحية تميز تحت أنماط الكريات البيض فيما بينها بعضها ببعض ليس شكلياً فحسب بل وظيفياً أيضاً، وهكذا يمكن تقسيم اللمفاويات التائية إلى زمر بناءً على الاختلافات الشكلية والوظيفية فيما بينها وهي:

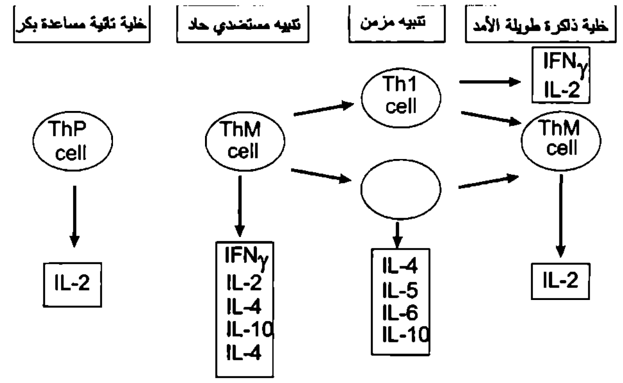
١)- الخلايا التائية المساعدة (المساعفة) T helper (CD4+) cells "Th": وهي تمتلك مستقبلاً نوعياً معقداً من الناحية الجينية ليميّز الببتيد المثير لرد الفعل المناعي وهو ما يسمى epitope= antigenic peptide، الذي تقدمه جزيئات معقد التوافق النسجي الكبير نمط٢ major histocompatibility complex (MHCII) المتمركزة على البلاعم. ثم من جهةٍ ثانية تعمل هذه الخلايا على إفراز اللمفوكينات (بروتينات تفرزها خلايا الجملة المناعية بكميات زهيدة جداً لكنها ذات فعل مناعي مهم) التي تقوم بحث لمفاويات تائية إضافية، وبلاعم ولمفاويات تائية سامة cytotoxic T lymphocytes (CTL) وتسخرها للهدف نفسه. وهكذا فإن اللمفاويات التائية تمثّل مركز قيادة يوجه العديد من الخلايا الأخرى وظيفياً نحو الهدف المراد منها في الجملة المناعية. ويتضح من المخطط الأول (مخطط ١) أن هذه الخلايا تعمل على تفعيل الخلايا اللازمة لمواجهة المستضد وحث تكاثرها وتعزيز قدرتها الوظيفية. أما المخطط الثاني (مخطط ٢) فيُظهر شأنها في إفراز السيتوكينات المختلفة بحسب مراحل تمايزها المختلفة. ومن جهةٍ أخرى يوجد نمطان لهذه الخلية Th1 وTh2 عند التفعيل المستضدي المزمن ثم تتحول هذه الخلايا لخلايا ذاكرة نوعية.

٢)- الخلايا التائية الفاتكة أو اللمفاويات التائية السامة للخلية T killer cells or cytotoxic T lymphocytes "CTL": هذه الخلايا تحمل عادةً الـ CD8 ولكن قد تكون إيجابية أيضاً لـ CD4، وهي خلايا قادرة على حل الخلايا الورمية في الزجاج غير أن قدرتها على ممارسة الوظيفة نفسها والكفاءة نفسها عند الإنسان غير مثبت حتى الآن. تفرز هذه الخلايا أيضاً - كسابقتها- اللمفوكينات والتي يكون لإفرازها أهمية كبيرة إذا ما كان هناك عوَز باللمفاويات ذات الـ CD4+. ومثل سابقتها تعد الـ CTL مبرمجة وراثياً لتعرف المستضدات، إذ تتفعّل وتأخذ بالتكاثر حين تماسها مع المستضد المقدَّم من قبل معقد التوافق النسجي الكبير النمط الأول MHC class I سواء المتثبت على الخلية الورمية أم على البلاعم، ويزيد وجود اللمفوكينات من فعالية الـ CTL وسرعة تكاثرها، ثم بعد ذلك يتم حل الخلية الورمية من خلال ما تفرزه هذه التائيات من مواد سامة خلوياً في المحيط الورمي.

٣)- الخلايا التائية الكابتة T suppressor cell: ربما لا تكوّن هذه الخلايا زمرة مستقلة بعينها من اللمفاويات التائية يمكن الاستدلال عليها من خلال خصلة تعريف خاصة بها (أي CD نوعي) - علماً بأنه كان يُظَنُّ بأنها تائيات ذات CD8+ - غير أن وجود لمفوكينات كابتة suppressor lymphokines مثل transforming growth factorβ (TGFβ)، الإنترلوكين١٠ (IL10) التي تطلقها لمفاويات تائية إيجابية



المخطط (١) يبين أن الخلايا التائية تعمل على تفعيل الخلايا اللازمة لمواجهة المستضد وحث تكاثرها وتعزيز قدرتها الوظيفية.



المخطط (٢) يُظهر شأن الخلايا التائية في إفراز السيتوكينات المختلفة بحسب مراحل تمايزها المختلفة

الـ CD8 و الـ CD4 لتعمل على كبح الجهاز المناعي أدى إلى الإقرار بوجود هذا النمط أو تحت الزمرة الخلوية من التائيات - وظيفياً - وإن لم يكن هناك خصلة تعريف مميزة لها. إذاً تعمل هذه الزمرة من اللمفاويات بالحالة الطبيعية مثل عمل القاطع في التيار الكهربائي"off switch" للجملة المناعية التي تم تفعيلها مناعياً من قبل مستضد ما. ومن هنا تتبين أيضاً إحدى الثغرات التي يمكن للخلية الورمية الناشئة الهروب من رقابة الجهاز المناعي المشددة عبرها والنجاة لتشكيل ورم، أي إن للورم القدرة على إرسال إشارات كابحة للجهاز المناعي إما مباشرةً وإما على نحو غير مباشر عبر هذه الزمرة الخلوية وبالتالي تثبيط الجهاز المناعي تثبيطاً في غير مكانه أو زمانه أو في الحالين معاً.

٤)- البلاعم macrophage: تُشتق هذه الخلايا من خلايا نقوية مولِّدة وتجول في الدوران المحيطي حيث تُعرف بالوحيدات، وتتابع طريقها نحو مستقرها في الكبد والطحال والرئة حيث تستكمل نضجها لتكوِّن البلاعم. يتمركز على سطح هذه الخلايا مستقبلات لكلٍ من المتممة C3، وشدفة الغلوبولين المناعي الثابتة FC، غير أن المعلم السطحي الحيوي والأكثر أهمية من حيث شأنه في رد الفعل المناعي ضد الأورام الذي يتمركز على البلاعم هو جزيء معقد التوافق النسجي الكبير من النمط الثاني MHC class II، حيث تقوم البلاعم بدورها الجوهري - وهو تقديم المستضد للمفاويات التائية ليتعرَّفه - من خلال هذا الجزيء، ويتم هذا العمل بمساعدة أنماط خلوية أخرى في بعض النسج كالخلايا ذات التغضنات في الجلد، والخلايا النجمية astrocytes في الدماغ. كما تتقن هذه الخلايا دوراً مناعياً آخر في مواجهة الخلية الورمية بإفراز مواد قاتلة للخلية مثل أكسيد الآزوت، وجذور مفرطة الأكسدة، وفوق أكسيد الهدروجين وحالاّت بروتين السيرين، وقد تفرز أيضاً عامل نخرة الأورام tumor necrosis factor (TNF-α). وللبلاعم فعل مضاعف إذ تقدم المستضد للتائيات المساعدة من جهة لتعرَّفه، وتشارك في التصدي للخلية الورمية وقتلها على نحو غير نوعي (أي من دون التعرف) حالما يتم تفعيلها من قبل اللمفوكينات مثل الأنترفيرون IFN-γ الذي تحرره اللمفاويات التائية. كما تطلق البلاعم أيضاً لمفوكيناتها الخاصة والمفعِّلة للجهاز المناعي كالأنترفيرون α والأنترلوكين ١، وهي تعزز رد الفعل المناعي من خلال تفعيل بالعات أخرى ولمفاويات تائية لحشدها كلها في مواجهة الهدف نفسه. من جهةٍ ثانية للبلاعم شأن في كبح جماح رد الفعل المناعي وتنظيمه كي لا يخرج عن السيطرة بإفرازها مواد مثبطة لعمله كالبروستاغلاندين E2 الذي يثبِّط رد الفعل المناعي بتثبيط تكاثر اللمفاويات التائية T والفاتكة بطبيعتها NK. ومن الجدير بالذكر أن دراسة الخزعات المأخوذة من أورام بشرية تراجعت بسبب رد الفعل المناعي أكدت أن **للمفاويات التائية والبلاعم الشأن الأكبر في مكافحة الورم وتراجعه.**

ثانياً- الخلايا الفاتكة بطبيعتها natural killer cells: (NK)

هي لمفاويات كبيرة محبَّبَة تشكل ١٠-١٥٪ من لمفاويات الدم المحيطي. على سطحها خصلة التعريف CD16، في حين تفتقد لـ CD3 (الذي يوجد على سطح اللمفاويات عموماً) وللغلوبولينات السطحية التي توجد على سطح اللمفاويات البائية. هذه الخلايا تبدو قادرة على حل العديد من الخلايا الورمية البشرية بما فيها خلايا اللمفوما وابيضاض الدم من دون الحاجة إلى أن تتعرفها من خلال مستضداتها، ووسيلتها للارتباط بالخلايا الورمية هي جزيئات الارتباط مثل ICAM-1. يمكن للإنترلوكين ٢ أن يرتبط بالـ NK، هذا الارتباط يزيد من تكاثر الـ NK ويزيد من فعاليتها لتكون قادرة على الفتك بطيف أوسع من الخلايا الورمية. وتعرف هذه الخلايا الفاتكة NK مفرطة الفعالية بالفاتكات المفعَّلة باللمفوكين lymphokine - activated killer cells (LAK)، وهي قادرة على القضاء على الخلايا الورمية العصية على الـ NK، كما أنها لا تحتاج إلى أعداد كبيرة مقارنةً بالـ NK للفتك بأورام ذات أحجام كبيرة نسبياً.

ثالثاً- اللمفاويات البائية (للمناعة المتواسطة بالأضداد):

ذكر أن شأنها في المناعة ضد الأورام صغير؛ إذ أن للمناعة الخلوية الشأن الأكبر في هذا المجال. وعلى نحو عام يتبين في المناعة الخلطية ضد الأورام أن الأضداد يمكنها أن ترتبط

بالخلية الورمية بموقع ارتباط خاص متوضع على المستضد الذي تظهره الخلية الورمية - يُسمى الحاتمة epitope - وفي الوقت نفسه ترتبط بالمتممة مما يجعل الخلية الورمية بهذا الارتباط على مقربة من المتممة مما يتيح حل غلافها الخلوي وتحطيمها. من جهة ثانية - وقد تكون الأكثر أهمية - فإن أضداد الجملة الخلطية قد ترتبط بجزئها الثابت والمسمى FC بمستقبل الـ FC على سطح الخلايا البالعة، والمعتدلات، والـ NK والـ LAK لترتبط من خلالها بالمستضد على سطح الخلايا الورمية، ومن خلال هذه الطريقة بالارتباط أو تلك فإن خلايا الجملة المناعية الفاعلة ترتبط بهدفها كي يتسنى لها القضاء عليه بالخطوة التالية. وإن عملية حل الخلية الورمية اعتماداً على اتحاد كلٍ من الجملة المناعية الخلوية والخلطية يرمز لها بـ Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)، وقد وُظِّف هذا العمل التكاملي بين الجملتين علاجياً في بعض الأورام عند إعطاء الإنترلوكين 2 مع الأضداد وحيدة النسيلة mAb.

السيتوكينات:

بعد الحديث عن وسائط الجملة المناعية في الدفاع ضد نشوء الورم (المناعة الخلوية وما يحتشد تحت لوائها من خلايا لمفاوية عديدة الأنماط، وبدرجة ثانية المناعة الخلطية المعتمدة على الغلوبيولينات المناعية) لابدّ من التنويه بطيفٍ مهم من مفرزات الخلايا اللمفاوية التي تدعى السيتوكينات، وهي جزيئات بروتينية لكنها ليست أضداداً ولا تشبهها من الناحية الكيميائية الحيوية تُنتج بكميات زهيدة جداً ويمكن عدّها هرمونات الجملة المناعية؛ إذ إنها قادرة على التأثير في خلايا بعيدة عن تلك التي أفرزتها مباشرة أو على نحو غير مباشر وعلى عدة مستويات. أطلق في البداية على السيتوكينات المفرزة من اللمفاويات اسم لمفوكين، وعلى المفرزة من الوحيدات اسم مونوكين، غير أنه اتفق فيما بعد على اشتقاق الاسم من محور عملها (فهي تعمل بشكل وسيط أو هرمون ما بين الكريات البيض: (between leukocytes) مما دعا إلى تسميتها بالإنترلوكينات interleukins. وقد عرف حتى الآن خمسة عشر نوعاً من الإنترلوكين سميت بالأرقام من ١-١٥، يذكر منها: الإنترلوكين ٢ الذي يفعّل اللمفاويات الفاتكة كما ذكر سابقاً، والإنترلوكين ١٢ الذي يحث استجابة اللمفاويات المساعدة Th1 ويفعل على نحو عام التائيات. ومن السيتوكينات الأخرى يذكر الإنترفيرون α وβ و γ. يحث الإنترفيرون غاما INF-γ الذي تنتجه الـ NK ويعمل بدوره على زيادة القدرة السامة الخلوية للـ NK وللمفاويات التائية السامة. كما أن له فعلاً مضاداً للتكاثر الخلوي ومعدلاً للاستجابة المناعية. وهناك أيضاً عامل نخرة الورم TNF الذي يتدخل لإعاقة تروية الورم الدموية وعوامل حث المستعمرات C-SI. وقد ساعد تطور تقنيات البيولوجيا الجزيئية على تعرف هذه الزمرة المناعية على نحو أكثر وخاصة على تعرّف بنيتها الوراثية مما سهّل عملية استخلاصها اعتماداً على الجراثيم، ثمّ تنقيتها لتصبح متجانسة وقابلة للاستخدام عند الإنسان في استطبابات محددة، ويذكر هنا على سبيل المثال لا الحصر: TNF-γ، IL-2، INF، INF-α، INF-β، وعوامل نمو السلاسل النقوية (عوامل حث المستعمرات colony-stimulating factors) التي أصبحت من ضمن التطبيقات السريرية العلاجية في المصابين بالسرطان.

يلمس مما تقدم مدى التعقيد والتداخل في عمل هذه السيتوكينات في كل مراحل عمل المناعة الخلوية، مما يجعل التفكير بالتداخل في أي مستوى أو بأيٍ منها مجال بحثٍ واسع يحتاج إلى زمن ليس بالقصير غير أن الأبحاث على الرغم من التعقيد لا تزال واعدة ويكفي أنها تمكنت من الخروج حتى الآن بعدد منها لحيّز المعالجة السريرية كالـ IL-2 الذي يؤمل منه الكثير في مستقبل المعالجة المناعية اعتماداً على السيتوكينات.

طبيعة المستضدات الورمية tumor antigens:

إن غالبية المستضدات الورمية التي تمت دراستها كانت من طبيعة بروتينية ولاسيما بروتينات سكرية glycoproteins، وليس بالضرورة لهذا البروتين أن يكون سطحياً على الخلية الورمية أو أن يكون بنيوياً. وقد أصبح واضحاً أن المستضدات الورمية على نوعين، منها ما هو غير نوعي تشترك به الخلية الورمية مع عدة نسج أخرى أو مع أورام أخرى، ومنها ما هو نوعي تماماً لهذه الخلية الورمية ذاتها دون سواها، وهو الذي يمكن الاعتماد عليه على نحو رئيسي للمعالجة المناعية.

أمّا في اللمفومات والورم النقوي العديد فيتبين أن الخلايا الورمية هي نفسها خلايا الجملة المناعية، فهي تحمل على سطحها سلفاً جزيء غلوبولين مناعي وحيد النسيلة، وإن الموقع الذي يتحد من خلاله هذا الجزيء مع المستضد هو موقع نوعي خاص بهذا الغلوبولين حصراً وهو ما يسمى النمط الذاتي idiotype. هذه الأنماط الذاتية هي- إذاً بالنسبة للمفومات والورم النقوي العديد- المستضدات المرافقة لهذه الأورام. ويمكن استعمالها كأهداف للمعالجة المناعية بإعطاء أضداد وحيدة النسيلة (أي أضداد موجهة ضد الـ idiotype)، كما يمكن أن تكون مستضداً مناعياً

تستخدم لاستثارة المناعة الخلطية أو المناعة الخلوية لاستخلاص اللقاحات لهذه الخباثات الدموية المنشأ. أما الأورام الصلبة حيث لا يوجد على سطح الخلية الورمية - طبعاً - مثل هذه الأنماط الذاتية idiotype فيعتمد على أضداد مضادة لـ idiotype لتكوين مناعة مضادة للمستضدات الورمية. تضم الجداول التالية العديد من المستضدات الورمية مصنفة وفقاً للآلية المناعية التي تميِّزها، يلاحظ منها أن العديد من هذه المستضدات يوجد على الخلايا السليمة والخبيثة (أو على الخلايا الجنينية السليمة دون البالغة)، غير أنه يكون زائد المقدار أو مفرط القدرة على التعبير عن نفسه على الخلايا الخبيثة مما يعطيه تميزه من جهة وقدرته الوظيفية التي قد تساعد على نمو الورم أو غزوه بشكلٍ أو بآخر، ومن هنا يمكن لهذه المستضدات أن تساعد على كشف بعض الأورام وتشخيصها، أو أن تكون حجر الأساس الذي تُبنى عليه المعالجة المناعية.

يلاحظ في الجدول (١) عدد كبير من الأضداد المشتركة بين الخلايا الورمية و خلايا الخصية الطبيعية عند البالغين. وننوه هنا إلى أن المستضدات التي يتم تمييزها من قبل اللمفاويات التائية قد تكون في أي مكان من الخلية وليس بالضرورة على السطح كما ذُكر من قبل. حتى إنها قد تكون مفرزة من قِبل الخلية الورمية وجوّالة كما في PSA وCEA.

تحدث التغيرات الجينية في أثناء نمو غالبية الأورام، وتقود إلى تغيير الببتيدات وبالتالي بروتينات الخلية الورمية، ويعني هذا وجود علامات فارقة نوعية لكل نسيلة خلوية طرأ عليها أي نوع من أنواع الطفرات تساعد على التشخيص، وفي تحديد إنذار الورم في بعض الحالات ويمكن أن تكون هدفاً للمعالجة المناعية أيضاً. ولكن هذه الطفرات ليست هي نفسها في كل الأورام، كما أن العلامة الفارقة المميزة

اسم المستضد الورمي	الأورام التي يتميز وجودها به	النسج الطبيعية التي توجد عليها
المستضدات السرطانية / الخصوية	بعض الميلانومات وأنماط أخرى من الأورام	الخصية
MAGE 1		
MAGE3		
BAGE		
GAGE		
مستضدات تمييز الخلايا الملانية	الميلانوما	الخلايا الملانية (الصباغية) الطبيعية
MelanA/MART-1		
Tyrosinase		
gp100/pmel 17		
gp75/TRP-1		
مستضدات مميِّزة لنسج أخرى	الموثة سرطان القولون والسرطانات الظهارية الأخرى.	الموثة القولون
مستضد الموثة النوعي PSA		
المستضد الجنيني البشروي CEA		
المستضدات الطافرة		
طفرة الـ Ras	العديد من السرطانات الظهارية	غير موجودة
Her-2/neu	الثدي والمبيض	غير موجودة

الجدول (١) المستضدات المرافقة للأورام الإنسانية التي يتم تمييزها من قبل اللمفاويات التائية.

مستضدات الورم النوعية	الورم الذي تميز وجودها	النسج الطبيعية التي توجد فيها
الأنماط الذاتية idiotypes الموجودة على الغلوبولينات المناعية ومستقبلات الخلايا التائية TCR	لمفومات وابيضاضات الدم بائية الخلايا وتائية الخلايا	لا يوجد
المستضدات الجنينية الورمية: المستضد الجنيني البشروي CEA	القولون وأورام بشرويَّة أخرى	يوجد بنسبة عالية في خلايا أمعاء الجنين، وبنسبة قليلة في النسج الطبيعية عند البالغين.
البروتين الجنيني ألفا – α fetoprotein (AFP)	سرطانة الخلية الكبدية	في كبد الجنين، قليل في الأنسجة الطبيعية عند البالغين.
مستضدات التمايز الخلوي: مستضد ابيضاض الأرومات اللمفاوية الشائع common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA).	الابيضاض اللمفاوي الحاد	في إحدى زمر اللمفاويات البائية في طور النضج.
المستضد البشروي 17-1A	سرطانة القولون	الخلايا الظهارية في القولون وغيره من النسج
مستضدات التمايز المغيِّرة: المخاطين MUC-1 (mucin)	سرطانة الثدي وغيرها من السرطانات carcinomas	يتزامن ظهور بعضها على خلايا الثدي الورمية والطبيعية في الوقت نفسه. أو على الخلايا الورمية وخلايا الثدي المرضع.
مستضدات التمايز المفرطة التعبير: المستضد النوعي للموثة PSA	سرطان الموثة	بمقدار ضئيل في الموثة الطبيعية

الجدول (٢) المستضدات الورمية التي يتم تعرُّفها من قبل المناعة الخلطية (الغلوبولينات المناعية)

للخلية التي تحمل هذه الطفرة ربما لا يتم تقديمها للجهاز المناعي من قبل معقد التوافق النسجي الكبير MHC مما يحول دون رد فعل مناعي تجاهها. ومن جهةٍ أخرى قد تتمتع بعض الأورام بقدرة على القيام بانتقاء إيجابي لخلاياها المعيبة (أي التي حدث عليها نوع ما من الطفرات) بحيث لا تسمح بالبقاء إلا للخلية التي ثبَّطت الـ MHC وبالتالي لن يُصار إلى تقديمها للجهاز المناعي على أنها خلية غريبة.

كيف تواجه الخلية الورمية الجملة المناعية؟

"سُبُل الورم للتخفّي وتجنُّب الجملة المناعية":

١- آليات تتعلق بالخليّة الورمية:

أ- يمكن لمستضد الخلية الورمية أن يكون ضعيف التعبير بحيث لا يتم تمييزه بوصفه مستضداً غريباً عن الذات (سِوى)، أو أن يبدو للجملة المناعية بوصفه مستضداً ذاتياً طافراً (أي خلية حدثت عليها طفرة لا تتنافى مع استمرارها والقيام بعملها فيقرر النظام المناعي بالتالي الإبقاء عليها).

ب- غياب تعبير معقد التوافق النسجي من النمط الأول خاصةً، أو من النمط الثاني كما في الميلانوما؛ مما يعوق طبعاً تعرُّف مستضد الخلية الورمية.

ج- إفراز الخلايا الورمية لمواد كابحة أو مثبطة للجملة المناعية والخلايا الفاعلة مناعياً.

د- عناد الخلية الورمية على الحل الذي تتواسط فيه المتممة.

هـ- إطلاق الخلايا الورمية لـ TGF-β1 الذي يعوق بدوره هجرة الخلايا التغصنية DC وينقص من قدرتها على النضج

بحيث تخفق في مواجهة مستضد الخلية الورمية المقدَّم من قبل الخلايا المقدِّمة للمستضدات antigen-presenting cell (APC).

و- يوجد على سطح بعض الخلايا الورمية جزيء له تعبير مشابه لأحد عوامل تفعيل موت اللمفاويات التائية ويسمى fas ligand مما يجعل هذه الخلية قادرة على الارتباط بالتائيات وقيادتها نحو الهلاك.

٢- آليات تتعلق بعيوب الجملة المناعية:

أ- عجز اللمفاويات التائية عن الارتكاس تجاه المستضدات الورمية.

ب- الإخفاق في التعامل التام والمجدي مع المستضد الورمي.

المعالجة الحيوية للسرطان:

إن فهم الجهاز المناعي عند الإنسان ومعرفة دوره في الدفاع ضد نشوء الأورام، ومعرفة ما يفعّله وما يثبّطه في هدفه للقضاء على الخلية الورمية يقود مباشرةً إلى التفكير والبحث في طرقٍ علاجية معتمدة عليه. ويمكن حالياً تقسيم هذه المعالجة **عدة أقسام كالتالي:**

أولاً- المعالجة المناعية الفاعلة:

ويقصد بها المعالجة التي تعمل على حث الجهاز المناعي للمريض المصاب بالورم (المضيف host)، ويقسم هذا النمط أيضاً إلى **شقين:**

١- المعالجة المناعية الفاعلة اللانوعية: يستخدم هنا عامل حاث للجملة المناعية على نحو لانوعي إذ يفعل على نحو عام (البلاعم والخلايا الفاتكة بطبيعتها والـ LAK أو حتى العدلات)، هذا العامل الحاث غالباً ما يكون عاملاً جرثومياً أو مركباً صنعياً ويطلق عليه اسم المساند adjuvant، ومثال هذه المساندات تُذكر ذيفانات الجراثيم سالبة الغرام، والجدر الخلوية للمتفطرات، وأحياناً قد تكون المتفطرة بأكملها عاملاً لتفعيل المناعة على نحو غير نوعي كاستخدام عصية كالمت - غيران BCG علاجاً في العديد من الأورام وعلى رأسها معالجة أورام المثانة السطحية لمنع النكس الموضعي. إن آلية عمل هذه المعالجة الفاعلة اللانوعية تعتمد على نحو رئيس على تفعيل البلاعم، التي لا تكتفي بحل الخلية الورمية مباشرةً بل تقوم بإفراز الإنترفيرون α والإنترلوكين 1 اللذين يفعّلان الخلايا التائية، وإن تفعيل هذه اللمفاويات التائية يزيد في تفعيل البلاعم وهكذا ندخل في حلقة من التفعيل المستمر لرد الفعل المناعي. تمَّ التوظيف الحقيقي لهذا النمط من المعالجة باستخدام الـ BCG دواءً مناعياً فاعلاً غير نوعي يستخدم على نحو رئيسي للحقن موضعياً في المثانة لعلاج سرطانات المثانة السطحية المستأصلة لتفادي النكس، ولا يزال متفقاً عليه بوصفه الخط العلاجي الأول في هذا الاستطباب. كما ثبت فعالية الـ BCG بالحقن الموضعي لعلاج الميلانوما الجلدية. ومن الثابت أن حقن الـ BCG سواء في المثانة أم الميلانوما يفيد موضعياً بسبب رد الفعل المناعي الموضعي الذي يثيره من دون استثارة رد فعل جهازي يمكن الاعتماد عليه.

٢- المعالجة المناعية الفاعلة النوعية: تُعد اللقاحات العلاجية هنا أساس المعالجة، ويتم تحضيرها اعتماداً على المستضدات المرافقة للورم TAA وذلك باستخدام كامل الخلية الورمية بعد تشعيعها، أو حلالة الخلايا lysates، أو تعتمد لهذا الغرض ببتيدات أو سكاريدات تركيبية تحاكي ما هي عليه في الخلية الورمية المراد تفعيل مناعة نوعية تجاهها. إن هذه المكوّنات على اختلافها قادرة على تفعيل لمفاويات تائية نوعية كالتائيات المساعدة وخلايا الذاكرة وخلايا مفعَّلة أخرى نوعية لهذا المستضد الورمي. واستناداً إلى ذلك تم استحداث اللقاحات المستخدمة في مجال العلاج المناعي للأورام والتي تسمّى theracine، وذلك بأخذ المقطع الأول من كلمة علاجي والمقطع الأخير من كلمة لقاح للتفريق بينها وبين اللقاحات الوقائية المستخدمة في الوقاية من الأمراض الخمجية.

تُحضَّر هذه **اللقاحات العلاجية** إما من خلايا الورم نفسه المراد علاجه (مواد أولية ذاتيّة المنشأ) أو من سلالة خلوية ثانية لكنها تحمل مستضدات ورمية مماثلة لتلك التي يحملها الورم المراد علاجه (مواد أولية غيرية). للمعالجة بالتلقيح ميزة التعميم التي لا توجد في أنماط المعالجة المناعية الأخرى، إذ إن خلايا الذّاكرة T التي تعرّفت المستضد تقوم بنقل هذه المعرفة وتعميمها مما يحشد أعداداً أكبر من الخلايا في مواجهة الورم من جهة، كما يعطي لهذا العمل صفة التسلسل والاستمرارية والتأثير المديد الذي يتجاوز زمن حقن اللقاح من جهة ثانية. وقد اتضح أن الاستجابة المناعية ضد الورم اعتماداً على هذا النمط من العلاج تكون متواسطة بالخلايا T. وقد استخدمَ العلاج المناعي الفاعل النوعي (اللقاح) على نحو واسع وناجح حتى الآن في علاج الميلانوما. ولا بدَّ هنا من التفصيل في كلا نوعي اللقاحات العلاجية:

أ- اللقاحات الذاتية والمضادة للنمط الذاتيidiotype:
بينت الممارسة السريرية في المصابين بالميلانوما الجلدية

الانتقالية أن اللقاح الذاتي لم يستحث الجملة المناعية للحدود المأمولة علاجياً: لذلك واعتماداً على الدراسات العديدة التي أكدت أن الفيروسات وبالتالي الأورام الناجمة عنها هي الأكثر قدرة على استثارة رد فعل مناعي خلطي أو خلوي أو كليهما معاً تجاه مستضداتها مقارنةً بالأورام ذات المنشأ غير الفيروسي، تم تغيير اتجاه الدراسات نحو إيجاد خلايا ورمية مهجّنة فيروسياً virally transformed tumor cells، مما حسّن نسبة الاستجابة إلى ٥٠٪ غير أن هذه التجارب ما تزال في مراحلها الأولى.

ب- اللقاحات الغيرية (الخيفية) allogeneic vaccines: قام بيسترين Bystryn وزملاؤه في البدء بتحضير لقاح غيري لعلاج الميلانوما باستخلاص المستضدات اللازمة للقاح من مزرعة ميلانوما غيرية ووصلوا إلى استجابة مُرضية في ١٣ مريضاً خضعوا للتجربة بعد استئصال الورم الأولي مع بقيا طويلة الأمد نسبياً عند واحد من هؤلاء المرضى، مما شجع فيما بعد استكمال التجارب في هذا المجال ودمج اللقاح الغيري بمساند الـ detox وهو ذيفان مأخوذ من جرثومة السالمونيلا (detoxified endo toxin)، وأظهرت النتائج ازدياداً ملحوظاً في طلائع الـ CTL عند ٥٠٪ من المرضى مع هوادة جزئية وهوادة تامة ملحوظين وبدء تراجع الورم بعد أوّل حقنة للقاح، وبعد مرور أكثر من ٨ سنوات بقيت هوادة تامة عند ٥ مرضى وهوادة جزئية عند ١٥ مريضاً، كما أن البقيا لديهم منذ بدء المعالجة باللقاح حتى الوفاة كانت أفضل بكثير ممن لم يتلقوا هذا النمط من العلاج. ليس من الضروري في مثل هذا النوع من العلاج الوصول إلى استجابة تامة لتتحسن البقيا عند المريض إذ يمكن للمريض العيش مع ورم مستقر أو يتطور تطوراً بطيئاً من دون حدوث نقائل بعيدة، في حين لا يمكن تحسين البقيا بالمعالجة الكيميائية من دون تحقيق هوادة تامة للمرض.

إضافةً إلى التجارب التي تمّت على اللقاحات لعلاج الميلانوما الانتقالية دخلت التجارب أيضاً مجال العلاج المتمم (أي بعد استئصال الميلانوما الجراحي) وذلك بهدف القضاء على البقايا الورمية المجهرية لمنع النكس وتحسين فترة البقيا الإجمالية أو البقيا الحرة أو كليهما معاً، وكانت هذه التجارب واعدة للميلانوما ولاسيما بإضافة الغنغليوزيدات gangliosides مثل GM2 وGD2 إلى المساند BCG adjuvant إذ لوحظ ازدياد رد الفعل المناعي الآني بزيادة أضداد الـ IgM والمتأخر بزيادة أضداد الـ IgG مما تكون معه فرصة القضاء على البقايا الورمية المجهرية أكبر ويكون معه تحقيق السيطرة على الورم أفضل. وامتدت طريقة المعالجة هذه ليكون لها شأن في العلاج المتمم لأورام القولون المستأصلة حيث استخدم الـ BCG مع محضر لقاح غيري لسرطان القولون وكانت البداية واعدة أيضاً.

ثانياً- المعالجة المناعية المنفعلة:

ويقصد بها نقل عوامل مضادة للورم منتقاة إلى المضيف. ويأتي تحت هذا النمط الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies (mAbs) التي تعطى وحدها، أو مدمجةً بأحد السموم الخلوية كالبروتين الأبيض ricin أو بعض الأدوية الكيميائية، أو مستخلصات جرثومية، أو العناصر المشعة كالـ I131 مثلاً. لقد طوّر كوهلر وملستين بالبداية الطريقة الممكنة لتحضير الأضداد وحيدة النسيلة النوعية من منشأ فأري غير أن المشكلة كانت في رد الفعل المناعي الذي ستثيره هذه الأضداد عند الإنسان لأنها من منشأ فأري، ولكن أمكن التوصل فيما بعد إلى تحضير أضداد وحيدة النسيلة خَيمَريَّة مأشوبة recombinant- chimeric- monoclonal- antibodies يكون فيها الجزء المتحوّل من الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة من منشأ فأري في حين يكون الجزء الثابت من منشأ بشري.

نظرياً ليس ممكناً لأي خلية غير الخلية الورمية أن تتأثر بهذه الأضداد لأنها نوعية تجاه الخلية الورمية بعينها إلا أن العديد من القيود ظهرت عملياً أمام فعالية هذه الزمرة من العلاجات المناعية. ومن جهةٍ ثانية فإن اقتران الأضداد وحيدة النسيلة ببعض المواد السامة للخلية الورمية أو بعض النظائر المشعة يزيد قطعاً من فعاليتها ويفتح أفقاً علاجياً أرحب.

ضمن هذه المعطيات ومع هذه التحديات هناك جهود لتطوير الأضداد وحيدة النسيلة التي أصبح العديد منها قيد الاستخدام في العديد من الأورام كالـ trastuzumab في سرطان الثدي إيجابي الـ HER-2، والـ cetuximab الذي يستهدف مستقبل عامل النمو للخلايا البشروية epidermal growth factor receptor (EGFR) في سرطان القولون والـ rituximab الذي يستهدف الـ CD20 على سطح اللمفاويات البائية في اللمفومات إيجابية الـ CD20، ويذكر أيضاً الـ ibritumomab tiuxetan وهو أحد الأضداد وحيدة النسيلة مُدمَجاً بالـ yttrium-90 وهو عنصر مشع كمثال على دمج الأضداد وحيدة النسيلة، ولهذا الدواء استطبابه في اللمفوما إيجابية الـ CD20 من النمط الجرابي حين يحدث النكس بعد أن يكون المريض قد عولج بالـ rituximab، وغيرها.

ثالثاً- المعالجة المناعية بالتّبني adoptive immunotherapy:

ويقصد بها معاملة الخلايا المناعية المفعّلة بسبب نشوء الورم مع أحد العوامل المفعّلة لهذه الخلايا (ويأتي على رأس هذه العوامل الإنترلوكين٢) مما يزيد قدرتها المضادة للورم، وقد سبق استخدام الإنترلوكين IL-2 بالحقن المباشر للمريض مما يؤدي إلى زيادة رد الفعل المناعي تجاه الورم. **والإنترلوكين** هو لمفوكين تنتجه اللمفاويات التائية المفعّلة، وقد تم عزل الجين المسؤول عنه الذي يتوضع على الصبغي رقم ٤. وأصبح من الممكن إنتاجه فيما بعد اعتماداً على هذا الجين باستخدام جراثيم الإشريكية القولونية E-coli وهو يتمتع بكامل الفاعلية الحيوية لـ IL-2 الإنساني.

وقد بدأ روزنبرغ وزملاؤه الدراسة في هذا المجال فقاموا بحقن الإنترلوكين 2 ثلاث مرات يومياً لحيوانات التجربة ثم عملوا على فصد الـ LAK بعد ذلك وتأكدوا من فاعليته في هذا المجال، ثم تبع ذلك عدة دراسات من قبل مجموعات بحث متفرقة أثبتت فاعلية هذه الطريقة في العلاج المناعي في كلٍ من سرطان الخلية الكلوية والميلانوما، وتمت الموافقة رسمياً عام ١٩٩٢م على استعمال الإنترلوكين لمعالجة سرطان الخلية الكلوية، ووفق بعد ذلك على استعماله لعلاج الميلانوما.

أما **المعالجة المناعية بالتبني** فقد انصبَّ الاهتمام فيها على اللمفاويات المرتشحة بالورم tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) التي تتكون عادةً من البلاعم واللمفاويات التائية ويمكن أخذها بوساطة خزعة من الورم ثم زرعها لزيادة عددها ثمَّ إعادة حقنها للمريض الذي أخذت منه. هذه الأبحاث ماتزال في مهدها وتواجه عوائق متعددة.

رابعاً- المعالجة المناعية الترميمية restorative immunotherapy: أي تعزيز ودعم رد الفعل المناعي الضعيف أو المضَعَف عند المريض. ويتم ذلك بتثبيط البلاعم المثبطة لعمل الجملة المناعية بإعطاء مثبطات البروستاغلاندين أو السيميتيدين، أو كبح عمل اللمفاويات التائية المثبِّطة بإعطاء السيكلوفوسفاميد بجرعات قليلة. ومن جهةٍ أخرى يمكن حث طلائع اللمفاويات في غدة التوتة الناضجة بإعطاء الـ ليفاميسول. غالباً ما تكون المشكلة في نقص الكفاءة المناعية وجود عوامل مثبِّطة لعملها وليس نقصها العددي، وقد تأكد دور البلاعم واللمفاويات التائية الكابح لعمل الجملة المناعية، إذ تقوم البلاعم بدورها المثبط على الأقل من خلال البروستاغلاندين E2 مما يجعل لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فعلاً كابحاً لعمل البلاعم المثبط للجملة المناعية، وهذا ما يفسر- على الأقل من جهةٍ ما- نقص حدوث سرطان القولون عند من يعالجون فترة طويلة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بسبب أحد الأمراض الالتهابية المزمنة. كما أن لمضادات الهيستامين مثل السيميتيدين والرانيتيدين والفاموتيدين دوراً معدلاً للاستجابة المناعية إذ تعمل على تثبيط اللمفاويات التائية الكابحة، وتزيد من إفراز الأنترلوكين ٢، وتزيد من فعالية اللمفاويات التائية السامة للخلية CTL والخلايا الفاتكة بطبيعتها NK.

من جهةٍ ثانية يتبين أن للأدوية الكيميائية بجرعاتها الصغيرة غير العلاجية شأناً في تعزيز المناعة الخلوية وقد ثبت ذلك على حيوانات التجربة وبمرحلة لاحقة عند الإنسان باستخدام الـ cyclophosphamide؛ إذ إن هذا الدواء بجرعاته دون العلاجية يؤدي إلى إنقاص الوسائط المنحلة الكابحة للجملة المناعية كالبروتين الارتكاسي C-reactive-protein كما ينقص العدد المطلق للمفاويات التائية الكابحة، غير أن هذه الأدوية وحدها بهذه الجرعات لا يمكن أن تكون فعَّالة تجاه السرطان ولكنها تصبح قادرة على تحقيق استجابة جيدة إذا ما أشركت مع معدِّل مناعي آخر كإشراك السيكلوفوسفاميد مع الأنترلوكين ٢ في علاج بعض أنماط اللمفوما التائية مثلاً.

خامساً- المعالجة المناعية بتعديل قدرة الخلية الورمية المبّدلة للجهاز المناعي cytomodulatory:

يتم العمل هنا على زيادة تعبير مستضد الخلية الورمية ووضوحه، ومستضدات معقد التوافق النسجي على سطح الخلية الورمية مما يجعلها أكثر قابلية للكشف والتعرُّف من قبل خلايا الجملة المناعية المفعّلة وعلى رأسها اللمفاويات التائية السامة للخلية. ويعد الأنترفيرون α و γ والعامل منخِّر الأورام tumor necrosis factor (TNF-α) من بين السيتوكينات القادرة على القيام بهذا الفعل. كشفت الأنترفيرونات بدايةً من خلال خصائصها المضادة للفيروسات وعُرف أنها بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض وأن الأنترفيرون α تنتجه الكريات البيض، والأنترفيرون β تنتجه الأرومات الليفية fibroblast، والأنترفيرون γ تنتجه اللمفاويات التائية. لهذه السيتوكينات شأن في زيادة فعالية الخلايا الفاتكة بطبيعتها NK، ولها فعالية مضادة لتكوين الأوعية الورمية، ومضادة لتكاثر الخلايا الورمية، ولها أيضاً شأن في حث الخلايا الورمية على التمايز أي دفعها لتصبح أكثر وضوحاً للجهاز المناعي وبالتالي ستكون مستضداتها

أكثر إثارة للجملة المناعية. كما أن للأنترفيرونات شأناً في زيادة تعبير بعض المستضدات الورمية مثل الـ CEA، CA125 TAG-72 في بعض السلالات الورمية. دفعت هذه المعطيات إلى استخدام الأنترفيرونات في علاج السرطان مضافةً إلى أدوية مناعية تفعّل الجملة المناعية، وهكذا أخذت مكانها في علاج ابيضاض الدم ذي الخلايا المشعَّرة HCL، واللمفومات منخفضة الدرجة وابيضاض الدم النقوي المزمن CML والورم النقوي العديد MM، في حين كانت الأورام الصلبة أكثر مقاومةً لمثل هذا النمط من العلاج. ولكن متابعة الأبحاث في هذا المجال أظهرت نسبة استجابة جيدة في المصابين بالميلانوما تم إعطاؤهم الأنترفيرون ألفا بعد إخفاق العلاج باللقاح عندهم، وحين أعطيت هذه العينة الأنترفيرون حسَّن من تعبير المستضدات الورمية وجزيئات الـMHC مما أعاد للـ CTL فعلها المناعي الذي أدته فوصلت إلى النتيجة المرجوَّة من اللقاح. كما ثبت دور الأنترفيرون أيضاً في علاج سرطان الخلية الكلوية.

المعالجة المناعية المشاركة combination immunotherapy:
قد يكون من المبكر الحديث فيما إذا كان الأفضل إعطاء المعالجة المناعية مشاركةً أو إعطاء كل دواءٍ على حدة، غير أن العديد من المعطيات الآتية من بعض التجارب تدعم ولو على نحو غير مباشر فكرة المشاركة. فقد وُجد أن إعطاء جرعة كيميائية صغيرة من السيكلوفوسفاميد مع الأنترلوكين ٢ للمصابات بسرطان الثدي المعالجات سابقاً معالجة كيميائيةً يؤدي إلى الاستجابة. كما أن استخدام الأنترفيرون ألفا مع الأنترلوكين ٢ حقناً وريدياً كان فعله مميزاً في علاج الميلانوما، وقد اعتمد العلاج الأول للميلانوما غير أن صعوبة التطبيق والآثار الجانبية حصرت فيما بعد استخدامه. كما استخدمت دراسات أخرى الأنترلوكين٢ مع الـLAK والأنترفيرون ،مع جرعة معدّلة للاستجابة المناعية من السيكلوفوسفاميد والدوكسوروبيسين (أي بجرعة أقل من الجرعة العلاجية). ومن الثابت أيضاً أن إعطاء بعض الأدوية الكيميائية كالـ (cyclophosphamide، doxorubicin، mitomycin-C، cisplatin) تزيد من رد الفعل المناعي. إذاً من كل ما سبق تتضح صحة التفكير بالمشاركة بين المعالجات المناعية مع توقع الميِّزات التالية - على الأقل من الناحية النظرية - لهذه المشاركة:

١- إمكان الوصول إلى فعالية إضافية أو متضافرة لمشاركة أدوية مناعية ذات آليات عمل مختلفة.

٢- إمكان تخفيض الجرعة حين إعطاء الأدوية مشاركةً.

٣- إن إعطاء هذه الأدوية معاً أو على نحو متلاحق قد يخلق المناخ الأمثل للقضاء على الخلية الورمية، إذ إن تحرير شلال من السيتوكينات بفعل العلاج المشارك سيؤدي إلى حشد الخلايا المقتدرة مناعياً في مكان الورم مما يزيد الفعالية.

من جهةٍ ثانية هناك العديد من المقوِّمات - على الأقل من الناحية النظرية أيضاً- للمشاركة مع الأدوية الكيميائية التقليدية وهي:

١- تؤدي المعالجة الكيميائية السامة للخلية إلى تقليص العدد المطلق للخلايا الورمية (أي أهداف المعالجة المناعية) التي سيتوجب على المعالجة المناعية مواجهتها مما يسهِّل عليها المهمة.

٢- أكدت نتائج الأبحاث في الزجاج أن حدوث عناد على المعالجة الكيميائية لا يمنع من حل الخلية الورمية من قبل الدواء المناعي، أي إنه لا يوجد تصالب في المقاومة بين نمطي العلاج.

٣- المعالجة الكيميائية هي معالجة سامة للنقي والجهاز اللمفاوي، وإن عملية إعادة التجديد الحادثة بعد إعطائها تعطي للمعالجة المناعية متسعاً في المكان والزمان لإنتاج خلايا مقتدرة مناعياً بفعل السيتوكينات.

٤- إن غياب تثبيط النقي حين استعمال العلاجات المناعية يجعل هذه المشاركة أكثر إمكانية وأكثر تحمُّلاً.

٥- إن تخرُّب الغشاء الخلوي للخلية الورمية التالي للمعالجة الكيميائية يجعل الخلية أسهل منالاً ليتم حلها من قبل العلاج المناعي.

٦- إن إعطاء المعالجة الكيميائية بجرعات عالية يبقي على الخلايا الأرومية بحيث تكون قابلة للتفعيل بالأنترلوكين ٢ حتى الحصول على الخلايا الفاتكة المفعَّلة باللمفوكين أو اللمفاويات المرتشحة بالورم.

مما يعني أنه من الممكن للمعالجة المناعية أن تطبق بعد المعالجة الكيميائية أو أن يتم إعطاؤهما دورياً على نحو متلاحق. وقد ثبتت فعالية ذلك في علاج الميلانوما. غير أنه لا تزال هناك حاجة إلى العديد من الدراسات السريرية والسريرية المقارنة لمعرفة مقدار الفائدة التي ستضيفها مثل هذه المشاركات على الاستخدام المنفرد لكلٍ على حدة وعلى البرامج (البروتوكولات) العلاجية الثابت فعاليتها بالدراسات العلمية السابقة.

العوامل المنبهة للمستعمرات colony-stimulating factors:
أثبتت الأبحاث في الزجاج على كلا نوعي هذه الزمرة من

عوامل النمو (العامل المنبه لمستعمرات المحببات granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) والعامل المنبه لمستعمرات المحببات والبلاعم granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) أنهما قد يتوسطان عملية حل الخلايا الورمية من خلال توليد بلاعم ومعتدلات مبيدة للأورام. وقد أثبت دورها في معالجة حالات تثبيط النقي التالي للمعالجات الكيميائية ولاسيما على نحو وقائي، كما أن لها شأناً مهماً في التحضير لعمليات زرع النقي للعمل على زيادة الخلايا الأرومية في الدم المحيطي بحيث يصبح قطفها في زمان محدد ذا قيمة علاجية مهمة. وأظهرت الدراسات على الفئران مؤخراً أن إقحام جين خاص على العامل المنبه لمستعمرة المحببات والبلاعم يؤدي إلى تضخيم رد الفعل المناعي إذ يزيد جذب الخلية الورمية للبلاعم ويزداد حثها على إطلاق السيتوكينات، مما يؤدي إلى التفكير بأنه قد يكون لهذا العامل فعل معزز للُقاحات العلاجية في الأورام إذا ما تمت المشاركة بين الاثنين، غير أن هذا الأمر يحتاج إلى مزيد من الأبحاث والدراسات.

الخلاصة:

١- مع أن هذا الحقل من العلوم الحيوية لايزال في مهده غير أن بشائره جيدة، إذ تمكنت أدويته وعلى نحو واضح من إطالة أمد الحياة عند المرضى الذين استجابوا حتى في المراحل الانتقالية للمرض ومن دون أن تستأصل الانتقالات، وقد كان ذلك واضحاً في الميلانوما الانتقالية بعد معالجتها باللقاح أو الأنترلوكين٢ والأنترفيرون α مقارنةً بمن تلقوا المعالجة الكيميائية.

٢- من الملاحظ طبعاً أنه يكفي للمعالجة الحيوية أن تحقق استقرار الورم ومنع تطوره (أو نشوء انتقالات أخرى) حتى تُتابع المعالجة بها والقول إن المريض قد استجاب، والأمل جيد في أن يبقى الورم مدة على هذه المعالجة في حالة استقرار قبل أن يعاود التطور أو تتظاهر تأثيرات جانبية توجب إيقاف الدواء، في حين أنه لا بدَّ للمعالجة الكيميائية أن تُحدث استجابة تامة كي يؤمل بتحسن البقيا. وقد اعتُمد عموماً على أن استقرار المرض مدة ثلاثة أشهر يسوغ متابعة المعالجة الحيوية حتى عودة تطوره أو ظهور تأثيرات جانبية توجب إيقافه، في حين أن استمرار الهوادة مدة تتجاوز ستة أشهر أو تراجع حجم الورم تراجعاً كبيراً علامة منبئة بتحسن البقيا الإجمالية للمريض.

٣- تعد التأثيرات الجانبية للأدوية الحيوية (إذا ما استثني الأنترلوكين٢ الذي قد يكون صعب التحمل أحياناً) أكثر تحملاً مقارنةً بتأثيرات الأدوية الكيميائية الجانبية.

٤- يتميز هذا النمط من العلاج بأن جرعاته العلاجية تكون أقل بكثير من الجرعة القصوى الممكن للإنسان تحملها مما يختلف وطبيعة الأدوية الكيميائية. كما أنه يعف عن الخلايا السليمة ويهاجم الهدف المقصود على نحوٍ مباشر أو غير مباشر من خلال تفعيل التائيات السامة والمساندة والخلايا الفاتكة بطبيعتها، والخلايا المتغصنة وتكوين الأضداد الخاصة بالمستضد الورمي بحيث تهاجم هذه الخلايا خلايا الورم الأصلي من جهة، وخلاياه الانتقالية لمنع انزراعها في المكان الذي تقصده من جهة ثانية، وإضافةً إلى ذلك يترك هذا النمط من العلاج حين نجاحه ذاكرة مناعية كفيلة بمواجهة أي محاولة نكس فيما بعد.

٥- لا يوجد مقاومة متصالبة بين المعالجة الحيوية والمعالجة الكيميائية، لذلك يمكن للأورام المعنِّدة على العلاج الكيميائي كسرطان الخلية الكلوية والميلانوما أن تعالج حيوياً كما يمكن للسرطانات الحساسة للعلاج الكيميائي كسرطان الثدي على سبيل المثال أن تعالج حيوياً عند تعنيدها على العلاج الكيميائي.

٦- تحتاج المعالجة الحيوية إلى مدة قد تصل حتى ستة أشهر للوصول إلى ذروة تأثيرها مما يتيح الفرصة للتفكير بإعطاء المعالجة الكيميائية أولاً للسيطرة على أعراض الورم ثم الشروع بالمعالجة الحيوية، غير أنه لا يمكن الحكم بإخفاق هذه المعالجة حتى ظهور علامات صريحة تشير إلى عودة تطوُّر الورم. على أي حال وكما هو متفق عليه في التجارب السريرية بالنسبة إلى الأدوية الحيوية لا يجوز البدء بالمشاركة قبل أن يثبت الدواء الجديد بمفرده فعاليته وسلامة استخدامه. يمكن القول إن قسماً من المعالجات الحيوية قد اجتاز هذه المرحلة ليبدأ بالمشاركات الدوائية مع أدوية كيميائية سواء بالتشارك معاً أم بالتعاقب في خطة معالجة المرضى والنتائج رهينة الزمن.

المعالجة الجينية للأورام

ماهر سلمون

المعالجة الجينية **gene therapy** طريقة جديدة في علاج الأمراض يتم فيها استعمال الجينات التي تعبر عن بروتينات معينة؛ أو تتدخل في إنتاج البروتينات الضرورية للخلية في علاج أمراض مختلفة.

تهدف المعالجة الجينية إلى استبدال الجينات المعطوبة بجينات جديدة توفر وظيفة جينية طبيعية. لكن يعتقد خطأً أنها تهدف إلى تصحيح الأمراض الوراثية المندلية الموروثة بشكل جسمي مقهور autosomal recessive mendelian disorders، فهي على العكس من ذلك تطبق حالياً في علاج الكثير من الاضطرابات المكتسبة كالسرطانات والأخماج والاضطرابات التنكسية.

من المقبول والمفهوم حالياً تدخل الخلل الجيني في إمراضية الأورام، ولذلك تطورت حديثاً تقنيات نقل الجينات إلى الخلايا. قد يحدث السرطان بسبب أذية في الـ DNA إما عن طريق المواد المسرطنة وإما على نحو تلقائي في أثناء عمليات انتساخ الـ DNA المتكررة. إن عدم القدرة على إصلاح الأخطاء في عملية انتساخ الـ DNA بسبب خلل في جينات الإصلاح أو انعدام وظيفة الجينات التي تسيطر على نقاط التحقق في الدورة الخلوية؛ كل ذلك يعطي الخلايا فرصة للنمو والانقسام. إن الجينات الطافرة الآنفة الذكر التي تسيطر على عملية إصلاح الـ DNA ونقاط التحقق في الدورة الخلوية تعد أهدافاً منطقية للمعالجة الجينية، ومن هنا يأتي دور الفهم العميق لبيولوجيا الأورام في فهم أعمق للمعالجة الجينية.

تقنيات نقل الجينات:

يعتمد نجاح المعالجة الجينية على مدى فعالية نقل الجينات إلى الخلايا. يتم انتساخ الجينات مخبرياً ومن ثم وضعها في ناقل vector يقوم بدخول الخلية. ويعتمد نجاح المعالجة الجينية على اختيار الناقل المثالي الذي يتميز بقدرته على حمل الـ DNA وحمايته في أثناء عبوره جدار الخلية حتى يتم تسليم الجينات المنقولة إلى النواة، إضافة إلى قدرته على السيطرة على التعبير الجيني وانقاص السمية بتسليم الجينات إلى خلايا بعينها.

إما أن تتم المعالجة الجينية خارج الجسم exvivo بأخذ خلايا من الجسم ومعاملتها مخبرياً بنقل الجينات السليمة إليها واستبدالها بالجينات الطافرة ومن ثم نقل هذه الخلايا مرة أخرى إلى الجسم. وإما أن تتم المعالجة الجينية داخل الجسم invivo بوضع الجينات في نواقل وحقنها في الجسم لتصل إلى الخلايا الهدف.

الوسائل الكيميائية والفيزيائية في نقل الجينات:

تم في السنوات القليلة الماضية تطوير العديد من الوسائل الفيزيائية والكيميائية الهادفة إلى نقل الجينات إلى الخلايا الهدف. من الوسائل الفيزيائية حقن الـ DNA في الخلية مباشرة إضافة إلى النقل الكهربائي لكنه باهظ التكاليف. أما الوسائل الكيميائية فتشمل الترسيب بالفوسفات والكلسيوم، فحالما تترسب الـ DNA التي يتم ابتلاعها من قبل الخلية تقوم بالارتباط بالجزيئات الموجبة الشحنة مثل DEAE-Dextran التي ترتبط بالجزيئات سلبية الشحنة للغشاء الخلوي وهكذا تدخل الـ DNA المطلوبة داخل الخلية.

النواقل الفيروسية للمعالجة الجينية:

يبدو أن أفضل الوسائل المعروفة حتى الآن في نقل الجينات هي النواقل الفيروسية؛ إذ تستطيع الفيروسات دخول الخلية واستخدام آلياتها من أجل اصطناع البروتينات الفيروسية الخاصة بها. من أهم الفيروسات المستعملة في نقل الجينات، الفيروسات الغدية adenovirus والفيروسات القهقرية.

والفيروسات المستعملة في عملية نقل الجينات تكون مضعفة كي لا تكون قادرة على الانتساخ.

الفيروسات القهقرية retroviruses: هي فيروسات RNA تتكامل مادتها الوراثية مع المادة الجينية DNA للخلايا الهدف ثم يحصل انتساخ المادة التي تم إدخالها إلى نسخ متعددة يتم تحررها بشكل جزيئات صغيرة إلى خارج الخلية. من أهم الفيروسات القهقرية المستخدمة في المعالجة الجينية فيروس «مولوني» المسبب للابيضاض عند الفئران الذي يجعله غير قادر على الانتساخ باستبدال المادة الجينية المطلوب نقلها إلى داخل الخلية ومن ثم انتساخها بجيناته البنيوية gag,pol and env. بإمكان الفيروسات القهقرية أن تخمج الخلايا التي تنقسم لذلك تستطيع إقحام الجينات العلاجية في المادة الجينية في الخلايا الهدف، والفيروسات القهقرية قادرة على خمج الأرومات الليفية والخلايا البشروية والخلايا الكبدية.

الفيروسات الغدية adenoviruses: هي من أهم فيروسات الـ DNA التي تصيب بشرة الطرق التنفسية العلوية لكنها

غير قادرة على جعل الجينات المنقولة تتكامل مع المادة الجينية في الخلايا الهدف. يتم إضعاف الفيروسات الغدية وجعلها غير قادرة على الانتساخ وذلك بإزالة جيناتها المنظمة وهي E1A،E1B. ومع أهمية الفيروسات الغدية في المعالجة الجينية بيد أن لها العديد من المساوئ مثل الاستمناع immunogenicity مما يسبب نقص الفعالية بعد العلاجات المتكررة.

الفيروسات البطيئة lentiviruses: هي من فيروسات الـ RNA تتميز بقدرتها على خمج الخلايا وتكاملها الثابت مع المادة الجينية للخلية الهدف غير المنقسمة. ولكي تستخدم هذه الفيروسات كنواقل جينية يتم تفكيك مادتها الوراثية إلى ثلاثة بلاسميدات plasmids وإحداث طفرات بداخلها بصورة تفقد معها قدرتها الإمراضية فيما إذا اجتمعت من جديد.

الـ DNA العاري (naked DNA): يمكن استعمال الـ DNA العاري بشكل عدة نوكليوتيدات أو بشكل بلاسميدات plasmids في تعديل التعبير الجيني الداخلي أو في التعبير عن جين جديد. إن قليلات النوكليوتيد oligonucleotides هي جزيئات مؤلفة من نوكليوتيدات متعددة ما بين ١٥-٢٠ نوكليوتيداً قد تكون من RNA أو من DNA أو من كليهما بحيث يمكن أن تعطى وريدياً كما حدث في العديد من التجارب السريرية الورمية على أمل أن تدخل هذه الجينات الخلايا الورمية وتصلح خللاً ما في مادتها الجينية، يمكن استخدام قليلات النوكليوتيد المعاكسة للمعنى antisense oligonucleotides بفعالية كبيرة في تعطيل عمل الـ RNA الرسول لجينات مختلفة مثل الجينات الورمية وجينات عوامل النمو وجينات عوامل الالتصاق، ويمكن لذلك من الناحية العملية استهداف الجين الورمي myb-C أو الجين المدمج bcr-abl.

من التطبيقات الأخرى المهمة للـ DNA العاري استخدامه في اللقاحات الورمية أو المعالجات المناعية؛ إذ يتم تحميل الـ DNA المطلوب انتساخه على بلاسميد (وهو جزيء مؤلف من شريط مضاعف من الـ DNA يوجد بشكل طبيعي في الكثير من البكتيريا)، وهو من النواقل المهمة التي يسهل استخدامها في تحميل الجين المراد وتنقيته بالشكل المناسب. من سيئات البلاسميدات صغرها فلا يمكن تحميل الجينات الكبيرة عليها إضافة إلى حساسيتها أو هشاشتها وتعرضها لذلك للأذية في أثناء نقلها الجين المطلوب إلى داخل الخلية.

طرائق (استراتيجيات) المعالجة الجينية في الأورام:

يعد السرطان من الأمراض الجينية التي تحدث نتيجة سلسلة من الاضطرابات الجينية التي تنال الجينات الورمية oncogenes إضافة إلى الجينات الكابحة للأورام من دون أن نغفل دور بعض الخلايا التي لها شأن في الرقابة المناعية والتي تعد مسؤولة عن إزالة الخلايا الشاذة من الجسم. وبما أن الأذرع الثلاثة الرئيسية في معالجة الأورام - وهي المعالجة الجراحية والمعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية - تعد غير كافية في القضاء على السرطان، من هنا تظهر المعالجة الجينية ذراعاً رابعة تسهم في إتمام المعالجات السابقة.

قد تزيد بعض الجينات من حساسية الخلية للمعالجة الشعاعية والكيميائية فيمكن استخدامها لزيادة فعالية المعالجة، كما يمكن استخدامها من أجل إنقاص حجم الورم وجعله قابلاً للاستئصال الجراحي فيما بعد، وفيما يلي **بعض التجارب السريرية التي استخدمت فيها المعالجة الجينية في علاج الأورام:**

١- استهداف البنى الجينية داخل الخلية: وهي من الطرق المثيرة للاهتمام يتم فيها إيصال مادة جينية إلى داخل الخلية تؤثر فيها تأثيراً معاكساً للمعنى antisense حيث تقوم بالارتباط الهجين بالتسلسل النوكليوتيدي المقابل لها على الـ mRNA الرسول فتقوم بتعطيله. وتتألف هذه المادة الجينية من قليلات النوكليوتيد منقوصة الأكسجين ODNs (oligodeoxynucleotides) التي تحقن مباشرة في جسم الإنسان. لكن من سيئاتها قابليتها للتحطم بإنزيم النوكلياز في الدم، ومن أجل التغلب على هذه الظاهرة يتم تغيير الجسور الأكسيجينية الموجودة في الـ ODNs بذرات من الكبريت مما يجعلها أكثر ثباتاً ويكون تأثير النوكلياز فيها معدوماً؛ إضافة إلى زيادة انحلالها بالماء ورخص تكلفة اصطناعها. يمكن تحميل هذه القطع الجينية أيضاً على بلاسميدات وإدخالها في الخلية. من الممكن بالهندسة الوراثية اصطناع RNA وDNA تحوي قدرة شاطرة مثل الريبونوكلياز ribonuclease H وهو إنزيم قادر على شطر كل من مركبات الـ RNA وDNA على حد سواء.

يمكن استخدام ODNs معاكسات المعنى من أجل كبح تعبير بعض الجينات المتدخلة في الأورام البشرية مثل k-Ras،c-myc،bcr-abl، bcl-2. وقد أظهرت الدراسات السريرية في الطورين I وII فعالية جيدة من خلال استخدام معاكسات المعنى لـ bcl-2 في الأورام الميلانينية الانتقالية وكانت التجارب مشجعة عند ٦ من أصل ١٤ مريضاً شملتهم التجارب.

٢- التبديل المناعي بوساطة المعالجة الجينية: يتميز المصابون بالأورام بنقص رد الفعل المناعي بسبب تعطل آلية مهاجمة الخلايا الورمية من قبل الخلايا اللمفاوية السامة

CD8، لذلك فإنه من الممكن استخدام المعالجة الجينية في تحفيز رد الفعل المناعي آنف الذكر. وبذلك يمكن تقديم الجينات المطلوبة خارج الجسم بإدخالها في الخلايا الورمية عن طريق النواقل الخلوية كالبلاسميدات أو الفيروسات، أو بإدخال الجينات المذكورة في الخلايا التي تقوم بالفعل المناعي كاللمفاويات التائية أو في داخل الخلايا المتغصنة المقدمة للمستضدات.

ما سبق يقود إلى فكرة الوصول إلى لقاحات جينية مثل صنع لقاح يحوي جينات السيتوكينات أو حتى عوامل النمو.

جينات السيتوكينات cytokine genes:

تتكون السيتوكينات من عديدات الببتيد التي تسهم بفعالية في المناعة والالتهاب على حد سواء لذلك استخدمت في المعالجة الجينية.تقوم الخلايا الورمية، المعدلة وراثياً - إدخال جينات السيتوكينات إليها - باستدعاء الخلايا المسؤولة عن الالتهاب إلى مكان وجود الخلايا الورمية بإفراز العديد من السيتوكينات وبالتالي إبطال نمو الخلايا الورمية. كل ذلك يجب أن يترافق وتقديم الخلايا الورمية للمستضدات الخاصة بها ما يساعد الخلايا المناعية على معرفتها ثم مهاجمتها وقتلها ثم بلعمتها.

درس في بعض الأورام إعطاء السيتوكينات إضافة إلى الانتيرلوكين-٢ (IL-2) مما يسهم في تحريض المناعة عند المرضى ويؤدي إلى تراجع حجم الأورام المدروسة.

كما أظهرت الدراسات إمكان استحصال الخلايا اللمفاوية المرتشحة بالنسيج الورمي وبالتالي إنمائها في الزجاج بوجود IL-2 ثم إعادتها إلى النسيج الورمي لتسهم في تنشيط المناعة الخلوية ومهاجمة الخلايا الورمية بدورها. وعدا ذلك يمكن تنشيط الخلايا اللمفاوية المرتشحة داخل النسيج الورمي - معاملتها خارج الجسم في الزجاج in vitro - بإدخال جينات إضافية إليها مثل جين عامل النخر الورمي TNF-α مما يكسب الخلايا المناعية الفعالة مزيداً من الوظائف.

نُقلت في العديد من الدراسات جينات السيتوكينات إلى الخلايا المقدمة للمستضد APC antigen presenting cells وذلك لتنشيط فعلها المناعي المضاد للأورام. تعد الخلايا المتغصنة من الخلايا المقدمة للمستضد القادرة على تهيئة الخلايا اللمفاوية التائية العبيطة naive T lymphocyte والتحكم بالتوازن بين التحمل tolerance والتنشيط خلال رد الفعل المناعي. وقد أظهرت عدة دراسات فعل الخلايا المتغصنة المعدلة جينياً في تنشيط رد الفعل المناعي، ولكن ما تزال هذه الدراسات مخبرية وما قبل سريرية بيد أنها تعدّ أساساً للقاحات الورمية التي يتم العمل عليها حالياً.

لقاحات الـ DNA:

تعد من الاستراتيجيات الجديدة في التمنيع يتم فيها استعمال الجينات التي تعبر عن مستضدات ورمية خاصة بتحميلها على بلاسميدات وحقنها داخل العضلة حيث تبدأ باصطناع البروتينات المناسبة. هذه البروتينات الورمية تسهم في تحريض المناعة الخلطية المحرضة بالأضداد إضافة إلى تحريض المناعة الخلوية المحرضة باللمفاويات التائية السامة.

يمكن استعمال الجينات التي تصطنع السيتوكينات والتي تحرض رد الفعل المناعي إذا ما عولجت كما في السابق.

المعالجة بجينات الانتحار suicide gene therapy:

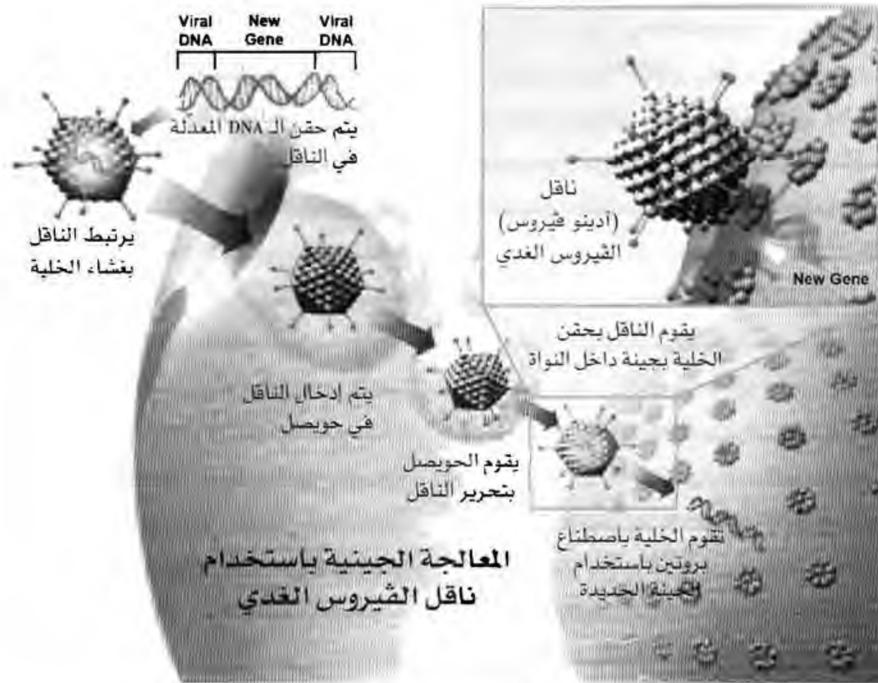
تستعمل هذه الاستراتيجية في علاج الأورام الصلبة يتم فيها استهداف الخلايا الورمية المحتوية على هذه الجينات على نحو خاص وبالتالي قتل الخلية التي تعبر عنها. تعد جينات الانتحار بمنزلة إنزيمات تسهم في تحريض طلائع الأدوية ذات السمية الضعيفة. هذه الإنزيمات إما أن تكون إنزيمات فيروسية مثل إنزيم التيميدين كيناز الخاص بالحلأ البسيط herpes simplex thymidine kinase (HSVtk) وإما إنزيمات خاصة بالبكتيريا والخمائر مثل السيتوزين دي - أميناز cytosine deaminase (CD).

يقوم HSVtk بفسفرة المركب الدوائي ganciclovir إلى مركب سام ويقوم CD على نحو مشابه بتحويل دواء ٥- فلوروسيتوزين 5-FC إلى المركب الفعال ٥- فلورويوراسيل 5-FU. وقد استعملت الاستراتيجية السابقة في الكثير من التجارب السريرية وما قبل السريرية لعلاج الكثير من الأورام ومنها أورام الدماغ وأورام الثدي وأورام الرأس والعنق وأورام المبيض. يكون الناقل إما الفيروس الغدي adenovirus الذي يحقن داخل الورم مباشرة وإما الفيروس القهقري retrovirus الذي يوصل إلى الورم بنواقل خاصة.

الجينات المحرضة للاستماتة apoptosis inducing genes:

من أهم المشاكل التي تعترض معالجة الأورام الصلبة بالمعالجة الكيميائية والشعاعية هو قدرة الخلية الورمية على مقاومة الاستماتة وبالتالي الهروب من فعالية الأدوية المستخدمة، ومن هنا تأتي أهمية قتل الخلايا الورمية بتحريض الاستماتة الخلوية.

تشاهد طفرات الجين الكابح للأورام P53 في حوالي ٥٠٪ من الأورام، ومن المعروف أن لهذا الجين شأناً مهماً في تحريض الاستماتة الخلوية وتفعيلها في الخلايا التي تعاني



الشكل (١) المعالجة الجينية باستخدام ناقل الفيروس الغدي

أذية في الـ DNA. تم تحميل الجين السابق على الفيروس الغدي وإعطاؤه للمرضى المصابين بالسرطانة حرشفية الخلايا في الرأس والعنق في الطور الأول من التجارب السريرية العلاجية. كما تم استخدام هذا الجين وحده أو بالاشتراك مع الجينات الأخرى المحرضة للاستماتة الخلوية أو بالتواقت مع المعالجة الشعاعية.

يسهم زيادة تعبير الجين Bax - وهو من الجينات المحرضة للاستماتة - في قتل المزيد من الخلايا المعندة على المعالجة الشعاعية، ولذلك فإن Bax قادر على رفع حساسية الخلايا المعندة على المعالجة الشعاعية. كما يسهم استخدام جين casepase-8 - وهو أحد محرضات الاستماتة الخلوية - عملياً في تحريض الاستماتة في الأورام الدبقية الدماغية، لذلك كان من المنطقي التفكير باستخدامه في المعالجة الجينية للأورام الدماغية.

تثبيط تولد الأوعية locking angiogenesis:

تحتاج الأورام باستمرار إلى الأكسجين والمغذيات والهرمونات وعوامل النمو من أجل تكاثرها وانتشارها ويتم ذلك بتكوين أوعية دموية جديدة تسهم في جلب المغذيات. وقد أظهرت الدراسات التجريبية تراجعاً في حجم الأورام عند تثبيط تولد الأوعية ما يجعلها هدفاً مهماً للمعالجة الجينية. من مثبطات تولد الأوعية الأكثر شيوعاً الأنجيوستاتين والإندوستاتين angiostatin & endostatin. من الممكن تقديم الجينات المثبطة للتولد الوعائي مباشرة إلى خلايا الجسم أو بوساطة خلايا خاصة معدلة وراثياً.

مشاركات المعالجة الجينية:

صممت المعالجة الجينية لتكون معالجة وحيدة إلى أن كشفت أهمية مشاركتها مع المعالجات التقليدية الأخرى مثل المعالجة الكيميائية والشعاعية. وقد تبين سابقاً كيف أن استعمال المعالجة الجينية التي تستخدم الجينات المحرضة للاستماتة الخلوية تؤدي إلى زيادة الحساسية تجاه المعالجة الشعاعية والكيميائية على حد سواء.

في المعالجات الكيميائية التقليدية وفي المعالجات ذات الجرعات العالية تتأثر الخلايا الدموية الموجودة في نقي العظم تأثراً كبيراً بسبب السمية العالية للأدوية المعطاة، من هنا جاءت فكرة حقن الخلايا النقوية بجينات المقاومة الدوائية multidrug resistance (MDR) وهي تعبر عن بروتين قادر على طرح الأدوية التي تدخل إلى الخلية بوساطة مضخة خاصة موجودة على الغشاء الخلوي، وبذلك تتجنب الخلايا النقوية التأثيرات السمية لأدوية مثل التاكسانات والانثراسيكلينات.

الشكل (١) يمثل التقنية المبسطة لتطوير المعالجة الجينية.

المعالجة الهرمونية للأورام

زاهرة فهد

تستعمل المعالجات الهرمونية لعلاج بعض السرطانات التي تعتمد على الهرمونات في نموها وانتشارها. وقد يكون المريض الذي يتلقى علاجاً هرمونياً قد خضع لجراحة أو علاج دوائي أدى إلى تخفيض نسبة بعض الهرمونات مثل الإستروجين عند النساء أو التستوستيرون عند الرجال. وفي حالات أخرى قد يتلقى المريض أدوية تمنع الأورام من تلقي الهرمونات التي تحتاج إليها من أجل نموها.

تكون المعالجة الهرمونية بإعطاء أدوية تثبط إنتاج الهرمونات، أو تتداخل في تأثير بعض الهرمونات. أما الجراحة فقد تجرى لاستئصال الغدد التي تفرز الهرمونات. وتستعمل هذه المعالجات لعلاج عدد من الأورام؛ ولاسيما سرطان الثدي وسرطان المبيض وسرطان الرحم وسرطان الموثة.

ولا تشكل المعالجات الهرمونية الخط العلاجي الأول في معظم الحالات؛ ولكنها غالباً ما تستعمل بالاشتراك مع علاجات أخرى مثل المعالجات الكيميائية والشعاعية أو بعد الجراحة. للمعالجات الهرمونية تأثيرات جانبية قد تكون مؤقتة أو دائمة؛ إضافة إلى أن بعض الأورام تصبح معندة على العلاج الهرموني، وقد تنكس موضعياً، أو تعطي نقائل تحت العلاج الهرموني. وهنا تجب الإشارة إلى أن العلاج الهرموني hormonal therapy (HT) مختلف عن المعالجة الهرمونية المعيضة hormonal replacement therapy (HRT)التي تعطى للنساء وللرجال في سن اليأس من أجل علاج التأثيرات الناجمة عن نقص الهرمونات الجنسية. أي إن المعالجة المعيضة مصممة لدعم مستويات بعض الهرمونات في الجسم على عكس المعالجة الهرمونية (HT) التي تستعمل لعلاج الأورام. ومن المعتقد أن المعالجة الهرمونية المعيضة HRT قد يكون لها بعض التداخلات في إحداث الأورام؛ ولاسيما أورام الثدي والمبيض. ومن جهة أخرى قد يكون لها تأثير واقٍ من بعض الأورام مثل أورام القولون والمستقيم. وهنا يجب أن يُقارن بين الفائدة المحتملة من المعالجات الهرمونية المعيضة والخطر المحتمل لزيادة نسبة حدوث السرطانات.

آلية عمل المعالجات الهرمونية:

١- حصار عمل الهرمون عن طريق الارتباط بالمستقبلات على سطح الخلايا ومنع دخول الهرمون إلى الخلية.

٢- تثبيط إنتاج الهرمونات في الجسم إما دوائياً وإما جراحياً.

٣- إزالة المستقبلات الهرمونية من على سطح الخلايا أو تغيير شكلها على نحو لا يرتبط معه الهرمون بالمستقبلات لدخول الخلية.

أولاً- المعالجة الهرمونية لأورام الثدي:

للمعالجة الهرمونية شأن مهم في معالجة أورام الثدي الخبيثة. إذ إن للإستروجين شأناً في النمو الورمي في نحو ثلثي سرطانات الثدي التي تكون فيها المستقبلات الهرمونية للإستروجين والبروجستيرون إيجابية لكليهما أو لأحدهما (ER¨PR). هناك عدة طرائق لكبح عمل الإستروجين: إما بإنقاص مستويات الإستروجين، أو بحصار ارتباطه بالمستقبلات ER¨PR. أما الأورام السلبية للمستقبلات الهرمونية فإن المعالجة الهرمونية فيها غير مفيدة، وقد تكون فائدتها قليلة جداً لا تتجاوز ٥-١٠٪ عند النساء المتقدمات في العمر.

١- معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية selective estrogen receptor modulators (SERMs):

للإستروجين عند النساء العمل الأساسي في الإخصاب، وله تأثيرات مفيدة في الهيكل العظمي والجهاز القلبي الوعائي والجهاز العصبي المركزي. وتتم معظم الاستجابات للإستروجين عن طريق وسيط هو مستقبلات الإستروجين. لهذه المستقبلات شكلان: إما مستقبل ألفا ERα وإما مستقبل بيتا ER-β، وهما من عائلة المستقبلات النووية nuclear receptor super family المعتمدة على الارتباط بعوامل انتساخ transcription factors.

توجد المستقبلات ألفا على نحو أساسي في الأعضاء التناسلية مثل الرحم والمبيض والثدي، كما توجد في الكبد والجهاز العصبي المركزي. في حين توجد المستقبلات بيتا في النسج الأخرى مثل العظام والنسيج البطاني والرئتين والجهاز البولي والمبيض والجهاز العصبي المركزي.

ترتبط مُعدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية SERMs بمستقبلات الإستروجين ER؛ لكي تقوم بعملها حيث تقوي عمل الإستروجين في بعض الأنسجة (ناهضات الإستروجين estrogen agonist)، ولكنها تكبح عمل الإستروجين في أنسجة أخرى (مناهضات الإستروجين

estrogen antagonist). وهكذا فإن SERMs لها تأثيرات مزدوجة مقوية أو معاكسة للإستروجين بحسب النسيج الذي تعمل فيه.

وبما أن للإستروجين شأناً مهماً في سرطان الثدي: فإنه قد تم تصنيع عدد من الأدوية المناهضة للإستروجين من صنف SERMs أهمها: التاموكسيفن tamoxifen والتوريميفن toremifene.

التاموكسيفن هو من أوائل الـ SERMs التي استخدمت حتى الآن، وقد استعمل في علاج سرطانات الثدي الإيجابية المستقبلات الهرمونية علاجاً داعماً بعد الجراحة أو في الحالات الانتقالية وكذلك في الوقاية من سرطان الثدي، مع الأخذ بالتأثير المسرطن لبطانة الرحم بالحسبان؛ إذ أن للتاموكسيفن فعلاً مناهضاً antagonist للإستروجين في غدة الثدي وتأثيراً مقوياً (ناهضاً agonist) للإستروجين في بطانة الرحم ١-٢٪.

ويستعمل الـ SERMs حالياً في الوقاية من ترقق العظام ولاسيما الـ raloxifene. إذ إن للرالوكسيفن مثل التاموكسيفن تأثيرات مناهضة للإستروجين على مستوى غدة الثدي ومقوية للإستروجين على مستوى العظام من دون أن تؤثر في بطانة الرحم. وللدواءين تأثيرات مفيدة في مستوى الكبد واستقلاب الدسم، ولكنهما كليهما لا يخففان الأعراض الوعائية الحركية مثل الهبات الساخنة والتعرق الليلي الناجم عن نقص الإستروجين أو غيابه.

وهناك حالياً محاولات مكثفة لتصنيع SERMs لتحسين التأثيرات المناهضة للإستروجين في الثدي والرحم وتقوية التأثيرات المقوية في الهيكل العظمي والجهاز الوعائي القلبي والجهاز العصبي المركزي.

أهم الأدوية المضادة للإستروجين:

أ- **التاموكسيفن tamoxifen**: يعمل التاموكسيفن عن طريق كبت مستقبلات الإستروجين على نحو مؤقت ومنع ارتباط الإستروجين بالمستقبلات، وهو يعطى عادة بجرعة يومية عن طريق الفم ٢٠ملغ وحيدة أو مقسمة على دفعتين.

يؤدي إعطاء المعالجة الهرمونية بالتاموكسيفن لمدة ٥ سنوات بعد الجراحة إلى إنقاص ٥٠٪ من نسب النكس والنقائل. كما يستعمل التاموكسيفن لعلاج أورام الثدي الانتقالية وللوقاية من حدوث سرطان الثدي عند النساء ذوات الخطر العالي.

ب- **التورميفن toremifene**: يستطب التورميفن Fareston. في الحالات نفسها؛ ولكنه أقل شيوعاً.

لهذه الأدوية تأثيرات جانبية أكثرها شيوعاً التعب والهبات الساخنة، والضائعات المهبلية أو جفاف المهبل مع تغير في المزاج. كما أن التاموكسيفن قد يزيد من خطورة حدوث سرطانات الرحم (سرطان بطانة الرحم). ومن التأثيرات الجانبية له زيادة نسبة حدوث خثار في الأطراف السفلية أو صمات رئوية أو دماغية. أما تأثيراته في العظام فتختلف بحسب العمر؛ ففي ما قبل سن اليأس قد يسبب التاموكسيفن ترققاً في العظام، في حين تكون تأثيراته في العظام جيدة بعد سن اليأس. أما التورميفن فتأثيراته في العظام أقل.

ج- **الفولفيسترانت fulvestrant (Faslodex)**: وهو أيضاً يؤثر في المستقبلات الهرمونية، وبدلاً من أن يكبت المستقبلات؛ فإنه يزيلها. ويستطب في الحالات المعندة على التاموكسيفن خاصة، ويعطى مرة شهرياً في العضل. ومن أهم تأثيراته الجانبية الهبات الساخنة والتعب. (الجدول ١).

الاسم العلمي	الاسم التجاري	آلية التأثير
تاموكسيفن tamoxifen	نولفاديكس Nolvadex	مناهض للإستروجين
تورميفن toremifene	فارستون Fareston	مناهض للإستروجين
فولفيسترانت fulvestrant	فازلودكس Faslodex	مناهض لمستقبلات الإستروجين antagonist
الجدول (١)		

٢- مثبطات إنزيم الأروماتاز aromatase inhibitors:

بقيت مناهضات الإستروجين ولاسيما التاموكسيفن حجر الأساس في العلاج الهرموني لأورام الثدي لأكثر من ثلاثين سنة، وتلاها فيما بعد أستات الميجسترول megsterol acetate ثم الجيل الثاني من مثبطات الأروماتاز غير الستيروئيدية: الأمينوغلوتيميد aminoglutethimide.

وحلت مثبطات الأروماتاز حالياً مكان الميجسترول في معالجة أورام الثدي المعندة على التاموكسيفن أو بعد فشل التاموكسيفن. ثم امتدّ تأثيرها إلى العلاج الداعم بعد الجراحة والعلاج الكيميائي للسيدات بعد سن اليأس، وكذلك إلى العلاج الأولي قبل الجراحة وفي الوقاية من سرطان الثدي.

الجيل	النوع (١) Type1 المثبطات الستيروئيدية	النوع (٢) Type2 المثبطات غير الستيروئيدية
الجيل الأول	لا يوجد	أمينوغلوتيميد aminoglutethimide
الجيل الثاني	فورميستان Formestane	فادروزول fadrozole روغليتيمايد rogletimide
الجيل الثالث	إكسيمستان (ارومازين) exemestane	أناستروزول (اريميدكس) anastrozole ليتروزول (فيمارا) letrozole فوروزول vorozole
الجدول (٢) تصنيف مثبطات الأروماتاز		

آلية عمل مثبطات الأروماتاز: الإندروجينات هي المصدر الأساسي للإستروجين في النساء بعد سن اليأس، وهي تفرز من الغدة الكظرية والنسيج الشحمي، ثم تتحول إلى إستروجينات عن طريق إنزيم الأروماتاز. تثبط مثبطات الأروماتاز هذا التحول؛ مما يؤدي إلى هبوط مستويات الإستروجين هبوطاً شديداً في الجسم.

تصنف الأدوية المثبطة للأروماتاز بحسب آلية عملها:

أ- **النوع الأول** مناهضات الأروماتاز الستيروئيدية: مثل الإكسيمستان.

ب- **النوع الثاني** مناهضات الأروماتاز غير الستيروئيدية: مثل الليتروزول والأنانستازول.

مثبطات الأروماتاز من الجيل الثالث هي مثبطات نوعية وقوية، وتشمل الأناستروزول والليتروزول والإكسيمستان. تقدر فعالية تثبيط الأروماتاز بـ ٩٨٪ في أدوية الجيل الثالث.

تستطب أدوية الجيل الثالث من مثبطات الأروماتاز في سرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس في الحالات التالية:

أ- علاج مساعد adjuvant: فقد تبين أن مثبطات الأروماتاز تتمتاز بفعالية أكثر في كبت الإستروجين، فهي تفيد إذاً في إطالة البقيا من دون نكس recurrence free survival (RFS). وهنا تعطى إما مباشرة بعد الجراحة وإما بعد العلاج الكيميائي والشعاعي بحسب مرحلة الورم واستطبابات العلاج الداعم.

ب- معالجة ورم الثدي المتقدم: في حالات النكس الموضعي أو الانتقالات بعد فشل التاموكسيفن أو مباشرة بوصفها خطاً أول في علاج الانتقالات بعد سن اليأس.

ج- تستطب هذه الأدوية أيضاً في العلاج قبل الجراحة neoadjuvant في محاولة لتصغير حجم الورم قبل الجراحة أو في الحالات المتقدمة موضعياً غير القابلة للجراحة؛ وذلك لتسهيل الجراحة لاحقاً.

د- هناك دراسات حالية لاستعمال مثبطات الأروماتاز AI في الوقاية من سرطان الثدي عند السيدات ذوات الخطر العالي.

أما الجرعات واستعمال هذه الأدوية فهي مبينة في الجدول (٣).

Femara (letrozole)	٢,٥ملغ حبة يومياً
Aromasin (exemestane)	٢٥ملغ يومياً
Arimidex (anastrazole)	١٢ملغ يومياً
الجدول (٣)	

وكذلك يمكن استعمال هذه الأدوية قبل سن اليأس حين إجراء ضهى جراحي أو دوائي أو شعاعي بعد فشل العلاجات الهرمونية الأخرى.

التأثيرات الجانبية للمعالجة الهرمونية: تشمل الهبات الساخنة والأعراض الهضمية من غثيان وقياء والشعور بالتعب والإعياء، واضطرابات المزاج، وترقق العظام، وقد تصل إلى الكسور؛ ولاسيما في مثبطات الأروماتاز، والنزف المهبلي والضائعات المهبلية وسرطان بطانة الرحم وأمراض القلب والأوعية والتهاب الوريد الخثري.

٣- المعالجات الهرمونية الأخرى:

أ- **الضهى:** يعتمد إحداث الضهى عند النساء قبل سن اليأس إما على استئصال المبيضين اللذين هما المصدر الأساسي للإستروجين قبل سن اليأس؛ وإما على استعمال الأدوية المضادة للهرمون المطلق اللوتئيني LHRH مثل الـ

غوزرلين (zoladex) goserelin أو الليوبروريلين(Lupron) leuprorelin، تؤدي هذه الأدوية إلى تثبيط المحور الهرموني النخامي المبيضي. ويمكن إجراء الضهى بتشعيع المبيضين. قد يكون الضهى علاجاً وحيداً قبل سن اليأس أو بالاشتراك مع التاموكسيفن أو مثبطات الأروماتاز.

ب- أسيتات الميجسترول (Megace) megestrol acetate: وهو دواء مماثل للبروجستيرون (progesterone like) يستطب في الحالات المتقدمة من سرطان الثدي، وهو نادراً ما يستعمل حالياً.

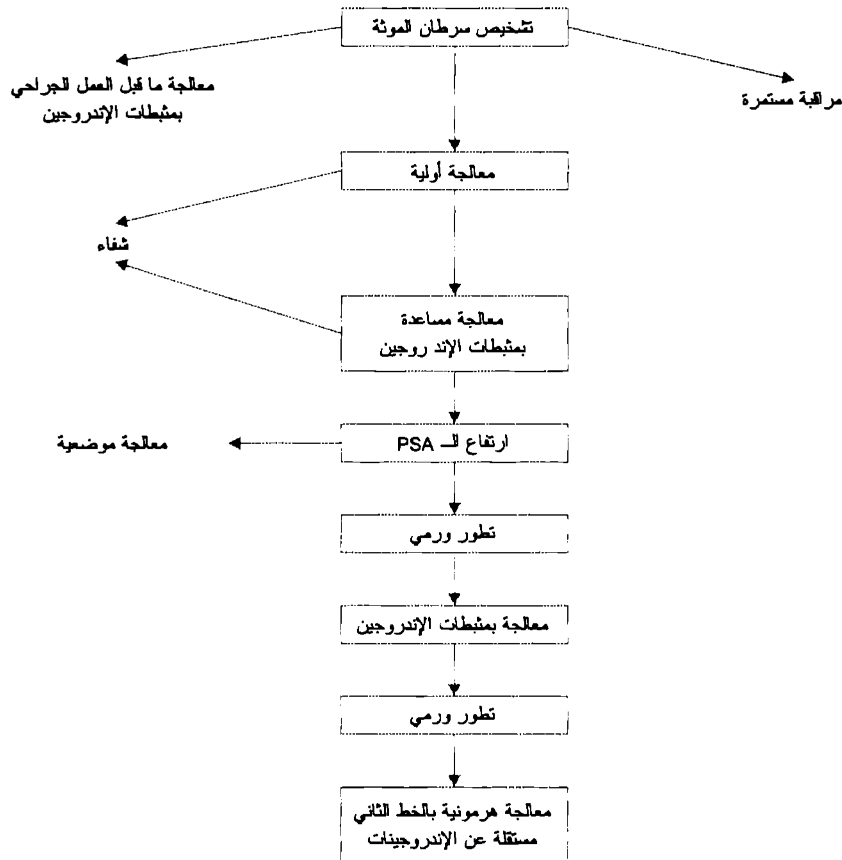
ج- بعض الأدوية الأخرى مثل الإندروجينات تستعمل أحياناً بعد فشل العلاجات الهرمونية الأخرى، وقد تبدي بعض الفعالية؛ ولكن لها تأثيرات جانبية تؤدي إلى ظهور خصائص ذكورة مثل الشعرانية وخشونة الصوت.

ثانياً- المعالجة الهرمونية في أورام الموثة:

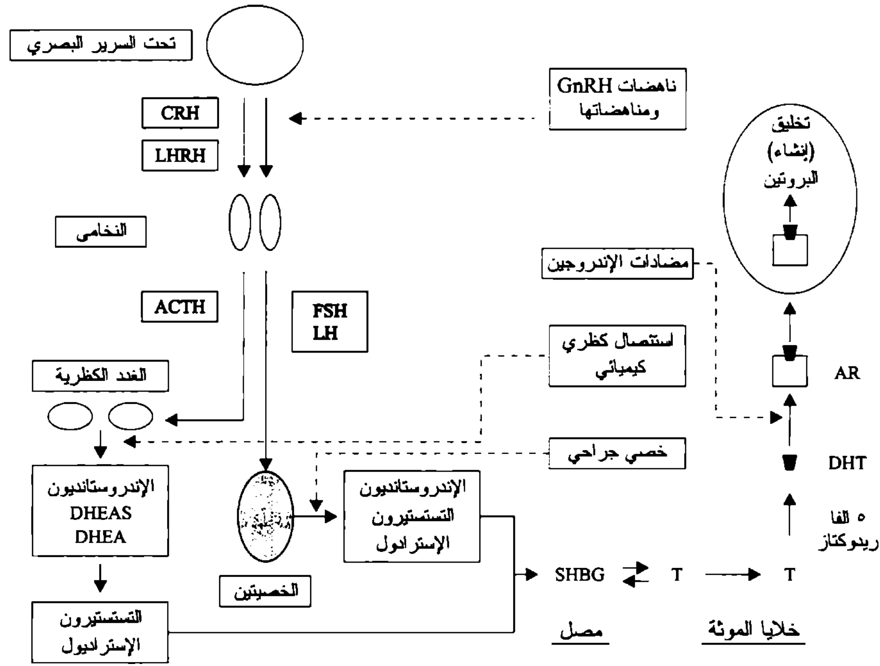
تبقى المعالجة الهرمونية أو الحرمان من الإندروجينات حجر الأساس في علاج سرطان الموثة عند الرجال. وتستطب بوصفها معالجة داعمة أو لمعالجة الحالات المتقدمة أو الانتقالية.

تؤدي المعالجة الهرمونية إلى الهجوع في نحو ٨٠-٩٠٪ من حالات سرطان الموثة المتقدم، وتؤدي إلى بقيا من دون نكس progression free survival (PFS) من ١٢-٣٣ شهراً. وقد تتطور خلال العلاج الهرموني سلالات خلوية غير معتمدة على الهرمونات؛ ما يؤدي إلى نكس موضعي أو ظهور نقائل بعيدة.

هناك طرائق علاجية متعددة للوصول إلى مستوى تستوستيرون في البلازما يوازي المستوى الناجم عن استئصال الخصيتين باستعمال الأدوية المثبطة لإنتاج الإندروجين مثل luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) أو استعمال مناهضات الإندروجين. وقد استعملت معالجة مشتركة تجمع بين مناهضات الإندروجين مع مثبطات إنتاجه (مماثلات - LHRH)، وتسمى هذه المشاركة: الإحصار المتشارك للإندروجين combined androgen blockade (CAB) (الشكل ٢).



الشكل (١) خوارزمية تبين خطة العلاج بعد التشخيص الأولي



الشكل (٢)

طرق إزالة الإندروجين الأولية primary androgen ablation:

١- استئصال الخصيتين (بضع الخصيتين orchiectomy):

وهي عملية أقل استعمالاً من العلاج الهرموني من قبل الأطباء، وتؤدي إلى هبوط فوري في التستوستيرون الجائل في الدوران خلال عدة ساعات، وهي أقل تكلفة من العلاج الهرموني.

٢- دي أتيل ستيلبسترول diethylstilbestrol (DES): هو إستروجين نصف صنعي من أوائل الخيارات غير الجراحية لعلاج سرطان الموثة. وقل استعماله حالياً بسبب السمية القلبية الوعائية والمضاعفات الخثرية والصمية التي يحدثها، وقد أوقف استعماله في عدة دول غربية بسبب هذه السمية.

٣- أسـتـات الـسـيـبـروتـيـرون cyproterone (CPA): هي إندروجين بروجستيروني ستيروئيدي يحصر التفاعل بين الإندروجين ومستقبلاته، وينقص معدل التستوستيرون في المصل. يستعمل وحيداً أو بصفة عامل واقٍ من حدوث (التوهج) flare عند بدء العلاج بمناهضات LHRH، وهو يثبط أيضاً الهبات الساخنة الناجمة عن المعالجات المضادة للإندروجين سواء باستئصال الخصيتين أم بالأدوية. وهو جيد التحمل؛ ولكن ترافقه مضاعفات وعائية وقلبية متعددة.

٤- ناهضات الـ LHRH ومناهضاته (LHRH antagonist and agonist): أحدث إدخال ناهضات الـ LHRH مثل ليوبروليد والغروزلين ثورة في علاج سرطان الموثة، وثبتت فائدته الفيزيائية والنفسية الجيدة.

يطلق الـ LHRH على نحو طبيعي من الوطاء بشكل دفقات؛ مما يؤدي إلى إطلاق دفقات من الـ FSH والـ LH. يرتبط الـ LH بالمستقبلات على سطح خلايا ليديغ Leydig في الخصية، ويؤدي إلى إنتاج التستوستيرون.

يؤدي التعرض الثابت للـ LHRH بعد العلاج بناهضات الـ LHRH إلى إنقاص المستقبلات (down regulation) في الغدة النخامية وتثبيط إطلاق الـ FSH والـ LH ونقص متواقت في إنتاج التستوستيرون. تنطلق في الأيام الأولى من استعمال العلاج دفعة عابرة من التستوستيرون قبل أن يثبط الإنتاج على نحو كامل. هذه الموجة من التستوستيرون قد تؤدي إلى زيادة نمو سرطان الموثة زيادة عابرة؛ مما يؤدي إلى زيادة الآلام أو إلى أعراض بولية (أسر بولي وغيرها)، وهذا ما يسمى بظاهرة التوهج flare phenomenon.

التأثيرات الجانبية لناهضات الـ LHRH تختلف عن الـ DES والـ CPA؛ ولاسيما بعدم وجود السمية القلبية الوعائية.

تتوافر ناهضات LHRH على شكل حقن مديدة شهرية أو كل ٣-٤ أشهر (depot)؛ مثل الـ goserelin (Zoladex). والـ leuprolide (Lupron) والأباريليكس abarelix، وهو مستحضر جديد معدل من مناهضات الغونادوتروبين (modified GRH antagonist). وهو غير مشابه لناهضات الـ LHRH؛ إذ أنه مضاد مباشر للـ LHRH، وهكذا فإنه يجنب

حدوث ظاهرة التوهج.

٥- PC - SPES: وهو مكمل عشبي درس مؤخراً، آلية عمله غير معروفة. ويبدو أن تأثيراته الحيوية مشابهة للإستروجين.

٦- الإندروجينات غير الستيروئيدية: مثل البيكالوتاميد bicalutamide والفلوتاميد flutamide والنيلوتاميد nilutamide، وهي تتداخل في ارتباط التستوستيرون والدي هيدروتستوستيرون بمستقبلات الإندروجينات.

وهذه الأدوية فعالة في معالجة سرطان الموثة الانتقالي، ويجب أن تشارك باستئصال الخصيتين أو بناهضات LHRH.

إحصار الإندروجينات المتشارك combined androgen blockade (CAB): تؤدي المعالجة الوحيدة بالحرمان من الإندروجينات إلى هبوط ٩٠٪ من التستوستيرون الجائل. أما ١٠٪ الباقية من التستوستيرون فتنتج عند الرجل (المخصي) من تحول الستيروئيدات الكظرية إلى التستوستيرون.

لذلك تنصح معظم المراكز والدراسات حالياً بالمعالجة المتشاركة ما بين الخصي الدوائي أو الجراحي مع مناهضات الإندروجين غير الستيروئيدية.

المعالجة الهرمونية بالتضامن مع استئصال الموثة الجذري:

١- المعالجة الهرمونية قبل الجراحة (أو الأولية) neoadjuvant، لا تزال قيد البحث، وتستطب غالباً في الحالات المتقدمة بهدف تحسين إمكانية الاستئصال الجراحي.

٢- المعالجة الداعمة بعد الجراحة adjuvant: تبين في عدد كبير من الدراسات الراجعة والمستقبلية أن للعلاج الهرموني فائدة في تحسين السيطرة الموضعية - وربما البقيا- بعد استئصال الموثة الجذري.

ما يزال موعد البدء بعلاج أورام الموثة علاجاً هرمونياً قيد الجدل، ولكن هناك إجماعاً متزايداً على أن بدء العلاج الفوري بعد الجراحة حين وجود إصابات عقدية يحسّن نسب البقيا.

٣- المعالجة الهرمونية بالمشاركة مع العلاج بالتشعيع الخارجي بوساطة جهاز مسرع الخُطا أو الكوبالت: أجريت دراسات سريرية كثيرة لبيان فائدة إضافة العلاج الهرموني لتحسين نتائج العلاج الشعاعي لسرطان الموثة الموضع أو المتقدم موضعياً، ومن المتفق عليه حالياً أن المرضى المصابين بسرطان موضع عالي الخباثة high grade أو الأورام المتقدمة موضعياً قد يستفيدون من المعالجة الهرمونية الداعمة لمدة سنتين أو ثلاث سنوات.

٤- المعالجة الهرمونية مع المعالجة الشعاعية الكثبية: تعتمد المعالجة الشعاعية الكورية curietherapy (وتدعى أيضاً المعالجة الكثبية brachytherapy) على حبيبات توضع ضمن الموثة، وتستطب في أورام الموثة متوسطة الدرجة أو منخفضة الدرجة (غليسون ≥ ٦) بعد أن يعطى المرضى معالجة هرمونية أولية neoadjuvant. كما تعطى حين وجود ورم موثة كبير الحجم لتصغير حجم الموثة. وهذا الاستطباب ما يزال قيد الدراسة ونتائجه غير معروفة.

٥- المعالجة الهرمونية المشتركة في أورام الموثة الانتقالية: يعتمد توقيت المعالجة الهرمونية على ظهور النقائل العظمية على نحو خاص وعلى ارتفاع الـ PSA، وهي عادة تشمل علاجاً متشاركاً (CAB).

التأثيرات الجانبية للحرمان من الإندروجينات side effects of androgen deprivation:

العلاج الهرموني على نحو عام جيد التحمل. والتأثير الجانبي الأكثر شيوعاً فيه هو نقص الشبق (الليبيدو). أما التأثيرات الأخرى المذكورة فهي عديدة، وتشمل التعب وزيادة الوزن والاكتئاب وترقق العظام وفقر الدم وضمور العضلات والتثدي والهبات الساخنة ونقص الوظائف العقلية ونقص الليبوبروتينات العالية الكثافة HDLP.

نادراً ما تؤدي هذه الأعراض إلى إيقاف العلاج. ويمكن السيطرة عليها بالأدوية المساعدة. قد يضاف الإستروجين في بعض الحالات الشديدة من الهبات الساخنة. وقد تشاهد سمية كبدية ولاسيما مع الـ CAB. أما التثدي فيمكن السيطرة عليه بتشعيع الثديين.

اللقاحات المضادة للأورام

زياد عبد الهادي

يترافق تحول الخلايا تحولاً خبيثاً ووجود بروتينات على سطح الخلايا الخبيثة تشكل مستضدات تدعى المستضدات الورمية tumor associated antigen (TAA)، هذه المستضدات إما ألا تكون موجودة في الخلايا الطبيعية وإما أنها توجد بتركيز أقل بكثير مما هي عليه في الخلايا الورمية، ويمكن الإفادة من هذه الظاهرة لصنع لقاحات تستهدف هذه المستضدات وتنفرد بالخلايا الخبيثة من دون تخريب الخلايا السليمة. ولكنّ تصنيع مثل هذه اللقاحات يواجه صعوبات عديدة منها ضعف تركيز هذه المستضدات في الخلايا الخبيثة عن مثيلها في الجراثيم مما يساعدها على تجنب الجهاز المناعي الذاتي والهروب منه. وعدا ذلك إن المستضدات الخاصة بالخلايا الورمية التي يجب انتقاؤها واستهدافها باللقاحات والمعالجات المناعية هي نسبياً قليلة إذا ما قورنت بالمستضدات غير المحددة الوظيفة المناعية في خلايا السرطان ومنها المستضد الورمي الجنيني CEA أو mesothelin ولا فائدة وظيفية من استهدافها.

ثم إن تحريض الخلايا الفاتكة NK (natural killer) من قبل الخلايا الورمية كثيراً ما يكون ضعيفاً لأن تقديم المستضدات المحرضة لـ NK يكون ضعيفاً مما يمكنها من تجنب الهجوم المناعي الذاتي.

لمحة عن التطورات الحديثة باللقاحات السرطانية:

من المعلوم أن جهاز المناعة في جسم الإنسان شديد التعقيد ويتميز بتوازن دقيق، وبما أن خلايا السرطان مشتقة في الأصل من خلايا الجسم الطبيعية فاستهدافها من قبل جهاز المناعة ليس سهلاً بل هو تحدٍ فريد للطرق العلاجية المناعية التي تبنى أساساً على تعرف المستضدات الورمية (TAAs) التي تحرض الخلايا اللمفاوية التائية T-cells، ولكن تحريض هذه الخلايا وحده ليس كافياً. وتجري الآن دراسات باستخدام الخلايا التائية اللمفاوية المرتشحة بالورم tumor infiltrating T-lymphocytes بإجراء تعديلات مناعية عليها واستخدامها مع أدوية أخرى تنشط جهاز المناعة الذاتي وتضعف العوامل المثبطة له الموجودة على نحو طبيعي على بعض الخلايا، ومثال ذلك استخدام الانترلوكين IL-2 مع الخلايا التائية المرتشحة والمقاومة للورم؛ مع تصور ما يعني ذلك من الصعوبات التقنية والآثار السمية.

أنواع اللقاحات:

١- **اللقاح الخلوي:** المبدأ هنا حقن المريض بخلايا ورمية مشابهة لخلايا الورم ذاته تؤخذ من المريض نفسه أو من مصادر مغايرة ثم تخضع للهندسة الجينية على نحو يمكن معه إظهار المستضدات بطريقة أقوى تثير الجهاز المناعي على نحو يقاوم معه الورم. وفي الوقت نفسه تستطيع الهندسة الجينية أن تجعل هذه الخلايا المستعملة باللقاح قادرة على إفراز عوامل خلطية تدعى السيتوكينات cytokines تحسن ردود فعل جهاز المناعة الذاتي.

وعدا هذا هناك جينات مثبطة للورم مثل الجين P53 إذا حدثت فيها طفرة تصبح نوعية للورم وقابلة للاستهداف باللقاحات المضادة للسرطان.

٢- **اللقاحات التي تستخدم الجينات الورمية مباشرة:** كإدخال جزء من الـ DNA أوRNA لجين ورمي إلى داخل خلايا المريض نفسه ومن ثم إثارة جهاز المناعة ليتوجه ضد المرض. ولكي يتم إدخال هذه الأجزاء من الـ DNA أو RNA إلى داخل خلايا المريض يتم تحميلها على فيروسات تدعى الـ viral promoter تدخل الخلايا ويتم نسخ transcript هذه المواد داخل نوى خلايا جسم المريض.

الصعوبات التي تواجه تحضير اللقاحات:

١- كثيراً ما يكون على سطح الخلايا الورمية تعبير ناقص لجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير MHC على سطح الخلايا. ومن المعلوم أن الـ MHC هو المسؤول بالدرجة الأولى عن تقديم المستضد وتحريض الخلايا التائية اللمفاوية القاتلة للخلايا. وأكثر من ذلك قد يكون معقد التوافق MHC بحالة طفرة أو مخبوناً deleted مسبباً غياباً تاماً للتعرف بوساطة اللمفاويات التائية السامة للخلايا الـ cytotoxic T. lymphocyte (CTL).

٢- تظهر الأورام غالباً مستضدات ضعيفة جداً لاستهدافها بسهولة بالآلية المناعية.

٣- معظم الأورام تنقصها الجزيئات المساعدة للاستثارة كالـ CD86، CD80، CD40 أو جزيئات الالتصاق كما في جزيء الالتصاق الخلوي CAM-1 (cell adhesion molecule) أو المستضد المرافق لوظيفة الكريات البيض LFA-3 (leucocyte function associated antigen) التي تفعل الخلايا التائية.

٤- تدل القرائن الجديدة على أن الخلايا الورمية تنتج وتفرز عوامل عديدة مثل PGE2 -VEGF -TGF -B وكلها تثبط الخلايا التي تقدم المستضد.

اللقاحات الخلوية:

تتكون من خلايا ورمية تؤخذ من مصادر مغايرة (خيفية) allogeneic. وسجل نجاح هذه الطريقة بعدد من الدراسات في سرطان القولون والميلانوما. أما تحضير لقاح خلوي من المريض نفسه autologous فأكثر تعقيداً.

وتستعمل الهندسة الجينية لزيادة كفاءة هذه الخلايا الورمية كي تستطيع إنتاج مواد خلطية مثيرة للمناعة كالسيتوكينات ولاسيما GM-CSF. وأدى مزج الخلايا الورمية الذاتية باللقاح المحضر من خلايا غيرية - معرضة للهندسة الجينية أو بخلايا مولدة للألياف fibroblasts - إلى بعض النجاح في تحسين الاستجابات المناعية. وعدا ذلك يمكن إضافة الخلايا التي تقدم المستضدات antigens (APCs) presenting cells ولاسيما الخلايا المتغصنة dendritic cells وخلايا محملة بالمستضدات. إن أقوى الخلايا المظهرة للمستضد الورمي هي الخلايا المتغصنة لاحتوائها مستويات عالية من التعبير على معقد التوافق النسيجي الكبير MHC بصنف I و II إضافة إلى عوامل المساعدة على تفعيل المناعة. ويمكن أخذ هذه الخلايا من المريض نفسه (ذاتية) autologous وزرعها في المزارع الخلوية واستعمالها بصفة وسيلة نقل vehicle لإبراز المستضد الورمي، مما يحرض اللمفاويات التائية النوعية على نحو فاعل. فالفكرة إذاً هنا زيادة كمية الخلايا المتغصنة وتقويتها بحملها للمستضد الورمي ثم إعادة حقنها. وتظهر الدراسات الحديثة أن وجود الورم الخبيث في الجسم يضعف الخلايا المتغصنة بتأثيره في تميز هذه الخلايا ونضوجها ثم في وظائفها. ويترافق ذلك وانخفاض مستوى الـ MHCs في هذه الخلايا، وهو أحد أهم العوامل المسببة للتثبيط المناعي المرافق للأورام الخبيثة. لذلك كان تفعيل الخلايا المتغصنة في الزجاج in-vitro وإعادتها إلى الجسم المريض محملةً بالمستضد المناسب من أهم المناورات المناعية.

مولدات الضد الورمية:

لإيجاد لقاح نوعي للورم يجب أن تحدد بوضوح المستضدات التي تؤدي إلى استجابة مناعية فعالة وتكون بأن واحد نوعية خاصة بالورم لتجنب السمية العلاجية، أي إن المستضد المستهدف يجب أن يكون موجوداً في الخلايا الورمية تحديداً من دون غيرها، وأن يكون له دور مباشر في تحول الخلايا تحولاً خبيثاً، مما يساعد الجهاز المناعي على تمييز الخلايا السرطانية من الخلايا الطبيعية ويمنع الورم من الهروب من الاستجابة المناعية.

ويمكن استهداف المستضدات البروتينية بلقاحات صنعية مركبة من الببتيدات التي تعمل بصفة مولدة لردود الفعل المناعية immunogens، ولكن فعلها هذا ضعيف يجب تقويته بطرائق متعددة منها كيميائية أو جرثومية أو خلوية.

اللقاحات الجينية:

تستعمل مواد جينية لتوليد مستضد يمكنه تحريك الجهاز المناعي. تتألف هذه المواد الجينية من cDNA (complementary DNA) أو RNA أو cDNA محمول على ناقل مثل البلاسميد. تدخل هذه المواد جسم المريض مباشرة أو بوساطة الخلايا التي تقدم هذا المستضد والمهيأة في المزارع الخلوية. تحتاج اللقاحات الجينية إلى توجيهها بحامل من الفيروسات viral promoter وعندئذٍ يحدث النسخ من اللقاح الجيني في داخل جسم المريض endogenous transcript، مما يؤدي إلى حركة الجينات الطبيعية حركة مماثلة ومتواصلة فترة طويلة بدلاً من حقن بروتينات جاهزة قصيرة العمر. وعدا ذلك فإن تحضير الـ DNA بصفة لقاح يحول إلى بروتين فاعل في جسم المريض هو أنقى وأسهل من محاولة تحضير البروتينات نفسها ثم حقنها للمريض جاهزة. ثبت في عام ١٩٩٢ أن اللقاحات المتعددة البروتينات النووية من الممكن استعمالها على نحو فعال بصفة لقاح.

وهناك طرائق أخرى جديدة للتمنيع ضد السرطان يُذكر منها:

١- **حقن ببتيدات مشتقة من الـ MAG-3 للمصابين بالميلانوما**، وقد ذكرت إحدى الدراسات استجابة ٧ مرضى من أصل ٢٥ مريضاً لهذه الطريقة وزيادة مهمة بنسبة الخلايا اللمفاوية التائية في الدوران وارتشاح الورم بخلايا تائية (T-cells).

٢- **حقن ببتيدات مصنعة طويلة السلاسل** مبنية على أساس التعامل مع معقد التوافق النسجي الكبير major histocompatibility complex (MHC)، مما يؤدي إلى تخفيف ظاهرة الاعتياد والتحمل tolerance.

٣- **طريقة بديلة للقاح:** استعمال خلايا الابيضاض اللمفاوي المزمن التي أدخل إليها فيروس يحمل اللقاح، ومن أجل ذلك تُحرَّض جزيئات كالـ CD80 والـ ICAM والـ LFA3، مما يقوي المناعة ضد الورم. حتى أن حقن الفيروس مباشرة في الورم - وهو يحمل CD80 المصابين بالأورام الميلانية

الانتقالية - أدى إلى استجابات سريرية.

٤- كسر التحمل المناعي عن طريق تعديل الاستجابة المناعية: من أجل نجاح ردود الفعل المناعية والاستجابة المناعية للجسم ضد الورم لابد من كسر حلقة التحمل المناعي في موضع الورم وهنا يأتي دور المعدلات المناعية، وأصبح ذلك خياراً مفضلاً لزيادة فاعلية اللقاحات المضادة للسرطان. أحد الأمثلة هو المعالجة بالخلايا المعدلة مناعياً بحالة الأورام الميلانية melanoma التي أرفقت بمعالجة مشددة كيميائية - شعاعية. من ذلك دراسة Rosenberg ومعاونيه بنقل الخلايا المعدلة مناعياً المرتشحة بالورم tumor infiltrating T-lymphocytes مترافقة والانترلوكين IL-2 بعد المعالجة المثبطة للنقي بما فيها العلاج الكيميائي.

التحديات ومحاولة تجاوزها:

١- مواجهة المثبطات المناعية التي توجد على نحو طبيعي على بعض الخلايا التائية المنظمة للتوازن المناعي CD4+CD25+(Tregs) وهي تنتج في التوتة (التيموس). ويؤدي تراكم هذه الخلايا المثبطة للمناعة T-regs في موقع الورم إلى تثبيط الخلايا المهاجمة للورم. ويرافق زيادة تركيز هذه الخلايا المثبطة في مكان الورم بإنذار سيئ في العديد من الأورام الصلبة بما فيها أورام المعثكلة والمبيض والثدي والكبد، وتعديل هذا التأثير بمحاولة إزالة الـ T-regs يحسّن ردود الفعل المناعية.

٢- تطبيق الـ IL-2 أو السيكلوفوسفاميد يقود إلى إزالة الـ T-regs؛ الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى حالة مناعة ذاتية شديدة، ولكن الـ Tregs تعود بسرعة وتترمم بعد إيقاف السيكلوفوسفاميد مثلاً، ما يحد من فاعلية هذه الطريقة.

نادراً ما تكون ردود الفعل التلقائية التي تستهدف المستضدات الورمية (TAAs) كافية لتراجع الورم. من أجل إحداث مناعة وقائية في الجسم ضد ورم معين عن طريق اللقاحات تحقن العوامل المحرضة للمناعة موضعياً. وترافق الحقن الموضعي عادة آثار جانبية قليلة كالاندفاع التحسسي في موقع الحقن. وأظهرت عدة دراسات إثارة النوكلوتيدات النووية oligodeoxynucleotides (CpGODN) تأثيراً قوياً محرضاً للمناعة، وأظهر تطبيقها فاعلية مضادة للورم في عدد قليل من المصابين بسرطان الكلية والميلانوما واللمفومة ذات الخلايا التائية. ويذكر بالمناسبة لقاح الـ BCG المستعمل بالحقن داخل المثانة.

والخلاصة تقترب المعالجة المناعية للسرطان من الوقت الذي ستصبح فيه قابلة للتطبيق في العيادات والممارسة العامة.

معالجة آلام الأورام والمعالجة الملطفة

نعمت اديب

غالباً ما تكون هناك حاجة إلى تخفيف الألم في مختلف مراحل السرطان. ومع أن أقل من ١٥٪ من المرضى بسرطان ثابت الموضع يبلّغون عن معاناتهم الألمَ فإن ٨٠٪ أو أكثر من المرضى المتوقع وفاتهم والذين يعانون انتشارَ المرض على نحو كبير يشعرون بالألم الذي يتطلب العلاج. ويعاني أغلب الذين تمت إحالتهم لعلاج السرطان الشعورَ بالألم في موضعين تشريحيين على الأقل، ويعاني أكثر من ٤٠٪ الألمَ في أربعة مواضع أو أكثر.

ينشأ الألم نتيجة العديد من الآليات، يحدث الألم الناجم عن المرض مباشرة في المراحل المتقدمة من الإصابة في ٦٥٪-٨٥٪ من المرضى، وينجم الألم عن علاج السرطان في نحو ١٥-٢٥٪ من المرضى الذين يتلقون علاجاً بالمواد الكيميائية أو عولجوا بالجراحة أو بالإشعاع. وينجم الألم عن مشكلات صحية غير مرتبطة بالسرطان - كوجود مرض سابق- في ٣٪-١٠٪ من المرضى.

أصبح التعامل مع الألم وغيره من الأعراض الهدف الأساسي للعلاج في العديد من المرضى، ويرتبط هذا الهدف بفلسفة الرعاية المسكنة للألم. يشتغل بالرعاية المسكنة للألم العديد من مختصي الرعاية الصحية، وهي توفر تعاملاً مستمراً مع الأعراض، ووقاية الوظائف، والدعم النفسي والروحي للمريض والأسرة، والرعاية الشاملة في نهاية العمر، والهدف من العلاج تخفيف الألم على نحو فعال كي يتمكن المريض من التمتع بحياة أفضل والوفاة من دون ألم.

أساليب التعامل مع الألم:

يجب أن يبدأ التعامل مع ألم السرطان بشرح أسباب الألم للمريض، ثم يتبعه التقويم السريري الدقيق وخيارات العلاج المتعددة الاتجاهات.

يحدث لدى معظم المصابين بالسرطان خوف وقلق بدءاً من وقت التشخيص، وقد يتعرض بعضهم للإحباط. وفي العديد من الدول النامية يعد تشخيص مرض السرطان "حكماً بالإعدام" لأن خيارات العلاج تكون محدودة على نحو كبير في الوقت الذي يذهب فيه المريض إلى المستشفى.

يجب أن يكون تقويم المريض شاملاً ينطوي على كل جوانب المشكلات، سواء البدنية أم النفسية أم الاجتماعية أم الروحية. ولما كان الألم تجربة ذاتية فإن المريض وحده هو من يستطيع أن يعبر عن مدى تضرره، ويجب أن يصدق الممارس العام تعبير المريض عن الألم، ويجب تقييم كل نوع من الألم.

تقييم المريض:

يتطلب التقييم الشامل للسرطان سجلاً دقيقاً وفحص المريض جسمياً فحصاً كاملاً واستعراض الفحوص المخبرية والصور الشعاعية وغيرها من الفحوص، ويمكن لملاحظة المريض في أثناء التقييم السريري تقديم معلومات مفيدة.

تقييم الألم:

يشير السجل المفصل إلى موقع الألم وتوزعه وشدته ونوعيته وما إذا كان مستمراً أو متقطعاً، وما العوامل التي تزيده أو تخففه، وهل يحد من نشاط المريض أو يُقلق نومه. يمكن قياس شدة الألم ببساطة باستخدام مقياس التناظر المرئي E.V.A (échelle visuelle analogique)، والمقياس الرقمي أو باستخدام المزيد من استطلاعات الرأي المتقدمة. من المفيد للمرضى وصف أنواع الألم بطريقتهم الخاصة باستخدام كلمات مثل: وجع أو حرقان أو طعن، ومثل هذه الكلمات قد تشير إلى نوع الألم، وتوضح ما إذا كان الألم بسبب الأذية المباشرة أو اعتلالياً عصبياً. قد يستطيع الأطفال الصغار التعبير عن شدة الألم عن طريق الاختيار بين مجموعة من رسومات الوجوه، وتتدرج من الوجه المحايد أو المبتسم إلى الوجه الباكي. إن ملاحظات مقدمي الرعاية مفيدة على نحو خاص في الأطفال وفي المرضى المتأخرين إدراكياً. والمعلومات حول العجز الوظيفي ومستوى القلق والإحباط وأفكار الانتحار من الأمور المهمة حين تقييم حالة المريض النفسية.

قد يكون سجل المريض المفصل والدقيق كافياً لتحديد نوع الألم وسببه. وبعض الفحوص مثل التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو التصوير بالرنين المغنطيسي (MRI) ضرورية لتقديم المزيد من المعلومات في بعض الحالات. وازدياد شدة الألم بعد فترة استقرار يجعل من الضروري إعادة تقييم الأسباب الكامنة وراء كل نوع من الألم. ويجب القيام بتقييم عاجل وتقديم العلاج بسرعة في حالات الطوارئ المتعلقة بالألم (مثل الكسور المرضية أو ألم الظهر نتيجة انضغاط الحبل الشوكي، أو الصداع نتيجة ضغط مرتفع داخل القحف).

طرق تخفيف الألم:

يتميز ألم السرطان بقابليته الشديدة للعلاج، والعلاج

بالأدوية هو الوسيلة الأساسية للتعامل مع الألم. يمكن السيطرة على ٧٠-٩٠٪ من ألم السرطان باستخدام الأدوية عن طريق الفم. ويمكن تخفيف الألم في ما يزيد على ٧٥٪ من المرضى الذين يحصلون على العلاج المسكن المناسب مثل الأدوية الأفيونية أو غير الأفيونية، والأدوية المساعدة كما يقترحها جدول المسكنات الصادر عن منظمة الصحة العالمية المبين في آخر البحث. يوصي بتناول الأدوية عن طريق الفم ووفقاً لجدول زمني، ويتم تحديدها تبعاً لاحتياجات المريض مع الاهتمام بالتفاصيل.

ويعد كل من الأسيتامينوفين (باراسيتامول) والأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب (NSAID) مسكنات فعالة للمرضى الذين يعانون ألماً سرطانياً معتدلاً، ويمكن الجمع بينها وبين الأدوية الأفيونية في المرضى الذين يعانون ألماً متوسطاً إلى ألم شديد. أوضحت تجارب استخدام جدول مسكنات منظمة الصحة العالمية أن مبدأ الانتقال من المسكنات غير الأفيونية إلى المسكنات الأفيونية آمن وفعال. ويمكن التعامل بسهولة مع التأثيرات الجانبية الناجمة عن استخدام الأدوية الأفيونية في معظم المرضى باستخدام مزيج من تثقيف المريض، وطمأنته بخصوص الطبيعة المؤقتة للتسكين والقياء، والاختيار الدقيق لجرعة الدواء الأفيوني وطريقة تعاطيه، واستخدام أدوية إضافية مثل مضادات القياء والمواد الملينة.

تُستخدم الأدوية المساعدة لعلاج الآلام الشاقة مثل آلام الاعتلال العصبي وألم العظام. ومن بين الأدوية التي تستخدم على نحو متكرر للتعامل مع ألم الاعتلال العصبي الأدوية ثلاثية الحلقات المضادة للاكتئاب، والتخدير الموضعي المنتظم، والباكلوفين (دواء مرخ للعضلات)، وهي تستخدم على نحو تقليدي لإضعاف الشعور بالألم، في حين كانت الأدوية المضادة للتشنج مثل جابابينتين وكاربامازيبين وفنتيوين تستخدم على نحو أكثر شيوعاً للتعامل مع الألم الشديد.

والألم العرضي الذي يعرف بأنه مفاجئ وشديد التصاعد نتيجة للحركة والابتلاع والتغوط والتبول يتم السيطرة عليه إذا ظل المريض في حالة سكون أو رفض القيام بأي محاولات مؤلمة. ومن الأساليب الأخرى لزيادة التحكم الموضعي في نوبات الألم العرضي العلاج بالإشعاع أو العمليات الجراحية لتقويم العظام، أو العمليات الجراحية العصبية، مثل قطع الحبل الشوكي عن طريق الجلد بطريقة التوضيع التجسيمي stereotactic. وتفيد أدوية بيسفوسفونات في تخفيف أعراض كل من الألم المتواصل والألم العرضي في المرضى الذين يعانون ألمَ السرطان.

يمكن تخفيف الألم عن طريق تعديل مسار المرض عندما يكون ذلك مناسباً باستخدام الجراحة أو العلاج بالمواد الكيميائية أو العلاج بالإشعاع، ومن الطرق الأخرى: التداخلات النفسية، والطب البديل.

قد يحتاج ١٠٪ من المرضى إلى أساليب تعتمد على التدخل الجراحي (عزل الأعصاب الطرفية وعزل الجهاز العصبي المستقل، والاستئصال بالموجات الإشعاعية وجراحات الأعصاب) وعلاج بعض مشكلات الألم بوصفه جزءاً من أسلوب متعدد الاختصاصات ومتعدد الاتجاهات للسيطرة على الألم.

أما الآلام التي لا تتم السيطرة عليها بالأدوية عن طريق الفم فتعالج بحقن جرعات منخفضة من الأدوية الأفيونية والتخدير الموضعي في الحبل الشوكي أو منطقة فوق الجافية لتخفيف الألم مع ظهور تأثيرات جانبية محدودة نسبياً. من الأنظمة المستخدمة لتعاطي الأدوية الأفيونية المتواصل داخل الحبل الشوكي: قثاطر فوق الجافية أو الشوكية الموجهة عن طريق الجلد، والقثاطر الموجهة المتصلة بمنافذ الحقن المزروعة تحت الجلد، ونظم مضخات الغرس المزروعة.

استخدام العلاج بالأدوية للتعامل مع ألم السرطان:

ينطوي السرطان على أنواع مختلفة من الألم (جرح الأنسجة والتهابها، وألم الاعتلال العصبي، وألم الأحشاء)، وغالباً ما تتزايد هذه الآلام نتيجة القلق والإحباط. ويجب وضع كل العناصر في الحسبان عند التعامل مع الألم الناجم عن السرطان.

١- الأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب (NSAID):

هذه الأدوية فعالة في علاج جرح الأنسجة والتهابها. وتفيد على وجه الخصوص حين التعامل مع الألم الناجم عن سرطان العظام أو الأورام الثانوية، وذلك لتأثيرها المضاد للالتهاب، ولأنها تحد من نمو الورم.

- يمكن استخدام الـ NSAID بمفردها، أو مع الأدوية الأفيونية وذلك إذا لم توجد بمفردها.

- يجب عدم استخدام الـ NSAID في المرضى الذين يعانون الحساسية تجاهها، كما يجب التزام الحرص الشديد حين وجود خطر من حدوث التهاب معدي معوي أو نزف حين استخدامها، أو إذا تعرضت وظائف الكلية للخلل، أو تعرض المريض لخطر حدوث أزمة قلبية، أو نزف بسبب الاضطراب المتزايد في وظائف الصفائح الدموية، والمرضى المسنون أكثر

عرضة لكل التأثيرات الجانبية.

- يجب وضع حماية المعدة في الحسبان ولاسيما في المرضى الذين يتعاطون أدوية أخرى قد تسبب أذى للغشاء المخاطي للمعدة (مثل أدوية الكورتيكوستيرويد).

- قد تسبب أدوية الـ NSAID المحتوية على سايكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase-2 (cox-2) التهاباً معدياً أقل إلى حد ما وهي لا تحد من وظائف الصفائح الدموية. ولها تأثيرات سلبية أخرى مشابهة لتأثيرات أدوية الـ NSAID غير الانتقائية. ولا تعد أدوية NSAID الانتقائية المحتوية على سايكلوأوكسيجيناز (COX-2) ذات فعالية كأدوية مسكنة حين مقارنتها بالأدوية المسكنة غير الانتقائية.

- يمكن الاعتماد على دواء الباراسيتامول (أسيتامينوفين) عندما تكون أدوية NSAID محظورة الاستعمال إلا أنه أقل فعالية في تسكين الألم من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

٢- الأدوية الأفيونية:

- تضاف الأدوية الأفيونية عادة إلى أدوية الـ NSAID أو الباراسيتامول (أسيتامينوفين).

- وتستخدم الأدوية الأفيونية البسيطة (مثل الكودئيين وترامادول) فقط إذا كان الألم متوسطاً؛ وذلك لأن لها حداً أقصى من الجرعة يوصى به، وحين تجاوز هذه الجرعة تزداد التأثيرات العكسية على الآثار المسكنة.

- لا يستطيع نحو ١٠٪ من المرضى استقلاب الكودئيين أو الترامادول وتحويله إلى مستقلبات أفيونية نشطة (مورفين أوM1) ويكون فعل هذه الأدوية محدوداً أو معدوماً في هؤلاء المرضى.

- تختلف الأدوية الأفيونية القوية (مثل المورفين وأوكسيكودون وهيدرومورفون وفينتانيل وميثادون) عن الأدوية الأفيونية البسيطة باتساع نطاق جرعاتها. فإذا كان الألم حساساً تجاه الأدوية الأفيونية (أي يمكن تخفيفه بالدواء الأفيوني) يمكن الحصول على أثر أكبر عن طريق زيادة الجرعة.

- الأدوية الأفيونية مديدة المفعول (الجرعات المنظمة أو الجرعات البسيطة) تستخدم مع الألم المستقر أو الألم الحاد. وتعطى عادة مرتين يومياً بالفم.

- يمكن استخدام الأدوية الأفيونية قصيرة المفعول وطويلة المفعول للألم المفاجئ أو العرضي بحسب الحاجة (التعاطي عن طريق الفم أو خلال الأغشية المخاطية أو الاستنشاق).

- نادراً ما يكون نقص التهوية مشكلة لأن الألم يحفز المركز التنفسي، ويزداد التكيف مع هذا الأثر الجانبي.

- قد يكون كل من الغثيان والقياء مشكلة وخاصة عند بداية العلاج. ويعالج الغثيان باستخدام هالوبيريدول مع ميتو كلوبراميد (إذا كان هناك ركود معدي)، مع المواد المضادة لـ 5-HT3 (5-hydvxy- triptanirc) (إذا ما سببت الأدوية الأفيونية أيضاً إمساكاً شديداً).

- والإمساك هو احد التأثيرات العكسية الشائعة والمستمرة لأن الأدوية الأفيونية تقوم بتنظيم وظيفة الأمعاء. يؤدي الامتصاص الزائد للماء إلى تصلب البراز، ويمكن علاج ذلك باستخدام ملينات البراز. وقد تسبب الأدوية الأفيونية تقلصات في الأمعاء، مما يستوجب العلاج باستخدام الأدوية الملينة.

- من الآثار العكسية الأخرى المرتبطة بالأدوية الأفيونية: التهدئة والانزعاج والهلوسة والكوابيس إضافة إلى زيادة العرق والحكة.

- الإدمان على الدواء هو إحدى المشكلات النادرة لأن الموقف يحول دون ذلك عندما تستخدم الأدوية الأفيونية للسيطرة على ألم السرطان الذي يعد سبباً مهدداً للحياة.

- يعد التزايد في الاعتماد على الآخرين في الحركة أحد الأعراض الناجمة عن الأدوية الأفيونية، وهنا يجب ألا يوقف الدواء فجأة لتجنب أعراض انخفاض مستوى هذه الأدوية في الجسم.

- والتكيف مع الأدوية الأفيونية هو إحدى النتائج الشائعة لتعاطيها. وقد يَحُد الألم نفسه من تطور التعود، إلا أن زيادة الألم تستوجب زيادة الجرعة. يمكن التعامل مع التعود عن طريق زيادة الجرعة، أو عن طريق التحول لدواء أفيوني آخر (التعود على مختلف الأنواع مازال غير كامل)، أو تغيير مكان الحقن (الحقن الشوكي)، أو بإضافة أدوية أخرى مثل كيتامين ketamine، وهو مضاد لمستقبلات (NMDA) أو كلونيدين، وهو مادة محفزة للأدرينالين a_2. قد يكون الميثادون فعالاً على نحو خاص حين التعود على الأدوية الأفيونية الأخرى، ربما بسبب آثاره غير الأفيونية (كأن يكون له تأثير بسيط مضاد ل NMDA). ونظراً لحرائك الميثادون الدوائية الصعبة، فإنه لا يعد الدواء الأفيوني الذي يقع عليه أول اختيار.

- تعد كل الأدوية الأفيونية شائعة الاستخدام مواد منشطة للمستقبلات المورفينية في قشر الدماغ، إلا أن لها مسارات دوائية حركية مختلفة (التوافر الحيوي والأستقلاب والمرور عبر الحاجز الدموي الدماغي، والإفراز).

- والطريق المفضل لإعطاء الدواء هو طريق الفم. يمكن

الاعتماد على تناول فينتانيل عبر الجلد عندما يكون الألم مستقراً، وكانت الجرعات المطلوبة من الدواء الأفيوني متوسطة، وكانت الدورة الدموية للجلد طبيعية (أي لا يكون على جلد المريض بقع). يمكن كذلك إعطاؤه عن طريق التسريب المتواصل تحت الجلد، إذا كان المريض لا يستطيع تناول الأدوية عن طريق الفم. ويمكن إضافة أدوية أخرى (مثل مضادات القياء) لحقن المورفين أو أوكسيكودون أو هيدرومورفون تحت الجلد.

– ويمكن إعطاء الأدوية الأفيونية عبر النخاع الشوكي (الجافية أو تحت العنكبوتية) حين تكون الطرق الأخرى غير فعالة. وتزيد عوامل التخدير الموضعي والكلونيدين من فعالية الأدوية الأفيونية.

٣- أدوية أخرى:

– يمكن استخدام الأدوية المضادة للاكتئاب لعلاج كل من الاكتئاب وألم الاعتلال العصبي. وقد درست الأدوية المضادة للاكتئاب على وجه الخصوص في علاج الألم الناجم عن السرطان بعد استئصال الثدي (حيث كانت الأدوية ثلاثية الحلقات فعالة)، وفي ألم الاعتلال العصبي تعد المعالجة بالمواد الكيميائية (حيث لم تكن الأدوية ثلاثية الحلقات فعالة).

إذا كان المريض يعاني ألم الاعتلال العصبي والإحباط يجب اختيار دواء يمكنه أن يخفف كليهما (مثل الأدوية ثنائية المفعول المضادة للاكتئاب التي تثبط امتصاص كل من مادة نورابينفرين ومادة سيروتونين).

– يمكن كذلك استخدام أدوية مضادة للتشنج لتخفيف ألم الاعتلال العصبي. وقد درس كل من الجابابنتين gabapentin والبريجابالين bregabalin في علاج ألم الاعتلال العصبي الناجم عن السرطان (وكانت الأدوية فعالة)، وفي ألم الاعتلال العصبي التالي للمعالجة بالمواد الكيميائية (ولم تكن الأدوية فعالة)، ويجري الآن دراستهما في علاج ألم سرطان العظام. وقد وجدت لكل من جابابنتين وبريجابالين آثار مزيلة للقلق، وهي قد تكون مفيدة في علاج ألم السرطان.

– تقلل أدوية الكورتيكوستيرويد من الاستسقاء والالتهاب وتهدئ الأغشية العصبية. كما قد تكون مفيدة في الألم الناجم عن الاستسقاء (كما في الدماغ أو الحبل الشوكي أو الكبد). كما أنها تخفف من الغثيان وترفع الحالة المعنوية وتفتح الشهية.

– والكيتامين هو مضاد لمستقبلات NMDA يستخدم حقناً تحت الجلد أو داخل الوريد لتخفيف فرط التألم من حقن الأدوية الأفيونية والتعود عليها. يمكن استعماله عن طريق الفم إلا أن توافره البيولوجي في هذه الحالة سيكون بطيئاً ومتغيراً.

الطب الملطف والتعامل مع الألم والأعراض خلال الأيام الأخيرة قبل الوفاة:

الألم:

من الضروري تقويم ألم السرطان والتعامل معه. يعاني العديد من المرضى خلال الأيام الأخيرة قبل الوفاة عدمَ القدرة على التعبير بالكلام عن الألم باستخدام المقاييس المعيارية. وفي هذه المواقف يجب أن تُقَوَّم الإشارات السلوكية مثل تجهم الوجه أو الانعكاس العضلي والألفاظ. ويمكن استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة للإحباط مثل الإمساك أو زيادة البول أو الإحباط العاطفي والمعنوي.

قد يواجه المريض صعوبات في تعاطي الأدوية الأفيونية وذلك لعدم قدرته على البلع. ومن الوسائل الأخرى لتعاطي هذه العقّارات تناولها عن طريق جانب الحنك أو تحت اللسان أو من فتحة الشرج أو تحت الجلد أو داخل الوريد. ومن الممكن إنقاص بعض الجرعات في بعض الحالات إذ إن عجز الأجهزة العضوية يؤدي إلى تقليل إفراز الدواء أو المستقلبات الخاصة به أو كليهما معاً، فضلاً عن العوامل الأخرى.

كما قد يحدث التشنج العضلي عند تناول جرعات أكبر من الأدوية الأفيونية، وخاصة عند علاج فشل وظائف الكلى. قد يكون من المفيد تقليل جرعة الدواء الأفيوني أو التحول إلى دواء أفيوني آخر، كما قد يكون من المفيد إضافة دواء مهدئ ومضاد للاكتئاب (بنزوديازيبين).

الأعراض الشائعة الأخرى قبل الوفاة:

١- ضيق التنفس (الزلة): قد يحدث ضيق التنفس عن العديد من الأسباب تشمل التشنج القصبي، والانصباب الجنبي، وانسداد مجرى الهواء، والإفرازات اللزجة ونقص التأكسج. تكون الأدوية الأفيونية هي العلاج المبدئي، وقد تكون الجرعات البسيطة للغاية فعالة في المرضى غير المعتادين عليه. ومن العوامل الأخرى التي يمكن استخدامها موسعات الشعب الهوائية التي تعالج التشنج القصبي، والأدوية المهدئة والمضادة للاكتئاب التي تعالج القلق، والكورتيكوستيرويد للحد من الالتهاب والانسداد. والأكسجين مفيد أحياناً في مريض ناقص التأكسج، ولذلك تكون المراوح التي تحرك الهواء على وجه المريض ذات أثر علاجي وأقل تكلفة.

٢- الهذيان: يجب القيام بتحديد الأسباب القابلة للعلاج

والتعامل معها، بما في ذلك الاضطرابات الاستقلابية والتجفاف (فقدان السوائل). ومن الأدوية المستخدمة لمعالجة الهذيان ما يلي:

● هالوبيريدول haloperidol (دواء مهدئ ومضاد للقياء): ١ إلى ٤ ملغ عن طريق الفم أو في الوريد أو تحت الجلد كل ٦ ساعات (يمكن التكرار كل ساعة بحسب الحاجة في حالات الهذيان الشديد).

● لورازيبام lorazepam (دواء مضاد للقلق): ٠,٥ إلى ٢ ملغ عن طريق الفم أو تحت اللسان أو في الوريد كل ٤ ساعات بحسب الحاجة.

● أولانزابين olanzapine: ٢,٥ إلى ٢٠ ملغ عن طريق الفم قبل النوم، أو قرص ٥ إلى ٢٠ ملغ للذوبان في الفم قبل النوم.

● ريسبيريدون rsperidone: ٠,٥ ملغ عن طريق الفم عصراً، مع زيادة الجرعة بمعدل ٠,٢٥ إلى ٠,٥ ملغ كل ٢ إلى ٧ أيام.

● كلوربرومازين chlorpromazine (دواء مضاد للقياء ومهدئ): ١٢,٥ إلى٢٥ ملغ عن طريق الفم أو تحت الجلد كل ٤ إلى ١٢ ساعة، أو ٢٥ ملغ عن طريق الشرج كل ٤ إلى ١٢ ساعة (قد يسبب إعطاؤه عن طريق الوريد هبوط الضغط، لذا يجب تفاديه إلا إذا كانت العوامل الأخرى غير فعالة، أو إذا كان الاستعمال عن طريق الفم أو الشرج غير ممكن).

٣- الإفرازات الأخيرة: الإفرازات الأخيرة (وتسمى عادة "حشرجة الموت") هي تراكم الإفرازات الفموية التي عادة ما يتم إخراجها، ولكن يتعذر القيام بذلك حينئذٍ إذ يصبح المريض أكثر ضعفاً. يجب تغيير وضع المريض مع التقليل من سوائل الحقن والسوائل المعوية. وتستخدم العوامل المضادة للكولين لتجفيف السوائل، وهي تشمل:

● أتروبين: ٠,٤ ملغ تحت الجلد كل ١٥ دقيقة.

● سكوبولامين: ١ أو ٢ لصوق سكوبولامين ١,٥ ملغ، أو سكوبولامين ٥٠ ميكروغرام كل ساعة في الوريد أو تحت الجلد.

● جليكوبيرّولات glycopyrrolate: ١ إلى ٢ ملغ عن طريق الفم أو ٠,١ إلى ٠,٢ ملغ عن طريق الوريد أو تحت الجلد كل ٤ ساعات.

الخوف من الوفاة:

يخشى بعض الأفراد عملية الاحتضار، والشعور بالتخلي عن المريض في تلك المرحلة، والخوف من المجهول بعد الوفاة. وقد يستطيع الطبيب تقديم دعم روحي وعاطفي، كما يجب أن يكون بجانب المريض مع من بجانبه من أحبائه. ويقوم بالتشجيع على استعادة الذكريات وسيلة لإضفاء معنى على حياة الفرد.

اعتبارات يجب مراعاتها عند الاعتناء بالشخص المحتضر:

● المريض وأفراد أسرته (الذين يحددهم المريض) هم وحدة الرعاية.

● تساعد توعية أفراد الأسرة بشأن علامات اقتراب الوفاة على الحد من القلق لديهم.

● على الطبيب التعاون مع أفراد آخرين من فريق الرعاية الصحية (مثل المختصين ورجال الدين والممرضات) ليقدموا الدعم العاطفي للمريض المحتضر وأفراد أسرته.

● يجب أن يعمل الطبيب على طمأنة الجميع ويقوم بدور في التهدئة والمواساة.

● يجب احترام ثقافة المريض واحترام اتجاهاته الثقافية وطقوسه.

● يجب أن توضع بالحسبان مرحلة التطور التي يمر بها الأطفال المشاركون في هذا الموقف (المرضى أو الأشقاء أو الأطفال أو الأحفاد) عند التحدث عن الوفاة.

● يجب على الطبيب تعرف أفراد الأسرة الذين قد يتولد لديهم ردود فعل غير معتادة نتيجة للحزن، ويحاول أن يقدم لهم المساعدة والمساندة.

المعالجة بمضادات التولد الوعائي

وعد الشيخ

يحدث انتشار الورم وحدوث النقائل بعبور الخلايا السرطانية للأوعية اللمفاوية والدموية ودورانها في المجرى الدموي؛ لتغزو وتنمو ضمن الأنسجة الطبيعية في أماكن أخرى، وقد بيَّنت أبحاث السرطان المبكرة تشكل شبكة جديدة من الأوعية الدموية ضرورية لنمو الورم، وتسمى هذه العملية التولد الوعائي angiogenesis، وإن هناك عوامل مشتقة من الورم مسؤولة عن تحريض نمو أوعية جديدة.

وافترض الباحثون أن تثبيط التولد الوعائي قد يفيد لعلاج الأورام؛ مما شجع البحث عن أدوية مضادة للتولد الوعائي anti angiogenesis agent.

عملية التولد الوعائي angiogenic process:

يعتمد تطور الورم وتقدمه على تولد الأوعية الدموية اللازمة لإيصال الغذاء والأكسجين للنمو السرطاني والتخلص من الفضلات، وتحرض الخلايا السرطانية التولد الوعائي في مرحلة باكرة من نشوء الورم بادئةً بتحرير جزيئات تدخل الأنسجة الطبيعية المحيطة تؤدي إلى هجرة الخلايا البطانية الوعائية باتجاه الورم، وتتواسط عواملُ التولد الوعائي هذه أيضاً تكاثر الخلايا البطانية الوعائية وتولد أوعية جديدة للورم.

يتحكم بعملية التولد الوعائي عوامل منظمة إيجابياً أو سلبياً.

تتضمن العوامل المنظمة إيجابياً للتولد الوعائي proangiogenic factors: عامل النمو الوعائي البطاني vascular endothelial growth factor (VEGF) وعامل النمو الليفي الأساسي basic fibroblast growth factor (BFGF) وعامل النمو المشتق من الصفيحات platelet-derived growth factor (PDGF).

وللجينات الورمية المحرضة للتولد الوعائي proangiogenic oncogenes شأن في زيادة التعبير عن العوامل المحرضة للتولد الوعائي وفي نقص العوامل المثبطة للتولد الوعائي.

مثبطات التولد الوعائي angiogenesis inhibitors:

سجلت أول مثبطات التولد الوعائي عام ١٩٨٠، وتضمنت استخدام جرعات منخفضة من الإنترفيرون، وكشف في العقد التالي العديد من المركّبات التي لها خواص مضادة للتولد الوعائي، وإضافة إلى ذلك تم تحديد ٢٨ عاملاً داخلياً مثبطاً للتولد الوعائي.

١- مثبطات التولد الوعائي الداخلية endogenous inhibitors of angiogenesis:

يمكن لمثبطات تولد الأوعية أن تولد جزءاً من بروتينات لا تملك أصلاً هذه الخاصية مثل الـ angiostatin الذي هو جزء داخلي من الـ plasminogen، وكذلك endostatin الذي هو جزء من collagen XVIII. ومن المثبطات الداخلية أيضاً الـ thrombospondin-1 والـ Tumstatin. وقد أظهرت التجارب أن المستويات الطبيعية من هذه المثبطات قد تؤخر نمو الورم، كما يؤدي غيابها إلى تعزيز التولد الوعائي وزيادة نمو الورم حتى مثلين أو ثلاثة أمثال.

تعتمد المعالجة بمضادات تولد الأوعية على أن كلاً من نمو الورم والغزو الموضعي والنقائل تعتمد على التولد الوعائي، وأصبحت الخلايا البطانية للأوعية والمتجددة بالورم هدفاً مهماً في علاج السرطان.

تصنيف العوامل المثبطة للتولد الوعائي: تمت الموافقة على أول مثبط للتولد الوعائي، وهو bevacizumab من قبل FDA بعد دراسة أظهرت فائدته في إطالة البقيا، ومن بعدها وافقت FDA على عدة عوامل مضادة للتولد الوعائي لعلاج السرطان يعرضها الجدول ١.

يمكن تصنيف هذه العوامل في عدة فئات اعتماداً على آلية عملها:

- يثبط بعضها الخلايا البطانية مباشرة، في حين يثبط بعضها الآخر شلال إشارات النقل الخلوي المؤدية إلى التولد الوعائي، أو يحصر قدرة الخلايا البطانية على تحطيم اللحمة خارج الخلوية (ECM).
- تستهدف بعض مضادات التولد الوعائي مباشرة عامل النمو الوعائي (VEGF) من خلال تحييد neutralizing البروتين أو إبطاله. أو تمنع تعبير الورم للعوامل المكونة الوعائية. أو تحصر block مستقبل عامل التولد الوعائي على الخلايا البطانية.
- أخيراً يمكن أن تصنف هذه العوامل المدروسة بحسب درجة قدرتها على المنع: فهناك أدوية تحصر block بروتيناً واحداً مكوناً للأوعية، وأدوية تحصر بروتينين أو ثلاثة بروتينات مكونة للأوعية، أو أدوية تملك طيف تأثير واسع تحصر العديد من منظمات التولد الوعائي. تتمكن هذه

الدواء	الصنف	الهدف الخلوي (cellular target)	سنة الموافقة
bevacizumab	أضداد وحيدة النسيلة Anti VEGF	VEGF	٢٠٠٤
sorafenib	مثبط Raf kinase وtyrosine kinase	VEGFR2.VEGFR3.PDGFR.Flt3.c-Kit	٢٠٠٥
sunitinib	مثبط للتيروزين كيناز لمستقبل عامل النمو	VEGFR1، VEGFR2، VEGFR3، PDGFR، Flt3،c-Kit، RET	٢٠٠٦
thalidomide	immunomodulatory agent	غير معروف	٢٠٠٦
lenalidomide	immunomodulatory agent	غير معروف	٢٠٠٦

الجدول (١) مضادات تولد الأوعية التي وافقت عليها منظمة الغذاء والدواء الأمريكية U.S. FDA.

الأدوية واسعة الطيف من استهداف منظمات التولد الوعائي أو طرق نقل الإشارة في كل من الورم والخلايا البطانية أو كليهما معاً.

لبعض الأدوية المثبطة للتولد الوعائي وظيفة واحدة فقط مثل الـ bevacizumab. وفي بعضها الآخر تولد الفعالية المضادة للتولد الوعائي واحدة من خصائص أخرى للدواء مثل bortezomib وهو مثبط للـ proteasome ووفق عليه لعلاج الورم النقوي العديد، ووجد مؤخراً أن له فعالية مضادة للتولد الوعائي مثبطة للـ VEGF.

ولبعض الأدوية الفموية الفعالية المضادة للتولد الوعائي من خلال التعبير عن مثبطات التولد الوعائي الداخلية مثل celecoxib الذي يؤدي إلى زيادة مستوى endostatin.

الدواء	الهدف الخلوي cellular target
cetuximab panitumumab trastuzumab	أضداد وحيدة النسيلة EGFR/HER
gefitinib erlotinib	مثبط للتيرزين كيناز لمستقبل EGFR
everolimus temsirolimus	مثبط mTOR
belinostat LBH-589 vorinostat	مثبط histone deacetylase
celecoxib	مثبط cox-2
bortezomib	مثبط proteosome
zoledronic acid	Bisphosphonates
rosiglitazone	مثبط proteosome
bortezomib	مشابه (peroxisome proliferator-activated receptor) PPAR-1
doxycycline	مضاد حيوي

الجدول (٢) يعرض بعض الأدوية التي لها خاصة مضادة للتولد الوعائي بصفة تأثير ثانوي

٢- مثبطات التولد الوعائي المباشرة:

تمنع هذه الفئة من المثبطات الخلايا البطانية الوعائية من الهجرة والانقسام، وتقلل من بقياها بوصفها استجابة للبروتينات المحرضة للتولد الوعائي، وهي أقل احتمالاً لاكتساب مقاومة دوائية؛ لأنها تستهدف الخلايا البطانية الثابتة جينياً.

ومن الأمثلة على هذه الفئة ABT-510 وهو TSP-1 analog مشابه لـ thrombospondin، وتجرى دراسة مثله في سرطان الرأس والعنق. إضافة إلى أدوية أخرى تتداخل مع integrin (جزيئات التصاق مسؤولة عن نقل إشارات مهمة لهجرة الخلايا البطانية للأوعية) التي يمكن لها أن تعزز تحطم الخلايا البطانية الوعائية المتكاثرة.

٣- مثبطات التولد الوعائي غير المباشرة:

تحصر block مثبطات التولد الوعائي غير المباشرة التعبير عن منتجات الخلية الورمية؛ عن طريق تحييد neutralize العامل الذي ينتجه الورم، أو إحصار المستقبل على الخلايا البطانية للأوعية.

وإن معظم مثبطات التولد الوعائي غير المباشرة مصممة لاستهداف سبل نقل الإشارة، ويمكن أن تحصر فعالية واحدة أو اثنتين أو طيفاً واسعاً من البروتينات المحرضة للتولد الوعائي أو مستقبلاتها أو الاثنين معاً.

ومما يحد من المثبطات غير المباشرة أنه مع مرور الزمن يمكن أن تكتسب الخلايا الورمية طفرات تؤدي إلى زيادة التعبير عن بروتينات أخرى محرضة للتولد الوعائي ليست مشمولة بالتأثير المثبط لهذه الأدوية غير المباشرة؛ مما ينجم عنه مقاومة دوائية. ومن الأدوية التي تستهدف سبل نقل الإشارة المؤدية إلى التولد الوعائي يُذكر الـ sorafenib وbenacizumab وsunitinib.

الأدوية الحاصرة لتدرك اللحمة خارج الخلوية drug that block extracellular matrix breakdown:

لما كان تحطم اللحمة خارج الخلايا أساسياً للسماح للخلايا البطانية الوعائية بالهجرة إلى الأنسجة المحيطة والتكاثر لتشكيل أوعية دموية جديدة؛ فإن مجموعة أخرى من الأدوية التي تستهدف إنزيمات MMPs والتي تتواسط تدرك اللحمة خارج الخلوية ECM يمكن أن تثبط التولد الوعائي. ويتم إجراء العديد من الدراسات السريرية على مثبطات هذه الإنزيمات (MMPI) بيد أن النتائج حتى الآن ما زالت مخيبة للآمال؛ والبحث ما زال جارياً.

العوامل المضادة للتولد الوعائي في علاج الأورام البشرية:

١- bevacizumab (Avastin):

هو من الأضداد وحيدة النسيلة الموجه ضد عامل النمو الوعائي البطاني VEGF-A بارتباطه بهذا العامل، ويمنع بذلك ارتباطه بمستقبلاته (Flt-1 وKDR) على سطح الخلايا البطانية الوعائية.

وافقت منظمة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة الأمريكية على استخدامه علاجاً مشاركاً مع الطرائق المعتمدة على الفلور في سرطان القولون الانتقالي. في عام ٢٠٠٦ امتد استخدامه بوصفه خطاً علاجياً أول أو ثانياً لسرطان القولون أو المستقيم الانتقالي، واعتمدت هذه التوصيات على تحسن البقيا المهم حين استخدامه مع طريقة FOLFOX مقارنة بـ FOLFOX وحدها.

وفي عام ٢٠٠٦ تمت الموافقة على استعماله لعلاج أورام الرئة غير صغيرة الخلايا وغير شائكة الخلايا المتقدمة موضعياً وغير القابلة للجراحة أو الانتقالية كعلاج مشارك خطاً أول مع carboplatin وpaclitaxel اعتماداً على تحسن البقيا الإحصائي الواضح بين مشاركته وعدم مشاركته مع العلاج الكيميائي.

تأثيراته الجانبية: من هذه التأثيرات: ارتفاع الضغط الشرياني، والبيلة البروتينية وضعف شفاء الجروح في المرضى الذين يخضعون للجراحة خلال العلاج به، أما التأثيرات الجانبية المهددة للحياة (نفث دموي، انثقاب هضمي، حوادث خثارية شريانية)، فتحدث في نسبة قليلة من المرضى لذا يجب مراقبة المرضى الذين لديهم عامل خطورة كبيرة للتأثيرات الجانبية مراقبة دقيقة.

٢- sorafenib (nexavar):

يثبط Raf Kinase كما أنه يثبط فعالية الكيناز لمستقبل عامل النمو الوعائي البطاني VEGFR2،VEGFR3، وأظهر طيفاً واسعاً من التأثيرات في العديد من الأهداف (PDGF،c-Kit، P38) والتي تؤثر في التولد الوعائي للورم.

وافقت FDA على استعماله لعلاج أورام الكلية المتقدمة بصفته أول مثبط عديد للكيناز. كما أنه يستخدم في علاج ورم الخلية الكبدية غير القابل للاستئصال الجراحي والانتقالي.

تأثيراته الجانبية: إسهال وطفح وتوسف وتعب وحاصة وغثيان وقياء وتأثير جلدي في اليد والقدم.

٣- sunitinib (sutent):

له فعالية مضادة للتولد الوعائي ومضادة للورم. يثبط

العديد من مستقبلات التيروزين كيناز. منح موافقة الـ FDA لعلاج أورام اللحمة الهضمية GIST حين ترقي المرض أو عدم تحمل imatinib. كما تمت الموافقة على استعماله لعلاج كارسينوما الخلية الكلوية المتقدم. إضافة إلى فائدته السريرية في الأورام الغدية الصماوية، وورم الثدي، والقولون.

تأثيراته الجانبية: الإسهال، التهاب المخاطيات، تغير إحساس الذوق، تغيرات في الجلد، الوهن: إضافة إلى انخفاض (الجزء الانقذافي) EF للبطين الأيسر، وارتفاع الضغط الشرياني.

٤- thalidomide & lenalidomide:

استخدم التاليدوميد منذ خمسينيات القرن الماضي مهدئاً ومضاد قياء، ونظراً لتسببه بعيوب خلقية وتشوهات في الأطراف لدى حديثي الولادة؛ فقد تم سحبه من الاستخدام في أواخر الستينيات.

أثبت العديد من التجارب قدرة التاليدوميد على تثبيط التولد الوعائي إلا أن آلية عمله مختلفة عن مثبطات التولد الوعائي الأخرى. افترضت آليات عديدة تتضمن إنقاص السيتوكينات في الخلايا البطانية الوعائية وتثبيط تكاثرها وانقاص معدل الخلايا البطانية الوعائية الجوالة في الدوران أو تعديل جزيئات الالتصاق بين خلايا الورم النقوي العديد وخلايا اللحمة في نقي العظم. كما أن لهذا الدواء خصائص مضادة للالتهاب وخصائص مؤثرة مناعياً immunomodulatory.

تأثيراته الجانبية: صمة وريدية خثارية VTE، واعتلال عصبي، ووسن، وإمساك، وطفح، كما يجب عدم استعماله في فترة الحمل بسبب تأثيراته المشوهة.

ليناليدوميد lenalidomide، وهو مشابه للتاليدوميد: وقد وافقت FDA على استخدامه بالمشاركة مع الديكساميتازون لعلاج المصابين بورم النقي المتعدد MM الذين تلقوا معالجة سابقة واحدة. كما تمت الموافقة على استعماله لعلاج عسر التصنع النقوي MDS.

مقاومة العلاج المثبط للتولد الوعائي:

قد تلاحظ مقاومة مثبطات VEGF في مراحل الورم المتأخرة: إذ يعاود الورم نموه في أثناء المعالجة بعد فترة بدئية من توقف النمو. تتضمن مقاومة مثبطات VEGF إعادة تفعيل التولد الوعائي للورم وزيادة التعبير عن عوامل أخرى محرضة للتولد الوعائي proangiogenic factors؛ مما يستدعي إضافة عامل ثانٍ مضاد للتولد الوعائي يستهدف عوامل النمو الثانوية أو مستقبلاتها المفعلة أو كلاهما.

إضافة إلى أن خلايا الورم التي تحمل تغيرات في الجين P53 قد تخضع لمعدل موت خلوي مبرمج أقل تحت ظرف نقص الأكسجة من الممكن أن يُنقص من الاعتماد على الصبيب الدموي؛ مما ينجم عنه نقص الاستفادة من العلاج المضاد للتولد الوعائي.

أخيراً ومع أنه من المفترض أن الخلايا البطانية ثابتة جينياً؛ فإنها قد تخضع - تحت بعض الظروف - لتغيرات جينية، وتكتسب مقاومة دوائية.

الإسعافات الورمية

محمد قادري

تعرّف الإسعافات الورمية oncologic emergencies بأنها المضاعفات الناجمة عن الورم أو علاجه، والتي تهدد الحياة أو تؤدي إلى نتائج خطرة دائمة إذا لم تعالج آنياً، وقد تظهر هذه المضاعفات حين بداية تشخيص المرض أو في مرحلة العلاج، أو على نحو متأخر نتيجة لترقي المرض أو سمية العلاج المتأخرة.

أولاً- متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي:

تنجم هذه المتلازمة عن انضغاط الوريد الأجوف العلوي انضغاطاً خارجياً، أو عن صمة داخل لمعة الوريد نفسه، ومن الأسباب الأساسية لهذه المتلازمة الورم القصبي ٧٥-٨٠٪، واللمفومات ١٠-١٨٪، والأورام الانتقالية ٧٪.

تتضمن **الأعراض والعلامات السريرية** الزلة التنفسية المترقية والسعال والصرير وعسر البلع والدوار والدوام والوسن واضطراب الوعي والصداع وتوسع الأوعية المحيطية والدوران الرادف ووذمة الوجه والعنق وأعلى البطن والصدر، ووذمة الحنجرة والمزمار. وإن لم تقدم المعالجة الفعالة الإسعافية فإن المريض يسير نحو الوفاة بسبب الوذمة الحنجرية أو الوذمة الدماغية وارتفاع الضغط داخل القحف.

غالباً ما يوضع التشخيص الأولي سريرياً، ويتم استكمال الدراسة التشخيصية لتحديد السبب وموقع الإصابة والنمط النسيجي للإصابة باستخدام المقاربات التشخيصية المعروفة. وفي معظم الحالات يفيد البدء بالمعالجة الداعمة غير النوعية - حين وضع التشخيص السريري - بتحسين حالة المريض، ويفسح المجال لإجراء هذه الدراسات الاستقصائية.

المعالجة:

١- **المعالجة الداعمة:** تتضمن إعطاء الستيروئيدات التي تفيد في تحسين الإعراض التنفسية، وحصار الارتكاس الالتهابي المرتبط بالأشعة، كما يمكن استخدام المدرات إلا أن تأثيرها غالباً ما يكون عابراً، أما المميعات وحالات الخثرة فاستخدامها حالياً قيد النقاش.

٢- **المعالجة الشعاعية:** تعد طريقة فعالة في علاج هذه المتلازمة، وتختلف الجرعة الشعاعية باختلاف نوع الورم ومرحلته، وهدف المعالجة شافٍ أو ملطف، تراوح الاستجابة للعلاج الشعاعي عادة بين ٧٥-٩٥٪ وتبدأ خلال أسبوع، وتدوم نحو ٢٠-٢٣ أسبوعاً.

٣- **المعالجة الكيميائية:** وتعد من الخيارات العلاجية لهذه المتلازمة في حالات الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي، مثل ورم الرئة صغير الخلايا واللمفومات، كما تعد الخيار المفضل في الحالات التي لا يمكن فيها إعطاء العلاج الشعاعي لأي سبب كان.

٤- **المعالجة الجراحية:** وتستخدم في الحالات الناجمة عن أسباب غير ورمية، أو في حالات المقاومة أو النكس بعد العلاج الكيميائي والشعاعي السابق، وفي معظم الحالات غالباً ما يكون القرار الجراحي - بوصفه إجراء ملطفاً- قراراً انتقائياً.

ثانياً- السطام التأموري:

يشكل السطام التأموري الناجم عن الانصباب التاموري الخبيث نحو ٥٠٪ من حالات انصباب التأمور التي تتطلب تداخلاً علاجياً، وغالباً ما يحدث عند مصاب بورم فترة حياته المتوقعة قصيرة، وأغلب الأورام التي ترافق السطام التأموري هي أورام الرئة والثدي واللمفومات، ولكنه قد يرافق أي ورم.

تتضمن **الأعراض والعلامات السريرية** الزلة التنفسية، والضعف العام، والسعال، والألم الصدري، وتسير هذه الأعراض باتجاه الصورة المعروفة لقصور القلب الاحتقاني، وغالباً ما تحدث الوفاة بقصور قلب احتقاني إذا لم يعالج المريض على نحو مناسب. وتظهر صورة الصدر ضخامة ظل القلب وعدم انتظامه وقد تكون طبيعية، غير أن التصوير المقطعي المحوسب يعد حساساً بإظهار الإصابة ولاسيما الانصباب عالي الكثافة. أما تخطيط القلب الكهربائي فيبدي انخفاض فولتاج القلب مع تبدلات تخطيطية غير نوعية. ويعد تخطيط صدى القلب وسيلةً قليلة الإزعاج تفيد في وضع التشخيص بدقة عالية. أما الفحص الكيميائي والخلوي للسائل فيبدي سائلاً نتحياً وقد يكون مدمى، ويتمتع الفحص الخلوي بحساسية ٥٠-٦٠٪ وبنوعية ١٠٠٪، ومن المهم التمييز بين السطام الورمي الانتقالي وبين السطام بوصفه مضاعفة للعلاج الشعاعي في مريض عولج شعاعياً ناحية التأمور.

تتضمن **المعالجة** إجراء بزل إسعافي، وتفجير التأمور وهو إجراء قد يكون منقذاً لحياة المريض، إلا أنه لا يمنع حدوث النكس، في حين يفيد إيثاق وريقتي التأمور في منع حدوث النكس بنسبة قد تصل إلى ٥٠-٧٥٪، ويمكن حقن المواد

الكيميائية مثل البليومايسين والخردل الآزوتي والثيوتيبا thiotepa، وحقن المواد المشعة مثل الذهب المشع، والفوسفور المشع- في جوف التأمور.

قد تفيد المعالجة الكيميائية الجهازية في التدبير التالي، وأكثر الحالات استجابة هي الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي ولاسيما اللمفومات وأورام الثدي في بداية تشخيصها عندما تكون حساسة للعلاج الكيميائي. أما العلاج الشعاعي فيفيد أيضاً في التدبير التالي، ويفيد خاصة في الأورام الحساسة للعلاج الشعاعي، مثل اللمفومات والابيضاضات. أما المقاربات الجراحية فتعد فعالة جداً في التدبير ومنع النكس السريع، إلا أنها تترافق وإمراضية عالية وغالباً ما تكون غير مقبولة لمريض لديه فترة حياة متوقعة قصيرة.

ثالثاً- متلازمة انضغاط النخاع الشوكي الحاد:

تحدث هذه المتلازمة في نحو ١-٥٪ من المصابين بالأورام، وغالباً ما ينجم الانضغاط عن إصابة انتقالية خارج السحايا في ٩٥٪ من الحالات وعادة بسبب إصابة انتقالية فقرية، ولكن قد يحدث نتيجة انتقالات ورمية إلى المسافة فوق الجافية من دون إصابة الفقرات إصابة صريحة، كما قد يحدث أحياناً في ٥٪ من الحالات نتيجة إصابة ورمية ممتدة داخل السحايا أولية أو انتقالية، وأكثر الخباثات ترافقاً لانضغاط النخاع الحاد هي أورام الثدي والرئة والموثة.

الأعراض والعلامات السريرية والتشخيص والإنذار:

قد تحدث الأعراض على نحو مفاجئ أو تدريجي، والتتابع الأكثر شيوعاً هو ظهور الألم الظهري الذي يزداد تدريجياً، يليه الضعف والاضطرابات الحسية، ثم تحدث اضطرابات الجملة العصبية المستقلة واضطراب عمل المصرات، وتنتهي الصورة السريرية بالشلل التام تبعاً لمستوى الانضغاط. يتم التشخيص غالباً سريرياً ويتم تحديد السبب ومستوى الإصابة ودرجة الانضغاط باستكمال الدراسة الشعاعية، ويعد الرنين المغنطيسي مع الحقن الوسيلة المثلى في التشخيص في حين تعد بقية طرائق التشخيص، مثل التصوير البسيط والتصوير المقطعي المحوسب وتصوير القناة الشوكية الظليل وومضان العظام إجراءات متممة أو بديلة حين عدم إمكان إجراء التصوير بالرنين المغنطيسي لأي سبب كان. يعتمد الإنذار على الحالة العصبية حين بدء العلاج، وعلى نوعية الورم المسبب وحساسيته للعلاج الشعاعي.

المعالجة:

١- الستيروئيدات: يجب أن تبدأ المعالجة بالستيروئيدات لكل مريض يشتبه بإصابته بانضغاط نخاع حاد، وتبدأ المعالجة بجرعة ١٠-٢٠ملغ ديكساميتازون، ويفضل بعضهم البدء بجرعة عالية بنحو ١٠٠ملغ، ثم تتابع المعالجة بـ ٤ ملغ/٦ساعات وتؤدي هذه الخطة في معظم المرضى إلى تحسين الحالة العصبية وزوال الألم سريعاً، وإن لم تستجب الحالة للعلاج ترفع الجرعة إلى ٦٤ ملغ/يوم لإنقاص الاعتلال العصبي وإثبات عدم حدوث احتشاء نخاع تام.

٢- المعالجة الجراحية: يجب إجراء استشارة جراحة عصبية إسعافية لكل مريض يشتبه بإصابته بانضغاط نخاع حاد والتفكير بإجراء الجراحة لإزالته ولاسيما في **الحالات التالية:**

- وجود كسر متبدل أو قطع عظمية ضمن القناة الشوكية، أو انخماص تام في الجسم الفقري، أو عدم ثبات النخاع.
- الآفات المقاومة للأشعة.
- عدم وجود تشخيص نسيجي سابقاً.
- شلل حاد أو انسداد القناة الشوكية التام بتصوير النخاع والمريض مازال ضمن زمن الإصابة القابلة للتراجع.
- عدم الاستجابة الأولية للستيروئيدات والمريض ضمن زمن الإصابة القابلة للتراجع.
- تقدم الانضغاط وتفاقمه مع تطبيق العلاج المثالي بالأشعة والستيروئيدات، أو نكس في موقع معالج شعاعياً سابقاً.
- الانضغاط الرقبي العلوي مع خطورة حدوث قصور تنفسي على نحو واضح.

وهناك ميل حالياً لتجنب الجراحة والاحتفاظ بها لحالات انتقائية جداً بسبب الإمراضية العالية والوفيات ولا سيما في غياب الفرق الواضح في نسبة المرضى الذين يستفيدون من الجراحة أكثر من الأشعة، وغياب الفرق في نسبة البقيا.

٣- المعالجة الشعاعية: وتعد حالياً المعالجة الأولية التقليدية لمعظم المصابين بهذه المتلازمة بسبب مرض ورمي حساس للأشعة، كما تستخدم المعالجة الشعاعية علاجاً متمماً بعد الجراحة ورفع الانضغاط جراحياً.

٤- المعالجة الكيميائية والهرمونية: تستطب في المصابين بأورام حساسة جداً للعلاج الكيميائي أو الهرموني، وتستخدم عادة بالاشتراك مع الطرق العلاجية الأخرى.

رابعاً- متلازمة الانحلال الورمي:

تنجم هذه المتلازمة عن تحرر المكونات داخل الخلوية إلى الدم تحرراً سريعاً مؤدية إلى تراكيز عالية جداً واضطرابات

استقلابية مهددة للحياة، قد تؤدي إلى القصور الكلوي والموت بالاضطراب الاستقلابي. تتطور هذه المتلازمة على نحو أكثر شيوعاً في طور النمو السريع لحالات اللمفوما والابيضاضات ولاسيما بوجود تعداد كريات بيض عال، وعلى نحو أقل شيوعاً في الأورام الصلبة، وغالباً ما تحدث بعد معالجة كيميائية فعالة لخباثة حساسة جداً للعلاج، وقد تحدث أحياناً بعد المعالجة الشعاعية أو المعالجة بالستيروئيدات أو العلاج الهرموني أو العلاج المناعي بالأنترفيرون.

تتظاهر هذه المتلازمة **سريرياً** بالأعراض والعلامات الخاصة باضطراب الشوارد، إضافة إلى شح البول، والصورة السريرية المعروفة للقصور الكلوي الحاد. ويعتمد التشخيص على القصة السريرية وعلى الموجودات المخبرية التي تتضمن ارتفاع حمض البول في الدم والبول، وارتفاع فوسفور الدم، وبوتاسيوم الدم، وانخفاض كلس الدم، وارتفاع درجة حموضة البول، واليوريا الدموية وكرياتينين المصل.

يجب أن يكون تدبير هذه المتلازمة وقائياً بالدرجة الأولى، بتحديد المريض ذي الخطورة العالية لحدوث هذه المتلازمة وتدبيره وقائياً بالإماهة الكافية، وقلونة البول، وإعطاء مثبطات تشكل حمض البول قبل البدء بالمعالجة الكيميائية ولمدة ٣-٤ أيام بعدها مع مراقبة الشوارد ووظائف الكلية وعيار حمض البول بتواتر ومدة تعتمدان على الحالة السريرية وخطورة الإصابة. أما التدبير العلاجي فيتضمن الإماهة الكافية، وإصلاح الاضطراب الشاردي بحسب نوعه ودرجته، والتحال الدموي حين حدوث القصور الكلوي.

خامساً- ارتفاع كلسيوم الدم:

يعد أكثر الحالات الاستقلابية شيوعاً في المصابين بالأورام، ويصادف بنسبة قد تصل إلى ١٠-٢٠٪ من المرضى. وأكثر الأورام المسببة الورم النقوي العديد، وسرطان الثدي والرئة والكلية والموثة واللمفومة وأورام الرأس والعنق، وقد يرتبط أحياناً بتحرر بعض المواد مثل الهرمونات المشابهة لـ PTH، والبروستاغلاندينات، والعامل المحرض لناقضات العظم.

يتظاهر ارتفاع كلسيوم الدم بأعراض وعلامات عصبية كالضعف العضلي واعتلال العضلات والدوار والسبات ونقص التأتر (التأتر myotonia)، وأعراض وعلامات قلبية كبطء القلب واضطرابات النظم الأذينية أو البطينية، وأعراض وعلامات هضمية كالغثيان والقياء والإمساك وعسر الهضم وأحياناً التهاب المعثكلة، وأعراض وعلامات كلوية كتعدد البيلات والتكلس الكلوي، إضافة إلى أعراض عامة كالتعب العام ونقص الشهية والتجفاف.

يوضع **التشخيص** اعتماداً على القصة والفحص السريري والفحوص المخبرية، إذ يرتفع كلسيوم الدم في حين يكون الفوسفور طبيعياً أو منخفضاً، ويكون PTH المصل منخفضاً أو غير قابل للتحديد، ويكون ١,٢٥ دي هيدروكسي فيتامين D طبيعياً أو منخفضاً. أما **المعالجة** فيجب فيها **تقسيم المرضى إلى قسمين:**

١- **المريض اللاعرضي** مع ارتفاع كلسيوم دم معتدل أقل من ١٢ ملغ/دل: ويعالج من دون استشفاء، بمراقبة كلسيوم الدم الدورية، ومراقبة تطور الأعراض والعلامات، والتشجيع على الإماهة الفموية، والحركة، وإيقاف الأدوية المؤدية إلى ارتفاع الكلسيوم إن أمكن.

٢- **المريض العرضي** أو المصاب بارتفاع كلسيوم دم شديد أكثر من ١٢ملغ/دل: يجب علاجه في المستشفى بالإماهة الوريدية الكافية، ويفضل المحلول الملحي لدعم الإفراز البولي للكلسيوم، واستخدام مدرات العروة لمنع زيادة الحجم ودعم الإفراز البولي للكالسيوم، مع مراقبة الشوارد ووظائف الكلية والصبيب البولي، واستخدام (الـ bisphosphonate) الذي يثبط الانحلال العظمي، ويثبط عمل ناقضات العظم، كما يمكن استخدام الستيروئيدات ولاسيما في الأورام الحساسة للهرمونات.

في **الحالات المعندة** على المعالجات السابقة يمكن اللجوء إلى المعالجة بالكالسيتونين Calcitonin أو نترات الغاليوم gallium nitrate أو البليكامايسين plicamycin or mithramycin، ويعد دوماً علاج المرض الأساسي المسبب التدبير النوعي المزمن طويل الأمد لارتفاع كلسيوم الدم.

سادساً- ارتفاع الضغط داخل القحف:

ارتفاع الضغط داخل القحف مضاعفة عصبية شائعة في المصابين بالأورام ولاسيما الأورام التي تصيب الجهاز العصبي سواء مباشرة أم على نحو غير مباشر، ويحدث ارتفاع الضغط داخل القحف بآليات إمراضية وأسباب مختلفة.

الأسباب والآلية الإمراضية:

١- **ارتفاع الضغط الناجم عن زيادة حجم البرانشيم الدماغي:** تعد النقائل الدماغية السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع الضغط داخل القحف في المصابين بالسرطان، ولاسيما إذا رافقها النزف ضمن النقائل، كما تسبب الأورام الدماغية الأولية ارتفاع الضغط بسبب زيادة حجم البرانشيم الدماغي أو بآلية تعويق جريان السائل الدماغي الشوكي.

٢- **ارتفاع الضغط الناجم عن خلل في آلية تشكل السائل**

الدماغي الشوكي أو ارتشافه: ويصادف هذا النمط من ارتفاع الضغط في المرضى المعالجين شعاعياً على الدماغ، وبعد فترة طويلة من نهاية المعالجة نتيجة لتليف الضفائر العنكبوتية تليفاً متأخراً، كما يصادف في المرضى المصابين بالتهاب السحايا الورمي، وفي المرضى المثبطين مناعياً، والمصابين بالتهاب السحايا الخمجي الانتهازي، ويصادف أيضاً مرافقاً بعض الأورام الأولية في الدماغ وبآلية غير مفسرة أحياناً، وقد يصادف مرافقاً بعض المعالجات الكيميائية.

٣- ارتفاع الضغط الناجم عن تعويق الجريان الوريدي: قد تتظاهر حالة الاستعداد للتخثر في المصابين بالأورام بخثار جيوب وريدية. يعد ارتفاع الضغط داخل القحف المظهر الوحيد لخثار الأوردة الدماغية في نصف المرضى المصابين به. وقد يحدث ارتفاع الضغط داخل القحف نتيجة تعويق الجريان الوريدي بأسباب غير خثارية، مثل انسداد الجيوب الوريدية الدماغية أو تضيقها بسبب الكتل السحائية الأولية أو الانتقالية، أو بسبب الانتقالات الورمية في قاعدة الجمجمة أو بسبب إعاقة الجريان الوريدي خارج القحف كما في متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي.

الأعراض والعلامات السريرية والتشخيص:

الصداع والغثيان والقياء وخاصة الصباحي، هو الثلاثي المعروف لهذه المتلازمة، ومع ارتفاع الضغط داخل القحف تزداد الأعراض ويحدث اضطراب الوعي، وبالنهاية يدخل المريض إذا لم يعالج في سبات تام.

يكشف **الفحص السريري** وجود وذمة حليمة العصب البصري في نصف المرضى، وقد يكون هناك شذوذ عصبي موضع يفيد في تحديد المراكز العصبية المصابة، وقد يرتفع الضغط داخل القحف ارتفاعاً تدريجياً مترقياً ببطء شديد وتظهر هنا أعراض قليلة غير وصفية أو يكون لاعرضياً.

يعتمد **التشخيص** على القصة والفحص السريري وتفيد الدراسات الاستقصائية الأخرى في تأكيد الانطباع السريري وتحديد العامل المسبب، والتصوير المقطعي المحوسب من دون حقن المادة الظليلة هو الوسيلة التصويرية الأكثر توافراً وسرعة وهي كافية لإظهار علامات الضغط داخل القحف على نحو عام. أما التصوير بالرنين المغنطيسي مع الحقن فهوالوسيلة الفضلى لتحديد العامل المسبب والآلية الإمراضية المسببة.

المعالجة:

يتطور ارتفاع الضغط داخل القحف في معظم المرضى تدريجياً خلال أيام أو أسابيع مما يتيح الوقت الكافي لإجراء الدراسات الاستقصائية اللازمة ومن ثم البدء بالعلاج النوعي الجذري، إلا أن هناك بعض الحالات الإسعافية التي تتطلب التدخل الجراحي العصبي الآني.

يوضع المريض في وضعية الاستلقاء مع رفع الرأس والجذع العلوي فوق سوية الجسم، ويجب الحفاظ على اسمولية المصل بالحدود العليا الطبيعية، ويوصى بالمحاليل الملحية معادلة التوتر للإماهة، وتستخدم خافضات الحرارة لعلاج الترفع الحروري، ويجب مراقبة الضغط الشرياني وتجنب التغيرات المفاجئة فيه، كما يجب مراقبة شوارد الدم والحفاظ عليها ضمن الحدود الطبيعية. والستيروئيدات فعالة في التدبير الأولي لارتفاع الضغط داخل القحف ولاسيما المرافق للوذمة الوعائية. والإدرار الحلولي بتسريب المحاليل مفرطة الحلولية كالمانيتول علاجاً بديلاً أو متمماً للستيروئيدات، ويستخدم مع مراقبة اسمولية المصل، ولكن غالباً ما يكون تأثيره عابراً ويجب إيقاف إعطائه حين تجاوز اسمولية المصل الحدود الطبيعية.

في الحالات المرافقة لتغير الحالة الذهنية واضطراب الوعي يجب قبول المريض في وحدة العناية المركزة العصبية، وأسرع طريقة لخفض الضغط داخل القحف هي تنبيب المريض ووضعه على التهوية الآلية المفرطة مع خفض PCO2 لحدود ٢٥-٣٠ ملم زئبقي، ولكن تأثير فرط التهوية المذكور غالباً ما يكون عابراً مما يستدعي البدء بالعلاجات الأخرى على نحو مواقت.

يعد استسقاء الدماغ الانسدادي حالة جراحية عصبية إسعافية تستدعي التدخل الجراحي السريع بإجراء تحويلة (شنت) خارجية بطينية مؤقتة، أما التحويلة الداخلية البطينية الصفاقية الدائمة فتجرى حين يكون سبب الانسداد غير قابل للعلاج علاجاً جذرياً.

إن المعالجة النوعية الجذرية طويلة الأمد لارتفاع الضغط داخل القحف هي معالجة العامل المسبب والآلية الإمراضية المسببة باستخدام طرق المعالجة المختلفة الجراحية، والشعاعية والكيميائية، والمناعية.

مضاعفات المعالجة الورمية

احمد علي باشا

أولاً- الأخماج التالية للمعالجة الورمية:

تعدّ الأخماج المرتبطة بعلاج الأورام سبباً مهماً من أسباب الوفيات في المصابين. إضافة إلى أن السرطان نفسه يزيد من احتمال التعرض للأخماج. عدّ نقص العدلات - ولعقود طويلة - عامل خطر أساسياً لحدوث الأخماج في المصابين بالسرطان، وقد ساعد تطوير طرائق جديدة لتوقع حدوث نقص العدلات ومنعها ومعالجتها على تحسين نتائج العلاج. وبعد التطور الكبير الذي حدث مؤخراً في مجال الصادات عاد من غير الشائع عالمياً موت المرضى - المصابين بابيضاض الدم الحاد أو المرضى الذين زرعت لهم الخلايا الجذعية - بسبب الأخماج في مرحلة نقص العدلات.

إذاً أين تكمن المشكلة؟

تكمن المشكلة في أن معظم الدوريات العلمية المهتمة بمضاعفات المعالجة السرطانية - ولاسيما قبل عام ٢٠٠٨- اهتمت اهتماماً كبيراً بالمصابين بنقص العدلات مع تجاهل الأسباب الأخرى لهذه الأخماج تجاهلاً غير مسوّغ، وكمثال واقعي - للمرضى غير المصابين بنقص العدلات وهم مع ذلك عرضة للأخماج بمختلف أنواعها - يمكن ذكر المرضى الذين أجري لهم زرع خلايا جذعية دموية ذاتي وهم في طور تعافي العدلات، ويحتاجون إلى علاج مركز مثبط للمناعة لمنع تفاعل الغرسة ضد المضيف. كما يذكر أن طيف العضويات التي قد يصاب بها المريض المصاب بنقص العدلات يختلف على نحو واضح عن العضويات التي قد يصاب بها المريض المعالج بالعلاجات المثبطة للمناعة.

عوامل الخطر:

هناك بعض عوامل تزيد من خطر حدوث الأخماج في المصابين بالأورام، **منها:**

١- **العوز المناعي المرافق ورماً أولياً** مثل المصابين بنقص العدلات الناجم عن خلل تنسج النقي، والمصابين بنقص غاما غلوبولين الدم المرتبط ببعض أنواع الابيضاضات المزمنة.

والجراثيم المسببة الأكثر شيوعاً هي: العنقوديات المذهبة والعقديات المخضرة والمكورات المعوية من إيجابية الغرام، والإشريكية القولونية والكلبسيلة والأمعائيات والزوائف من سلبية الغرام وكلّ من فيروسات الحلأ والفيروسات المخلوية التنفسية وفيروس النزلة الوافدة أ وب والفيروسات نظيرة النزلة الوافدة، وكل هذه أسباب مبكرة للخمج، أما المبيضات البيض فتعدّ سبباً متأخراً له.

٢- **أذية الأغشية المخاطية** قد يكون لها شأن مهم بسبب انهيار الحاجز الأساسي أمام المتعضيات؛ مما قد يجعل النبيت الجرثومي الذاتي ممرضاً بالطريق المعدي المعوي أو التنفسي أو التناسلي البولي.

٣- **استئصال الطحال أو فقد الطحال الوظيفي** كتشعيع الطحال والمعالجة المركزة المثبطة للمناعة التي قد تعرض المريض للإصابة بالمكورات الرئوية.

٤- **استخدام الستيروئيدات القشرية** والعوامل الأخرى السامة للمفاويات كالفلودارابين fludarabine والألمتوزوماب وبعض الأضداد وحيدة النسيلة المؤثرة في اللمفاويات حين استعمالها فترة طويلة.

٥- **اغتراس الخلايا الجذعية المولدة للدم**، ولا بد من الإشارة إلى أن خطر الزرع الذاتي في إحداث الخمج أقل من الزرع الغيري، وفي كلتا الحالتين يحدث الخمج بفيروس الحلأ وابشتاين بار والحلأ النطاقي والمستخفيات والمبيضات والنوسجات والفيلقيات Legionella وغيرها.

التقييم الأولي والعلاج:

يجب أن يشمل التقييم الأساسي للمصابين بحمى نقص العدلات عد عناصر الدم عداً تفريقياً واختبارات وظائف الكبد والكلية والبيليروبين وشوارد المصل وتركيز الأكسجين وفحص البول والراسب وفحص البراز وزرعه وصورة للصدر حين وجود أعراض خمج صدري أو علاماته ولو أن الصورة قد تكون سلبية الموجودات. ومع وجود الخمج في المصابين بنقص العدلات؛ يجب أن يشمل التقييم أيضاً إجراء زرع عيِّنتي دم وزروعاً للمفرزات المختلفة وفقاً للأعراض. **ويجب أن يلحظ المعالج العوامل التالية:**

نوع المتعضيات المشكوك بها وعوامل خطر إصابة المريض بالخمج والحالة العامة غير الثابتة والتحسس الدوائي والقصة الدوائية السابقة والحالية مشتملة الصادات الحيوية المستعملة، وموقع الخمج؛ وأخيراً أهمية التغطية الجيدة والواسعة بالصادات التي يجب أن تغطي أيضاً الزوائف Pseudomonas، كما يجب الانتباه إلى الأخماج المكتسبة في المستشفيات والناجمة عن القثاطر والأدوات الطبية الغازية الأخرى وإعطاء الأنظمة الغذائية المناسبة للمرضى الخارجيين المصابين بالأخماج المحرضة بالعلاج السرطاني.

المقاربة الأولى هي العلاج الوريدي الأحادي بالإيمبنيم imipenem أو الميروبنيم meropenem أو السفتازيديم ceftazidime أو السفبيم cefepime أو البيراسلين piperacillin أو تازوباكتام tazobactam كما تعطى الأدوية التي قد تفيد في علاج الأخماج المسببة بعضيات إيجابية الغرام، ومنها: اللينوزوليد والتايغاسيكلين والفانكومايسين vancomycin وغيرها.

من المفيد ترتيب برنامج علاج المصابين بخمج نقص العدلات بملاحظة أن المرضى من هذا النوع غالباً ما يكونون ضمن فترة العلاج الكيميائي بالجرعات العالية؛ لذا يجب تدبير الحالة بأقصى ما يمكن من الاهتمام حتى لو اضطر الطبيب إلى قبول المصاب في وحدة العناية المركزة.

يمكن إجمال خطوات العلاج والتدبير بما يلي:

١- إعطاء الأكسجين (حين اللزوم).

٢- تأمين المدخل الوريدي.

٣- تنظيم السوائل تنظيماً دقيقاً تتأكد فيه من الحفاظ على الحجم الدوراني وعلى صبيب بولي مناسب (٠,٥ مل/كغ/ساعة أو أكثر) في الوقت نفسه، ويفضل تجنب القثطرة إلا في حال الحاجة إليها لمراقبة توازن السوائل.

٤- العلاج بالصادات الحيوية يجب أن يبدأ بأسرع ما يمكن مع التشديد على عدم الحاجة إلى انتظار إثبات وجود نقص العدلات إذا كان المريض يعاني انخفاضَ الضغط الشرياني (الضغط الانقباضي أقل من ١٠٠ ملم ز) وتسرع القلب (عدد الضربات أكثر من مئة بالدقيقة) والترفع الحراري لـ ٣٨ درجة مئوية أو أكثر خلال ٤ أسابيع من شوط علاج كيميائي سام للخلايا؛ والحالة السريرية السيئة حتى بغياب الحمى.

٥- يجب مراقبة ما يلي كل ساعة حتى الاستقرار السريري ثم كل أربع ساعات: الحرارة ومعدل التنفس وضغط الدم والنبض وتركيز الأكسجين والحصيل البولي.

تصاب الأغشية الواقية للطرق التنفسية والهضمية، وتسمح بذلك لأنواع مسيطرة من الميكروبات بالدخول إلى الدوران الدموي، ويجب إعطاء ما يلي:

البدء بإعطاء معالجة ثنائية بالصادات تتضمن Bi-antibiotherapy:

أ- السيفالوسبورينات جيل ثالث أو جيل رابع مثل سفتازيديم / سفترياكسون/ سيفوتاكسيم.

ب- الأمينوكليكوزيدات مثل الأميكاسين أو الجنتاميسين. ويمكن استبدال الإيميبنيم بالسيفالوسبورينات.

يجب البدء بالفانكومايسين الوريدي ١غرام مرتين يومياً كجزء من العلاج حين وجود خمج مرتبط بالقثاطر أو حين يثبت إصابة المريض بخمج بالعنقوديات الذهبية متعددة المقاومة، ويعدّ التيكوبلانين teicoplanin الوريدي بديلاً من الفانكومايسين في حال وجود قصور كلوي إذا تحسس المريض للفانكومايسين أو عند العلاج في البيت؛ نظراً لأن جرعته وحيدة، ولا حاجة إلى مراقبتها أو حين وجود اضطراب الوظيفة الكلوية.

يجب التفكير بإضافة الميترونيدازول ٥٠٠ ملغ ٣ مرات يومياً حين وجود إسهال أو خمج فموي سني أو حول الشرج أو ألم بطني، ويجب إضافة عامل مضاد للفطور (وهي عادة المبيضات والرشاشيات) بعد ٧٢ ساعة مثل (الأمفوترسين-ب، الأمفوترسين- ب الليبوزومي، الفوريكونازول، الكاسبوفنغين) في الحالات التي يكون فيها المريض:

أ- معالجاً بشدة بالعوامل الكيميائية.

ب- انخفاض تعداد العدلات لأكثر من أربعة عشر يوماً.

ج- وجود شك بإصابته بخمج فطري سابق.

د- وجود ارتشاحات - على صورة الصدر البسيطة - تطورت في أثناء العلاج بالصادات. ولا بد من تعديل العلاج على ضوء نتائج الزرع. ويجب استخدام العوامل المنبهة لمستعمرات كثيرات النوى granulocyte - colony- stimulating factor (G-CSF) في المصابين بنقص العدلات المصابين بالحمى حين وجود خطورة شديدة مرتبطة بالخمج أو بوجود عوامل إنذارية وتوقعية سيئة من حيث النتائج (العمر > ٦٥ سنة ونقص عدلات طويل المدة أو شديد وذات رئة وانخفاض الضغط الشرياني وقصور الأعضاء المتعدد).

وعند التأكد من وجود أصابة فطرية يجب مشاركة المعالجة المضادة للفطور بمضادات الفيروسات فموياً أو وريدياً وهو الأفضل.

ولا بد من التشديد أخيراً على ضرورة العناية بالنظافة الشخصية وغسل اليدين الجيد كعوامل مساعدة على الوقاية من الأخماج.

ثانياً- فقر الدم المحرض بالعلاج الكيميائي:

يعد فقر الدم حالة شائعة في المصابين بالأورام، ويعالج بنقل الكريات الحمر الموضبة أو بإعطاء العوامل المحفزة لعناصر إنتاج الكريات الحمر.

تقسم آلية فقر الدم المرافق للأمراض السرطانية إلى ثلاث مجموعات:

الأولى آلية نقص إنتاج الكريات الحمر، والثانية تزايد تحطم الكريات الحمر، والثالثة فقد الدم، وتشخص

بانخفاض تركيز الهيموغلوبين ونقص عدد الحمر أو الهماتوكريت.

قد يكون فقر الدم محرضاً بالعلاج الكيميائي، وقد يكون - وعلى نحو أكثر تعقيداً - مرتبطاً بالاضطرابات المرافقة للسرطان كما في نقص الوظيفة الكلوية وانحلال الدم كما أنه قد يكون عرضاً لأمراض وراثية وعوامل تغذوية، وقد يكون كذلك ناجماً ببساطة عن وجود مرض مزمن في العضوية أو عن مركّب مرضي يشمل بعضاً من هذه العوامل آنفة الذكر.

ولا بد من الإشارة إلى أن الخباثة ذاتها قد تكون سبباً لفقر الدم إما بتثبيط الخلايا السرطانية لعملية توليد كريات حمر جديدة بالسيتوكينات المفرزة من خلايا الورم، وإما بارتشاح النقي بالخلايا الورمية، وإما كذلك بفقد الدم من موقع الورم وإما بعدد من الآليات الأخرى.

والموضوع الشائك في مجال فقر الدم في المصابين بالسرطان هو فقر الدم عند المرضى الذين يتلقون علاجاً مثبطاً للنقي، وهو مثار جدل عميق بين المهتمين بهذا الموضوع يتعلق بأهمية عدم تعريض هؤلاء المرضى ما أمكن إلى كريات حمر مغايرة؛ إذ لا يتعلق العلاج عندهم بمستوى معين للخضاب كما في بقية المرضى، ولكنه أكثر تعلقاً بعوامل متعددة، منها نوع فقر الدم مزمن أو حاد وبالمظاهر السريرية لفقر الدم وبتقدير حاجة النسج إلى الأكسجين.

وبحسب التصنيف الأخير لمنظمة الغذاء والدواء الأمريكية لا يعدّ الإبويتين ألفا epoetin alfa والدارابيوتين ألفا (منشطات السلسلة الحمراء المعتمدة في الولايات المتحدة الأمريكية) علاجين قياسيين للمرضى الذين يراد أن يكون العلاج الذي يتلقونه علاجاً شافياً مثبطاً للنقي، بل يعدّ نقل الكريات الحمر الخيار الأفضل في مثل هذه الحالات.

أما المرضى الذين يتلقون علاجاً غير شافٍ: فتكون هذه المركّبات أحد الخيارات المطروحة، وهذا ما يدفع إلى الإشارة إلى أهمية دراسة كل حالة على حدة لتقييم قابلية المريض للاستجابة لمثل هذا النوع من العلاجات.

لا بد من تقييم الأعراض تقييماً دقيقاً في المرضى المصابين بفقر الدم المحرض بالعلاج الكيميائي بغض النظر عن تلقيهم كداسة الكريات الحمر، ويشمل هذا التقييم الأعراض الفاعلة والمنفعلة مثل تسرع القلب والتنفس والزلة والتعب المرافقين لفقر الدم وغيرها من الأعراض مثل سوء الحالة العامة والأداء الوظيفي للعضوية، وبذلك يتم وضع المرضى في زمر مختلفة، ولكل منها فئاتها الفرعية ومقاربتها المختلفة.

تسبب الأدوية المستخدمة في علاج الأورام فقر الدم بعدة طرق، منها التأثير في تصنيع الكريات الحمر وسلائفها مباشرة في نقي العظم، ومن الشائع هنا حدوث نقص العدلات أو الصفيحات قبل انخفاض الكريات الحمر؛ وذلك لأن مدى عمر الكريات البيض المعتدلة والصفيحات أقل من مدى عمر الكريات الحمر.

أثبتت الدراسات أن المصابين بسرطان الرئة والخباثات التناسلية أكثر احتمالاً للإصابة بفقر الدم المرتبط بالعلاج الكيميائي، وأشارت هذه الدراسات إلى أن البرامج المعتمدة على البلاتينيوم والتي تستعمل على نحو واسع في سرطان الرئة والمبيض وأورام الرأس والعنق تحرض حدوث فقر الدم بآلية مشتركة بين السمية الواقعة على نقي العظم والسمية الكلوية وأن هذه السمية تزداد بارتفاع عدد دورات العلاج الكيميائي المطبقة على المريض.

ولا بد من القول أخيراً: إن تصحيح فقر الدم المحرض بالعلاج الكيميائي في المصابين بالأورام؛ قد يكون حاجة ملحة لإنقاذ العضوية أو لتحسين الأعراض لتحسين نوعية الحياة، لكن لابد كذلك من أن تؤخذ بالحسبان مخاطر نقل الدم التي تشمل قصور القلب الاحتقاني والأخماج المنتقلة بنقل الدم والآثار التحسسية لنقل الدم والعوامل التفاعلية المناعية التي قد يعانيها المريض.

ثالثاً- الغثيان والقياء:

يؤثر الغثيان والقياء المحرضان بالعلاج الكيميائي في نوعية حياة المريض؛ مما يؤدي إلى انخفاض التلاؤم مع العلاج في المراحل اللاحقة كما قد يؤدي إلى اختلال التوازن الاستقلابي وإلى نقص العناية الشخصية للمريض واضطرابات تغذوية وفقد الشهية وسوء الحالة العامة الجسدية والنفسية.

تختلف نسبة الحدوث وشدة الغثيان والقياء بتأثير مجموعة من العوامل، منها نوع المركّبات الداخلة في علاج المريض وجرعتها والنظام الزمني لإعطائها والفواصل بين الجرعات وأخيراً الاختلافات الفردية بين المرضى؛ مما يؤثر في قابليتهم للتعرض للغثيان والقياء مثل العمر والجنس والعلاجات الكيميائية السابقة والاعتياد الكحولي.

يعاني ٧٠-٨٠٪ تقريباً من المرضى المعالجين بالعلاج الكيميائي للسرطان الغثيانَ أو القياء أو كليهما معاً، ويعاني ١٠-٤٤٪ الغثيانَ والقياء التوقعي الذي قد يحدث قبل تناول

الجرعة، وقد يكون ناجماً عن تجربة شخصية سابقة مماثلة. ويعاني المرضى الغثيان أكثر مما يعانون القياء عادة.

ينجم القياء المحرض بالعلاج الكيميائي عن تنشيط سبيل متعدد المراحل يتحكم فيه الدماغ. يشترك في هذا السبيل مركز القياء والبلعوم والسبيل المعدي المعوي ومنطقة قادح trigger المستقبل الكيميائي والقشر الدماغي والعصب المبهم.

والعوامل المضادة للقياء يحصر كل منها طريقاً عصبياً معيّناً يؤثر في الطريق المؤدي إلى القياء، أو تشترك عدة عوامل أخرى مضادة للقياء للوصول إلى النتيجة المثالية. من الجدير بالذكر أنه لا يوجد عنصر وحيد يحمي المريض من جميع مراحل الغثيان والقياء المحرض بالعلاج الكيميائي.

ويبين الجدول (١) بعض العلاجات الموصى بها للغثيان والقياء المحرض بالعلاج السرطاني مصنفة بحسب شدة الأعراض.

رابعاً- الخصوبة:

تفرض كل من الخصوبة والقدرة الجنسية نفسها حالياً بصفة تحديات معقدة تواجه الطبيب والمريض معاً في أثناء العلاج الكيميائي وبعده؛ لما لهما من آثار نفسية ومادية واقعية على نمط حياة المرضى عموماً وفي مجتمعاتنا خاصة.

قد يؤثر كلّ من السرطان وعلاجه في الوظيفة الإخصابية والجنسية كما في الأورام الخصوية والمبيضية والموثية والرحمية وغيرها، كما قد يؤثر استئصال العقد خلف الصفاق في سرطانات الخصية والقولون في بعض الوظائف الجنسية، ومن الجدير بالذكر أن أورام الغدة النخامية والوطاء قد تؤثر على نحو فعال في إفراز الغونادوتروبين (الموجهات القندية).

تؤدي معالجة الأورام السرطانية عند الرجال بالمركّبات البلاتينية والعوامل المؤلكلة وبالتشعيع إلى قلة النطاف أو انعدامها ولأمد طويل، وتؤدي معالجة النساء بهذه الزمر الدوائية نفسها إلى العقم وإلى الإياس المبكر.

وفيما يلي بعض الأدوية التي تؤثر في الوظائف الجنسية عند الرجال:

- الزمرة عالية التأثير: منها الـ BCNU & CCNU والكلورامبوسيل والسكلوفوسفاميد بجرعات تراكمية والاكتينومايسين د والايفوسفاميد وتشعيع الخصية وغيرها.
- الزمرة متوسطة التأثير: دوكسوروبسين، فنبلاستين، فنكرستين.
- الزمرة ذات التأثير المنخفض (تأثيرات مؤقتة في تعداد النطاف بالجرعات التقليدية): بليومايسين، ديكاربازين، ٥- فلوريوراسيل، ٦- ميركابتوبيورين، ميتوتركسات.

أما الأدوية التي تؤثر في الوظائف الجنسية عند النساء؛ فتضم السكلوفوسفاميد، ميلفالان، بوسولفان، كلورامبوسيل، ميتومايسين سي إضافة إلى التشعيع.

ومن الحلول الحالية والمستقبلية المقترحة لهذه المشكلة:

١- الاختيار الجيد لبرامج (بروتوكولات) العلاج: فاستعمال برنامج (بروتوكول) الـ ABVD مثلاً بدلاً من الـ MOPP لعلاج لمفوما هودجكن خفف على نحو شديد من السمية القندية في فئة واسعة من المرضى.

٢- حماية الأقناد: من التشعيع؛ ولاسيما حين تشعيع الحوض إلا عندما يكون هذا التأثير التشعيعي مطلوباً كما في الورم المنوي.

٣- حفظ النطاف القري (التخزين البارد) إذ يجب التفكير ببنك النطاف قبل علاج المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث العقم.

٤- دراسة خيارات الخصوبة بعد العلاج، فقد اتضح أن ١٥٪ أو أقل من المرضى المتوقع عودة الخصوبة لهم يفشلون في إتمام هذه العودة إلى القيم الفعالة. ومن الممكن اللجوء

الحالات الخفيفة من الغثيان والقياء	- ديكساميتازون فموي أو وريدي - أو بروكلور بيرازين وريدي أو فموي أو ميتوكلوبراميد فموي أو وريدي مع لورازيبام أو من دونه
الحالات المتوسطة	الديكساميتازون الوريدي أو الفموي أو الاونداسترون أو من دون ذلك مع لورازيبام أو من دونه
الحالات الشديدة	ديكساميتازون وريدي أو فموي مع اونداسترون مع لورازيبام أو من دونه

الجدول (١)

إلى بعض التقنيات الحديثة المساعدة لإحداث الحمل ومنها الإخصاب في الزجاج in vitro fecundation (IVF) وحقن النطاف في هيولى البيضة intra- cytoplasmic sperm injection (ICSI).

٥- العلاجات الهرمونية المعيضة (مع ما تحمل هي نفسها من آثار جانبية).

خامساً- الحاصة:

يؤثر فقد الشعر في ثقة المريض بنفسه وتعلقه بالحياة، ويشكل فقده عند المريض علامة أولى لخسارة العضوية كاملة. وفقد الأشعار هو ثالث أكثر التأثيرات الجانبية لعلاج السرطان الكيميائي شيوعاً يلي في ذلك الغثيان والقياء اللذين يحتلان المركزين الأولين من حيث الشيوع.

لا يقتصر سبب فقد الأشعار المحرض بالعلاج الكيميائي على العناصر السامة للخلايا، بل إن بعض العوامل البيولوجية قد تسببه أيضاً.

يجب أن تجرى للمريض بعض الفحوص التي تشمل تعداد الدم العام ووظائف الدرق وأضداد النواة، ويجب استقصاء عوز الزنك وبعض المغذيات الأخرى، والحاصة تميل إلى الظهور في أثناء أسبوعين بعد العلاج الأولي، وتصبح مظاهرها أكثر اكتمالاً خلال شهرين.

وأهم العلاجات الورمية المسببة للحاصة هي التالية مقسمة إلى ثلاث فئات تصاعدية بحسب شدة إحداثها للحاصة.

- **الفئة الأولى:** منها، الفينبلاستين، الفينكرستين، السيترابين.
- **الفئة الثانية:** تضم البليومايسين، السيزبلاتين، السيكلوفوسفاميد وغيرها.
- **الفئة الثالثة:** تضم الداونوروبسين، الدوكسوروبسين.

وهناك العديد من العلاجات التي استخدمت من أجل حماية الأشعار من التساقط ولعلاج مشكلة فقد الأشعار، منها على سبيل المثال:

القبعات ذات الحرارة المنخفضة وقبعة تورنيكوت (اللتان تعملان على تخفيض كمية الدواء الكيميائي الذي يصل إلى الأشعار)، والمينوكسيديل minoxidil، وحقول الكهرباء الساكنة المحرضة المتقطعة، والألفا - توكوفيرول alpha- tocopherol ومحلول الثيول thiol وبعض العوامل التي قد تساعد على تثبيط العامل الكيميائي موضعياً، وبعض الأضداد وحيدة النسيلة. وهناك دواء وحيد يعطى للصلع الناجم عن العلاج الشعاعي خاصة، هو هلام التمبول، ويمكن استعماله لمعالجة الصلع الناجم عن العلاج الكيميائي.

سادساً- التهاب الأغشية المخاطية:

يوصف التهاب الأغشية المخاطية سريرياً بأنه حالة مرضية تصيب الفم والبلعوم الأنفي، تتظاهر باحمرار ووذمة وحثل نسيجي تقود أخيراً إلى التقرح، كما تتضمن تغيرات وعائية وفرط تنسج ظهاري وتدرك كولاجيني وربما حدث عسر تصنع ظهاري. وهي شائعة الحدوث بين المرضى المعرضين للعلاجات الورمية كيميائية كانت أو شعاعية. تتداخل كثير من العوامل في شدة حدوث هذه الظاهرة وتواترها، منها ما يتعلق بنوع المعالجة ومنها ما يتعلق بالمريض نفسه.

يُذكر من العلاجات التي تسبب هذه الظاهرة: العلاج بالتسريب المستمر لـ ٥ - فلورويوراسيل واللوكوفرين، والعوامل المؤلكلة، والتاكسانات، ومضادات الاستقلاب، والمضادات الحيوية للأورام وغيرها، وكذلك العلاج الشعاعي للرأس والعنق.

أما **العوامل المتعلقة بالمريض** فهي العمر > ٦٥ سنة، والجنس، والنبيت الجرثومي، وأخماج الفم، والإصابة بالحلأ البسيط، والحالة التغذوية غير المناسبة، وتعرض الفم للكحول والتدخين.

والأطفال معرضون بنسبة تفوق ثلاثة أمثال البالغين لحدوث التهاب الأغشية المخاطية بسبب معدل انقسام الخلايا القاعدية الأعلى لديهم.

يعاني ٤٠٪ تقريباً من المعالجين بالعلاج الكيميائي للأورام التهابَ الأغشية المخاطية، ويعدّ أكثر من نصف هذا العدد مؤهلين للإصابة بالتهاب شديد ومؤلم قد يجبر الفريق الطبي على تعديل العلاج.

يبدأ العلاج من العناية الجيدة بصحة الفم واستعمال فرشاة أسنان مع معجون أسنان مفلور ٣ -٤ مرات يومياً وصولاً إلى العلاج التنضيري لما يمكن أن يتأثر من العظام (الفك مثلاً) في الحالات الشديدة، ومروراً بالصادات الحيوية ومضادات الألم مع التركيز على أهمية إجراء فحص مسحي كامل للمشاكل الفموية قبل أسبوعين من بدء العلاج الكيميائي كما يجب التفكير بالعلاج الوقائي بالأسيكلوفير للمرضى إيجابيي المصل الذين لديهم نسبة خطر عالية لإعادة تفعيل فيروس الحلأ البسيط.

سابعاً- التهاب المثانة النزفي:

تعدّ ظاهرة النزف المثاني أو ما يسمى اصطلاحاً التهاب المثانة النازف مضاعفة نادرة للعلاج بالأيفوسفاميد أو الجرعة العالية من السيكلوفوسفاميد.

المظاهر السريرية: يكون بدء النزف في أثناء المعالجة أو بعد فترة قصيرة من انتهاء تسريب الأيفوسفاميد أو السيكلوفوسفاميد. يتظاهر التهاب المثانة بالرزام أو بالزحير البولي أو بالبيلة الدموية التي قد تكون مجهرية أو عيانية.

للوقاية من هذه المضاعفة ينصح بالإماهة المناسبة بلترين لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم في اليوم؛ وذلك للمحافظة على صادر بولي جيد. واستعمال الميزنا (اليوروميتكسان uromitexan) الذي يعطى وريدياً على نحو مكافئ للجرعة نفسها من الأيفوسفاميد، ويعطى أيضاً عند إعطاء جرعات من السيكلوفوسفاميد.

العلاج: إذا ظهرت بيلة دموية عيانية يجب:

١- إيقاف تسريب الأيفوسفاميد والسكلوفوسفاميد.

٢- زيادة الإماهة الوريدية.

٣- إذا كان هناك خطر وجود خثرات فيجب البدء بغسل المثانة.

٤- إذا استمر النزف تناقش الإجراءات الأكثر تقدماً مع طبيب الجراحة البولية.

ثامناً- السمية الرئوية:

قد تتظاهر السمية الرئوية بارتشاحات رئوية خلالية وسنخية، أو بعقيدات متعددة تشبه الانتقالات على الصورة البسيطة (البليومايسين bleomycin)، أو بتليف رئة محيطي (الكارموستين carmustine)، أو بالوذمة الرئوية (السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide)، ونادراً بانصباب الجنب (البوسولفان busulfan).

وقد يؤثر العلاج الشعاعي كذلك في الرئة مسبباً أضراراً جينية وغير جينية في الخلايا الرئوية المنقسمة واللامنقسمة.

وهناك مجموعة من الظروف التي قد تزيد خطر السمية الرئوية المحرضة بالأدوية، منها: الجرعة الكلية، والعمر المتقدم، والعلاج بالأكسجين، وعلاج الرئة الشعاعي المزامن أو السابق، ووجود أمراض رئوية سابقة، وخلل الوظيفة الكلوية.

يشمل علاج السمية الرئوية الناجمة عن العلاج الكيميائي على نحو أساسي الوقاية من حدوثها في الخط الأول، أما إذا حدثت السمية فيعد إيقاف العلاج حجر الزاوية الأساسي علاجياً.

يجب التفكير بإمكانية زرع الرئة في حالات تليف الرئة المتقدم المحدث بالأدوية.

خفّف إعطاء الستيروئيدات القشرية في أثناء العلاج الشعاعي من نسبة الوفيات كما خفّف التليف الرئوي المتأخر.

تاسعاً- السمية العصبية:

قد تتأثر الجمل العصبية المركزية والمحيطية والذاتية على نحو متفاوت بعدد من العوامل العلاجية الورمية، معظم هذه التأثيرات عكوسة، ولكن بعض الأدوية قد تسبب آثاراً غير عكوسة.

يعتمد حدوث السمية العصبية على الجرعة إما بالآلية التراكمية وإما حين إعطاء العلاجات بالجرعات العالية.

ومن العلاجات الكيميائية المسببة للسمية العصبية:

- **قلوانيات الفينكا Vinca-Alcaliod (سميات المغزل):** قد تسبب هذه الزمرة اعتلال الأعصاب المحيطية واعتلال الجملة العصبية الذاتية وتأثيرات في الأعصاب القحفية (ألم الفك السفلي) وتأثيرات في العصب الحنجري الراجع مما يؤثر في وظيفة الحبال الصوتية، تكون هذه الآثار عكوسة على نحو عام، ولكن الأعراض قد تستمر مدة ٣ -٤ أعوام.
- **الأدوية البلاتينية؛ ومنها: السيسبلاتين:** يسبب اعتلال الأعصاب المحيطية، وتكون هذه الآثار عكوسة على نحو عام، وهناك السمية الأذنية التي قد يسببها هذا الدواء مثل فقدان السمع العكوس.
- **التاكسانات التي تسبب اعتلالاً عصبياً محيطياً وذاتياً**، يكون عكوساً عادةً بيد أنه قد يستمر من ستة أشهر إلى اثني عشر شهراً.

واعتلال الأعصاب المحيطية هو أكثر التأثيرات الجانبية العصبية حدوثاً، ومما **يساعد على حدوثه:**

اعتلال الأعصاب المرتبط بالداء السكري وجرعة العنصر الكيميائي والاستعمال السابق أو المزامن للأدوية ذات السمية العصبية، والجرعات العالية من الدواء الكيميائي.

العلاج والتدبير: إيقاف الدواء المسبب هو العلاج الفعال الوحيد، واعتلال الأعصاب المحيطية عكوس عادةً، ولكن اختفاء الأعراض على نحو كامل قد يحتاج إلى نصف سنة إلى السنة.

عاشراً- السمية القلبية:

ولها عدة مظاهر وأنواع، منها:

اعتلال العضلة القلبية المحرض بالانتراسيكلين، وهو أحد أهم مظاهر السمية القلبية، سببه الأساسي الدوكسوروبسين وغيره من زمرة الانتراسيكلين.

يبدو اعتلال العضلة القلبية بالشكل الحاد، ويسبب:

١- اللانظميات القلبية مثل تسرع القلب الجيبي.

٢- تغيرات موجة ST-T اللانوعية.

٣- انصباب الجنب والتأمور.

٤- انخفاض الجزء المقذوف من البطين وقصور القلب الاحتقاني العكوس.

٥- متلازمة التهاب العضلة القلبية - التهاب التأمور.

٦- الموت المفاجئ نتيجة الاحتشاء القلبي، وهو نادر الحدوث.

وقد يبدو بشكل اعتلال العضلة القلبية المزمن، ويرتبط بالجرعة الكلية وطريقة الإعطاء، ويتجلى على شكل قصور القلب الاحتقاني.

يزداد خطر حدوث السمية القلبية في الحالات التالية:

١- العمر أكثر من سبعين سنة.

٢- وجود مرض قلبي سابق أو ارتفاع الضغط الشرياني.

٣- العلاج الشعاعي السابق للصدر أو المنصف.

٤- العلاج المزامن بالسيكلوفوسفاميد أو الميتومايسين سي.

وللوقاية من حدوث هذه المضاعفة يجب تحديد الجرعة التراكمية للدوكسوروبسين، وقطع العلاج حين ظهور أحد الأعراض التالية غير المفسرة: تسرع القلب، والسعال، والزلة التنفسية ونظم الخبب، ومظاهر قصور القلب الاحتقاني.

حادي عشر- القصور الكلوي الحاد:

المصابون بالسرطان مؤهلون لحدوث القصور الكلوي: ولاسيما الحاد منه، وقد يكون ذلك نتيجة للورم نفسه أو نتيجة العلاجات الورمية والعلاجات غير الورمية أو المشاكل الخمجية، وفي معظم المرضى تحدث أسباب متعددة للوصول إلى القصور الكلوي الحاد.

لا بد من ذكر **الآليات الثلاث الرئيسية لحدوث القصور الكلوي في المصابين بالسرطان، وهي:**

القصور **قبل الكلوي** والقصور **الانسدادي** و**الفشل الكلوي** بسبب مرض كلوي داخلي المنشأ.

ينجم القصور قبل الكلوي عن نقص حجم الدوران الفعال ومعدل الرشح الكبيبي، وتنجم هذه الحوادث عامة عن نقص الحجم بسبب نقص المدخول (نقص الشهية) أو زيادة الصادر (القياءات والإسهالات).

أما الانسدادات البولية فسببها أورام المثانة والجهاز المفرغ وأورام ما خلف الصفاق وتليفاته إضافة إلى الخثرات الدموية.

ويعدّ الفشل الكلوي بسبب مرض كلوي داخلي المنشأ أهم أسباب القصور الكلوي الحاد الناجم عن العلاجات الورمية والذي يمكن أن يبدأ مباشرة بعد الأذية الدوائية للكلية (حقن المواد الظليلة) أو أن يبدأ متأخراً بعد عدة أيام إلى أسابيع نتيجة غير مباشرة للخباثة (ارتفاع مستوى الكلسيوم) أو ناجمة عن المعالجات الورمية (التهاب الكلية الخلالي المسبب بالأدوية. وانحلال الخلايا الورمية).

ومع أن معظم حالات القصور الكلوي الحاد المسببة بالعلاج الكيميائي تكون عابرة وعكوسة؛ فإن قسماً منها يسبب قصوراً دائماً بسبب إحداثه للمتلازمة الانحلالية اليوريميائية باستعمال الميتومايسين والسيزبلاتين والسيكلوسبورين بسبب التليف النبيبي الخلالي الذي قد تسببه هذه الأدوية.

قد ينجم القصور الكلوي الحاد عن التنخر النبيبي الحاد أو التهاب الكلية الخلالي الحاد.

وللوقاية من حدوث النخر النبيبي الحاد تتبع الخطوات التالية:

تجنب استعمال الأدوية ذات السمية الكلوية وإبقاء المرضى بحالة إماهة مثالية والمحافظة على معدلات تدفق بولي عالية باستعمال السوائل ومدرات العروة (عند الضرورة) وقلونة البول في المرضى المعرضين لانحلال العضلات المخططة.

ثاني عشر- تسرب الأدوية خارج الوريد:

لبعض العوامل العلاجية الكيميائية تأثيرات نسيجية مدمرة إذا تسربت خارج الأوردة بطريق الخطأ، لذلك يجب تطبيق التسريب الوعائي لهذه العوامل بحذر شديد، ويجب تجنب استعمال المعدات المخصصة للحقن تحت الجلد، كما يجب تجنب استعمال القثاطر مدة طويلة (من اليوم السابق مثلاً). وتُوفِّر القثاطر المركزية أفضل مستويات حماية من هذه الناحية، وعلى نحو عام يجب مراقبة وضع الوريد بالرشف في أثناء التسريب. وإيقاف التسريب إذا شعر المريض بألم في مكان التسريب؛ أو احمرار المكان؛ أو توذم في مكان الحقن حتى لو بدا أن القنية متوضعة في المكان الصحيح.

ويمكن اتباع ما يلي للعلاج:

١- إيقاف الحقن أو التسريب مباشرة حين الشك.

٢- رشف السائل خارج الوريدي عبر القنية canula. ورفع الطرف والتبريد الموضعي بالثلج في معظم الحالات، أما في حالة كون الدواء المحقون من زمرة سميات المغزل (فيكريستين، فينبلاستين ...) فتوضع كمادات حارة.

٣- حقن ١٠٠ ملغ هيدروكورتيزون مكان التسريب الوريدي وبشكل توزع دائري متساو.

أورام الجهاز التنفسي

زياد معراوي

أولاً- سرطان الرئة:

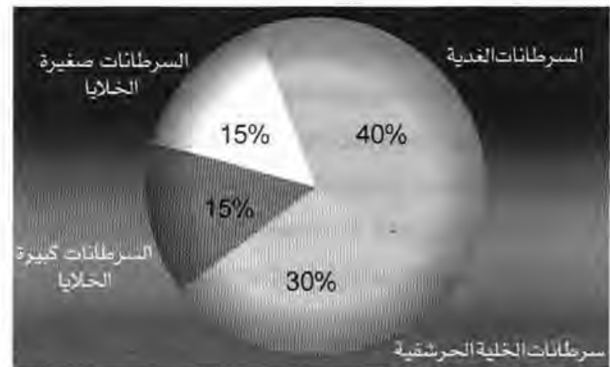
يقسم سرطان الرئة إلى قسمين: سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وسرطان الرئة صغير الخلايا.

١- سرطان الرئة غير صغير الخلايا:

الوبائيات:

سرطان الرئة هو من أكثر الخباثات حدوثاً في العالم. وهو واحد من السرطانات الآخذة بالازدياد، وأحد أهم السرطانات المؤدية إلى الموت عند الرجال، وثاني سبب للوفاة بالسرطان عند الإناث بعد سرطان الثدي. وتبين الإحصاءات أن معدل الوفاة من سرطان الرئة آخذ بالازدياد في الدول النامية ويتعلق ذلك بازدياد عادة التدخين.

أثبتت الدراسات الوبائياتية أن التدخين عامل مؤهب للإصابة بسرطان الرئة. ويقدر أن ٨٠٪ من وفيات سرطان الرئة عند الرجال و٧٥٪ من وفيات سرطان الرئة عند النساء



الشكل (١) النسب المئوية لحدوث النميطات النسيجية في سرطانات الرئة.

تعزى إلى التدخين. وهناك علاقة بين زيادة عدد اللفافات المستعملة يومياً وحدوث سرطان الرئة، كما له علاقة بعدد سنوات التدخين والسن المبكرة للبدء بالتدخين ودرجة استنشاق الدخان وكمية القطران والنيكوتين الموجودة فيها. وقد اتضح أن معدل الإصابة ينخفض طرداً مع عدد السنوات التي يتوقف فيها المدخن عن التدخين.

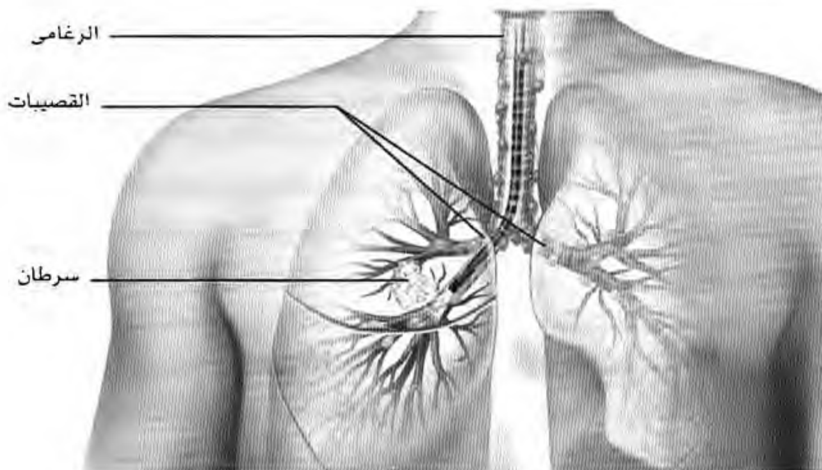
وقد أطلق العديد من الدول برامج لمكافحة التدخين بغية الحد من انتشار سرطان الرئة، وأدت هذه البرامج إلى انخفاض ملحوظ في معدل التدخين في تلك الدول. وبالمقابل فإن معدل التدخين آخذ بالازدياد في الدول النامية وعند النساء على نحو عام (الشكل ١).

يزداد خطر حدوث سرطان الرئة لدى العاملين في بعض المهن التي تعرضهم لبعض المواد المسرطنة مثل الأسبست asbestos، والرادون، والفحوم الهدروجينية العطرية متعددة الحلقات، والكروم والنيكل والزرنيخ غير العضوي وغيرها. كما أن المهن التي يحدث فيها انطلاق الدخان تؤدي إلى ازدياد معدل الإصابة.

ولمضادات الأكسدة الموجودة في المواد الغذائية شأن مهم في الحماية من سرطان الرئة مثل الفيتامين C وE والسيلينيوم وأشباه الكاروتين carotenoids التي تقوم بكنس الجذور الحرة المنتجة والمحدثة بالتدخين.

التشريح المرضي:

يشير سرطان الرئة غير صغير الخلايا إلى مجموعة



الشكل (٢)

تنشؤات رئوية كان النمط السائد منها خلال الستينيات النوع حرشفي الخلايا، ثم حدثت في السنين الثلاثين بعدها زيادة الإصابة بسرطان الرئة زيادة شديدة، وكان الحدث البارز في هذه الفترة تناقص السرطان حرشفي الخلايا وزيادة السرطان الغدي.

أ- السرطان الغدي adenocarcinoma: يتوضع غالباً في محيط الرئة وفي الطرق الهوائية الصغرى؛ لذلك يصعب استقصاؤه بفحص القشع الخلوي أو غيره ولاسيما في مراحله المبكرة، لكنه قد يكون واضحاً بالصورة الشعاعية البسيطة أو بالتصوير المقطعي المحوسب في المراحل المبكرة.

ب- السرطان السنخي bronchoalveolar carcinoma: وله شكلان من الناحية النسيجية: الشكل المخاطي والشكل غير المخاطي (الشكل ٢).

وإنذار السرطانات الرئوية السنخية جيد في المراحل المبكرة.

ج- السرطان كبير الخلايا large cell carcinoma: يشكل ١٥٪ من سرطانات الرئة. وكثير من هذه السرطانات غير متمايزة، وتصنف على أنها سرطان غدي سيئ التمايز أو نادراً حرشفي الخلايا.

د- السرطان حرشفي الخلايا squamous cell carcinoma: قد يظهر في محيط الرئة بشكل عقيدة صغيرة تحت الجنب، وقد ينشأ من النهاية القريبة للقصبة الفصية. ويمكن تقصي هذا النوع بالفحص الخلوي منذ مراحله المبكرة. ومع نمو هذا الورم يغزو الغشاء القاعدي، ويمتد إلى المتن الرئوي parenchyma واللمعة القصبية؛ مما يسد القصبة ويؤدي إلى **الانخماص الرئوي** atelectasis.

يميل السرطان حرشفي الخلايا إلى النمو البطيء. وتقدر المدة اللازمة لتحوله من نمط السرطان اللابد in situ إلى ورم سريري واضح بنحو ٣-٤ سنوات.

هـ- السرطان الغدي الحرشفي squamousadeno carcinoma: لهذا النوع من السرطان مظهر نسيجي متمايز يشابه الغدي والشائك، ويوجد عادة في محيط الرئة، وسيره السريري يشبه السرطان الغدي.

و- السرطان المتعدد الأشكال carcinoma pleomorphic: يتضمن مجموعة من الأورام الرئوية التي تتصف بوجود خلايا عملاقة cells giant وخلايا متعددة النوى وخلايا مغزلية. وهذه الأنواع كلها ذات خباثة شديدة، وتكشف غالباً في المرحلة المتقدمة.

ز- السرطان نمط الغدة اللعابية salivary gland type of carcinoma.

ح- السرطان الغدي الكيسي adenoid cystic: وهو أيضاً عالي الخباثة مثل السرطان عنبي الخلايا acinic cell carcinoma، وكل هذه الأنواع توجد في القصبات الرئيسية أو الكبيرة، وتنشأ من الغدد في الطبقة تحت الغشاء المخاطي.

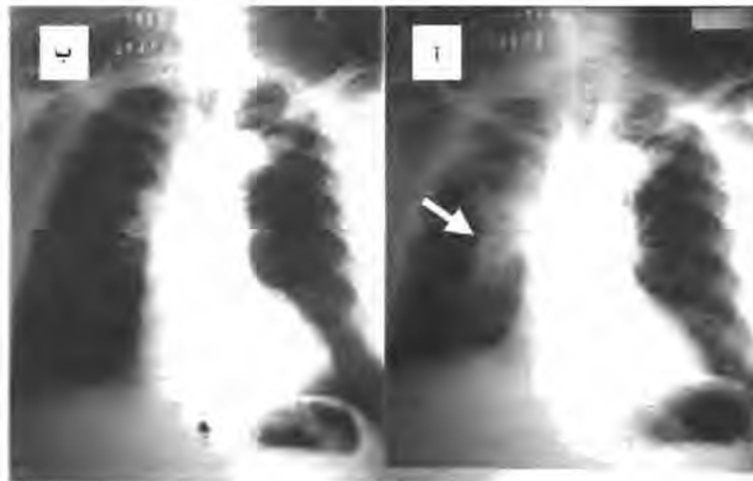
ط- الورم السرطاوي carcinoid: يتظاهر بشكل الورم الغدي الصماوي ويوجد عادة في القصبات الرئيسية.

التصنيف TNM staging: (الجدول ١).

يبين الجدول (١) التصنيف المرحلي الذي اقترحته اللجنة الدولية لتحديد المراحل.

التظاهرات السريرية:

تعتمد على الملامح النسيجية للورم وامتداد الغزو الموضعي والمنطقي وكذلك موضع الورم وقياسه وعدد النقائل.



الشكل (٣) سرطان رئة في مرحلة متقدمة (T4) أ- قبل العلاج، ب- بعد العلاج.

T	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي. أو خلايا إيجابية في القشع أو الغسالة القصبية مع سلبية الدراسة وتنظير القصبات.
T0	لا دليل على وجود الورم.
Tis	
T1	≤ ٣ سم محاط بنسيج رئوي أو جنبة حشوية من دون غزو أبعد من القصبات الفصية (وليس الرئيسية) بتنظير القصبات.
T2	> ٣ سم. أو يغزو القصبة الرئيسية لكن أبعد من ٢ سم عن التفرع الرغامي. أو يغزو الجنب الحشوية. أو يترافق مع انخماص أو انسداد يمتد حتى السرة؛ لكن لا يشمل كل الرئة.
T3	بأي حجم مع غزو مباشر لجدار الصدر (متضمناً الأورام القمية) أو الحجاب الحاجز أو الجنب المنصفية أو التأمور. أو ورم في القصبة الرئيسية أقرب من ٢سم للتفرع الرغامي؛ لكن دون غزو له. أو انخماص أو انسداد شامل للرئة.
T4	بأي حجم يغزو المنصف أو الأوعية الكبيرة أو القلب أو الرغامى أو المريء أو الأجسام الفقرية أو التفرع الرغامي. أو كتل ورمية منفصلة في الفص الرئوي نفسه. أو انصباب جنب خبيث.
N	
Nx	لا يمكن تقييم حالة العقد.
N0	عقد سلبية.
N1	عقد حول القصبات في الجهة الموافقة. و/أو عقد سرية ورئوية موافقة حتى لو كانت الإصابة بالغزو المباشر من الورم البدئي.
N2	عقد منصفية موافقة. و/أو عقد تحت التفرع الرغامي.
N3	عقد منصفية مقابلة أو سرية مقابلة. أو أخمعية (scalene) موافقة أو مقابلة. أو عقد فوق ترقوية موافقة أو مقابلة.
M	
Mx	لا يمكن تقييم النقائل.
M0	دراسة سلبية للنقائل
M1	نقائل بعيدة، وتتضمن الكتل الورمية في فص رئوي آخر موافق أو مقابل.

الجدول (١)

التصنيف المرحلي بحسب TNM					بقيا لخمس سنوات	
					c.TNM	P.TNM
Stage I	IA	T1a,b No			٪٥٠	٪٧٣
	IB	T2a No			٪٤٧	٪٥٨
Stage II	IIA	T1a, N1	T2a N1	T2b No	٪٣٦	٪٤٦
	IIB	T2b N1	T3 No		٪٢٦	٪٣٦
Stage III	IIIA	T1,2 N2	T3 N1,2	T4 No,1	٪١٩	٪٢٤
	IIIB	T4 N2	anyT N3		٪٧	٪٩
Stage IV	any T anyN M1a,b				٪٢	٪١٣

الجدول (٢)

- الورم الناشئ على القصبات الكبيرة قد يسبب السعال والأزيز ونفث الدم.
- تؤدي زيادة نمو الورم داخل القصبات إلى انخماص atelectasis رئوي مع خراجات أو من دونها.
- يؤدي الغزو الجنبي إلى ألم جنبي مع انصباب جنب أو من دون انصباب.
- أورام قمة الرئة قد تسبب متلازمة بانكوست Pancoast syndrome.
- قد تؤدي ضخامة العقد المنصفية أو وجود الورم الأولي في المنصف إلى متلازمة الأجوف العلوي (SVC) أو بحة الصوت (شلل العصب الحنجري الراجع الأيسر) أو شلل العصب الحجابي أو انصباب التأمور أو صعوبة البلع أو النواسير المريئية القصبية. إضافة إلى الإنهاك والتعب العام في ٨٠٪ من الحالات الورمية الرئوية. وحين حدوث النقائل تتناسب الأعراض مع هذه النقائل وتوضعها وعددها.

طرق التشخيص:

أ- فحص القشع الخلوي sputum cytology: نتائجه إيجابية في ٢٢٪ إلى ٩٨٪ من الحالات.

ب- الخزعة عبر الجلد percutaneous fine - needle aspiration: تجري بمساعدة التصوير المقطعي المحوسب، وقد تصل الإيجابية نسبة ٩٥٪. كذلك يمكن إجراء الـ FNA للنقائل في الكبد أو الكظر.

ج- تنظير القصبات: تصل إيجابيتها إلى ٩٠٪؛ ولاسيما في الأورام المركزية التوضع، ويمكن أخذ غسالة من القصبات مع الخزعة أو من دون خزعة حين عدم ملاحظة وجود ورم واضح بالتنظير.

د- تنظير المنصف mediastinoscopy: وسيلة جيدة لتأكيد التشخيص حين وجود ضخامات عقدية منصفية علوية واضحة بالتصوير المقطعي أو الـ PET-CT أو حين وجود ضخامات في مناطق مثل: التفرع القصبي (الجؤجؤ carina) أو بجانب القصبات أو تحت التفرع القصبي والعقد حول الابهر الصاعد.

هـ- تنظير الجنبة thoraco scopy: يستخدم حين وجود العقيدات الجنبية أو العقيدات المحيطية.

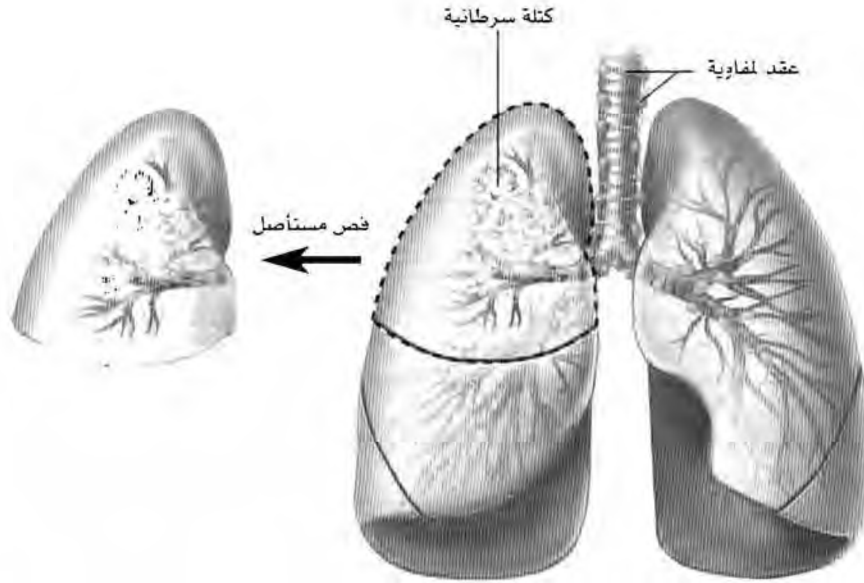
المعالجة:

أ- الجراحة: هي المعالجة الفضلى للمصابين بسرطان رئوي محدود بنصف الصدر. ويمكن استئصاله بالكامل.

وغالباً ما تتم الجراحة في المراحل المبكرة Stage I+II بحواف سليمة. وتأكدت فائدة المعالجة المتممة؛ ولاسيما في IIA أو أكثر (معالجة كيميائية) وكذلك فائدة المعالجة الشعاعية والكيميائية في T_3 أو N_1 أو أكثر. أما في الورم N_2 - ومع إمكان استئصاله جراحياً - فإن إنذاره سيئ حتى بعد الجراحة التامة؛ مما يستدعي المعالجات المتممة بعد الجراحة (الشكل ٤).

- ولا تستطب الجراحة في المرحلة IIIb مع غزو البنى الأساسية كالجؤجؤ أو الأوعية القلبية، T_4 أو N_3.
- وفي الورم الرئوي القابل للجراحة مع نقائل وحيدة في الدماغ أو الكظر قد يكون معدل البقيا عالياً بعد الجراحة باستئصال الورم الأولي والنقائلي.

يعتمد انتقاء المريض للجراحة على التصنيف السريري



الشكل (٤)

وعلى التحمل القلبي والرئوي الباقي للمريض وعلى السعة الحيوية للرئة. وتكون الجراحة بحسب مرحلة الورم من استئصال فص أو أكثر حتى استئصال الرئة كاملاً.

ب- المعالجة الشعاعية: هي من أكثر المعالجات المستعملة في سرطان الرئة غير صغير الخلايا؛ لأنها معالجة لا تتطلب المعايير المطلوبة للجراحة والمعالجة الكيميائية. ويمكن أن تستخدم بأمان بحسب كل حالة، وذلك بتعديل الجرعة الشعاعية الكلية واليومية أو بتغيير حجم المعالجة والحقول الشعاعية.

تطبق المعالجة الشعاعية الخارجية في أغلب الحالات باستخدام المسرع الخطي. والتقنية الحديثة المستخدمة هي المعالجة ثلاثية الأبعاد 3D-CT (3D-conformal therapy). وكذلك استخدام تقنية المعالجة الشعاعية المعدلة الشدة الـ IMRT (intensity modulated radiation-therapy)، وغاية هذه التقنية إعطاء أكبر جرعة شعاعية ممكنة على الحجم الورمي المستهدف tumoral target volume وأقل جرعة ممكنة للأنسجة السليمة المجاورة.

- وهناك شكل آخر للمعالجة الشعاعية هي المعالجة الكورية (الكثبية) brachytherapy، وهي إدخال منابع مشعة ضمن النسيج الورمي، وتجري عبر التنظير القصبي.

الجرعة القصوى في المعالجة الشعاعية الخارجية هي ٦٠-٦٥ غري على السرير الورمي والعقد المصابة. وقد تطبق جرعات شعاعية أعلى تصل حتى ٦٩ غري أو حتى ٧٤ غري للورم لتحسين مستوى السيطرة الموضعية local control. وأعطيت جرعات أعلى حتى ٨١ غري للأورام الصغيرة ولاسيما المحيطية. ويجب دائماً الانتباه لجرعات تحمل الأنسجة السليمة المجاورة مثل القلب والمريء والنخاع الشوكي والرئة السليمة. لذلك يجب دراسة المعالجة جيداً؛ من طاقة مناسبة وعدد الحقول للوصول إلى خطة معالجة ناجحة. ويفضل تدقيق حقول المعالجة أسبوعياً ودراسة أي تعديل ممكن على الخطة.

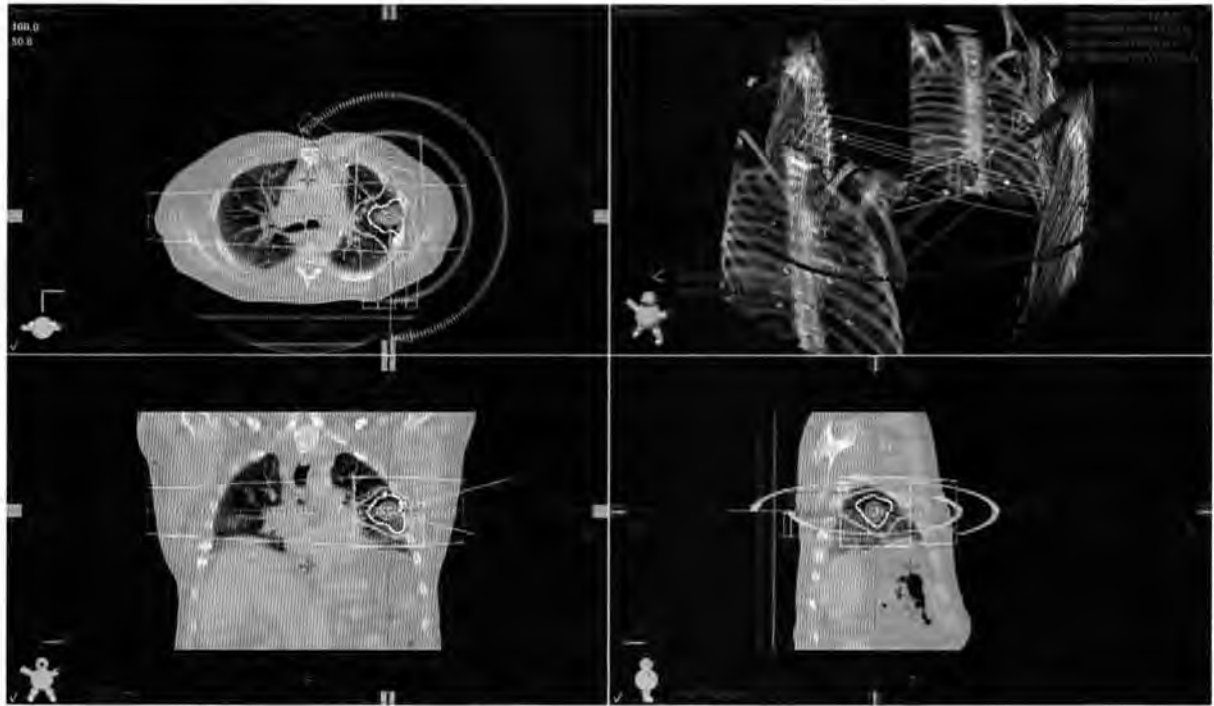
التأثيرات الجانبية للأشعة:

أ- التأثيرات المبكرة: تحدث في الأسبوع الثاني والثالث للمعالجة، وهي تعتمد على حجم العضو المحتوى ضمن الحقل العلاجي وعلى الجرعة اليومية والكلية وعلى المعالجة الكيميائية المشتركة المستخدمة فيها.

ب- التأثيرات المتأخرة: تحدث بعد المعالجة بشهرين إلى ٣ أشهر، وقد تمتد حتى ٦ أشهر.

ومن التأثيرات المعروفة التهاب الرئة الذي يتظاهر بسعال وضيق نفس وارتفاع الحرارة، وهو يظهر على الصورة الشعاعية البسيطة بشكل ارتشاحات مكان الحقل المشعع. ويمكن السيطرة على الحالة باستعمال الكورتيزون مثل البريدنيزولون بجرعة نحو ١ملغ/كغ/اليوم، ثم يخفف تدريجياً. وقد لوحظت هذه الالتهابات الرئوية عند المرضى الذين تلقوا جرعة شعاعية عالية مع المعالجة الكيميائية؛ وكذلك بزيادة الجرعة اليومية لأكثر من ٢,٦غري.

وقد لوحظ أن استخدام الـ gemcitabine أو الـ taxanes مع الأشعة يؤدي إلى سمية رئوية عالية، ويفضل لذلك استعمال



الشكل (٥) التقنية الحديثة في المعالجة الشعاعية لسرطان الرئة باستخدام المسرع الخطي

أملاح البلاتين.

المريء: يتعرض لجرعة شعاعية عالية بسبب موقعه في المنصف بجوار العقد المنصفية؛ مما يؤدي إلى التهاب المريء الحاد ولاسيما في الأسبوع الأول والثاني، ويزداد بازدياد الجرعة الشعاعية الكلية أو اليومية أو بالمشاركة الدوائية.

السمية العصبية: تصل جرعة تحمل النخاح الشوكي إلى ٤٥-٥٠ غري بحسب طول النخاع المشعع. تتظاهر هذه السمية بخدر ونمل في الطرفين العلويين والكتف وآلام رقبية (التهاب نخاعين).

السمية القلبية: تتظاهر بالتهاب التأمور الحاد (ثم المزمن بعد شهر حتى ثلاثة أشهر) والتهاب العضلة القلبية وانصباب التأمور في الحالات المتقدمة. إن جرعة تحمل القلب بكامله ٤٠ غري، في حين يتحمل ثلث القلب حتى ٦٠ غري. واستخدام تقنية المعالجة ثلاثية الأبعاد 3D يمكن معها حساب جرعة تحمل كل عضو ضمن حقل المعالجة. ومن المهم في المعالجة 3D حساب جرعة تحمل النسيج الرئوي السليم.

المعالجة الشعاعية الكورية: وهي زراعة مواد مشعة مثل بذور اليود I125 والإيريديوم Ir192، أو استخدام المنابع المشعة داخل اللمعة intraluminal brachytherapy، وتستخدم هذه المعالجة على نحو تلطيفي.

ج- المعالجة الكيميائية:

تنجم معظم حالات فشل المعالجة نتيجة النقائل البعيدة لاعن النكس الموضعي (فشل الأشعة أو الجراحة)؛ الأمر الذي يستدعي استخدام المعالجة الكيميائية.

أصبحت أملاح البلاتين أساساً للمعالجة النموذجية المستخدمة حالياً. وتستخدم بالمشاركة بين الـ taxanes، والـ gemcitabine والـ vinorelbine. ولم تظهر الدراسات حتى الآن الفائدة من استخدام أكثر من مشاركة دواءين.

ووجد أن استخدام المعالجة الكيميائية بعد الجراحة تزيد البقيا، ولاسيما في المراحل Stage I- II- IIIA وأن استخدام المعالجة الكيميائية قبل الجراحة أو الأشعة neoadjuvant يؤدي إلى الإقلال من احتمال حدوث نقائل بعيدة؛ وإلى تصغير حجم الورم كي يصبح قابلاً للجراحة.

كما أن استخدام المعالجة الكيميائية المحرِّضة induction chemotherapy ثم المعالجة الشعاعية تؤدي إلى زيادة البقيا عند المرضى المصابين بورم رئوي مرحلة ٣ غير القابلة للجراحة؛ وذلك بالمقارنة بالمعالجة الشعاعية وحدها. وكذلك تؤدي المعالجة الكيميائية المتزامنة مع الأشعة إلى نتائج أفضل وبقيا أطول مما في استخدام المعالجة الكيميائية التي تتبع الأشعة sequential chemotherapy.

تدبير سرطان الرئة بحسب المرحلة:

أ- الورم الموضع القابل للاستئصال localized resectable disease:

(١)- الجراحة الأولية: باستئصال الورم الرئوي مع

تجريف منصفي، وهذا التجريف مختلف عليه، ولكن من المتفق عليه أن تجريف المنصف يحسن البقيا، ويساعد على تحديد التصنيف المرحلي بدقة.

(٢)- المعالجة الشعاعية:

● **مرحلة T1-2N0 Stage I**: لا يستطب التشعيع، بل هو على العكس يزيد الإمراضية.

● **المرحلة Stage II- III (N1)**: هناك خلاف حول التشعيع. ولكنه يستطب حين وجود العقد لوجود خطورة النكس الموضعي بعد الجراحة الذي تصل نسبته إلى ٣١٪.

في المرحلة II -III أدى تشعيع الورم مع المنصف بـ ٥٠ غري إلى خفض نسبة النكس الموضعي من ٤١٪ إلى ٣٪، وبينت الدراسات زيادة البقيا ولاسيما عند المرضى المسنين.

وحين وجود حواف مجهرية مصابة وحواف عيانية مصابة (R1-R2) تقلل الأشعة من نسبة النكس الموضعي.

(٣)- المعالجة الكيميائية مع التشعيع أو من دونه: لا تستطب المعالجة الكيميائية المتزامنة مع الأشعة في المرضى الذين أجروا الجراحة بسبب السمية العالية للرئة، وهي مستطبة فقط عندما تكون الحواف الجراحية مصابة (+R) أو وجود بقايا من الورم.

والمعالجة الكيميائية المستخدمة هي مشاركات السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين مع الـ vinorelbine أو gemcitabine أو الـ taxanes.

ومن الممكن طبعاً استخدام المعالجة الكيميائية الأولية قبل الجراحة لتصغير الورم، وهي محتملة أكثر من المعالجة الكيميائية بعد الجراحة. ويمكن استخدام أملاح الـ taxanes أو الـ gemcitabine مع أملاح البلاتين لثلاثة أشواط قبل الجراحة.

ب- الورم في المرحلة ٣ Stage III A and B:

لا دور للجراحة هنا غالباً لصعوبة إجرائها أو لعدم إمكان استئصال الورم استئصالاً تاماً. وهنا تستخدم المعالجة الشعاعية أو الكيميائية أو كلتاهما معاً. ويمكن إجراء المعالجة الكيميائية ما قبل العمل الجراحي (بشرط عدم وجود انصباب جنب ورمي أو عقد مصابة في الجهة المقابلة) وذلك من أجل تصغير حجم الورم ودراسة إمكانية إجراء العمل الجراحي بعدها.

في الورم T4N0 هناك خلاف حول تشعيع المنصف أو العقد المنصفية بسبب زيادة الإمراضية من دون نتائج واضحة لتحسين البقيا، مع الميل لتشعيع المسكن الورمي بجرعة شعاعية عالية.

وتستخدم في المعالجة الكيميائية عدة «بروتوكولات» بالمشاركة مع أملاح البلاتين.

- أما **المعالجة الكيميائية المشتركة** فتكون باستخدام السيس بلاتين أسبوعياً أو كل ٣ أسابيع مع معالجة شعاعية حتى جرعة ٦٠ غري، أو باستخدام السيس بلاتين مع (ايتوبوسايد) كل ٣ أسابيع أو باستخدام الـ paclitaxel كل ٣ أسابيع، أو أسبوعياً.

● **المرحلة الرابعة Stage IV**: المعالجة الكيميائية المستخدمة هنا هي لإطالة البقيا، باستخدام معالجات مثل: vinorelbine في اليومين الأول والثامن بمفرده أو بالمشاركة مع السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين. أو باستخدام الـ gemcitabine في الأيام ١ و٨ و١٥ كل شهر بمفرده أو بالمشاركة مع أملاح البلاتين.

العوامل الجديدة المستخدمة للمعالجة:

لما كانت أورام الرئة من أكثر أسباب الوفاة بالسرطان، فقد جدّ العلماء لمحاربة هذا النوع القاتل من الأورام، وكانت هناك محاولات كثيرة لاستنباط أدوية حديثة، يُذكر **منها** cetuximab **و**erlotinib **و**gefitinib، وهي تستخدم وحيدة أو بالمشاركة مع أملاح البلاتين.

معالجة النقائل:

أ- النقائل للرئة: معالجتها غالباً كيميائية.

ب- النقائل الدماغية: حين وجود نقيلة وحيدة تستأصل مع استئصال الورم الرئوي.

وحين ظهور نقيلة دماغية بعد الجراحة والمعالجة الكيميائية؛ يستخدم الكورتيزون، ويشعع كامل الدماغ، أو تجري معالجة شعاعية بطريقة التوضيع التجسيمي (ستيريوتاكتيك stereotactic).

ج- النقائل الكظرية: تستأصل النقيلة إذا كانت وحيدة (مع استئصال الورم الرئوي)؛ مما قد يحسن البقيا. إضافة إلى المعالجات الكيميائية.

د- نقائل أخرى للكبد والعظم: تعامل بحسب كل حالة، وتختلف المعالجات من الجراحة إلى المعالجة الشعاعية الملطفة أو المعالجة الكيميائية.

ملاحظة: في الأورام المنصفية العرطلة التي تؤدي إلى حدوث متلازمة الأجوف العلوي SVC للمعالجة الشعاعية شأن كبير في تلطيف الأعراض، وأهمها: ضيق النفس ونفث الدم والآلام الصدرية.

٢- سرطانة الرئة صغيرة الخلايا small cell lung cancer:

الوبائيات:

تؤلف سرطانة الرئة صغيرة الخلايا نحو ١٥٪ من

سرطانات الرئة. ومن أهم مسبباتها التدخين مع ملاحظة ازدياد نسبة الإصابة بها عند النساء نتيجة انتشار التدخين إضافة إلى بدء التدخين في أجيال أصغر سناً من السابق.

وهناك كذلك مؤهبات أخرى كالتعرض لبعض المسرطنات مثل: الأسبست والبنزين والقطران.

التشريح المرضي:

اقترحت هيئة سرطان الرئة العالمية (IASLC) التصنيف التالي:

أ- سرطان رئة صغير الخلايا نقي (pure).

ب- سرطان مختلط من صغير الخلايا وكبير الخلايا combined cell type.

ج- سرطان رئة صغير الخلايا مركّب.

التظاهرات السريرية:

تتظاهر سرطانة الرئة صغيرة الخلايا بالسعال ونفث الدم وضيق النفس وألم الصدر. والأورام المتوضعة في الطرق الهوائية المركزية غالباً ما تتظاهر بنفث دموي أو بحة الصوت نتيجة شلل العصب الحنجري الراجع الأيسر، أو تتظاهر بمتلازمة انضغاط الأجوف العلوي.

كما تشاهد إصابات عظمية حالّة. ونقائل دماغية، ولمفاوية وداخل الأوعية.

التصنيف المرحلي:

لتحديد المرحلة يجب إجراء الخزعة المشخصة والفحوص الاستقصائية التي تثبت وجود النقائل أو عدم وجودها. إضافة إلى قصة مرضية واضحة مع الفحص العصبي والسريري الكامل وتحاليل الدم الشاملة (التعداد العام والفوسفاتاز القلوية والأمينوترانسفراز والشوارد والـ LDH) وصور الصدر البسيطة والتصوير المقطعي والصدى (إيكو) أو تصوير مقطعي للبطن وتصوير الدماغ بالرنين المغنطيسي وومضان العظم وقد يلجأ إلى الـ PET-CT لتحديد الإصابة ببعض العقد الصغيرة أو ببعض البؤر العظمية.

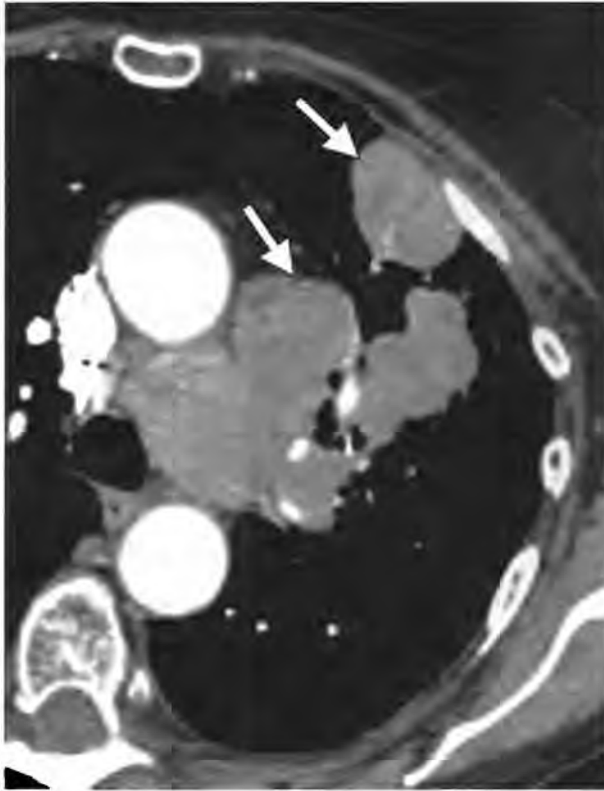
يصنف هذا النوع من الأورام عادة **في مرحلتين:**

أ- **ورم الرئة صغير الخلايا المحدد limited disease**: ويكون محدوداً في أحد نصفي الصدر.

ب- **ورم الرئة صغير الخلايا الشامل extensive disease**: وينتشر خارج نصف الصدر.

المعالجة:

استخدم الكثير من العوامل الكيميائية مثل الأندوكسان والدوكسوروبيسين والميثوتركسات والـ BCNU. وأثبتت مشاركة cisplatin + etoposide فعاليتها الفضلى. وما تزال هذه



الشكل (٦) سرطان رئة صغير الخلايا واضح على (PET/CT) كتلة في الرئة اليسرى تأخذ بشدة القائف المشع radiotracer. ومؤكدة بالفحص النسيجي. لاحظ التجمع العقدي الموافق حول الأوعية والعقد أيسر الرغامى (N2).

المشاركة تستخدم على نطاق واسع بوصفها معالجة أولية. كذلك يمكن استخدام بروتوكول الـ CAV (الأندوكسان والدوكسوروبيسين والفنكريستين) الذي أصبح «بروتوكولاً» معيارياً أيضاً.

وهناك مشاركات حديثة مثل: الـ topotecan أو الـ irinotecan مع السيسبلاتين، وقد تراوحت الاستجابة لهذه المعالجة بين ٧٥-٨٤٪.

جريت في بعض الدراسات المعالجة الصائنة لعدة أشهر بعد الاستجابة للمعالجة الأساسية، ولكنها لم تبرهن على جدواها، وقد يكون لها شأن مهم في إطالة البقيا الخالية من المرض عند بعض المرضى المصابين بورم محدود.

- **شأن المعالجة الشعاعية:** هذا الورم حساس للأشعة، والمعالجة الشعاعية فيه ضرورية؛ لأن ٩٠٪ من المصابين به والمعالجين بالمعالجة الكيميائية فقط قد حدث لديهم نكس موضعي.
- وتراوح جرعات المعالجة الشعاعية بحسب الدراسات بين ٣٠ غري و٦٠ غري. وأثبتت بعض الدراسات أن الجرعة ٥٠-٦٠ غري قد تزيد من الوقاية من النكس الموضعي.

وانتقاء المعالجة الكيميائية المتزامنة مع الأشعة مهم لمنع حدوث آثار جانبية سيئة، والسيس بلاتين والأيتوبوسيد هما من أكثر الأدوية استخداماً بالمشاركات مع الأشعة.

تشعيع الدماغ الوقائي:

تشخص النقائل الدماغية في ١٠٪ من الحالات حين وضع التشخيص الأول، لذلك يشعع الدماغ وقائياً عند المرضى الذين يستجيبون استجابة تامة، وأدى هذا إلى تحسين البقيا في كثير من الدراسات. والجرعة المستخدمة هي ٢٥ أو ٣٠ غري في ١٠ جلسات.

الداء الشامل:

يعدّ هذا الورم قاتلاً في ٩٠٪ من المرضى، ومع ذلك يبلغ معدل الاستجابة الكلي للمعالجة الكيميائية من ٦٠-٨٠٪، ومعدل البقيا الوسطي من ٧-١٢ شهراً. وفي هذه الحالة يفضل المعالجة الكيميائية بأكثر من دواء.

ويجب توجيه المعالجة الكيميائية الأشد للمرضى الذين هم بوضع جيد ووظائف حيوية جيدة.

قد تقلل المعالجة الشعاعية على الصدر من النكس؛ ولكنها لا تحسن البقيا. ويبقى تأثيرها تلطيفياً. كذلك تكون المعالجة الشعاعية تلطيفية على بعض النقائل.

تدبير سرطان الرئة صغير الخلايا عند كبار السن:

يزيد عمر ٢٥-٤٠٪ من المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا على ٧٠ سنة فما فوق، والوظائف الحيوية فيهم أسوأ مما هي عند الشباب، لذلك يفضل أن تكون المعالجات الكيميائية بجرعات أقل وعدد أقل، وقد يوضع المريض على المعالجة الشعاعية فقط مع تحسن حالته العامة.

علاج النكس:

إذا حدث النكس بعد الاستجابة الأولى بفترة لا تقل عن ٣ أشهر حتى ٦ أشهر أو أكثر؛ من المفضل تكرار «البروتوكول» الأولي. أما النكس المبكر فمن المفيد فيه تغيير «البروتوكول»، ويبدو أن البقيا لا تتحسن بالمعالجة بأكثر من دواء: لذلك يفضل في النكس المبكر استخدام دواء وحيد في المعالجة الكيميائية.

النتائج:

يتعرض المرضى للموت خلال ٢٤ شهراً من اكتشاف المرض. وكانت البقيا الكلية لسنتين وثلاث سنوات وخمس سنوات ١١,٦٪ -٧,١٪ - ٤,٦٪ على التعاقب.

وفي الداء الشامل extensive disease لم تتجاوز البقيا لأكثر من سنتين الـ ٥٪، ومعدل البقيا لـ ٥ سنوات لم يتجاوز ١٪.

ثانياً- تنشؤات المنصف mediastinal neoplasm:

أورام المنصف أولية أو انتقالية: تنشأ الأورام الأولية من التوتة thymus أو من الأنسجة الموجودة في المنصف مثل الأعصاب والأوعية اللمفاوية، ومنها الأورام المنتشة germinal tumors.

نحو ٤٠٪ من أورام المنصف غير عرضية، و٦٠٪ فيها عرضية بسبب ضغطها البنى المجاورة أو بسبب غزو البنى المحيطة أو نتيجة المتلازمة نظيرة الورمية paraneoplastic syndrome. أما أعراضها فهي: الألم الصدري ونفث الدم وضيق النفس والسعال، ومتلازمة الأجوف العلوي، وبحة الصوت ومتلازمة هورنر وأعراض عصبية.

التشخيص: يكون باتباع الوسائل العادية من صورة صدر بسيطة، إلى التصوير المقطعي أو حتى استخدام الـ PET-CT.

والفحوص المخبرية المطلوبة: تحاليل دم عامة إضافة إلى الفافيتوبروتين ∝ FP والـ B HCG والـ LDH.

- **والإجراء** الرئيسي هو أخذ خزعة من الورم عبر جدار الصدر (FNA) - بمساعدة الـ CT أو خزعة بوساطة تنظير المنصف mediastinoscopy.

أورام التوتة thymic neoplasm:

تضم ورم الكارسينوئيد، واللمفومات وأورام الخلايا المنتشة germ cell. وينشأ سرطان التوتة والأورام الشحمية التوتية فقط من عناصر التوتة الفعلية.

الورم التوتي thymoma:

يؤلف نحو ٣٠٪ من تنشؤات المنصف الأمامية. ويجب **التمييز** بين أورام التوتة السليمة والخبيثة. لذلك يفضل استخدام لفظ (غازٍ) أو (غير غازٍ).

١- **السرطان غير الغازي non- invasive**: لا يخترق المحفظة، وهو متحرك وسهل الاستئصال.

٢- **السرطان الغازي invasive**: يغزو البنى المجاورة، ويخترق المحفظة.

التصنيف المرحلي: لأورام التوتة الظهارية:

* **Stage I**: ورم محصور ضمن المحفظة.

* **Stage II**: ارتشاح مجهري microscopic في المحفظة أو ارتشاح عياني في الشحم المحيط أو في الجنبة المنصفية.

* **Stage III**: غزو عياني للأعضاء المجاورة (التأمور والأوعية والقلب).

* **Stage IVa**: انتشار إلى الجنب أو التأمور.

* **Stage IVb**: نقائل دموية أو لمفاوية.



الشكل (٧) الورم التوتي الغازي

المعالجة:

١- الاستئصال الجراحي: بتسليخ الكتلة التوتية مع محفظتها أو مع انتشاراتها خارج المحفظة قدر الإمكان.

٢- المعالجة الشعاعية: أورام التوتة حساسة للأشعة فهي تخفف من نسبة النكس من ٢٨٪ إلى ٥٪ في أورام الـ Stage II-III الغازية.

الأورام الغازية خارج المحفظة وكذلك الأورام الباقية بعد الاستئصال الجراحي تستطب فيها المعالجة الشعاعية لتقليل نسبة النكس الموضعي. الجرعة الشعاعية المستخدمة من ٣٠-٦٠ غري وتفضل المعالجة الشعاعية الثلاثية الأبعاد.

٣- المعالجة الكيميائية: تستخدم في الأورام الغازية والناكسة بعد المعالجة الشعاعية. وكذلك في الحالات الانتقالية حيث يستخدم «بروتوكول» CAPP (السيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، السيسبلاتين، الهيدروكورتيزونات) الذي يؤدي إلى استجابة جيدة جداً. وفي الأورام المستفيدة من المعالجات الكيميائية يستخدم الكورتيزون وحده معالجة ملطفة فقط.

بقية أورام المنصف:

ورم الخلايا المنتشة germ cell tumor: تنشأ عادة من المناسل، ولكنها قد تنشأ في المنصف أحياناً. وهي **تصنف: سليمة وخبيثة.**

الأورام الخبيثة تقسم إلى: أورام **منوية seminoma**، وأورام **غير منوية non- seminoma**.

من المهم في هذه الأورام معايرة ألفافيتوبروتين والـ βHCG التي تفيد في مراقبة الاستجابة وتطور الورم، وكذلك تعدّ مؤشراً للنكس عند وضع المريض تحت المراقبة.

ومن **أورام المنصف الأخرى** تُذكر أورام اللحمة المتوسطة، والأورام عصبية المنشأ، وورم الأرومة العصبية.

ثالثاً- ورم المتوسطة الجنبية الخبيثة malignant pleural mesothelioma:

يصيب الرجال بعد الخمسين، من أكثر مسبباته التعرض للأسبست (الأميانت)، وقد تصاب النساء والأطفال به. من



الشكل (٨) تصوير مقطعي محوسب للصدر يظهر إصابة بورم المتوسطة الجنبية الخبيثة.

أهم الأعراض: ألم الصدر وانصباب الجنب الذي يشاهد في ٨٠٪ من حالاته.

الاضطراب المخبري الأشد حدوثاً هو زيادة صفيحات الدم الذي يحدث في ٦٠-٩٠٪ من المرضى. وقد يتجاوز عددها المليون.

التشخيص النسيجي: بأخذ **خزعة** جنبية وتحليل سائل الجنب، تؤخذ الخزعة بوساطة الـ CT أو التنظير الجنبي thoracoscopy.

المعالجة:

تختلف بحسب تقدم الإصابة وعمر المريض والحالة العامة. والأورام غير القابلة للجراحة تعالج معالجة كيميائية.

١- الجراحة: باستئصال الجنبة وتسليخها، وهو يعتمد على حالة المريض العامة وقابليته للجراحة (الحالة القلبية والرئوية).

٢- المعالجة الشعاعية: من الصعب تطبيق المعالجة الشعاعية الشافية في غالبية المرضى بسبب تقدم الورم وصعوبة إعطاء جرعة شعاعية شافية. وتستعمل في أغلب الحالات بوصفها معالجة ملطفة. والمعالجة الكيميائية مع الأشعة لم تؤدِّ إلى زيادة البقيا زيادة كبيرة. وقد استخدم الـ paclitaxel محسساً شعاعياً، وكان تحمله جيداً في المرحلة الأولى من المرض.

يمكن بعد الجراحة استعمال معالجة شعاعية خارجية، وكان متوسط البقيا الكلية ١٨ شهراً.

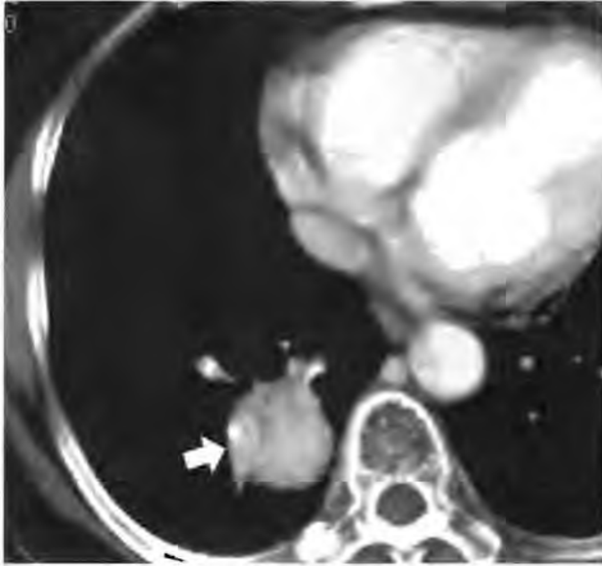
٣- المعالجة الكيميائية: استخدم السيس بلاتين مع الـ gemcitabine في المعالجة، وكان معدل البقيا من ٥,٨ إلى ١٦ شهراً. كما استخدم الـ pemetrexed مع السيسبلاتين والذي أعطى نتائج مميزة، وأخذ موافقة الاتحاد الأمريكي للدواء (FDA) على استعمال pemetrexed بوصفه دواءً أساسياً.

رابعاً- الورم السرطاوي carcinoid tumor:

تصنف الكارسينوئيد مع الأورام الغدية العصبية (NETs)، وتشارك بعض الأورام بملامحها الخلوية الكيميائية مثل: ورم القواتم pheochromocytoma، والسرطانات اللبية في الدرق medullary carcinoma.

من الصعب على المشرح المرضي التمييز بين الورم السرطاوي السليم والخبيث بالمظهر النسيجي، وإنما يمكن التمييز بينهما فقط من طرق الغزو أو النقائل البعيدة.

يشاهد الورم السرطاوي في العديد من المواقع، والمواقع الأكثر شيوعاً هي الرئة والأمعاء الدقيقة.



الشكل (٩) تصوير مقطعي محوسب للصدر عند سيدة عمرها ٦٩سنة مع إصابة بورم سرطاوي غير نمطي atypical carcinoïd tumor في الفص السفلي الأيمن.

تصنف الأورام السرطاوية في ثلاث درجات:

١- ورم منخفض الدرجة L.G نمطي (سليم).

٢- ورم منخفض الدرجة L.G غير نمطي (خبيث).

٣- سرطان عالي الدرجة خبيث H.G (سيئ التمايز).

المظاهر السريرية:

يحدث في كل الأعمار، ومتوسط عمر الحدوث ٦٣ عاماً.

تختلف المظاهر بحسب التوضع. ففي الكارسينوئيد القصبي مثلاً تكون **أهم الأعراض:** الزلة التنفسية ونفث الدم والسعال، في حين تكون أعراض انضغاط الأجوف العلوي هي الظاهرة في التوضع المنصفي.

يقوم الورم بإفراز مجموعة عوامل هرمونية، هي السبب في حدوث المتلازمة السرطاوية التي تتميز بحدوث هجمات التوهج flushing attack؛ إذ يشعر المريض بعدم الارتياح وحرارة ودماع وحكة وخفقان ووذمة ملتحمة وإسهالات وآلام بطنية وأعراض قلبية.

تنجم أعراض المتلازمة السرطاوية عن افراز الـ5HT (سيروتونين)، لذلك يمكن لوضع التشخيص تقصي مستوى سيروتونين الدم أو تقصي المستويات العالية لـ5-hydroxy indole acetic acid (5- HIAA) في البول أيضاً. (تبلغ المستويات العادية لـ 5-HIAA في بول ٢٤ ساعة من ٢-٨ ملغ/٢٤ ساعة).

تعالج المتلازمة السرطاوية بـ:

- تجنب التوتر والأغذية التي تحفز التوهج.

- معالجة القصور القلبي إن حدث.
- موسعات قصبية في التشنج القصبي مثل الأمينوفيلّين.
- الدواء المستخدم حين حدوث المتلازمة السرطاوية هو somatostatin أو مضاهياته مثل octreotide، Sandostatin.

معالجة الورم السرطاوي:

المعالجة الكيميائية: لم يتفق حتى الآن على المعالجة الكيميائية واستطباباتها. ولكنها تُقترح للمرضى الذين يعانون من أعراض ورمية أو لديهم إنذار سيئ. وقد جربت مجموعة من **الأدوية** مفردة **مثل:** دوكسوروبيسين، 5FU، dacarbazine، actinomycin، تراوحت الاستجابة بين ٠ - ٣٠٪ وهي قصيرة الأمد عادة. والنتائج لم تكن أفضل في مشاركة الأدوية.

التغذية والأورام

مشير العمار

أظهر العديد من الدراسات ارتباط ٣٠٪ من حالات السرطان في الدول الصناعية بعوامل غذائية، مما جعل بعض الأغذية تأتي في المرتبة الثانية بعد التدخين بين العوامل الواجب تجنبها للوقاية من السرطان. ومن جهة ثانية ثبتت أهمية بعض الأغذية في الوقاية من السرطان.

وفي هذا البحث سيتم تناول العناوين التالية:

أولاً- شأن الغذاء في حدوث السرطان عند الإنسان.

ثانياً- تأثير علاج السرطان في الحالة الغذائية للمريض.

ثالثاً- كيفية تحسين الحالة الغذائية للمصابين بالسرطان (التغذية المساعدة أو البديلة).

أولاً- شأن الغذاء في حدوث السرطان عند الإنسان:

ظهرت أولى الملاحظات في النصف الأول من القرن العشرين من قبل Tannenbaum وزملائه عن العلاقة بين الوارد الحروري ومعدل النمو والوزن وحدوث السرطان حين أشار إلى أن تقليل ٣٠٪ من الوارد الحروري في الحيوانات الثديية ينقص من حدوث السرطان فيها بنسبة ٩٠٪، كما أشار أيضاً إلى تأثير المواد الدسمة في زيادة الحدوث، لكن صعوبة إسقاط نتائج دراسته على الإنسان قلل من قيمتها. كما لوحظ زيادة وقوع سرطان القولون في كلا الجنسين ذوي محيط البطن الكبير (زائدي الوزن)، وزيادة وقوع سرطان باطن الرحم والمرارة في النساء اللواتي كان واردهن الحروري - وخاصة من الدسم - في سن المراهقة أعلى من أقرانهن في المرحلة نفسها. ويلاحظ من الدراسات الوبائية أن نسبة وقوع سرطان الثدي في دول أوروبا الجنوبية كإسبانيا واليونان أقل مما هو عليه في دول شمالي أوربا وقد يرتبط ذلك بزيادة استهلاك سيدات هاتين الدولتين الدسم وحيدة اللا إشباع الموجودة في زيت الزيتون. ويتبادر للذهن هنا ما إذا كان للمواد الدسمة علاقة مباشرة في حدوث السرطان على نحو مستقل عن الوارد الحروري بالإجمال؟ والجواب هو نعم، إذ ثبت في العديد من الدراسات ارتباط كل من سرطان الثدي والقولون والموثة وباطن الرحم بزيادة استهلاك المواد الدسمة.

يوضح الجدول (١) بعض العوامل التغذوية وشأنها في الوقاية من السرطان أو الحث عليه.

يمكن القول إذاً إن هناك العديد من العوامل الغذائية أو لكيميائية التي تسهم في حدوث السرطان عند الإنسان آليات عديدة، ولكن من دون أن يكون هناك ارتباط مباشر بين عاملٍ من هذه العوامل و حدوث سرطان بعينه، و ذلك بسبب تعدد العوامل المتداخلة للوصول بأي خلية إنسانية للحظة ما بعد الصفر في تكون السرطان إذ يوجد ما يثبط وما ينشط على طول الطريق المؤدية إلى هذه اللحظة (من امتصاص العامل المتهم حتى وصوله إلى الخلية فإحداثه التحول السرطاني).

١- العوامل الغذائية الحاثة على حدوث السرطان:

أ- الدسم: أكد العديد من الدراسات علاقة التغذية الغنية بالدسم بوقوع السرطان، وثبت في حيوانات التجربة أن تخفيض المتناول من السعرات الحرارية دهنية المصدر من النصف إلى الثلث بدءاً من الفطام قلل من حدوث السرطان وضاعف البقيا لدى هذه العينة. وفُسِّر ذلك باستقرار المناعة الخلوية في الحيوانات قليلة الوارد من الدسم واستقرار التوتة وهرموناتها بالمصل. ومن خلال هذه الملاحظات والدراسات المخبرية والوبائية تم الإجماع على أن الدهون غير المشبعة قد يكون لها شأن في بداية تحول الخلية إلى خلية سرطانية وذلك على الأرجح بالآلية المتمثلة بإضعاف رد الفعل والرقابة المناعية.

ب- النتريت nitrites: يستخدم النتريت عموماً مادة حافظة في منتجات اللحوم والخضروات على ألا يتجاوز ١٠٠-١٥٠ جزءاً بالمليون، كما يوجد مع الأمينات في دخان التبغ والهواء ومياه الشرب الملوَّثة، ويتكون النتريت بوساطة بكتيريا الفم عند تناول أطعمة تحوي على النترات، وفي الظروف الحمضية للمعدة تتفاعل النتريتات مع الأمينات لتكوين النتروزامينات nitrosamines، وهي مركبات محدثة للطفرات في الخلية الحية ولذلك تعد مسرطنة (٧٥٪ من أصناف النتروزامينات مسرطنة بالتأكيد لحيوانات التجربة). وان مركبات النتروزامين المتكونة في المعدة هي مركبات مسرطنة للمعدة ولعدة أعضاء أخرى من ضمنها القولون. وتعد فينولات القهوة من المركبات المحفِّزة للنتروزامينات.

جـ- الجذور الحرة والالتهابات: يعد الأكسجين عنصراً أساسياً للحياة، غير أن تعرض جزيء الأكسجين للحرارة أو الضوء أو حدوث التهاب ما (أكثر ما يشاهد ذلك في الموثة) يؤدي إلى كسر جزيء الأكسجين وانفصال الإلكترونات وترك ذرات أكسجين وحيدة، وهذه الذرات تسمى الجذور الحرة التي

العوامل	قد يزيد (+) قد ينقص (-)	السرطان
الدهون الغذائية	+	القولون والمستقيم والثدي، والموثة والمعثكلة
أوميغا ٣- حموض دهنية عديدة اللاإشباع	-	القولون والمستقيم والثدي
أوميغا٦-حموض دهنية عديدة اللاإشباع	+	الثدي والموثة والمبيض
زيوت السمك	-	القولون والمستقيم والثدي
السمنة	+	القولون والمستقيم والمريء والثدي والمثانة وبطانة الرحم
قلّة التمارين الرياضية	+	القولون والمستقيم
اللحوم	+	القولون والمستقيم والثدي
البروتين	+	القولون والمستقيم والمعثكلة والثدي والموثة
فول الصويا	-	الثدي
اللحوم المشوية و المقلية	+	القولون
الملح	+	المعدة
الأطعمة المملحة	+	المعدة والقولون والمستقيم
المخللات والأطعمة الجاهزة	+	المعدة والأنف والبلعوم
الأطعمة الملوّثة بالأفلاتوكسين	+	المريء والمعدة والكبد
السكر	+	الثدي والمعثكلة
الحديد	+	القولون والمستقيم
الكلسيوم	-	القولون والمستقيم
الحليب	-	المريء والمعدة
حمض الفوليك	-	عنق الرحم والقولون والمستقيم
النترات	+	المعدة
الكحوليات	+	الكبد والمعثكلة والمريء والقولون والمستقيم والرأس والعنق والفم والمعدة والثدي
الفواكه والخضروات	-	سرطانات الأنسجة الظهارية ولاسيما بشرة الجهاز التنفسي والقناة الهضمية والرئة والبلعوم الأنفي.
مضادات الأكسدة: السيلينيوم وفيتامين E، فيتامين A، بيتا كاروتين، الكاروتينيدات، الليكوبين، الليوتن	+	المريء والمعدة والقولون والمستقيم والفم والمعثكلة والثدي والمثانة وعنق الرحم والموثة
المواد الكيماوية النباتية غير- الغذائية: الغليكسينولات والأندولات والفلافينويدات ومركبات الكبريت	+/-	القناة الهضمية
الألياف الغذائية وعديدة السكريات غير النشوية	-	القولون والمستقيم
الألياف المقاومة	-	القولون والمستقيم

الجدول (١) يبين بعض العوامل التغذوية ودورها في الوقاية من السرطان

تكون قادرة على تحريك عملية هدم بنية الخلية الطبيعية مؤدية إلى أضرار متتالية تؤدي إلى حدوث السرطان، وكلما زادت الجذور الحرة ازداد معها حدوث الأذية الخلوية المفضية للسرطان. غير أن الأمور ليست بهذه السهولة إذ تمتلك أجسامنا في الحالة الطبيعية عدة وسائل دفاعية في مواجهة الجذور الحرة، وعندما يحدث ما يثبط خطوط الدفاع هذه تصبح الفرصة مهيأة للجذور الحرة كي تؤثر في بنية الخلية، وإن أحد أهم العوامل التي تثبط سبل الدفاع هذه هو رد الفعل الالتهابي في الجسم، فعندما تتجه كريات الدم البيض للمكان المصاب تبدأ بإطلاق جذور الأكسجين والنيتروجين لتقتل الخلايا الهدف (جراثيم، فيروسات...إلخ) مما يجعل وجود هذه المركبات أمراً طبيعياً في أثناء أي حالة خمجية (أي تغييب الرقابة)، غير أنه إذا حدث وبقي رد الفعل الالتهابي من دون ضابط أو دخل طور الإزمان فإن ذلك سيعمل على إفساح المجال لهذه الجذور كي تؤثر في خلايا المكان المصاب على نحو غير متناهٍ مما يؤدي إلى حدوث السرطان، ويبدو هذا واضحاً في سرطان الموثة حيث لاحظ الباحثون وجود خلايا التهابية تقريباً في كل حالات سرطان الموثة بعد الاستئصال الجراحي ووجدوا أن هذا الالتهاب يؤدي إلى خلل تنسج خلوي dysplasia بل يؤدي إلى حدوث بؤر قبل سرطانية أو سرطانية منتشرة في نسيج الموثة المجاور للالتهابات الأولية، واعتماداً على هذه المعطيات تم الاتفاق على أن الأكسدة والالتهاب عاملان أساسيان في تطوُّر سرطان الموثة.

٢- العوامل الغذائية الواقية (القادرة على تغيير تأثير العوامل الكيميائية المسرطنة):

أ- حمض الأسكوربيك ascorbic acid: وهو قادر على منع النتريت من التفاعل مع الأمينات لتكوين النتروزامين، وقد برهن على قدرته عند الجرذان، وثبت أن للخس والخضروات الخضراء التأثير الواقي نفسه، غير أن التأثير الواقي لحمض الأسكوربيك في ظروف المعدة الحمضية يوجب استهلاكه مع كل وجبة نظراً لتأثيره القصير المدى.

ب- فيتامين A: برز شأنه الواقي من سرطانات الأنسجة البشروية في القولون والرئة والمثانة عند تعريض حيوانات التجربة - التي لديها عوز لهذا الفيتامين- لعوامل مسرطنة. غير أن سمية هذا الفيتامين التالية لإعطاء جرعات عالية منه -لأن الكبد تحتجز القسم الأعظم منه قبل وصوله لباقي الأنسجة - حدَّ من استخدامه هو ومشتقاته، مع أنه يستخدم في ألمانيا والنمسا منذ عشرات السنين.

جـ- السيلينيوم selenium: لوحظ في أمريكا زيادة انتشار بعض أنواع السرطان في الأماكن التي تفتقر تربتها للسيلينيوم، كما لوحظ أن مشتقات هذا العنصر تقي من حدوث بعض السرطانات عند حيوان التجربة، غير أن السيلينيوم عنصر سام للإنسان بتراكيزه العالية لذلك لا ينصح باستخدامه دائماً.

د- مضادات الأكسدة: تغيب مضادات الأكسدة من جميع الأغذية التي تعتمد في تحضيرها على السكَّر والملح والدسم. في حين توجد في الخضار والفواكه الطازجة والحبوب والبهارات، فالبندورة وعصيرها مثلاً ترفع نسبة الليكوبين lycopene مضاد الأكسدة في الموثة، في حين يزيد استهلاك الشاي الأخضر والأسود من تركيز مضادات الأكسدة الحاوية على البوليفينول، إذاً يمكن القول إن الفيتامينات والمعادن الآتية من الخضار والفواكه والحبوب والبهارات كلها تعمل مضادات أكسدة ويكون تأثيرها بوصفها عاملاً مضاداً لإحداث السرطان.

هـ- محرضات الإنزيمات microsomal oxidase inducers: توجد في الأمعاء والرئة إنزيمات تعمل على تثبيط نشوء السرطان، وقد أطلق عليها اسم إنزيمات أكسدة الصغرورات microsomal oxidases enzymes، ولوحظ أن لهذه الإنزيمات محفِّزات غذائية ولاسيما الأندولات التي عزلت من عائلة الكرنب Brassicaceae التي تشمل اللفت والقنبيط مما جعل من هذه الأغذية عوامل وقائية ضد المواد المسرطنة الداخلة عن طريق الجهاز الهضمي أو التنفسي.

٣- طرائق تحضير الطعام:

إن الإفراط في طهو أي نوع من اللحوم على حرارة عالية يؤدي إلى تكوين نوع من المسرطنات المسمى الأمينات متغايرة الحلقات heterocyclic amines، وقد أظهرت التجارب قدرة هذه المركبات على إحداث سرطان الموثة عند الحيوان، كما أن شواء اللحوم أو الدجاج مع طبقة الجلد المغطية يؤدي إلى تكوين نمط آخر من المسرطنات هو الـ polycyclic aromatic hydrocarbons، وإن كلا هذين المركبين المسرطنين يوجدان في دخان التبغ بعد احتراق أوراق التبغ ولها شأن في نشوء سرطان الرئة. وتناول مثل هذه الأغذية يومياً يعادل تدخين ما مقداره ثلاثون لفافة تبغ؛ لذلك فإن اعتماد وسائل أخرى للطهو كالسلق على البخار أو نقع اللحوم بالخل قبل طهوها للتسريع في نضجها، وعدم تعريضها للنار مباشرة وتقليبها المتكرر في أثناء التحضير يعد أكثر أماناً. كما أن التحول لاستخدام مصادر بروتينية غير قابلة لتكوين مسرطنات في أثناء التحضير كزيت فول الصويا يعد خطوة أولى رئيسية

في تقليل الأذيات الخلوية الناجمة عن الإفراط في طهو الطعام. أما القلي فتنصح التوصيات العالمية في مجال التغذية بالإقلال من تحضير الأطعمة بالقلي والتحميص لأنها لا تعدّ عندئذٍ من ضمن الأغذية الصحية.

ثانياً- تأثير السرطان في الحالة الغذائية للمريض:

يحدث لدى المصابين بالسرطان اضطراب في الدورة الاستقلابية الرئيسية التي يتم من خلالها استقلاب الغلوكوز وينجم عنها اللاكتات، ويبدو أن الخلايا السرطانية تعاود تدوير اللاكتات من خلال دورة تصنيع الغلوكوز - مما يتطلب طاقة كبيرة - كي يتاح للخلايا السرطانية استجرار وارد طاقي مرتفع يتناسب مع نموّها المتسارع من دون ضابط فيزيولوجي يعوقها، وهكذا كلما ازداد إنتاج اللاكتات تحفزت الخلايا السرطانية لإنتاج الغلوكوز مما يفسر زيادة استهلاك الطاقة في المصاب بالسرطان ومن ثم نقص الوزن والدنف وسوء الحالة العامة.

١- **اضطراب استقلاب البروتينات والدسم:** تعد الحموض الأمينية الحرة المصنَّعة داخل الجسم أو القادمة عبر التغذية مصدراً إضافياً لتصنيع الغلوكوز ومصدراً للنتروجين أيضاً، ويعتمد على هذا السبيل في تصنيع الغلوكوز في أثناء الصيام لفترات قصيرة لتزويد الدماغ وباقي أنسجة الجسم بالطاقة اللازمة. أما في حالات الصيام المديد عند الأصحاء فإن هذه العملية تتثبط للإقلال من هدم العضلات الهيكلية ويصبح الاعتماد على الحموض الدسمة مصدراً رئيسياً للطاقة ويؤكد ذلك عدم ارتفاع النتروجين في الدم المحيطي. في حين لايحدث هذا التثبيط عند مرضى السرطان ويستمر استجرار الطاقة اعتماداً على الحموض الأمينية مما يؤدي إلى هدم بروتينات العضلات الهيكلية والعضلات الملس للأحشاء. وتستمر عملية التقويض الاستقلابي هذه حتى لو تمكن المريض من تناول كميات كافية من الحموض الأمينية والسعرات الحرارية ويؤكد ذلك معدلات النتروجين المرتفعة في الدم المحيطي، ولا تتراجع هذه العملية إلا بالسيطرة على السرطان بالوسائط العلاجية اللازمة مما يعني أن هناك إنزيمات وسيتوكينات تطلقها الخلية السرطانية لتحريك مصادر الطاقة باتجاه نموها وتكاثرها العشوائي من دون أي التزام بالأسس الفيزيولوجية.

٢- **فقدان الشهية عند مريض السرطان** قد يكون سبباً أو نتيجة أو كليهما معاً، فمن جهة هناك الورم الذي يؤدي إلى الدنف كما ذكر سابقاً واضطراب وظائف الجهاز الهضمي واضطراب حاستي الشم والتذوق، وهناك أيضاً المعالجة الكيميائية أو الجراحية أو الشعاعية منفردة أو مجتمعة، كلها كفيلة بإنقاص الشهية وإحداث القياء الذي يفاقم من نقص الشهية، ويضاف إلى ذلك الحالة النفسية التي تدخل المريض في حلقة معيبة تغذوياً (اضطراب نفسي ← قلة شهية للطعام ← اضطراب نفسي). كما أن فقدان الشهية نفسه يؤدي إلى الوقوع في حلقة معيبة عندما يصل بالمريض لحالة من سوء التغذية (فقدان الشهية ← سوء تغذية ← فقدان الشهية).

٣- **التأثير المباشر للسرطان:** قد يؤثر السرطان - بحسب موقعه وقربه من الجهاز العصبي أو الهضمي- مباشرة محدثاً عسر البلع، والإحساس المبكر بالشبع ونقص الامتصاص أو سوء الامتصاص وانفراغ الأمعاء المبكر.

٤- **التأثير المباشر للمعالجات الكيميائية أو الشعاعية:** كآلام البطن والمغص والإسهال والقياء والتهاب الأغشية المخاطية للفم والبلعوم والمريء، وجفاف الفم ونقص اللعاب وما ينجم عنه من صعوبة المضغ والطعم المعدني في الفم واضطراب حاسة الذوق.

ثالثاً- دعم الحالة التغذوية لمرضى السرطان (المتممات الغذائية):

يكون ٣٠-٤٠٪ من المصابين بالسرطان في حالة تغذوية سيئة حين التشخيص، إذ إن ١٥٪ من المرضى يكونون قد فقدوا أكثر من ١٠٪ من أوزانهم في هذه المرحلة. يصادف سوء التغذية بالدرجة الأولى في سرطانات المريء (٨٠٪ من المرضى)، تليها سرطانات الرأس والعنق والحنجرة والسبيل الهضمي العلوي (٧٠٪)، وبالدرجة الثالثة في سرطان الرئة واللمفومات حيث يصادف عند (٥٠٪ من المرضى).

إذاً لا بدَّ دائماً من تقييم الحالة الغذائية لكل المصابين بالسرطان حين التشخيص ومراقبتها بانتظام طوال المراحل العلاجية، والبدء بدعم المريض في أي وقت يتبين أن معايير التغذية الصحيحة بدأت تشير إلى عدم كفاية وارده الغذائي (ولاسيما أنه يواجه تحديات مرضه والعلاجات المرتبطة به). وعلى هذا الأساس يجب تعرُّف مشعرات الحالة الغذائية والحد الذي نبدأ عنده بالدعم و الطرائق المتبعة لذلك.

تقييم الحالة الغذائية:

هناك **مشعران** مهمان لتقييم الحالة الغذائية للمريض مما يُمَكِّن من استباق حالة نقص التغذية أو سوء التغذية أو كشفهما في الوقت المناسب وهما:

أ- **مشعر كتلة الجسم body mass index (BMI):** ويعد الإنسان ناقص التغذية حين يكون هذا المشعر BMI (الذي يساوي وزن الجسم بالكيلوغرام مقسوماً على مربع الطول

الزمن المقدر لفقد الوزن	فقد وزن ذو أهمية	فقد وزن شديد
خلال أسبوع	٢٪	> ٢٪
خلال شهر	٥٪	> ٥٪
خلال ٦أشهر	١٠٪	> ١٠٪
الجدول (٢) برنامج الصحة والغذاء العالمي		

بالمتر) أقل من ١٨,٥كغ/م٢ (أو إذا كان أقل من ٢١كغ/م٢ عند المسنين ما فوق الـ ٧٥ سنة).

ب- مقدار فقد الوزن قبل دخول المشفى: ونجمل هذا المشعر في الجدول رقم٢.

جـ- يتم تقييم سوء التغذية الحادث اعتماداً على **مشعر الخطورة التغذوية** index (NRI) nutritional risk index.

NRI= (١,٥١٩ × الألبومين غ/ل) + ٤١,٧ × الوزن الحالي مقسوماً على الوزن الاعتيادي.

إذا كان الـ NRI أكبر من ٩٧,٥ فيكفي مراقبة المريض بوزنه أسبوعياً والانتباه لوارده الغذائي من خلال ملاحظاته أو ملاحظات المحيطين به. أما إذا كانت الـ NRI أقل من ٩٧,٥ فيجب اتباع الخطوات التالية:

حساب الحاجة الحرورية اليومية للمريض: ويتم ذلك بمقدار الحاجة الحرورية لإنسان في حالة الراحة التامة وهي ٣٠-٣٥ كيلوكالوري لكل كيلوغرام من الوزن في اليوم، ثم يزاد هذا الرقم بالاعتماد على مدى النشاط الفيزيائي الذي يقوم به المريض يومياً وعامل الخطورة المتفق عليه لكل حالة على حدة وفقاً للجدول رقم٣.

اعتماداً على ما سبق تحسب الحاجة الحرورية اليومية وفق العلاقة التالية:

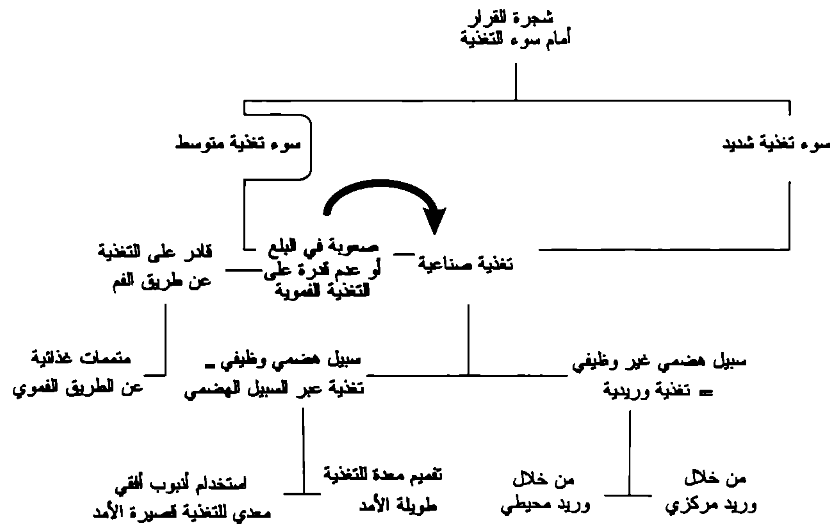
الحاجة الحرورية بالكيلوكالوري/كغ/يوم = الحاجة اليومية بالراحة (٣٠-٣٥) × عامل التصحيح المتعلق بالنشاط الفيزيائي × عامل التصحيح المتعلق بالحالة المرضية. ويعتمد لذلك على جداول أو مساطر حساب جاهزة.

ثم تقَسَّم هذه الحاجة من ناحية المصادر إلى بروتينات، ويجب أن تحوي الحاجة اليومية للإنسان وهي ١غ/كغ من الوزن، وسكريات ٣-٤غ/كغ من الوزن، وحموض دسمة ١-٢غ/كغ من الوزن. يضاف إلى ذلك حبابة من مجموعة الفيتامينات المتعددة يومياً والعناصر النادرة التي يحتاج إليها الجسم وهي (اليود والفلور والمغنزيوم والكوبالت والحديد والزنك، والبروم والألمنيوم والسلسيوم والنحاس).

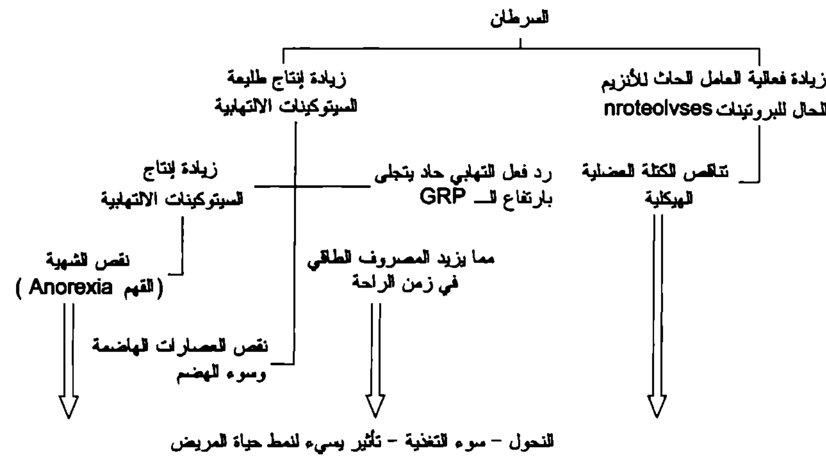
ويتوافر حالياً العديد من المنتجات للدعم الغذائي منها ما يؤخذ بشكل طعام إضافي ذي نكهات جيدة يتم تناوله بعد الوجبات دائماً ,ومنها ما يعطى عن طريق الأنبوب الأنفي المعدي وهو الطريق المفضل في أورام الرأس والعنق أو بعد الجراحة المجراة على الرأس والعنق ، ويعد الطريق الأنفي المعدي هذا مفضلاً على الطريق الوريدي، لذا يكون الخيار الأول عندما تخفق تغذية المريض بالطريق الطبيعي، والسبيل التغذوي الثالث هو السبيل الوريدي (مستحضرات خاصة بالوريد المركزي وأخرى تناسب الوريد المحيطي).

وعلى نحو عام لا ينصح بالدعم الغذائي للأشخاص المصابين بالسرطان حين يكونون بحالة غذائية جيدة أو

عوامل التصحيح الواجب زيادة الحاجة الحرورية اعتماداً عليها			
عوامل تتعلق بحالة النشاط		عوامل تتعلق بظروف مرضية تزيد الحاجة الحرورية	
إنسان طريح الفراش (من دون أي نشاط فيزيائي)	×٠,١	الجراحة، السرطان	×١,١
في المستشفى وقادر على الحركة	×١,٣	الخمج الشديد والحوادث	×١,٣
فعالية فيزيائية متوسطة	×١,٤	الحروق	×١,٥
الجدول (٣)			



الشكل (١)



المخطط (١) حدوث سوء التغذية بسبب زيادة استهلاك الطاقة عند مرضى السرطان:

متوسطة ماداموا قادرين على التغذية ولا تزال شهيتهم ضمن الحدود المقبولة من دون مشعرات لخطورة تغذوية، ولكن حينما تبدأ مشعرات سوء التغذية بالتطور فينصح بالمقاربة الغذائية الداعمة وفقاً لشجرة القرار التالية (الشكل ١).

ويبين المخطط (١) حدوث سوء التغذية بسبب زيادة استهلاك الطاقة عند مرضى السرطان.

يفيد الدعم الغذائي للمصاب بالسرطان على النحو التالي:

١- يحافظ على الحالة التغذوية المثلى والوزن المثالي مما يحسن الحالة العامة للمريض.

٢- يساعد في الحصول على الفائدة القصوى من العلاج.

٣- يخفف من الآثار الجانبية للعلاج.

٤- يمنع أو يحسن حالة فقدان بروتينات الجسم والضعف المناعي.

٥- يحسن ويحافظ على نوعية الحياة.

من جهةٍ أخرى قد يكون من الضروري للمصاب بالسرطان الذي يظهر علامات سوء التغذية أن تعدّل وجباته الغذائية من ناحية التواتر أو النوع أو الاثنين معاً وأن تؤخذ بالحسبان العوامل التالية:

١- موقع العضو المصاب وأماكن الانتقال الثانوية.

٢- الأعراض والعلامات السريرية.

٣- نوع العلاج المطبق ومدى تأثيراته الجانبية.

٤- تأثير السرطان نفسه على العناصر الغذائية المتناولة.

٥- مدى التحمل وقابلية التناول.

يوضح الجدول رقم٤ بعض التفاصيل في هذا المجال.

المشكلة	الدعم التغذوي المقترح
صعوبة المضغ أو البلع أو كليهما معاً والتهاب الفم والجفاف	- تشجيع المريض على استعمال بيكربونات الصوديوم وغسيل الفم بالماء. - تخفيف قوام الأطعمة إلى ما يشبه السائل (الحليب المخفوق بالبيض بعد إضافة مادة ذات نكهة مثل البطاطا المهروسة). - إضافة صلصات أو مرق ثخين أو حساء خفيف خالٍ من الملح. - شرب سوائل مع الوجبات. - تجنب الأطعمة الحاوية على البهارات بكميات عالية أو مواد حمضية أو مملحة. - تغيير حرارة الأطعمة لتجنب إصدارها للرائحة. - محاولة استخدام اللعاب الصناعي.
غثيان أو قياء	- مضادات قياء قبل الطعام. - التأكد من تناول هذه الأدوية من قبل المريض . - لا بد من مراجعة الطبيب إذا لم يتوقف القياء خلال ٧٢ ساعة. - تجنب تحضير الأطعمة التي تطلق الروائح. - تناول أطعمة باردة أو حرارتها من حرارة الغرفة. - إعطاء المريض أطعمة جافة كالخبز المحمص أو البسكويت قبل الوجبات وقبل النهوض من الفراش صباحاً وكل ساعتين. - اعتماد الوجبات الصغيرة و المتكررة و تجنب تقديم الأطعمة الدهنية و المقلية أو عالية المحتوى الدهني . - تجنب الأطعمة الحريفة و العالية الحلاوة و ذات النكهات القوية. - تجنب تقديم الأطعمة المفضلة عند وقت النوم لتجنب تحفيز الاستجابة السالبة لهذه الأطعمة.
تغير الطعم	- تحديد الوقت الذي حدث فيه هذا التغير بحاسة الذوق والشم. - تناول أطعمة باردة أو حرارتها من حرارة الغرفة. - تجنب الأطعمة ذات الروائح القوية. - محاولة استخدام البهارات والمنكهات. - محاولة إيجاد مصادر بديلة للبروتين مثل زبدة الفول السوداني والجبن والبيض المطهو أو اللحوم البيضاء حين عدم تقبل اللحوم الحمراء. - استخدام أوانٍ من اللدائن حين وجود طعم معدني للطعام. - طهي اللحوم بعصير الأناناس أو الليمون إذ يمكن لهذه النكهات أن تحسن من سهولة التذوق. - إضافة السكر قد يحسن من نكهة المآكل المالحة. - إضافة الملح إلى الأطعمة المحلاة يقلل من حلاوتها.
فقد الشهية للطعام	- أدوية لفتح الشهية. - تقديم الأطعمة المفضلة للمريض. - توفير أجواء هادئة وممتعة للمريض في وقت الطعام. - تشجيع تناول الأطعمة الغنية بالعناصر الغذائية كل عدة ساعات حتى لو لم يكن المريض جائعاً. - نفي أي سبب قد يكون مسؤولاً عن فقد الشهية كالألم أو الغثيان أو الإمساك وحل المشكلة إن وجدت. - زيادة القيمة الغذائية للأطعمة المتناولة بإضافة الكربوهيدرات والبروتين وإضافة مسحوق الحليب الجاف المنزوع الدسم والدهون التي يمكن تقبلها كالزبدة والمرق.
فقد الوزن وضمور العضلات	- تقديم أغذية غنية بالسعرات الحرارية ومكثفة بالبروتين **مثل:** ● إضافة الحليب الجاف إلى الأطعمة والمشروبات لدعم البروتين،استخدام الأطعمة الحاوية على دهون عالية السعرات الحرارية وسهلة التقبل من المريض كالمثلجات والألبان كاملة الدسم والفواكه المعلبة في محاليل سكرية. ● إضافة اللحم أو الجبن المهروس إلى الصلصات والخضر والشوربة. - تشجيع تناول أطعمة خفيفة بين الوجبات. - تشجيع استخدام المتممات الغذائية (مستحضرات صيدلانية عالية السعرات الحرارية). - الإقلال من تناول القهوة والشاي ذات المحتوى الطاقي والغذائي القليل.

الدعم التغذوي المقترح	المشكلة
- محاولة تناول أطعمة خفيفة على نحو متكرر. - إنقاص تناول الكربوهيدرات البسيطة وزيادة تناول البروتين والدهون في الغذاء. - تحديد تناول السوائل إلى ٣٠ دقيقة قبل الوجبة و بـ ٣٠-٦٠ دقيقة بعدها. - استخدام غسول الفم بمحاليل طبية كبيكربونات الصوديم أو ما يصفه الطبيب. - غسول فم مسكن لتخفيف الألم المرافق للطعام. - تجنب (المقرمشات) ذات القوام الصلب واستبدال أطعمة لينة وسائلة بها. - تجنب الأطعمة المملحة و الحمضية والحريفة. - تجنب الأطعمة الساخنة و تستبدل بها أطعمة باردة أو بحرارة الغرفة. - تشجيع الأغذية المتممة لزيادة الوارد الغذائي. - نفي وجود مرض فطري أو فيروسي.	ظاهرة الامتلاء
- زيادة الوارد من السوائل لتعويض المفقود. - الحث على تناول الأطعمة الغنية بألياف البكتين في أثناء الحالة الحادة حين يتم استبعاد الخمج المعوي، أما الأطعمة الغنية بالألياف المنتجة للغازات فقد يكون تحملها ضعيفاً. - زيادة تناول الأطعمة الغنية بالبوتاسيوم لتعويض المفقود. - تعديل المحتوى الدسم في الوجبة بحسب الحاجة. - الانتباه للتغوط الدهني. -التقليل من محتوى الوجبة من اللاكتوز بحسب الحاجة ولاسيما إذا كان المريض يعالج شعاعياً على ناحية المثانة. - إذا كان المريض قيد العلاج الشعاعي فلا بد من أخذ قرار المتابعة على العلاج الشعاعي من قبل مختص المعالجة الشعاعية. - استخدام القابضات مدة ٣٦- ٤٨ ساعة. - التشجيع على إعطاء المشروبات الساخنة ولاسيما عصير التفاح الساخن.	الإسهال
- زيادة الوارد من الألياف (تناول الخضار خاصةً). - إعطاء ٣-٤ ملاعق شاي من دقيق القمح الكامل مع تناول ٨-١٠ أكواب ماء في اليوم، ويمكن زيادة إعطاء دقيق القمح إلى نصف كوب يومياً حتى تظهر الحركات الحوية. - إعطاء ملين للبراز أو مسهل يومياً لثلاثة أيام، ثم إذا لم تبدأ حركة الأمعاء يمكن إعطاء الحقن الشرجية لتفادي أي مضاعفات أخرى.	الإمساك
الجدول (٤)	

أورام الجهاز الهضمي

سمير الحفار

تختلف سرطانات الجهاز الهضمي بعضها عن بعض من وجهة استجابتها للمعالجة الجراحية والشعاعية والكيميائية بحسب مكان توضعها ودرجة انتشارها. يعتمد تدبير سرطانات الجهاز الهضمي على تضافر جهود أطباء من اختصاصات مختلفة تشمل أطباء الهضمية والجراحة وأطباء الأورام والأشعة والتشريح المرضي.

وفيما يلي مناقشة سرطانات الجهاز الهضمي بحسب مكان توضعها التشريحي.

أولاً- سرطان المريء esophageal cancer:

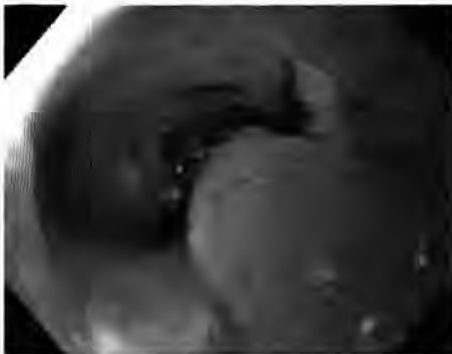
تختلف نسبة وقوع سرطان المريء من بلد إلى بلد آخر. تزداد نسبة الوقوع في بعض المناطق في الصين وإيران (١٠٠ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة في السنة)، في حين تكون نسبة الوقوع منخفضة في بلدان أخرى كالولايات المتحدة (١٠ حالات لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة في السنة). ولوحظت زيادة واضحة في نسبة حدوث السرطانة الغدية في الثلث السفلي من المريء في الكثير من الدول المتقدمة في العقود الثلاثة الأخيرة. يكثر سرطان المريء حرشفي الخلايا مع التدخين وتناول الكحول في حين تكثر سرطانة المريء الغدية مع حدوث الجزر المعدي المريئي. توصي الكلية الأمريكية للأمراض الهضمية American College of Gastroenterology بضرورة إجراء تنظير هضمي علوي للمرضى الذين يشكون من جزر معدي مريئي مزمن وخاصة في الرجال الذين يتجاوزون الخمسين سنة من العمر. ويعاد التنظير الهضمي العلوي كل ٢-٣ سنوات إذا لم يكشف الفحص النسجي للخزعات وجود خلل التنسج. ويجب تأكيد خلل التنسج شديد الدرجة من قبل مشرح مرضي ثانٍ مع إعادة التنظير الهضمي العلوي بعد ٣ أشهر. ويجب معالجة المرضى المصابين بخلل تنسج شديد الدرجة مترافق مع إصابة مخاطية تنظيرية باستئصال مخاطي عن طريق التنظير endoscopic mucosal resection أو باستئصال جراحي.

يشخص سرطان المريء بالتنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات متعددة (الشكل ١). وتحديد المرحلة staging أساسي للتدبير من أجل اختيار نمط المعالجة وتحديد الإنذار. يعتمد تحديد المرحلة على الفحص السريري، والفحوص المخبرية، وتنظير القصبات في سرطان المريء حرشفي الخلايا، وعلى التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن، والصدى (الإيكو) عبر التنظير والـ PET لكشف النقائل البعيدة. يفيد الصدى عبر التنظير - خاصةً عند المرضى المرشحين لعمل جراحي - في تحديد درجة انتشار الورم عبر جدار المريء والكشف عن وجود ضخامات عقدية منصفية تعد مشتبهة حين يتجاوز قطرها ١٠مم. والصدى عبر التنظير أكثر دقة من التصوير المقطعي المحوسب الحلزوني في تحديد المرحلة الموضعية للورم، كما يفيد في أخذ خزعات من ضخامات عقدية منصفية مشتبهة.

يعتمد **تحديد مرحلة سرطانة المريء** على تصنيف ورم - عقد - نقائل، المعروف اختصاراً باسم الـ TNM، المقترح من قبل اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان American Joint Committee on Cancer (AJCC) (الجدول رقم١ و٢). تختلف نسبة البقيا حسب مرحلة الورم. وتعتمد المعالجة كما في باقي الأورام الخبيثة على تقييم فائدة المعالجة بالمقارنة مع الخطر الناجم عن هذه المعالجة مع الأخذ بالحسبان الخبرة المحلية وتفضيل المريض لطريقة معينة في المعالجة.

تعد الجراحة المعالجة المفضلة في الأورام الموضعة. تستطيع المعالجة الشعاعية شفاء عدد قليل من المرضى واستعيض عنها بإشراك المعالجة الشعاعية والكيميائية. تعتمد المعالجة الكيميائية على الـ cisplatin والـ 5-fluorouracil، كما يمكن استخدام الأدوية الأكثر حداثةً كالـ irinotecan والـ taxane. تفيد المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في السرطانة الغدية. وتزيد مشاركة المعالجة الشعاعية والكيميائية قبل العمل الجراحي من نسبة البقيا.

معالجة المرض الموضع (المرحلة I): الجراحة هي المعالجة المفضلة للسرطانة الغدية والسرطانة حرشفية الخلايا



الشكل (١) سرطان مريء شائك الخلايا بالتنظير الهضمي العلوي

الورم البدئي		الضخامات العقدية المنصفية		النقائل البعيدة	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي	Nx	لا يمكن تقييم النقائل العقدية	Mx	لا يمكن تقييم النقائل
T0	لا يوجد دلائل لورم بدئي	N0	لا يوجد نقائل للعقد اللمفاوية	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
Tis	السرطانة اللابدة carcinoma in situ	N1	يوجد نقائل للعقد اللمفاوية	M1	يوجد نقائل بعيدة
T1	ورم يغزو الصفيحة المخصوصة وتحت المخاطية				
T2	ورم يغزو العضلية بالخاصة				
T3	ورم يغزو الغلالة البرانية adventitia				
T4	ورم يغزو البنى المجاورة				

الجدول (١) التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM لسرطان المريء.

المرحلة	T	N	M	المعالجة المقترحة
0	Tis	N0	M0	معالجة تنظيرية
I	T1	N0	M0	معالجة تنظيرية أو استئصال مريء ± معالجة كيميائية
IIA	T2 T3	N0 N0	M0 M0	استئصال مريء أو معالجة كيميائية أو كلاهما
IIB	T1 T2	N1 N1	M0 M0	معالجة كيميائية قبل الجراحة ثم استئصال مريء إن أمكن
III	T3 T4	N1 Any N	M0 M0	
IVA **IVB**	Any T Any T	Any N Any N	M1a M1b	معالجة كيميائية وتلطيفية بحسب الحاجة

الجدول (٢) تحديد مرحلة سرطان المريء بحسب الـ AJCC.

خاصة عند عدم إصابة الطبقة تحت المخاطية والعضلية بالخاصة (T1-2-N0-1). يشمل العمل الجراحي استئصال المريء ومفاغرة المعدة مع المريء الرقبي أو استخدام قطعة من القولون لإعادة الوصل بين المريء والمعدة. هناك اختلاف حول معالجة السرطانة السطحية داخل المخاطية (Tis-T1a-N0) إذ يعتقد بعضهم أن المعالجة الجراحية هي المفضلة في حين يلجأ آخرون إلى الاستئصال المخاطي عبر التنظير. لا تستطب المعالجة الكيميائية والشعاعية في معالجة الورم الموضع.

معالجة المرض المنتشر (المرحلة II A- III): لا تعد الجراحة المعالجة المرجعية لعدم إمكان استئصال الورم استئصالاً كاملاً في عدد كبير من المرضى. تؤدي المعالجة الشعاعية والكيميائية قبل العمل الجراحي (معالجة ثلاثية) إلى أفضل احتمال للشفاء. والمعالجة الثلاثية هجومية وغالية الثمن.

يمكن إشراك المعالجة الكيميائية والشعاعية في المرضى الذين لا يستطيعون تحمل العمل الجراحي. ويكتفى بالمعالجة الملطفة في المرضى الذين تكون حالتهم سيئة بعد الموازنة بين نسبة الشفاء المنخفضة والمراضة الناجمة عن المعالجة.

معالجة النقائل البعيدة (المرحلة IV): يلجأ في هذه الحالة إلى المعالجة الملطفة. وقد تزيد المعالجة المشتركة الشعاعية والكيميائية من نسبة البقيا مع الانتباه للتأثيرات الجانبية لهذه المعالجة.

المعالجة التلطيفية بالتنظير: تتوافر عدة طرق تنظيرية ملطفة لمعالجة سرطان المريء. يخفف توسيع المريء عبر التنظير من عسر البلع مؤقتاً. كما يخفف الإستنت (الدعامة) المعدني العادي والإستنت المعدني المغطى - وهو الأفضل - من عسر البلع على نحو ملحوظ. وحقن الكحول داخل الورم طريقة رخيصة الثمن ولكنه قد يؤدي إلى حدوث انثقاب مريء أو التهاب منصف كيميائي. يمكن فتح لمعة المريء باستخدام الليزر ياغ Nd: YAG laser أو التخثير بالأرغون argon plasma coagulation أو المعالجة الضوئية الحركية photodynamic therapy بعد حقن دواء حساس للضوء بالطريق الوريدي يتوضع في النسيج الورمي مما يسمح بتطبيق معالجة ضوئية على الأنسجة التي يتركز فيها الدواء وبالتالي تخريب النسيج الورمي.

تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ٣٥-٦٠٪ في المرضى في المرحلة I أو A II، و١٥-٢٥٪ في المرضى في المرحلة B II أو III. والسرطان شائك الخلايا أسوأ إنذاراً من السرطان الغدي بسبب مكان توضعه وميله للانتشار اللمفاوي واشتراكه وسرطانات أخرى.

ثانياً- سرطان المعدة gastric cancer:

سرطان المعدة هو ثاني سبب للوفيات الناجمة عن السرطان في العالم بعد سرطان الرئة. ينجم سرطان المعدة في ٩٠٪ من الحالات عن سرطانة غدية adenocarcinoma. تناقصت نسبة وقوع سرطانة المعدة الغدية كثيراً في دول العالم المتقدم، وقد يكون ذلك ناجماً عن زيادة نسبة تناول الخضار والفواكه الطازجة وتناقص نسبة تناول الأطعمة المملحة والمحفوظة التي تحوي نسبة عالية من النيترات. هناك تباين كبير في نسبة وقوع سرطانة المعدة الغدية بحسب المناطق الجغرافية في العالم، فتشاهد أعلى نسبة وقوع في اليابان. وأظهرت دراسات وبائية متعددة وجود علاقة بين زيادة نسبة وقوع سرطان المعدة وانخفاض المستوى الاجتماعي والاقتصادي، وقد يكون ذلك ناجماً عن زيادة نسبة الخمج بجرثومة الحلزونية البوابية. ومع انخفاض نسبة وقوع سرطان المعدة على نحو عام لوحظ في العقود الثلاثة الأخيرة زيادة نسبة وقوع سرطان المعدة الداني وسرطان الوصل المعدي المريئي اللذين يشتركان من الناحية السببية مع جزر معدي مريئي ومريء باريت Barrett.

يقسم سرطان المعدة من الناحية التشريحية المرضية إلى نمطين: النمط المعوي intestinal type وهو النمط المسيطر في البلدان التي تكون فيها نسبة وقوع هذا السرطان عالية، والنمط المنتشر diffuse type الذي يشاهد في المرضى الأصغر عمراً وإنذاره أسوأ. كما يقسم سرطان المعدة إلى سرطان مبكر early stage cancer لا يصيب الطبقة العضلية دون النظر لإصابة العقد اللمفاوية، وسرطان متقدم advanced stage cancer. ينتقل سرطان المعدة بالطريق الدموي إلى الكبد، والرئة، والأعضاء الصلبة الأخرى، والسرة (عقدة الأخت ماري جوزيف)، والمبيض (ورم كروكنبرغ)، والعقد فوق الترقوة اليسرى (عقدة فيرشوف)، ورتج دوغلاس (رف بلومر). يشير وجود هذه الانتقالات البعيدة إلى صعوبة إجراء استئصال جراحي شافٍ.

توصي الجمعية الأمريكية الهضمية بإجراء تنظير هضمي علوي حين وجود عسر هضم حديث العهد في مريض يتجاوز الـ ٥٥ سنة، أو حين وجود أعراض منبئة بالخطر alarm symptoms قبل عمر الـ ٥٥ كنقص الوزن، أو عسر بلع مترقٍ، أو نزف هضمي، أو وجع البلع، أو كتلة مجسوسة، أو يرقان. يعتمد تشخيص سرطان المعدة على تأكيد نسيجي من عينات مأخوذة بالتنظير الهضمي العلوي. يشمل التشخيص التفريقي لسرطان المعدة قرحة المعدة السليمة التي تتميز من قرحة المعدة الخبيثة بأنها أصغر حجماً مع حواف منتظمة وثنيات معدية منتظمة تحيط بالقرحة (الشكل ٢). ينبغي عند وجود قرحة معدية في أثناء التنظير أخذ خزعات متعددة من حواف القرحة وليس من مركزها الذي يحوي على أنسجة متنخرة غير ورمية. تصل حساسية تشخيص قرحة المعدة الخبيثة إلى ٩٩٪ عند أخذ ٨ خزعات. كما ينبغي أخذ خزعات متعددة من مكان تندب القرحة المعدية إذ يمكن لقرحة معدية خبيثة أن تشفى على نحو جزئي.

وتحديد المرحلة أساسي لاختيار طريقة العلاج وتحديد الإنذار. يعتمد تحديد المرحلة بحسب اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على تصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدول ٣). ويفيد الصدى مع التنظير في تقييم

(الشكل ٢) قرحة معدية سليمة في الأيمن وقرحة معدية خبيثة في الأيسر بالتنظير الهضمي العلوي.

غزو الورم لجدار المعدة.

يعطي التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي نتائج مشابهة للصدى عبر التنظير باستخدام مواد ظليلة، كما يمكن لهاتين الطريقتين أن تقيّما وجود العقد والنقائل بالفحص نفسه. يوصى بإجراء تنظير بطن مع غسالة صفاقية لإجراء فحص خلوي لتقييم النقائل الصفاقية في المرحلة T3- T4.

يساعد تحديد المرحلة الشكلي إضافة إلى تحديد المرحلة وفق التصنيف TNM - في السرطان ذي المرحلة المبكرة - على التنبؤ بالإنذار ونسبة الشفاء قبل المعالجة التنظيرية (الشكل ٣).

تبقى الجراحة المعالجة المفضلة لسرطان المعدة غير المرافق للنقائل. يجرى استئصال معدة تحت تام قاصٍ للسرطان المتوضع في القسم المتوسط أو السفلي للمعدة، واستئصال معدة تحت تام دانٍ أو استئصال معدة تام مع استئصال مريء للسرطان المتوضع في الفؤاد. يجرى منوالياً استئصال مرافق للعقد اللمفاوية الناحية، ولكن ما زال هنالك خلاف حول مدى اتساع استئصال العقد الناحي وحدوث الشفاء.

تُعطى المعالجة الكيميائية قبل الجراحة neoadjuvant chemotherapy لتحديد انتشار الورم قبل الجراحة وبالتالي

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1 T2a/b	N1 N0	M0 M0
II	T1 T2a/b T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIA	T2a/b T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4 T1-3 Any T	N1-3 N3 Any N	M0 M0 M1

الجدول (٣) تحديد مرحلة سرطان المعدة بحسب الـ AJCC.

الشكل (٣) التصنيف الشكلي لسرطان المعدة في المرحلة المبكرة

إنقاص حجم الاستئصال الجراحي، في حين تُعطى المعالجة الكيميائية المساندة بعد العمل الجراحي adjuvant chemotherapy لإنقاص نسبة نكس الورم بعد الجراحة. كما تُعطى المعالجة الكيميائية لإطالة فترة البقيا ومعالجةً ملطفة من دون جراحة. يستخدم الـ 5-FU في المعالجة الكيميائية. لا يوجد دواء واحد ناجع في إطالة نسبة البقيا في سرطان المعدة المتقدم؛ مما دعا إلى مشاركة عدة أدوية. تورد مؤسسة السرطان الوطنية National Cancer Institution الاحتمالات المرجعية التالية: الـ 5-FU وحده، والسيسبلاتين وحده، والسيسبلاتين مع الـ 5-FU (CF)، والـ etoposide واللوكوفيرين والـ 5-FU (ELF)، والـ 5-FU والدوكوروبيسن والميتوتريكسات (FAMTX). كما توجد طرائق علاجية قيد التقييم كاللوكوفيرين والـ 5-FU والأوكساليبلاتين (FOLFOX)، أو حمض الفوليك والـ 5-FU والإرينوتيكان (FOLFIRI).

تشمل المعالجة التنظيرية لسرطان المعدة المخاطي السطحي الذي لا يتجاوز قطره ٢سم إجراء استئصال مخاطي عبر التنظير endoscopic mucosal resection، أو ما يعرف اختصاراً بالـ EMR، بعد حقن مصل ملحي في الطبقة تحت المخاطية للتقليل من نسبة حدوث الانثقاب. كما تشمل المعالجة التنظيرية لسرطان المعدة المخاطي السطحي تسليخ تحت المخاطية التنظيري endoscopic submucosal dissection، أو ما يعرف اختصاراً بالـ ESD، للأورام الأكبر حجماً إذ يمكن استئصال آفات يصل قطرها إلى ١٠سم. إن تسليخ تحت المخاطية التنظيري تقنية صعبة ويحتاج إجراؤها إلى وقت طويل وترافقها مضاعفات بنسبة عالية كالنزف الشديد أو الانثقاب.

تبلغ نسبة البقيا مدة ٥ سنوات في سرطان المعدة ٢٠٪ مما يشير إلى صعوبة حصول شفاء في هذا السرطان. يشير وجود نقص وزن أو عسرة بلع أو كتلة بطنية مجسوسة إلى إنذار سيئ. يفضل تطبيق برنامج نخل لسرطان المعدة بإجراء تنظير هضمي علوي عند الأشخاص ذوي خطر الإصابة العالي لتحسين نسبة البقيا.

ثالثاً- سرطان المعي الدقيق small bowel cancer:

سرطان المعي الدقيق نادر جداً ويمثل ١-٢٪ من مجمل سرطانات الأنبوب الهضمي، مع أن المعي الدقيق يمثل ٧٥٪ من مجمل طول الأنبوب الهضمي و٩٠٪ من مساحة الغشاء المخاطي للأنبوب الهضمي. وقد يعود ذلك إلى قصر فترة التماس بين المعي الدقيق والعوامل المسرطنة المحتملة وزيادة تركيز المفرزات الصفراوية والمعثكلية ونقص تركيز الجراثيم ووجود جهاز مناعي متطور معتمد على أضداد الغلوبولين المناعي A. هناك ٤ أنماط تشريحية مرضية لسرطان المعي الدقيق: السرطانة الغدية وتمثل ٤٠-٥٠٪ من مجمل السرطانات، والأورام الغدية الصماوية وتمثل ٢٠-٤٠٪ من مجمل الحالات وأكثرها شيوعاً ورم الكارسينوئيد الذي يتوضع في اللفائفي عادةً، واللمفوم الذي يمثل ١٥٪ من مجمل الحالات، والـ gastrointestinal stromal tumours (GIST) الذي يمثل ١٠-١٥٪ من مجمل الحالات. وسيقتصر فيما يلي على دراسة السرطانة الغدية.

تتوضع معظم سرطانات المعي الدقيق في الاثني عشري وخاصة حول مجل فاتر (٥٠٪ من مجمل الحالات) ثم يليه الصائم (٣٠٪) وأخيراً اللفائفي (٢٠٪). تشمل عوامل الخطورة لحدوث سرطان المعي الدقيق داء كرون وداء المرجلات الغدي العائلي familial adenomatous polyposis وسرطان القولون والمستقيم غير المرجلي الوراثي HNPCC. تكون الأعراض السريرية غير نوعية عادةً وتشمل الألم البطني والغثيان والقياء وانسداد الأمعاء. تختلف الأعراض باختلاف حجم الورم ومكان توضعه في المعي الدقيق إذ تتظاهر أورام الاثني عشري بيرقان ناجم عن انسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد، في حين تتظاهر الأورام التي تتوضع بعد رباط ترايتز بانسداد معوي أو نزف هضمي. يعد فقر الدم صغير الكريات وناقص الصباغ أكثر الموجودات المخبرية مصادفةً ويكون الدم الخفي بفحص البراز إيجابياً لدى معظم المرضى. يتأخر التشخيص في معظم الحالات بسبب عدم نوعية الأعراض والعلامات السريرية والفحوص المخبرية مما يسيء إلى الإنذار إذ تصادف النقائل في ٥٠٪ من المرضى عند التشخيص.

هناك طرق متعددة لدراسة المعي الدقيق تشمل التصوير الظليل للمعي الدقيق والحقنة المعوية عبر التنظير enteroclysis، والتصوير المقطعي المحوسب متعدد الشرائح MSCT مع الحقنة المعوية عبر التنظير أو من دونها، والتصوير بالرنين المغنطيسي مع الحقنة المعوية أو من دونها، والتصوير المقطعي بإصدار البوزيترون positron emission tomography (PET)، وتنظير المعي الدقيق بطريقة الدفع push enteroscopy، والتنظير المحفظي الفيديوي video capsule endoscopy (VCE)، وتنظير المعي الدقيق ببالون واحد أو بالون مضاعف، وتنظير المعي الدقيق في أثناء العمل الجراحي. تختلف الطرق السابقة بعضها عن بعض بنسبة

حساسيتها لتشخيص الورم وبنسبة المضاعفات الناجمة عنها.

يعتمد تحديد مرحلة سرطان المعي الدقيق وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدول ٤).

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3-4	N0	M0
III	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

الجدول (٤) تحديد مرحلة سرطان المعي الدقيق بحسب الـ AJCC.

إن الاستئصال الجراحي الواسع للسرطان المبكر هو المعالجة الشافية الوحيدة ولكنه غير ممكن إلا في حالات قليلة. تشير بعض التقارير إلى زيادة نسبة البقيا عند مشاركة الجراحة والمعالجة الكيميائية باستخدام الـ 5-FU وحده أو مع أدوية أخرى ولكن لا توجد تجارب سريرية معشاة تتناول هذا الموضوع، وبالتالي يعالج سرطان المعي الدقيق بالطريقة نفسها التي يعالج فيها سرطان القولون والمستقيم.

رابعاً- سرطان القولون والمستقيم colorectal cancer:

يشخص كل سنة في العالم مليون حالة جديدة من سرطان القولون والمستقيم. وتمثل وفيات هذا السرطان ١٠٪ من مجمل الوفيات الناجمة عن السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية. وتمثل السرطانة الغدية الغالبية العظمى من سرطانات القولون والمستقيم وهي التي سيتم مناقشتها فيما يلي.

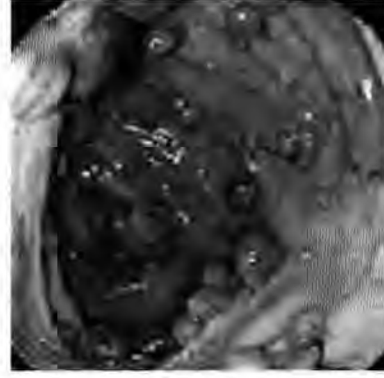
تسبق الأورام الغدية adenomas حدوث سرطان القولون والمستقيم في الغالبية العظمى من الحالات. يتظاهر الورم الغدي عيانياً ببروز الغشاء المخاطي بروزاً سليلي الشكل، ويتظاهر نسيجياً بشكل أنبوبي tubular، أو زغابي villous، أو مختلط أنبوبي زغابي tubule-villous. يشمل الورم الغدي المتقدم advanced adenoma - الذي يعد أقرب إلى سرطان القولون - وجود آفة أكبر من ١سم، وخلل تنسج شديد الدرجة high grade dysplasia، ونمطاً نسيجياً زغابياً. تمثل الآفات المسطحة أو المنخفضة عيانياً ١٠٪ من مجمل الأورام الغدية، وتؤهب أيضاً لحدوث السرطان. تصعب معرفة نسبة انتشار الورم الغدي القولوني على نحو دقيق، ويعتقد أن ٢٥-٤٠٪ من الأشخاص الذي يخضعون للتقصي screening بتنظير قولون منوالي لديهم ورم غدي. وسلائل فرط التنسج hyperplastic polyps الصغيرة والمتوضعة في القسم القاصي من القولون لا تعد مؤهبة لحدوث سرطان القولون، في حين يزداد خطر حدوث سرطان القولون حين تكون هذه السلائل كبيرة (> ١سم) وعديدة (أكثر من ٣٠) وحين تحوي مكونة غدية مرافقة. تم التعرف مؤخراً إلى أورام غدية منشارية serrated adenomas قد تكون مؤهبة لحدوث سرطان القولون.

تتشارك حوادث جزيئية متعددة في تحول الغشاء المخاطي الطبيعي إلى ورم غدي ومن ثم إلى سرطانة غدية. وقد تحدث طفرات في جينات متعددة: APC، DCC، K-ras، والـ p35. كما قد تحدث طفرات تؤدي إلى غياب إصلاح عدم التوافق الدنوي DNA mismatch repair مما يؤدي إلى عدم ثبات السواتل المجهرية microsatellite instability.

يزداد خطر حدوث سرطان القولون والمستقيم بتقدم العمر إذ تبلغ نسبة الوقوع ١:٢٠ بعد عمر التسعين سنة. ونسبة إصابة النساء إلى الرجال أعلى في سرطان القولون الداني (أعور، قولون صاعد، قولون معترض) مقارنة بسرطان القولون القاصي (قولون نازل، سين، مستقيم). يزداد خطر حدوث سرطان القولون والمستقيم حين وجود قصة سابقة لورم غدي قولوني، أو وجود ورم غدي متقدم، أو استئصال سابق لسرطان قولون ولاسيما في السنوات الثلاث الأولى بعد الاستئصال. كما يزداد هذا الخطر في التهاب القولون التقرحي المزمن خاصة حين تتجاوز مدة الإصابة ١٠ سنوات أو حين وجود إصابة شاملة للقولون، أو وجود إصابة مرافقة لالتهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي. وينطبق ذلك أيضاً على داء كرون على نحو مماثل لما في التهاب القولون التقرحي. يزيد الداء السكري والبدانة في زيادة خطر حدوث هذا السرطان.

تختلف نسبة وقوع سرطان القولون والمستقيم باختلاف المناطق الجغرافية مما يوحي بوجود عوامل بيئية مؤهبة. تحرض الحمية الغذائية من النمط الغربي westernized diet (غنية بالشحوم وفقيرة بالألياف والخضار والفواكه) على تشكل ورم القولون في التجارب المجراة على الحيوانات. ويزداد خطر حدوث سرطان القولون بمقدار ٢-٣ مرات عند المدخنين بعد فترة كمون تمتد لثلاثة عقود.

تصادف قصة عائلية لسرطان قولون ومستقيم عند ١٥-



الشكل (٤)
تنظير القولون في الشكل التقليدي لداء السلائل الغدي العائلي

٢٠٪ من مجمل المرضى. يزداد خطر الإصابة بمقدار ٢-٤ مرات حين وجود قريب من الدرجة الأولى أو أكثر مصاب بهذا السرطان. وصفت عدة متلازمات وراثية مترافقة مع سرطان القولون والمستقيم تشمل داء السلائل الغدي العائلي familial adenomatous polyposis (FAP) بأشكاله المختلفة (الشكل ٤) وسرطان القولون والمستقيم غير السليلي الوراثي hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) وداء السلائل المترافق مع الـ MYH (MYH-associated polyposis)، ومتلازمة بوتز- جيغر.

يبقى الكشف المبكر حجر الأساس لإنقاص خطر سرطان القولون والمستقيم. يبدأ التقصي screening بعمر ٥٠ سنة على نحو عام ويمكن البدء بعمر أبكر عند الأشخاص ذوي خطر الإصابة العالي كالمدخنين (٤٥ سنة). لا يتوجب إجراء تقصٍّ منوالي عند الأشخاص بعمر ٧٥ - ٨٥ سنة، كما يعد الأشخاص الذين يتجاوزون الـ ٨٥ سنة مضاد استطباب للتقصي. ينبغي لأي اختبار تقصٍّ أن يكشف ٥٠٪ على الأقل من الحالات وقت الاختبار. يتم التقصي بطرائق مختلفة تشمل اختبار الدم الخفي في البراز بالاعتماد على الغاياك guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT) الذي ينبغي تكراره سنوياً وعدم استخدامه في العيادات وإنما وسيلة تقصٍّ لجمهرة كبيرة من السكان، واختبار الدم الخفي بالبراز بطريقة كيميائية مناعية (iFOBT) الذي ينبغي تكراره سنوياً، واختبار البراز المعتمد على الدنا الذي يكشف أكثر الطفرات الجينية شيوعاً في سرطان القولون لكنه اختبار مكلف مما يحد من استخدامه الواسع، والحقنة الباريتية بالتباين المضاعف التي قل استخدامها حالياً كوسيلة تقصٍ، وتصوير القولون المقطعي المحوسب CT colonography الذي ينبغي تكراره كل ٥ سنوات، وتنظير المستقيم والسين الذي ينبغي تكراره كل ٥ سنوات، وتنظير القولون الذي يعد المعيار الذهبي للتقصي والذي ينبغي تكراره كل ١٠ سنوات لكنه قد يحدث بعض المضاعفات كالانثقاب والنزف التالي لاستئصال السلائل واضطراب النظم الناجم عن التركين. نشرت عدة جمعيات طبية عالمية تعليمات ناظمة لتقصي سرطان القولون والمستقيم. تختلف التوصيات المنصوح بها في هذه التعليمات الناظمة إذ يفضل بعضهم إجراء اختبار البراز المعتمد على الدنا وتصوير القولون المقطعي المحوسب، في حين يفضل آخرون استخدام الطرائق المدروسة على نحو أكبر كاختبار الدم الخفي في البراز وتنظير القولون.

تعني الوقاية الكيميائية chemoprevention من سرطان القولون إعطاء أدوية تقي من حدوث التسرطن. تشمل هذه الأدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو المثبطات الانتقائية لـ COX-2 أو الكلسيوم. لم يتم تطبيق هذه الوقاية الكيميائية من الناحية العملية بسبب تأثيراتها الجانبية غير المقبولة أو لعدم إثبات فعاليتها أو للأمرين معاً.

أعراض سرطان القولون وعلاماته غير نوعية وتختلف بحسب حجم الورم ومرحلته ومكان توضعه في القولون. **تشمل المظاهر السريرية** البراز الزفتي والنزف من المستقيم والألم البطني وتبدل عادات التغوط ونقص الوزن والغثيان والقياء والتعب وفقر الدم. يتظاهر ورم القولون الداني بفقر دم بعوز الحديد بسبب النزف الخفي، في حين يتظاهر ورم القولون القاصي ببراز رفيع ونزف صريح وزحير برازي. ويتظاهر الورم في ٢٠٪ من الحالات بانتقالات بعيدة كضخامة كبد أو طحال أو ضخامات عقدية مجسوسة.

يعد تنظير القولون الفحص المفضل للتشخيص؛ إذ يسمح بإجراء خزعات لتأكيد التشخيص واستئصال السلائل حين وجودها. ويعد تصوير القولون المقطعي المحوسب فحصاً مساعداً لتنظير القولون حين وجود صعوبة تقنية في إجراء تنظير قولون كامل أو حين وجود ورم ساد للمعة. يشمل التشخيص التفريقي لسرطان القولون والمستقيم الأورام الخبيثة التي تنتقل للقولون كالثدي والمبيض والموثة والرئة والمعدة. قد تنشأ اللمفومة أو الأورام القتامينية الخبيثة على حساب القولون أو تنتقل إليه. كما يمكن لبعض الأمراض السليمة كداء كرون والانتباذ البطاني الرحمي endometriosis، ومتلازمة قرحة المستقيم المفردة أن تقلد سرطان القولون ولكن يصحح التشخيص عادةً بالفحص النسيجي. يعتمد تحديد المرحلة قبل العمل الجراحي على إجراء تصوير مقطعي محوسب للصدر وللبطن والحوض، وصورة صدر بسيطة للبحث عن نقائل رئوية. يفيد الصدى

عبر التنظير في سرطان المستقيم لمعرفة درجة غزو الورم للجدار ووجود إصابة في الضخامات العقدية الناحية. قد تعطي معايرة مولد الضد السرطاني الجنيني carcinoembryonic antigen (CEA) معلومات إنذارية إضافية من دون وجود اتفاق على فائدته في هذا المجال. وتحدد مرحلة الورم على نحو نهائي في أثناء الاستئصال الجراحي باستخدام التصنيف TNM وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC (الجدولان ٥ و ٦).

تعتمد معالجة سرطان القولون والمستقيم على تحديد مرحلة الورم وتشمل المعالجة الجراحية، والمعالجة الكيميائية أو الشعاعية أو كليهما معاً. المعالجة الجراحية أساسية إذا لم يكن هناك مضاد استطباب ناجم عن مرحلة الورم أو عن مراضات مرافقة، وينبغي استئصال ١٢ عقدة ناحية مع الورم البدئي من أجل الفحص النسيجي، ويمكن استئصال نقائل كبدية أو رئوية معزولة عند بعض المرضى لتحسين الإنذار. تستطب المعالجة الكيميائية المساندة (بعد العمل الجراحي) adjuvant في المرحلة III وفي بعض الحالات المنتقاة من المرحلة II باستخدام دواء واحد أو مشاركة عدة أدوية كالـ 5-FU مع اللوكوفيرين والأوكساليبلاتين oxaliplatin (المعروفة باسم FOLFOX) الذي يزيد نسبة البقيا لمدة ٣ سنوات من ٧٢٪-٧٨٪. تتوافر عدة خيارات للمعالجة الكيميائية لسرطان القولون والمستقيم المنتقل من بينها الـ FOLFOX أو الـ FOLFIRI (5-FU واللوكوفيرين وirinotecan)، كما يمكن الحصول على فائدة علاجية بإضافة دواء بيولوجي كالـ bevacizumab الذي يرتبط بعامل النمو البطاني الوعائي VEGF. تعد المعالجة المشتركة الشعاعية والكيميائية قبل

الورم البدئي T		ضخامات عقدية ناحية N		نقائل بعيدة M	
T0	لا يوجد دلائل لورم بدئي	N0	لا يوجد نقائل عقدية ناحية	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
T1	ورم يغزو الطبقة تحت المخاطية	N1	نقائل في ١- ٣ عقد ناحية	M1	يوجد نقائل بعيدة
T2	ورم يغزو العضلية بالخاصة	N2	نقائل في ≤ ٤ من العقد الناحية		
T3	ورم يجتاح العضلية بالخاصة				
T4	ورم يغزو البنى المجاورة				

الجدول (٥) التصنيف TNM لسرطان القولون والمستقيم.

المرحلة	TNM	المعالجة المفضلة لسرطان القولون	المعالجة المفضلة لسرطان المستقيم
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0	استئصال جراحي	استئصال جراحي
II	T3 N0 M0 T4 N0 M0	استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية ممكنة في حال وجود علامات نسيجية منبئة بنكس عالٍ	معالجة كيميائية/شعاعية neoadjuvant، يتلوها استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية/شعاعية مساندة
III	Any T N1 M0 Any T N2 M0	استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية مساندة adjuvant	معالجة كيميائية/شعاعية، يتلوها استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية/شعاعية مساندة
IV	Any T Any N M1	معالجة كيميائية وعرضية استئصال نقائل كبدية أو رئوية معزولة	معالجة كيميائية وعرضية استئصال نقائل كبدية أو رئوية معزولة

الجدول (٦) تحديد مرحلة سرطان القولون والمستقيم وفق الـ AJCC

العمل الجراحي neoadjuvant في سرطان المستقيم المتقدم (T3- T4- نقائل عقدية) المعالجة المرجعية حالياً وتهدف إلى إنقاص مرحلة الورم، كما يكون قسم كبير من هؤلاء المرضى مرشحين لمعالجة كيميائية مساندة بعد العمل الجراحي adjuvant. يمكن إجراء معالجة شعاعية أو كيميائية ملطفة للمرضى الذين يشكون من انسداد معوي أو من مضاعفات أخرى ناجمة عن كبر حجم الورم أو عن وجود نقائل. ويمكن وضع استنت قولوني (دعامة) ملطف بالطريق التنظيري لمعالجة الانسداد المعوي.

يتحدد إنذار سرطان القولون والمستقيم بمرحلة الورم حين التشخيص. تشمل العوامل التي تشير إلى سوء الإنذار بعد المعالجة وجود ورم متبقٍ، والغزو الوعائي اللمفاوي وارتفاع مستوى الـ CEA. يكون إنذار المرض ممتازاً في المرحلة المبكرة بالرغم من تعرض هؤلاء المرضى لخطر نكس الورم الأولي أو ظهور انتقالات.

خامساً- سرطان الشرج anal cancer:

يصنف سرطان الشرج **إلى** سرطانة بشرانية (بشروانية) epidermoid carcinomas وخباثات غير بشرانية.

١- سرطانة الشرج البشرانية:

وصفت أنماط نسيجية متعددة لسرطانة الشرج تشمل النمط حرشفي الخلايا squamous cell وهو الأكثر شيوعاً (٧٥٪)، والنمط مذرقي المنشأ cloacogenic، والنمط البشراني المخاطي mucoepidermoid، والنمط الكشمي صغير الخلايا small cell anaplastic. تصنف الأنماط السابقة كلها ضمن إطار السرطانة البشرانية من أجل سهولة المقاربة السريرية. سرطانة الشرج البشرانية نادرة وتمثل ٢٪ من مجمل سرطانات القولون. يبلغ متوسط العمر عند الإصابة ٦٠ سنة. تكون الأعراض السريرية غير نوعية كالألم الشرجي والحكة والنزف والنجيج discharge من الشرج، وقد تعزى هذه الأعراض إلى أمراض الشرج والمستقيم السليمة الشائعة. يشخص الورم عادةً عند ظهور أعراض إضافية تدل على وجود ورم متقدم كعدم الاستمساك، وتبدل عادات التغوط، وناسور مستقيمي مهبلي أو ناسور مستقيمي مثاني. وقد تكون التظاهرة الوحيدة في حالات نادرة وجود ضخامة عقدية أُربية انتقالية.

يقيّم المس الشرجي - الذي يجرى تحت التخدير إذا لزم الأمر - حجم الكتلة الشرجية وحركتها، وارتشاح البنى المجاورة، ووجود ضخامات عقدية حول المستقيم. وينبغي إجراء تنظير قولون لنفي وجود سرطان قولوني مستقيمي.

قد يظهر التصوير المقطعي المحوسب وجود ضخامات عقدية حول الأبهر أو ضخامات حوضية. يمكن أخذ رشافة بإبرة رفيعة من الضخامات العقدية حول المستقيم بالصدى عبر الشرج.

كانت المعالجة المفضلة القطع البطني العجاني الجذري radical abdominoperineal resection الذي يشمل المصرة الشرجية والمستقيم ورافعات الشرج مع تفميم القولون النهائي. وأظهرت الدراسات اللاحقة أن المشاركة بين المعالجة الشعاعية والكيميائية باستخدام الـ 5-FU مع الـ mitomycin-C أو الـ cisplatin هي المعالجة المفضلة حتى في الأورام الكبيرة المتقدمة. ينبغي إجراء خزعات متعددة بعد هذه المعالجة لنفي وجود بقايا نسيجية ورمية، وإن وجدت يجرى استئصال جراحي جذري قد يشفي ٥٠٪ من الحالات.

٢- خباثات الشرج غير البشرانية:

تشمل السرطانة الغدية، **وداء** باجيت، **والورم** القتاميني، **وسرطانة** الخلية القاعدية.

أ- السرطانة الغدية: تنشأ السرطانة الغدية من نهاية المستقيم وتغزو القناة الشرجية. ومن الشائع حدوث النكس حتى بعد القطع البطني العجاني الجذري.

ب- داء باجيت: مرض نادر جداً يصيب الجلد حول الشرج، متوسط العمر حين الإصابة ٦٠ سنة. يتظاهر هذا الداء بحكة شرجية، وقد يتظاهر في حالات أقل بنزف أو تغير في عادات التغوط. يظهر الفحص السريري لويحات محددة الحواف احتقانية وأكزيمائية الشكل ترافقها أحياناً تقرحات. تبدو خلايا باجيت الوصفية بالفحص النسيجي بشكل خلايا ظهارية مدورة كبيرة مع هيولى شاحبة ونواة كبيرة. ويجب في هؤلاء المرضى إجراء تنظير قولون قبل المعالجة. يعالج هذا الداء بالاستئصال الجراحي الذي يحدده امتداد الإصابة، ودور المعالجة الشعاعية والكيميائية غير واضح.

ج- الورم القتاميني: يمثل الورم القتاميني ١٪ من مجمل أورام الشرج. يتظاهر بنزف مستقيمي، وقد يبدو بمظهر مشابه لخثرة باسورية خارجية بالفحص السريري خاصةً وأن ٢٥٪ من الحالات ليس لها مظهر قتاميني عياني. وتبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ١٥-٢٠٪. ليس للاستئصال الجذري ميزات واضحة بالمقارنة مع الاستئصال الموضع الواسع.

د- سرطانة الخلية القاعدية: سرطانة الخلية القاعدية لجلد حول الشرج نادرة وتتظاهر بشكل تسمك في ثنيات الجلد مع تقرح مركزي. يكون الإنذار جيداً بعد الاستئصال

الموضعي والمعالجة الشعاعية.

سادساً- سرطان الخلية الكبدية hepatocellular carcinoma:

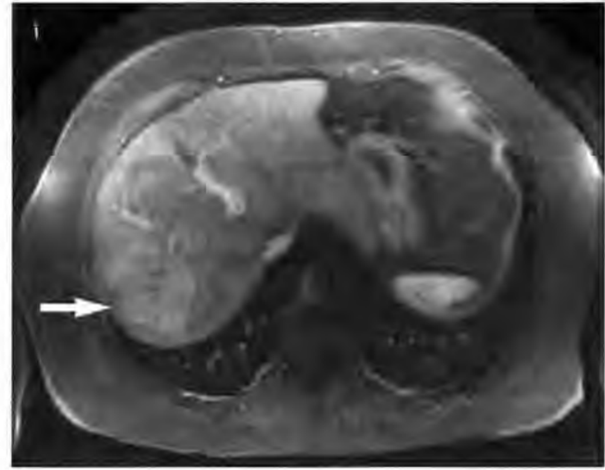
يعد سرطان الخلية الكبدية خامس سبب للسرطان من جهة الشيوع وثالث سبب للوفاة من السرطان في العالم. بلغت نسبة الوقوع العالمية لسرطان الخلية الكبدية عام ٢٠٠٢ بحسب الوكالة الدولية لدراسة السرطان International Agency for Research on Cancer ١٥,٨ لكل ١٠٠.٠٠٠ نسمة من الرجال و٥,٨ لكل ١٠٠.٠٠٠ نسمة من النساء. تبلغ نسبة إصابة الرجال إلى النساء ٢,٧ :١. يرافق سرطان الخلية الكبدية في ٩٠-٩٥٪ من الحالات تشمع كبدي. تشمل عوامل الخطورة الإصابة بالفيروس ب، والفيروس ث، والكحول، والأسباب الأخرى لتشمع الكبد كالتهاب الكبد التشحمي غير الكحولي NASH وعوز الألفا-١-انتي تريبسين وداء الصباغ الدموي الوراثي hereditary hemochromatosis. كما تشمل عوامل الخطر الأخرى التعرض للأفلاتوكسين aflatoxin الغذائي والتدخين والداء السكري. تشاهد أعلى نسبة وقوع لهذا السرطان في جنوب شرقي آسيا وفي إفريقيا، وتنجم عن الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن ب وعن التعرض للأفلاتوكسين الغذائي.

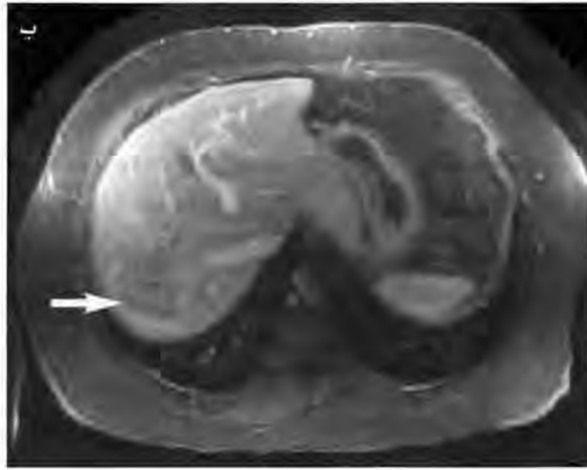
هناك ٤٠٠ مليون شخص في العالم مصابون بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن ب. ويعد الطريق الجنسي السبب الرئيس للإصابة في البلدان ذات نسبة الانتشار المنخفضة، في حين تنتقل الإصابة في أثناء فترة الولادة وفي الطفولة المبكرة في البلدان ذات نسبة الانتشار العالية. ويعد مستوى دنا فيروس التهاب الكبد ب DNA HBV أقوى منبئ للإصابة بسرطانة الخلية الكبدية. ينقص تلقيح الأطفال والأشخاص ذوي خطر الإصابة العالي من نسبة انتشار الخمج بالفيروس ب وبالتالي من نسبة حدوث سرطان الخلية الكبدية.

وهناك ١٨٠ مليون شخص في العالم مصابون بالتهاب الكبد المزمن ث. تشمل عوامل خطر الإصابة نقل الدم أو المشتقات الدموية الملوثة، واستخدام أجهزة طبية غير معقمة جيداً، وتعاطي المخدرات وريدياً. وتشمل عوامل خطر حدوث سرطان الخلية الكبدية في المرضى المصابين بالفيروس ث الارتفاع المستمر في الـ ALT، والجنس الذكر، والكحول، والعمر المتقدم، والخمج المشارك بالفيروس ب وفيروس العوز المناعي البشري HIV.

يكون معظم المرضى غير عرضيين في المرحلة المبكرة من المرض. ويكشف السرطان في هذه المرحلة بترصد surveillance المرضى ذوي خطر الإصابة العالي. يُجرى الترصد للمرضى المصابين بتشمع كبد مهما كان سببه خاصةً عند وجود إصابة بالفيروس ب أو ث بعد عمر الـ ٤٠-٥٠ سنة، أو وجود قصة عائلية لسرطان خلية كبدية. يتم الترصد بإجراء تخطيط البطن بالصدى ومعايرة الألفا فيتو بروتين المصلي كل ٦ أشهر. قد يتظاهر سرطان الخلية الكبدية بانكسار المعاوضة عند مريض متشمع بسبب غزو الورم لوريد الباب أو فروعه. يتظاهر انكسار المعاوضة بحدوث حبن أو نزف من دوالي المريء أو ارتفاع البيليروبين الكلي أو اعتلال خثاري أو اعتلال دماغي كبدي أو التهاب الصفاق التلقائي spontaneous bacterial peritonitis. تشمل التظاهرات نظيرة الورمية (التظاهرات المتعلقة بالأباعد الورمية) paraneoplastic لسرطان الخلية الكبدية ارتفاع كلسيوم الدم، وانخفاض سكر الدم، والتهاب الوريد الخثاري المتنقل (الهاجر) thrombophlebitis migrans، وكثرة الكريات الحمر erythrocytosis، والإسهال. تشمل الموجودات المخبرية دلائل لمرض كبدي متقدم كارتفاع البيليروبين والفسفاتاز القلوية وناقلات الأمين وتطاول زمن البروترومبين وانخفاض الألبومين. تبلغ نوعية الألفا فيتو بروتين في تشخيص سرطان الخلية الكبدية عندما يتجاوز ٤٠٠ نانوغرام/مل ٩٥-٩٨٪، في حين تكون حساسيته للتشخيص منخفضة.

يندر اللجوء حالياً إلى إجراء خزعة كبدية لتأكيد التشخيص حين كشف عقدة كبدية بالتخطيط بالصدى لدى مريض متشمع. ويعود ذلك إلى توفر طرق شعاعية ديناميكية تؤكد التشخيص في نسبة عالية من الحالات (التصوير المقطعي المحوسب ثلاثي الأطوار، والتصوير بالرنين المغنطيسي مع حقن الغادولينيوم، والتخطيط بالصدى المعزز بالمادة الظليلة). إذا كان قياس العقدة ≥ ٢ سم فإن فحصاً واحداً من الفحوص الثلاثة السابقة يؤكد التشخيص عند وجود توعية شريانية arterial vascularization بالزمن الشرياني مع غسل وريدي venous washout في الزمن البابي المبكر أو المتأخر (الشكل ٥). وحين يكون قياس العقدة بين ١-٢سم ينبغي رؤية العلامتين الشعاعيتين السابقتين الوصفيتين بفحصين من الفحوص الثلاثة قبل تأكيد التشخيص. وإذا كان قياس العقدة < ١سم ينبغي مراقبة العقدة بالتخطيط بالصدى مرة كل ٣-٤ أشهر، وحين ثبات قياس العقدة خلال سنتين تعود لفترة الترصد المتوالية (مرة كل ٦ أشهر). يجب إجراء خزعة من العقدة





الشكل (٥) تصوير مقطعي محوسب لسرطانة خلية كبدية يظهر فرط توعية شريانية بالزمن الشرياني في الأيمن وغسل وريدي بالزمن الوريدي في الأيسر.

عند عدم وجود العلامتين الوصفتين السابقتين. يشمل خطر الخزعة النزف، وانزراع الخلايا الورمية على مسير الإبرة (١-٣٪).

اعتمد نظام تحديد مرحلة سرطان الخلية الكبدية لمجموعة برشلونة المعروف باسم Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) من قبل الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد AASLD والجمعية الأوروبية لدراسة الكبد EASL. يقوم هذا النظام بربط الخيارات العلاجية بمرحلة الورم، ووظيفة الخلية الكبدية، وحالة المريض العامة بالاعتماد على تصنيف منظمة الصحة العالمية لحالة الأداء World Health Organization Performance Status Grade والمعروف اختصاراً بـ PST (الجدول ٧). ويصنف سرطان الخلية الكبدية بحسب نظام مجموعة برشلونة إلى ٤ مراحل (الجدول ٨).

يعتمد نجاح المعالجة الشافية لسرطان الخلية الكبدية على تشخيص ورم صغير بمرحلة مبكرة. تشمل الوسائل العلاجية التي تؤدي إلى استجابة كاملة، وبالتالي إمكانية حدوث الشفاء: الاستئصال الجراحي وغرس الكبد وطرق الجذ ablation عبر الجلد. ويعد الإصمام الشرياني الكيميائي أو الشعاعي المعالجة الوحيدة غير الشافية التي يمكن أن تطيل البقيا.

ينبغي انتقاء المرضى المرشحين للاستئصال الجراحي جيداً لإنقاص نسبة حدوث قصور خلية كبدية تالٍ للجراحة التي تزيد من نسبة الوفيات على نحو كبير. **يستطب الاستئصال الجراحي** عند وجود كتلة أقل من ٥ سم، وعدم وجود غزو وعائي، وغياب اليرقان وفرط ضغط وريد الباب. كما ينبغي أن يكون تصنيف المريض بحسب تشايلد - بوغ من الدرجة A أو أن يكون مقياس MELD < ٨. تبلغ نسبة النكس بعد ٣ سنوات من الاستئصال ٥٠٪ وبعد ٥ سنوات ٧٥٪ بسبب وجود نسيج كبدي متبقٍ مؤهب لحدوث السرطان.

يعد **غرس الكبد** liver transplantation المعالجة المفضلة لسرطان الخلية الكبدية في مرحلته البدئية لأنه يتوجه لمعالجة السرطان والنسيج الكبدي المتبقي المؤهِب لحدوث السرطان والمرض الكبدي المزمن بتظاهراته المختلفة. يستطب غرس الكبد حين وجود ورم لا يتجاوز قطره ٥ سم أو

المرحلة	حالة الأداء PST
المرحلة الأولى	نشاط كامل، حياة طبيعية، لا يوجد أعراض.
المرحلة الثانية	يقوم بالعناية بذاته لكن لا يستطيع أن يعمل.
المرحلة الثالثة	إمكانية محدودة للعناية الذاتية. يلازم الكرسي أو الفراش لأكثر من ٥٠٪ من ساعات الاستيقاظ.
المرحلة الرابعة	يلازم الكرسي أو الفراش طوال وقته.

الجدول (٧) درجة حالة الأداء performance status grade بحسب منظمة الصحة العالمية.

المرحلة	مبكرة جداً	مبكرة	متوسطة	متقدمة	نهائية
الكتل الكبدية	وحيدة < ٢سم	٣ كتل على الأكثر ٣سم على الأكثر	كبيرة ومتعددة	غزو وعائي انتقالات	
تشايلد-بوغ	A	A- B	A- B	A- B	C
PST	٠	٠	٠	١- ٢	> ٢
المعالجة	جراحة	جراحة: غرس الكبد الجذ عبر الجلد	إصمام شرياني	تجارب علاجية بأدوية جديدة	عرضية
بقيا من دون علاج	١٠٠٪ ٥ سنوات	٧٥٪ ٥ سنوات	٥٠٪ ٣ سنوات	٥٠٪ لسنة	٣ أشهر

الجدول (٨) مخطط علاج سرطان الخلية الكبدية بحسب نظام تحديد المرحلة لمجموعة برشلونة BCLC.

حين وجود ٣ كتل على الأكثر لا يتجاوز قطر كل منها ٣سم (معايير ميلانو). وأظهرت الدراسات فائدة معالجة سرطان الخلية الكبدية الصغير الموضوع على قائمة الغرس بطرق الجذ الموضعي عبر الجلد إذا كانت فترة الانتظار تتجاوز ٦ أشهر. ويمكن إجراء الغرس من متبرع حي لتقصير فترة الانتظار على قائمة الغرس شريطة إجرائه من قبل فريق طبي خبير لتأمين أفضل النتائج للمتبرع والآخذ بآن واحد.

وطرق **الجذ عبر الجلد** percutaneous ablation هي العلاج المفضل لسرطان الخلية الكبدية الصغير غير القابل للاستئصال الجراحي أو غرس الكبد، وتشمل حقن الإيثانول عبر الجلد والجذ بطريقة تردد الأمواج الراديوية radiofrequency.

- **حقن الإيثانول عبر الجلد (percutaneous ethanol injection (PEI**، طريقة علاجية سهلة نسبياً ورخيصة الثمن، تستخدم بتوجيه التخطيط بالصدى أو التصوير المقطعي المحوسب. تستطب هذه الطريقة لمعالجة ورم وحيد لا يتجاوز ٥سم، أو ٣ أورام لا يتجاوز كل منها ٣سم. يراوح عدد مرات الحقن بحسب حجم الورم. تشمل مضادات الاستطباب وجود حبن غزير أو اعتلال خثاري، أو يرقان شديد. مضاعفات هذه الطريقة قليلة وتشمل انزراعاً ورمياً على مسير الإبرة، أذية طرق صفراوية مهمة، النزف، وألماً شديداً بعد الحقن يستدعي إيقاف العلاج.

- **يعتمد الجذ بتردد الأمواج الراديوية radiofrequency ablation** على إدخال مسبار ضمن الورم ذروته مبردة مع توليد حرارة عالية في نهاية المسبار بأمواج فائقة الصوت عالية التردد مما يؤدي إلى تخريب الورم. تُجرى هذه الطريقة بتوجيه التخطيط بالصدى أو في أثناء فتح البطن. وتأثير هذه الطريقة مماثل لتأثير الـ PEI في الأورام التي يقل قطرها عن ٢سم مع عدد جلسات أقل، في حين يكون تأثيره أكبر في الأورام التي تتجاوز ٢سم. تشمل عيوب هذه الطريقة الكلفة الغالية ومضاعفات تصل إلى ١٠٪ (انصباب جنبي - نزف ضمن الصفاق).

يعتمد **الإصمام الكيميائي الشرياني عبر القثطرة** transcatheter arterial chemoembolization (TACE)، على إجراء قثطرة انتقائية للشريان المغذي للورم وحقن معلق بشكل رغوة هلامية Gelfoam تحوي دوكسوروبيسن أو سيسبلاتين بالاشتراك أحياناً والميتوميسين C مما يحدث نقص تروية وبقاء المواد الكيميائية بتركيز عالٍ ضمن الورم. تعتمد هذه الطريقة على الفيزيولوجيا المرضية الوعائية لسرطان الخلية الكبدية حيث تكون ٩٥٪ من التروية الوعائية الورمية شريانية المنشأ. تشمل مضادات الاستطباب التشمع المتقدم (child C)، وخثار وريد الباب، والاعتلال الدماغي الكبدي، والانسداد الصفراوي، ووجود تحويلة جهازية بابية داخل كبدية عبر الوداجي TIPS. يجب استشفاء المرضى المعالجين لشيوع متلازمة بعد الإصمام post-embolization syndrome التي تتظاهر بحمى وألم بطني. تستخدم هذه الطريقة عادةً كجسر قبل غرس الكبد لأنها لا تحدث انزراع الخلايا الورمية كما في طرق الجذ الموضعي.

يشبه **الإصمام الشعاعي الشرياني عبر القثطرة** transcatheter arterial radioembolization (TARE) من ناحية المبدأ الإصمام الكيميائي الشرياني ولكن مع حقن الإيتريوم المشع (^{90}Y) yttrium بشكل كرات صغرية من دون أن يحدث

انسداداً شريانياً وبالتالي تكون متلازمة بعد الإصمام أقل شيوعاً. تستطب هذه الطريقة لإنقاص مرحلة الورم قبل الاستئصال الجراحي أو الجذ أو كجسر قبل غرس الكبد. يمكن إجراء الـ TACE بعد إجراء الـ TARE ولا يجوز العكس بسبب الانسداد الشرياني الناجم عن الـ TACE. تشمل مضادات استطباب هذه الطريقة وجود تحويلة ورمية شريانية وريدية، واضطراباً خثارياً، والتحسس للمواد الظليلة، وقصوراً كلوياً أو رئوياً، والحمل. أما خثار وريد الباب فلا يعد مضاد استطباب. تشمل مضاعفات هذه الطريقة سوء الوظيفة الكبدية، والتهاب المرارة الحاد، والقرحة الهضمية، والتعب، والارتكاس التحسسي، والألم البطني.

السورافينيب (Nexavar) مثبط فموي لكينازات متعددة يؤثر في تثبط تشكل الأوعية وتكاثر الخلايا. أظهرت تجربة مراقبة معشاة من المرحلة الثالثة phase III - مع مقارنة بالدواء الغفل placebo شملت ٦٠٠ مريض (SHARP trial) - أن السورافينيب بمقدار ٤٠٠ ملغ فموياً مرتين باليوم يحسن البقيا لمدة ثلاثة أشهر في المصابين بسرطان الخلية الكبدية المتقدم. تشمل التأثيرات الجانبية الإسهال ونقص الوزن واندفاعات جلدية في اليدين والقدمين. والسورافينيب أول دواء ثبتت فعاليته في إطالة البقيا في هذا السرطان مما يفسح المجال مستقبلاً لاختبار أدوية جديدة أخرى. لا تستطب المعالجة الكيميائية الجهازية حالياً خارج إطار التجارب السريرية.

سابعاً- سرطان المرارة gallbladder cancer:

سرطان المرارة غير شائع رغم أنه أكثر السرطانات الصفراوية شيوعاً. يكون سرطان المرارة في الغالبية العظمى من الحالات من نمط السرطانة الغدية. والحصيات المرارية أهم سبب مؤهب لسرطان المرارة. يراوح الخطر النسبي لحدوث سرطان المرارة بين ٢-٣٠ مثلاً في المرضى المصابين بحصيات مرارية. تشمل الأسباب الأخرى المؤهبة لسرطان المرارة الخمج بالسالمونيلا والحلزونية البوابية والسلائل المرارية من نمط الورم الغدي التي تمثل ٥٪ من مجمل سلائل المرارة.

يكشف سرطان المرارة عرضاً في الفحص التشريحي المرضي لمرارة مستأصلة جراحياً، أو يكشف بوجود أعراض موجهة قبل العمل الجراحي كاليرقان ونقص الشهية ونقص الوزن وأعراض انسدادية ناجمة عن غزو ورمي للاثني عشري المجاور.

التصوير بالصدى هو أول فحص ينبغي إجراؤه عند مريض يشكو أعراضاً مرارية. يتظاهر ورم المرارة بالتصوير بالصدى على شكل تسمك غير متناظر في جدار المرارة، أو كتلة سليلية الشكل تبرز ضمن لمعة المرارة، أو غزو للكبد والبنى المجاورة. يفيد التصوير بالدوبلر في الكشف عن وجود جريان دموي ضمن الورم مما يوجه بشدة نحو وجود خباثة. تُجنى بالتصوير المقطعي المحوسب معلومات أدق عن الغزو الموضعي والغزو الوعائي والانتقال إلى العقد اللمفاوية والانتقالات البعيدة. ويفيد التصوير الوعائي بالرنين المغنطيسي resonance angiography magnetic وتصوير الطرق الصفراوية والمعثكلية MRCP بالرنين المغنطيسي في دراسة الغزو الكبدي والوعائي والصفراوي. كما يفيد الـ PET في التقييم إذ تم تغيير التدبير في إحدى الدراسات عند ٢٥٪ من المرضى قبل العمل الجراحي استناداً إلى معطيات هذا الفحص.

يعتمد تحديد مرحلة سرطان المرارة وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدولان ٩ و١٠).

يعتمد مدى اتساع الاستئصال الجراحي على تحديد مرحلة الورم T وقربه من البنى الوعائية والصفراوية. تهدف المعالجة الجراحية لأي سرطان إلى استئصال كامل النسيج الورمي مع حواف قطع نظيفة (R0 resection). يعالج الورم T1a باستئصال المرارة من دون استئصال العقد اللمفاوية أو جزء من الكبد. يعالج الورم T1b باستئصال المرارة مع استئصال العقد اللمفاوية أو من دون استئصالها. ويعالج الورم T2 باستئصال المرارة مع استئصال جزء من الكبد مكان السرير المراري (استئصال القطعة الكبدية IVB والقطعة V) واستئصال العقد اللمفاوية الناحية. ويعالج الورم الذي يغزو وريد الباب أو الشريان الكبدي الأيمن أو الطرق الصفراوية اليمنى باستئصال كبد يمنى. ويعالج الورم الذي يغزو القناة المرارية باستئصال القناة الجامعة مع مفاغرة معوية صفراوية بشكل Roux-en-Y. ويعالج الورم T3 و T4 على نحو مماثل لما سبق ولكن يكون الاستئصال الشافي أقل مشاهدةً. تبلغ نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات بعد العمل الجراحي ٦٥٪ في الورم T3 و٣٣٪ في الورم T4، ولكن لا يشاهد بقيا بعد سنتين عند وجود إصابة في العقد اللمفاوية.

ثامناً- سرطان الطرق الصفراوية biliary tract cancer:

سرطان الطرق الصفراوية هو كل سرطان ينشأ على حساب ظهارة الطرق الصفراوية (الخلية الصفراوية cholangiocyte)، سواء الطرق الصفراوية المحيطية (سرطان الطرق الصفراوية داخل الكبدية)، أم القناة الكبدية اليمنى

المرحلة		الموجودات
الورم البدئي	Tx	**لا يمكن تقييم الورم البدئي**
	T0	**لا يوجد دلائل لورم بدئي**
	Tis	**سرطانة لابدة** carcinoma in situ
	T1	**ورم يغزو الصفيحة الخاصة (T1a) أو الطبقة العضلية (T1b)**
	T2	**ورم يغزو الأنسجة الضامة حول العضلية من دون إصابة المصلية أو الكبد**
	T3	**ورم يغزو المصلية أو الكبد أو كليهما من دون إصابة البنى المجاورة**
	T4	**ورم يغزو وريد الباب أو الشريان الكبدي أو اثنين أو أكثر من البنى المجاورة**
الضخامات العقدية	Nx	**لا يمكن تقييم الضخامات العقدية الناحية**
	N0	**لا يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية**
	N1	**يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية**
النقائل البعيدة	Mx	**لا يمكن تقييم النقائل البعيدة**
	M0	**لا يوجد نقائل بعيدة**
	M1	**يوجد نقائل بعيدة**

الجدول (٩) التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM لسرطان المرارة بحسب الـ AJCC.

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Any N	M0
IV	Any T	Any N	M1

الجدول (١٠) تحديد مرحلة سرطان المرارة بحسب الـ AJCC.

أو اليسرى أم القناة الكبدية المشتركة (سرطان السرة أو ما يسمى ورم Klatskin)، أم القناة الصفراوية المشتركة. يمكن القول إن نصف سرطانات الطرق الصفراوية تتوضع على الطرق الصفراوية داخل الكبد ونصفها الآخر يتوضع على الطرق الصفراوية خارج الكبد. وفيما يلي الحديث عن

سرطان السرة وسرطان الطرق الصفراوية خارج الكبد.

تشمل **الأسباب** المؤهبة لحدوث سرطان الطرق الصفراوية التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي primary sclerosing cholangitis (الشكل ٦)، والأمراض الكيسية للشجرة الصفراوية مثل كيسة القناة الجامعة الولادية وداء كارولي، وخمج الطرق الصفراوية بطفيليين هما متفرع الخصية



(الشكل ٦) تضيق طويل في القناة الكبدية المشتركة ناجم عن سرطانة طرق صفراوية لدى مريض مصاب بالتهاب طرق صفراوية مصلب اولي.

الصيني Clonorchis sinensis ومتأخر الخصية الزبادي Opisthorchis viverrini اللذان ينجمان عن تناول سمك غير مطبوخ جيداً خاصةً في جنوب شرق آسيا، وThorotrast، وهي مادة فعالة شعاعياً radioactive استخدمت في التصوير الطبي بين عامي ١٩٣٠م و ١٩٦٠م، وقد تحدث هذا السرطان حتى بعد فترة ٣٥ سنة من استخدامها.

يتظاهر سرطان الطرق الصفراوية بيرقان انسدادي مع اغمقاق لون البول واصطباغ الجلد والصلبة باللون الأصفر وحكة. كما قد يتظاهر بنقص شهية ونقص وزن وتعب. يندر لسرطان الطرق الصفراوية غير الناجم عن التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي أن يتظاهر بالتهاب طرق صفراوية بسبب التطور البطيء لهذه الأورام.

يظهر التخطيط بالصدى توسعاً في الطرق الصفراوية داخل الكبد، كما قد يظهر نقائل كبدية أو ضخامات عقدية أو انسداد وريد الباب أو الشريان الكبدي. تشمل الخطوة التالية إجراء تصوير مقطعي محوسب للصدر والبطن والحوض الذي يقدم معلومات أدق عن الغزو الموضعي والضخامات العقدية الناحية والبعيدة والانتقالات البعيدة.

ويعطي التصوير بالرنين المغنطيسي معلومات مماثلة للتصوير المقطعي المحوسب، إضافة إلى إمكان إجراء دراسة وعائية شريانية ووريدية resonance angiography magnetic وصفراوية MRCP لكن دقة تصوير الطرق الصفراوية هنا أقل من دقة التصوير المباشر للطرق الصفراوية من أجل تحديد إمكان الاستئصال الجراحي. يفيد تصوير الطرق الصفراوية والمعثكلية بالطريق الراجع التنظيري ERCP في تحديد قطب الورم السفلي، وأخذ عينات نسيجية أو خلوية من الورم لتأكيد التشخيص، وإجراء تصريف صفراوي لتخفيف الانسداد الصفراوي أو التهاب الطرق الصفراوية. ويحدد تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الجلدي عبر الكبد percutaneous transhepatic cholangiogram قطب الورم العلوي الذي يصعب تحديده أحياناً بالـ ERCP، أو إجراء تصريف صفراوي سابق للجراحة عند إخفاق الـ ERCP. يندر اللجوء إلى تصوير الأوعية حالياً في هذا الورم.

يعتمد **تحديد مرحلة** سرطان الطرق الصفراوية وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدولان ١١ و١٢).

المرحلة		الموجودات
ورم أولي	Tx	لا يمكن تقييم الورم الأولي
	T0	لا يوجد دلائل لورم أولي
	Tis	سرطانة لابدة carcinoma in situ
	T1	ورم يقتصر على الطرق الصفراوية نسيجياً
	T2	ورم يتجاوز جدار الطرق الصفراوية
	T3	ورم يغزو الكبد، والمرارة، والمعثكلة أو أحد فرعي وريد الباب أو الفرعين أو الشريان الكبدي
	T4	ورم يغزو وريد الباب أو الشريان الكبدي أو اثنين أو أكثر من البنى المجاورة
ضخامات عقدية	Nx	لا يمكن تقييم الضخامات العقدية الناحية
	N0	لا يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية
	N1	يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية
نقائل بعيدة	Mx	لا يمكن تقييم النقائل البعيدة
	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
	M1	يوجد نقائل بعيدة

الجدول (١١) التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM لسرطان الطرق الصفراوية بحسب الـ AJCC.

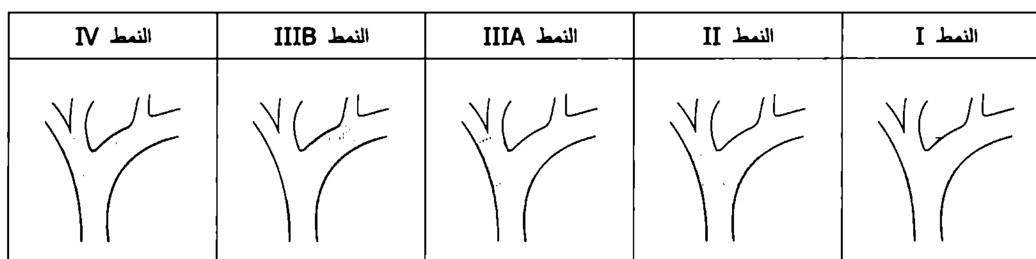
المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA **IB**	T1 T2	N0 N0	M0 M0
IIA **IIB**	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
III	T4	Any N	M0
IV	Any T	Any N	M1

الجدول (١٢) تحديد مرحلة سرطان الطرق الصفراوية بحسب الـ AJCC.

يمكن التنبؤ بإمكان استئصال سرطان الطرق الصفراوية الجراحي بنفي وجود انتقالات خارج كبدية أو انتقالات إلى العقد اللمفاوية غير الموضعية والناحية. يجرى عادةً تنظير بطن لنفي وجود انتقالات صفاقية. والاستئصال الجراحي هو المعالجة المفضلة لسرطان الطرق الصفراوية غير المترافق مع التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي. تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات بعد استئصال شافٍ (R0 resection) ١٠-٤٠٪ في سرطان السرة و٢٥-٣٥٪ في سرطان الطرق الصفراوية خارج الكبد، ولكن لسوء الحظ لا تتجاوز نسبة الاستئصال الشافي ٥٠٪. تعتمد تقنية العلاج الجراحي لسرطان السرة على تصنيف - Corlette Bismuth (الشكل ٧ والجدول ١٣).

لا تفيد المعالجة الكيميائية المساندة قبل العمل الجراحي neoadjuvant أو بعد العمل الجراحي adjuvant أو المعالجة الشعاعية في سرطان الطرق الصفراوية ولا ينصح لذلك باستخدامها.

لم تظهر الدراسات السابقة أفضلية لزرع الكبد بالمقارنة مع الاستئصال الجراحي في سرطان الطرق الصفراوية. وضع فريق الـ Mayo Clinic في الولايات المتحدة الأمريكية منهجاً جديداً للمعالجة يشمل المعالجة الشعاعية الخارجية external beam radiation والمعالجة الشعاعية من داخل الطرق



الشكل (٧) تصنيف - Corlette Bismuth في سرطان السرة، تشير المنطقة المظللة إلى مكان إصابة الطرق الصفراوية

النمط	التوضع	المعالجة المقترحة
I	إصابة القناة الكبدية المشتركة > ٢سم أسفل التقاء القناة الكبدية اليمنى واليسرى	استئصال الطرق الصفراوية خارج الكبد والمرارة والعقد اللمفاوية الناحية
II	إصابة القناة الكبدية المشتركة < ٢سم أسفل التقاء القناة الكبدية اليمنى واليسرى	كالنمط الأول إضافة إلى استئصال جزء من القطعة الأولى أو القطعة IVa
III A	إصابة مكان التقاء القناتين الكبديتين مع القناة الكبدية اليمنى	استئصال الطرق الصفراوية خارج الكبد والمرارة والفص الكبدي الأيمن والعقد اللمفاوية الناحية
III B	إصابة مكان التقاء القناتين الكبديتين مع القناة الكبدية اليسرى	استئصال الطرق الصفراوية خارج الكبد والمرارة والفص الكبدي الأيسر والعقد اللمفاوية الناحية
IV	إصابة مكان التقاء القناتين الكبديتين تمتد إلى القناة الكبدية اليمنى واليسرى أو إصابة متعددة البؤر	غير قابل للاستئصال عادةً

الجدول (١٣) معالجة سرطان السرة بحسب تصنيف - Corlette Bismuth.

الصفراوية والمعالجة الكيميائية بالـ capeciabine (Xeloda) عن طريق الفم ومن ثم تحديد مرحلة الورم جراحياً لنفي وجود انتقالات قبل إجراء زرع الكبد. كانت نسبة البقيا لخمس سنوات بعد تطبيق هذه الطريقة على حالات منتقاة انتقاءً جيداً ٨٢٪ مقابل ٢١٪ للاستئصال الجراحي مع نتائج أفضل في المرضى المصابين بالتهاب طرق صفراوية مصلب أولي.

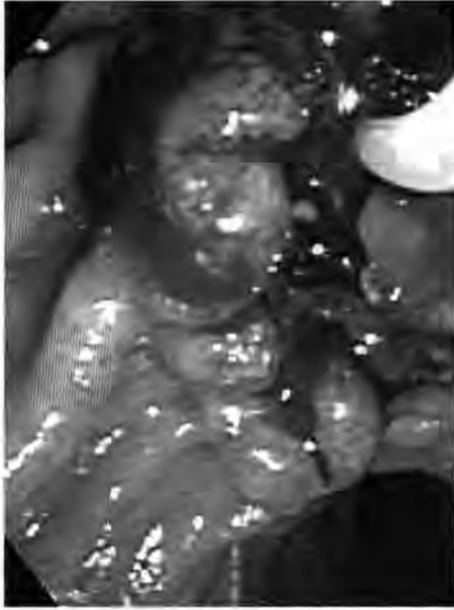
تاسعاً- سرطانة مجل (أمبولة) فاتر ampulla of Vater carcinoma:

تنتمي سرطانة مجل فاتر إلى عائلة سرطانات ما حول المجل periampullary carcinomas التي تشمل السرطان الناشئ على حساب الاثني عشري ومجل فاتر ونهاية القناة الجامعة ورأس المعثكلة. ينبغي التمييز بين هذه الأشكال المختلفة لأن سرطانة مجل فاتر تشخص عادةً في مرحلة مبكرة وتكون قابلة للاستئصال الجراحي فإنذارها لذلك أفضل.

سرطانة مجل فاتر نادرة الحدوث وتمثل أقل من ١٪ من مجمل سرطانات الأنبوب الهضمي. لا يعرف سبب حدوث هذه السرطانة في معظم الحالات. هناك بعض الأمراض المؤهبة لحدوثها في بعض الحالات تشمل داء السلائل الغدي العائلي، ومتلازمة غاردنر وهي شكل من أشكال داء السلائل الغدي العائلي، والورام الليفي العصبي neurofibromatosis من النمط الأول، ومتلازمة Muir-Torre. يجب في داء السلائل الغدي العائلي إجراء تنظير هضمي علوي دوري يراوح بين ٦ أشهر و٤ سنوات وذلك بحسب درجة السلائل الاثني عشرية.

إن ٧٥٪ من أورام المجل من نمط السرطانة الغدية و٢٠٪ منها أورام غدية سليمة و٥٪ أورام غدية صماوية. **تصنف** سرطانة المجل عيانياً إلى ٣ أنماط: النمط داخل المجل، والنمط حول المجل، والنمط المتقرح الذي يشخص في مرحلة متأخرة عادةً وترافقه نقائل عقدية. تمثل السرطانة الغدية ٩٠٪ من مجمل حالات سرطانة المجل في حين يتوزع القسم الباقي بين السرطانة المخاطينية والسرطانة بشكل فص الخاتم والسرطانة غير المتمايزة.

تتظاهر سرطانة المجل بيرقان انسدادي يظهر في مرحلة مبكرة مقارنة بباقي الأورام الصفراوية والمعثكلية. وقد تتظاهر بالتهاب طرق صفراوية أو بفقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ ناجم عن النزف الورمي، ويتظاهر في قلة من المرضى بشكل براز فضي silver stools ناجم عن اشتراك



الشكل (٨) مظهر تنظيري لسرطانة مجل فاتر

اليرقان الانسدادي والنزف الورمي.

تشخص سرطانة المجل بالتنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات متعددة لتأكيد التشخيص (الشكل ٨). يفيد التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي مع تصوير الطرق الصفراوية والمعثكلية MRCP في تحديد مرحلة الورم. تظهر الفحوص السابقة توسعاً في القناة الجامعة والقناة المعثكلية معاً (علامة القناة المضاعفة double duct sign)، أو توسعاً في القناة الجامعة فقط، ولكن يندر مشاهدة توسع في القناة المعثكلية فقط. يجرى الصدى عبر التنظير أيضاً قبل التداخل الجراحي لدراسة غزو الأعضاء المجاورة أو الغزو الوعائي. تحدد مرحلة سرطانة المجل بالاعتماد على تصنيف ورم - عقد - نقائل TNM للجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC.

الاستئصال الجراحي هو **المعالجة** الوحيدة الشافية لسرطانة المجل. وإن ٨٠٪ من سرطانات المجل قابلة للاستئصال الجراحي حين التشخيص. تجرى عادةً عملية ويبل مع المحافظة على البواب، ويكون الإنذار ممتازاً عند عدم وجود نقائل عقدية مع نسبة بقيا لمدة ٥ سنوات ٧٥٪ في حين تكون هذه النسبة ٢٠٪ عند وجود نقائل عقدية. يمكن إجراء استئصال حليمة الاثني عشري بالطريق الجراحي أو التنظيري ولكن لا ينصح بمثل هذا الإجراء بسبب نسبة النكس العالية المقارنة بعملية ويبل. لم تقيّم المعالجة الشعاعية والكيميائية بتجارب سريرية معشاة RCT، وأشارت بعض التقارير إلى تحسن نسبة البقيا بالمعالجة الشعاعية

والكيميائية باستخدام الـ 5-FU بعد العمل الجراحي، ولكن لا تعد هذه المعالجة مرجعية بغياب التجارب السريرية المعشاة. يمكن وضع إستنت (دعامة) في القناة الجامعة في الـ ERCP على أنها معالجة تلطيفية لليرقان الانسدادي عند هؤلاء المرضى.

عاشراً- سرطان المعثكلة pancreatic cancer:

يأتي سرطان المعثكلة في المرتبة العاشرة من الإصابات السرطانية في الرجال وهو أقل شيوعاً في النساء. ويمثل سرطان المعثكلة السبب الرابع للوفيات الناجمة عن السرطان ويعود ذلك إلى سوء إنذاره. تنشأ معظم حالات سرطان المعثكلة على حساب المعثكلة خارجية الإفراز وتؤلف السرطانة الغدية ٨٠٪ من مجمل الحالات. وتتوضع معظم حالاتها في الرأس (٦٠-٧٠٪).

تشمل **عوامل الخطورة** المؤهبة لحدوث سرطان المعثكلة العمر والجنس الذكر والتدخين والتهاب المعثكلة المزمن والداء السكري وبعض المتلازمات الوراثية الأقل شيوعاً كالتهاب المعثكلة المزمن الوراثي الذي ينجم عن طفرة في جين الـ cationic trypsinogen، ومتلازمة بوتز جيجر، ومتلازمة الرحى المتعددة غير النوعية العائلية familial atypical multiple mole syndrome، وداء المرجلات الغدي العائلي، وسرطان القولون غير السليلي الوراثي. تشمل **الأسباب المؤهبة** لحدوث سرطان المعثكلة الورم الكيسي المخاطيني mucinous cystic neoplasm، والورم المخاطيني الحليمي داخل القنوي intraductular papillary mucinous neoplasm.

يتظاهر سرطان المعثكلة بألم بطني أو ظهري، ونقص وزن يرافقه أحياناً إسهال دهني steatorrhea، ويرقان انسدادي مع بول غامق وبراز فاتح وارتفاع البيليروبين على حساب البيليروبين المباشر وارتفاع الفسفاتاز القلوية والـ GTγ. وقد يشاهد داء سكري حديث العهد عند مريض كهل غير بدين، أو اكتئاب.

تظهر الطرق التصويرية المختلفة توسع الطرق الصفراوية والمعثكلية، وكتلة معثكلية، وضخامات عقدية موضعية وناحية، وانتقالات، وغزو الأوعية أو الاثني عشري. يشمل التشخيص التفريقي كتلة معثكلية وورماً غدياً صماوياً معثكلياً، وسرطانة الخلايا العنبية acinar cell carcinoma، وانتقالاً معثكلياً، واللمفوم، وكتلة معثكلية كيسية قد تكون سليمة أو ما قبل خبيثة أو خبيثة، والتهاب معثكلة موضعاً، والتهاب معثكلة مناعياً ذاتياً. يجب حين تشخيص كتلة معثكلية إجراء صدى عبر التنظير مع رشف بإبرة دقيقة من أجل الفحص الخلوي وتحديد المرحلة staging موضعياً وناحياً (الشكل ٩).



الشكل (٩) صدى عبر التنظير مع رشف بإبرة دقيقة لكتلة معثكلية ناقصة الصدى.

يظهر الـ ERCP تضيقاً في الطرق الصفراوية أو المعثكلية أو في كليهما. تشير علامة القناة المضاعفة double duct sign إلى وجود توسع في القناة الجامعة والقناة المعثكلية ناجم عن عائق سفلي متوضع في رأس المعثكلة أو في مجل فاتر. ويمكن وضع دعامة (إستنت) في أثناء الـ ERCP معالجة ملطفة لليرقان الانسدادي. يتناسب ارتفاع الواسم الورمي CA19- 9 مع حجم الورم ولكن لا ينصح باستخدامه وسيلة نخل أو في انتقاء المرضى للعمل الجراحي.

الاستئصال الجراحي هو الطريقة الوحيدة الشافية لسرطان المعثكلة. ويكون السرطان في مرحلة متقدمة عادةً حين التشخيص لدرجة يرشح لها ٢٠٪ فقط من المرضى للعمل الجراحي. تشمل مضادات الاستطباب المطلقة والنسبية للعمل الجراحي وجود انتقالات كبدية أو صفاقية أو ثربية أو خارج بطنية، وارتشاح الجذع الزلاقي أو الشريان الكبدي أو الشريان المساريقي العلوي، وارتشاح الوريد المساريقي العلوي أو التقاء الوريد الطحالي مع المساريقي العلوي أو وريد الباب، وارتشاح مساريق الأمعاء. تجرى عادةً عملية ويبل مع المحافظة على البواب واستئصال العقد اللمفية الناحية في سرطان رأس المعثكلة القابل للاستئصال الجراحي، في حين يجرى استئصال معثكلة قاصٍ مع استئصال الطحال في سرطان جسم المعثكلة أو ذيلها. يندر حدوث شفاء بعد العمل الجراحي حتى بعد انتقاء المرضى انتقاءً جيداً وإجراء استئصال جراحي كامل.

يمكن إجراء **معالجة شعاعية ومعالجة كيميائية** باستخدام الـ 5-FU والـ gemcitabine بصفة معالجة عرضية ملطفة مع تحسن متواضع في نسبة البقيا. كما يمكن حقن كحول بنسبة ٥٠٪ على جانبي الأبهر البطني في مستوى الضفيرة الزلاقية في أثناء العمل الجراحي أو بتوجيه الصدى عبر التنظير معالجة ملطفة للألم.

إنذار سرطان المعثكلة سيئ في معظم المرضى. تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ١٥٪ في المرضى المصابين بسرطان موضع معالج جراحياً، و١-٥٪ في المرضى الذين لم يتلقوا معالجة مضادة للسرطان.

أورام الجهاز التناسلي عند المرأة

صادق فرعون

أولاً- سرطان الفرج:

سرطان الفرج نادر نسبياً فهو يمثّل ٤٪ فقط من سرطانات الجهاز التناسلي عند المرأة. غالباً ما تسبقه إصابة بطلوان الفرج leucoplakia vulvae أو حكة فرجية مزمنة أو إصابة بالثآليل التناسلية (إصابة بفيروس الورم الحُليمي البشري human papilloma virus) التي تعد من أسلاف هذا السرطان، كذلك يتهم التدخين والسمنة والإفرنجي وبقية الأمراض المنتقلة بالجنس بالتأهيب للإصابة به.

الباثولوجيا:

مكان النشأة: غالباً ما يبتدئ في الشفر الكبير أو الشفر الصغير أو على البظر clitoris أو العجان، وأحياناً أول ما يوجه إليه ظهور عقدة لمفية أربية كبيرة.

تظاهراته المبكرة: أول ما يتظاهر:

١- بشكل عُقيدة أو كتلة مرتفعة من الخلايا على موضع فيه طلوان.

٢- أو بشكل شقٍ جاسٍ indurated fissure.

٣- ونادراً بشكل جسمٍ حليمي: كثؤلولٍ wart عادي على سطح مخاطي.

خواصه العيانية:

١- سرعة تقرّح العُقيدة: تكون القرحة ذات حوافٍ صلبة ومُلتفَة كما تكون قاعدتها متخشّرة sloughy وسرعان ما تتقيّح على نحو ملحوظ.

٢- وله شكل آخر هو الشكل الضخامي hypertrophic أو المتفاطر fungating أو النمط المتقرّح وهو أقلّها مشاهدة. بعد فترة من ظهوره قد يتضخم وينتشر إلى كامل الفرج كما قد ينتقل إلى العجان والفخذين.

ملامحه المجهرية: هو سرطان خلايا حرشفية squamous cell وصفي تماماً كما في أي أجزاء أخرى من الجسم. وهناك أورام كشمية anaplastic ولكنها أقلّ مشاهدة من الأورام المتمايزة differentiated.

انتشاره وتوضّعاته الثانوية:

١- غالباً ما يمتدّ بالانتشار المباشر إلى مجاوراته: المهبل والإحليل والشرج. يحدث تغلغله اللمفاوي على نحوٍ مبكر في العقد الأُربية في كلا الطرفين وفي العقد الأُربية العميقة. وفي مرحلة تالية تصاب العقد الحرقفية والفخذية. وتحدث هذه الاكتنافات في قرابة ٣٠ بالمئة من الحالات.

٢- كما لوحظ هذا الامتداد إلى الإحليل.

٣- كذلك لوحظت نقائل غرسية implantation metastases في المناطق الأخرى من الفرج التي كانت بتماسٍ مع التقرح.

مظاهره السريرية: يشاهد عادة عند النساء المُسنّات؛ إذ تكون معظم حالاته فيمن عمرهن ما بين الـ ٦٠ و٧٠ عاماً.

يكون التقرح جاسياً (صلباً) ومؤلماً حتى في مراحله المبكرة، وتكون المفرزات مصلية في البدء وقيحية في المراحل المتقدمة. سرعان ما تتقرح الآفة البدئية وتنتشر إلى كامل الفرج، كما تتضخم العقد اللمفاوية الأربية حتى في المراحل المبكرة. يصبح التبول مؤلماً وعسيراً ثم انسدادياً عندما يبلغ التقرح صماخ البول. كذلك يغدو تخريش الطلوان أكثر إيلاماً بعدما يبدأ التحوّل الخبيث ويتقدّم سيره. أما النزف فهو إما زهيد وإما غائب. سرعان ما يظهر الدنف في وقت مبكر بسبب الألم والخمج الشديدين. أما الموت فهو غالباً نتيجة الإنهاك والدنف.

التشخيص: ليس صعباً إلا في مراحله المبكرة، وعندها يُفرّق عن:

١- القرحة الدرنية tuberculous ulcer.

٢- القرح chancre.

٣- الشقوق الطلوانية: من السهل أن يَغفل الفاحص عن التشخيص الحقيقي للمراحل المبكرة من التحول السرطاني في الطلوان؛ لذا فإن أسلم ما يفعله الطبيب إزاء أي شقٍ جاسٍ تأخر شفاؤه أن يلجأ إلى عملية استئصال الشق وإجراء الفحص المجهري.

٤- قد يتضح أن أي ثؤلولٍ بسيطٍ في مظهره هو في الحقيقة سرطان في بدايته.

تصنيف المراحل staging:

تبنّى الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء (FIGO) في عام ١٩٦٩ تصنيفاً سريرياً لأورام الفرج دعاه بـ (TNM) الذي يرمز إلى درجة انتشار الورم tumour والعقد اللمفية nodes والانتشار البعيد metastasis، وهو مقسّم إلى خمس مراحل: الصفر (٠) وهي السرطانة اللابدة carcinoma in situ ومن ثم المرحلة الأولى حتى الرابعة.

المعالجة: إن أي عقدة جاسية (متصلبة) أو قرحة ولاسيما إذا ترافقت مع طلوان يجب استئصالها مع حواف كافية وإرسالها إلى الفحص النسيجي. كذلك إن أي أورام حليمية

وحيدة يجب استئصالها مع قدر كافٍ من حواف الجلد ومن القاعدة وإرسالها للفحص. فقد يتضح أن واحداً من أكثرها براءة في مظهره ما هو إلا سرطان بعد فحصه النسيجي. أما السرطانة اللابدة فهناك دراسات حديثة تدل على فائدة المعالجة الموضعية المديدة بمحَوِر الاستجابة المناعية immunoresponse modulator (imiquimod) في تراجع الآفة وشفائها.

الأورام القابلة للبضع (أي التي لا تكون متثبتة أو التي لا يكون فيها الإحليل مصاباً إصابة واسعة) تعالج جراحياً:

● **العمل الجراحي:** يجب تحديد موقع الإحليل وبعدها استئصال الورم مع كامل الفرج استئصالا واسعاً مع حوافَ عريضة من الجلد ومن النسج العميقة. كما يجب استئصال العقد اللمفية الأربية كتلة واحدة واستئصال العقد الأربية العميقة. بعدها تخاط حواف الشقوق مع الإحليل وفوهة المهبل السفلية. وتعالج الحالات المبكرة جداً معالجة جراحية أقل اتساعاً وتستأصل العقد اللمفية في طرف الإصابة فقط؛ إذ يندر انتشار الورم إلى الجهة المقابلة في الحالات المبكرة.

● **مصاعب العمل ومخاطره:**

١- إذا كانت إصابة الإحليل واسعة فقد تجعل المحافظة عليه أمراً عسيراً ومضاد استطباب.

٢- قد يكون النزف شديد الغزارة.

٣- غالباً ما يحدث خمج تالٍ للعمل الجراحي.

٤- قد يؤدي العمل الجراحي إلى صدمة عند النساء الهزيلات وقد يتلو ذلك ظهور هَبَل شيخوخيsenile amentia.

الطريقة البديلة: تكون باستعمال مشرط الإنفاذ الحراري diathermy لنزع الفرج والعقد الأربية وترك هذه المناطق المسلوخة مفتوحة لتندمل بالتحبّب. من فوائد هذه الطريقة عند النساء المسنات والمنهكات قصَر مدة المداخلة الجراحية وقلّة النزف وإنقاص احتمال حدوث الخمج. تندمل هذه السطوح المسلوخة والمعرّاة وتشفى على نحوٍ جيد. تُترك هذه العمليةُ المحدودة - التي قد تقتصر على استئصال الفرج وحده - للمريضات المسنات والمنهكات وعندما لا تكون هناك عقد لمفية مجسوسة.

الحالات غير القابلة للجراحة: يقتصر الأمر على تنظيفها بالجراحة أو بالمعالجة الكيميائية واستعمال الأشعة السينية. أما المعالجة بالراديوم فيتزايد اللجوء إليها مرفقة بالمعالجة الكيميائية ولاسيما في الحالات المتقدمة قبل العمل الجراحي وبعده إذا كانت العقد اللمفية مصابة.

الإنذار: سرطان الفرج ورم عالي الخبث، وقد يكون السبب غنى تروية الفرج الوعائية واللمفية، لذا تشتمل معالجته الجراحية على استئصال الفرج الواسع والجذري مع استئصال العقد الأربية والفخذية والحرقفية. أما النكس بعد استئصال الفرج البسيط فأمر مؤكد ما عدا في الحالات المبكرة جداً وفي النساء المسنات، كذلك فإن النكس شائع وسريع الظهور إن اقتصر الأمر على استئصال العقد اللمفية السطحية فقط.

يبلغ معدل البقيا لمدة خمس سنوات ما بين الحالات القابلة للبضع ٧٠٪، ويزداد الإنذار سوءاً كلما ازداد عدد العقد اللمفية المصابة حتى يبلغ ١١٪ فقط فيمن ظهرت عندهن إصابة العقد اللمفية الحوضية. كذلك لوحظ أن الإنذار والبقيا أفضل ما بين النساء اللواتي عمرهن تحت الخمسين مقارنة بمن تجاوزنها.

ومن أورام الفرج:

١- الورم الميلانيني melanoma:

ورم نادر في الفرج ولكنه يأتي في الوفرة بعد سرطانة الفرج. يبدأ من جديد de novo أو أنه يظهر على وحمة موصلية junctional nevus سابقة. يتظاهر كعقيدة مصطبغة وعميقة تنمو سريعاً وترتشح في العمق، تنشأ من بطانة الأوعية اللمفية المصطبغة للجلد. وهو عالي الخباثة وسرعان ما يسبب أوراماً نقيلية. يعالج باستئصال الورم الواسع مع العقد اللمفية الأربية. البقيا لمدة خمس سنوات تراوح ما بين الـ ٢١٪ و٥٤٪ بحسب عمق الإصابة.

٢- السرطانة الغدية (الأدينوكارسينوما):

ورم نادر ينشأ عادة من غدة بارتولان. يبدأ بشكل كتلة صلبة في الثلث الخلفي للشفر الكبير. سرعان ما ينتشر ويتقرّح. معالجته بالاستئصال الواسع للفرج مع العقد اللمفية الأربية في كلا الجانبين.

٣- الساركومة:

عالية الندرة (١-٢٪) من بين أورام الفرج وهي متعددة الأشكال النسيجية.

ملامحها السريرية: تظهر في النساء ما حول الأربعين من العمر ولكنها قد تحدث أيضاً في أي عمر كما في الساركومة العنقودية عند الأطفال. تشبه في بداياتها الورم الليفي (فيبروما) ولكنها سرعان ما تتقرح وترتشح. معالجتها باستئصال الفرج الواسع وتليها المعالجة بالأشعة السينية العميقة. إنذارها سيئ جداً.

ثانياً- أورام المهبل الخبيثة:

١- سرطانة (كارسينوما) المهبل:

أورام المهبل الخبيثة الأولية نادرة جداً، وغالباً ما تأخذ

شكل تقرحات صلبة وسرعان ما تنتشر إلى الإحليل أو المستقيم. أما الانتشارات الثانوية من سرطانة عنق الرحم الأولية فكثيرة المشاهدة في القسم العلوي من المهبل وهي تصنف ضمن سرطانة عنق الرحم. كذلك فإن الأورام التي تشمل الفرج والمهبل تصنّف ضمن سرطانة الفرج.

ملامحها السريرية: قد تحدث في أي عمر ولكنها تندر قبل الضهي، وتشاهد عادة ما بين سن الـ ٦٠ و٧٠. سبباتها غير واضحة وليست لها علاقة باستعمال الفرازج المهبلية pessary ولا بالتهاب المهبل الشيخوخي ولا برضوض المهبل في أثناء المخاض والولادة، ولكن يلاحظ تشاركها مع الإصابات السابقة بفيروس الورم الحُليمي البشري (HPV). كما يبدو أن هناك حالات سابقة للسرطان تحدث في ظهارة المهبل vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) وتشبه ما يحدث في عنق الرحم. كذلك شوهدت في ٤,٧٪ من المريضات اللواتي عولجن سابقاً باستئصال الرحم.

الباثولوجيا: معظمها (٨٠٪) من نوع السرطانة حرشفية الخلايا squamous cell carcinoma والأقلّ مشاهدة هي السرطانة الغدّية (٩٪) فالميلانوم فالساركومة.

الأعراض والتشخيص: تتوضع السرطانة في أي موضع من المهبل وعادة في الثلث العلوي من أحد الجدارين الأمامي أو الخلفي. تقتصر الأعراض على نجيج discharge مدمّى مدة عدة أشهر تتلوها آلام مسببة عن الانتقالات إلى المستقيم أو الإحليل مع ما يرافقها من زحير مستقيمي أو عُسر التبول. سرطانة المهبل نادرة الحدوث (٠,٦ في المئة ألف امرأة). يتم التشخيص بالمس المهبلي وبتنظير المهبل colposcopy وملاحظة التقرحات المتصلبة وأخذ خزعة منها وفحصها



الشكل (١) سرطان المهبل

نسيجياً. أغلب الحالات التي شخصت في البدء على أنها سرطانة بدئية تبين فيما بعد أنها ثانوية لسرطانة رحمية أو عنق رحمية لم ينتبه لها، لذلك كان من الضروري مراقبة كل النساء المعالجات لسرطانة عنق الرحم أو الفرج بإجراء لطاخة بابانيكولاو دورياً ومستمراً. قام الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء بتقسيمها إلى **أربع مراحل:** في الأولى يتحدد الانتشار في جدار المهبل وفي الرابعة ينتشر الورم إلى ما وراء الحوض الحقيقي أو يصيب مخاطية المثانة أو المستقيم.

المعالجة: تعتمد على الفحص السريري والتفرّس المقطعي المُحوسب CT scan وصورة الصدر الشعاعية والعمر وحالة المريضة العامة. يندر أن يتمكن الطبيب من استئصالها إلا في المرحلة الأولى التي يجرى فيها استئصال مهبل جذري، والأغلب في الحالات المتقدمة أن تقتصر المعالجة على الإشعاع أو الراديوم علماً أن المقادير الكبيرة من كليهما قد تكون سبباً في حدوث تموت وتخشّر في جداري المهبل والمستقيم.

المعالجة الجراحية: في سرطانة الجدار الخلفي يجب أن تشمل اجتثاث الأحشاء الخلفي (استئصال جدار المهبل الخلفي والرحم والمهبل والمستقيم (posterior exenteration). أما في الإصابات الأمامية فتشمل اجتثاث الرحم والمهبل والمثانة والإحليل مع زرع الحالبين على القولون anterior exenteration (اجتثاث الأحشاء الأمامي).

الإنذار والمضاعفات: سيئ جداً على العموم إذ لا تتعدى البقيا لمدة خمس سنوات الـ ٤٢٪. كما أن احتمال حدوث نواسير مثانية أو مستقيمية في كلا الطريقتين قد يبلغ ١٠-١٥٪.

وهناك شكل نادر من سرطانات المهبل هو سرطانة المهبل الغدية رائقة الخلايا clear- cell adenocarcinoma الناجمة عن استعمال دواء الدي إيثيل ستيلبيسترول DES في أثناء الحمل exposure in utero للوقاية من التهديد بالإسقاط، وسرعان ما تبين أن البنات اللواتي استعملت أمهاتهن هذا الدواء في أثناء الحمل بهنّ قد أصبن بهذا السرطان في سنٍ مبكرة. سجل الأدب الطبي أكثر من خمسمئة حالة قبل أن يسحب هذا الدواء المُسرطِن من الأسواق.

٢- سرطانة المهبل المشيمائية choriocarcinoma:

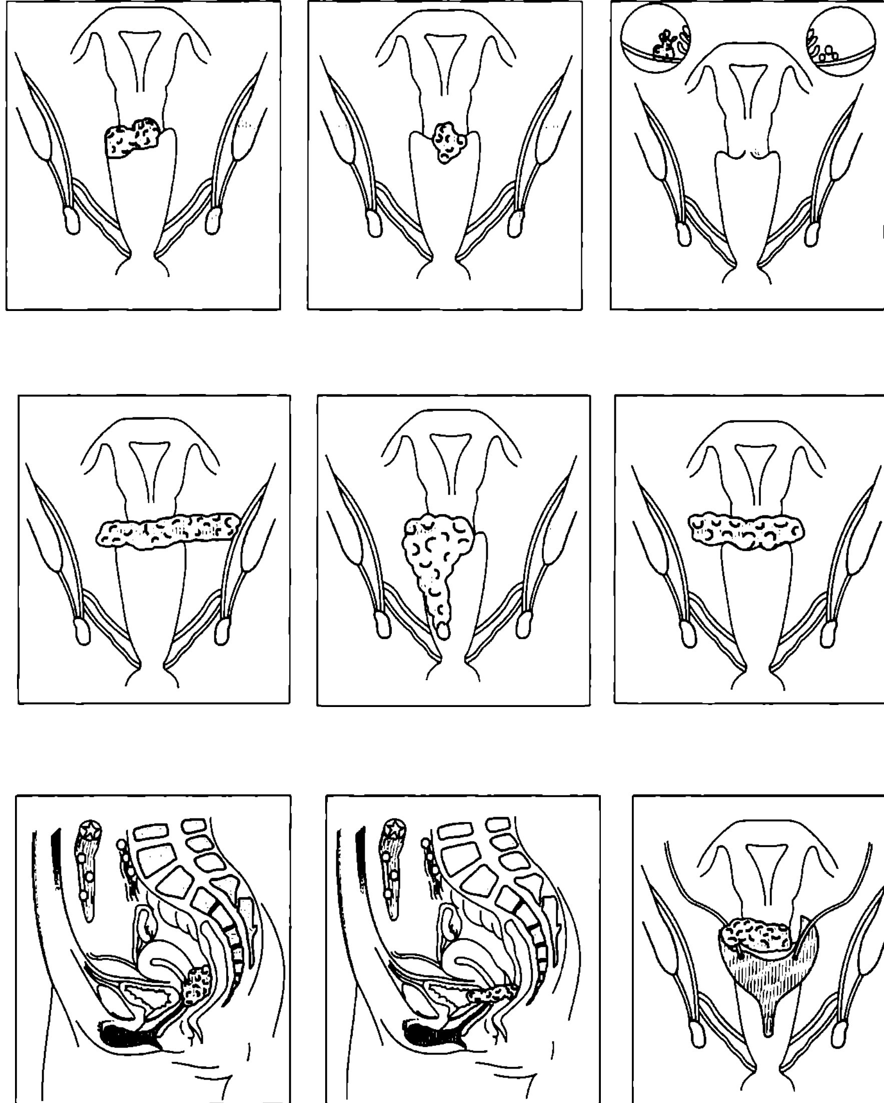
هي دوماً ثانوية لورم الأرومة الغاذية gestational trophoblastic tumour في جسم الرحم أو البوق أو المبيض وتشاهد في قرابة ٣٠٪ من هذه الأورام. تتظاهر بشكل عقيدة

أرجوانية اللون مُزرقّة وداكنة مثل حبة الخوخ أو مثل ورم دموي أو دوالٍ مخثورة، وقد تكون العقيدة متعددة. إذا ما شوهدت مثل هذه العقيدة بعد إسقاط أو ولادة أو حمل برحى عدارية وَجَبَ فحصها نسيجياً لتأكيد التشخيص. وتكون معايرة موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية human chorionic gonadotropin (hCG) عالية جداً (> ١٠٠,٠٠٠ وحدة دولية). يجب دراسة هذه الحالات بإجراء صورة شعاعية للصدر وبإجراء تفرّس مقطعي محوسب للبطن والحوض والرأس. تعد هذه السرطانة المهبلية المرحلةَ الثانية من تقسيم مراحل أورام الأرومة الغاذية وتعالج معالجة كيميائية بعامل واحد (الأكتينومايسين د actinomycin D أو الميتوتريكسات methotrexate) أو معالجة مشتركة بالدوائين السابقين سوية أو مع السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide وغيرها مثل الإيتوبوزيدetoposide . تعود الوظيفة الإنجابية إلى طبيعتها عند النساء اللواتي عولجن معالجة ناجحة كيميائية.

ثالثاً- أورام الرحم الخبيثة:

١- سرطانة عنق الرحم:

الحدوث والسببيات: هي ثاني أكثر سرطانات الجهاز التناسلي شيوعاً عند المرأة بعد سرطان الثدي. نادرة عند العذراوات وتزداد مشاهدتها عند النساء في نهاية العقد الثالث وفي بداية العقد السادس من العمر. تتعلق وفرتها بسلوك المرأة الجنسي وبعدد الشركاء الجنسيين وبنوعيتهم، وقد أمكن إنقاص نسبة الحدوث بالتشخيص المبكر في



الشكل (٢) مراحل سرطان عنق الرحم



(الشكل ٣) سرطان عنق الرحم التنبتي.

المراحل قبل الغازية ويعتقد حالياً أن هذه السرطانة من الحالات القابلة للوقاية بفعل مراقبة النساء المُعرَضات المستمرة بوساطة لطاخة بابانيكولاو وبتنظير عنق الرحم المكبر. ظهر مفهوم السرطان اللابد in situ أو السرطان ضمن الظهارة cervical intraepithelial neoplasia CIN في عام ١٩٦٨ عندما أعلن ريتشارت أن هذه الآفات المحدودة في الظهارة قد تتحول إلى سرطان غازٍ إن تُركت من دون معالجة، كما تبين أيضاً أن بعض هذه الآفات المبكرة قد تتراجع تلقائياً ومن دون أي معالجة. لذا كان من المهم كشف هذه الحالات السابقة للغزو preinvasiveومعالجتها معالجة فعالة لوقاية المريضات من الإصابة بالسرطانة الغازية.

الأعراض والتشخيص: العرض الأكثر شيوعاً هو النزف التناسلي وهو غالباً تالٍ للجماع postcoital وقد يكون غير منتظم (خارج أوقات الدورة) أو بعد الضهي postmenopausal، أما الحالات المهملة والمتقدمة فغالباً ما يترافق النزف فيها وضائعات مهبلية كريهة الرائحة ونقص الوزن، ويرافقه أحياناً اعتلال بولي احتباسي. يتم التشخيص في المراحل المبكرة واللابدة بفحص عنق الرحم عيانياً وبالتنظير المكبر وبأخذ لطاخة عنقية لدى أي اشتباهٍ مهما كان بسيطاً، وقد تناقصت حالات سرطان عنق الرحم المتقدّم في بلدان العالم المتطور وإن لم يمكن حتى الآن إزالتها. أما الحالات المتقدمة نسبياً فيضاف إلى ما سبق إجراء مس مهبلي يفيد في كشف قوام العنق وحجمه وحركته والشعور بأي ارتشاحات سرطانية في الرتوج المهبلية الجانبية وتقدير مدى امتدادها إلى جدر الحوض الجانبية. عندما تكون الآفة واضحة للعيان من الضروري أخذ خزعة لتأكيد التشخيص ويفيد تنظير عنق الرحم المكبر في الإصابات المبكرة لتوجيه مكان أخذ الخزعة. لهذه السرطانة أنماط عديدة: منها ما يتظاهر بشكل عقيدة أو عقيدات صلبة وهشة تنزف بالمس، ومنها ما يتظاهر بشكل تقرح مُحتفر أو ورم مُتفطر، أما سرطانة باطن عنق الرحم فقد يبدو العنق فيها طبيعياً في البدء أو صلباً وبرميلي الشكل ولا يبدأ بالتقرح إلا بعدما ينتشر إلى ظاهر العنق.

صنفت منظمة الصحة العالمية سرطانة عنق الرحم كالتالي:

- **المرحلة صفر:** هي السرطانة اللابدة Stage **0**.
- **المرحلة الأولى:** السرطانة محدودة ضمن عنق الرحم Stage **I**.
- **المرحلة الثانية:** انتشار السرطانة إلى قبة المهبل وإلى مجاورات الرحم parametrium Stage **II**.
- **المرحلة الثالثة:** يبلغ الانتشار جدر الحوض ويتثبت العنق أو يبلغ جدر الحوض أو أسفل المهبل Stage **III**.
- **المرحلة الرابعة:** تنتشر الآفة إلى المثانة أو إلى المستقيم أو إلى خارج الحوضStage **IV**.

الباثولوجيا: أكثر أنواع هذه السرطانة مشاهدة السرطانة الحرشفية الخلايا squamous cell ca.، وأبكرها الإصابة الغزوية المكروية microinvasive carcinoma. هذه الإصابة المبكرة والتي لا تتجاوز فيها الإصابة ١-٢ ملم تندرج في تصنيف المراحل الدولي تحت مرحلة Ia1، أما إذا بلغت الإصابة ٣-٥ ملم فتعد في المرحلة Ia2. يوضع تشخيص هذه الحالات المبكرة جداً بعد أخذ مخروط من عنق الرحم يشمل الآفة المكروية مع حواف كافية في محيطها وعمقها. وتحديد عمق الإصابة مهم جداً في معرفة احتمال إصابة العقد اللمفية.

نسيجياً لها ثلاثة أنماط: كبيرة الخلايا المتقرنة large cell keratinized، وكبيرة الخلايا غير المتقرنة large cell non-keratinized ، وصغيرة الخلايا small cell، والإنذار في النمطين الأولين أفضل من الثالث الكشمي والقليل التمايز. يسوء إنذار الحالة إذا ظهر في المقاطع النسيجية غزو الأوعية

اللمفية أو غزو عميق للسدى stromal invasion أو ارتشاح في النسيج المجاور للرحم أو نقائل في العقد اللمفية الحوضية.

أ- السرطانة الغدية adenocarcinoma: أقل مشاهدة ولكن كثرت مشاهدة هذه السرطانة في السنين الأخيرة ما بين نساء شابات في العشرينات والثلاثينات من العمر، وقد تشترك وإصابة مواقتة بالسرطانة الحرشفية الخلايا في ٣٠-٥٠٪ من الحالات، ولها أنماط خلوية متعددة ومتباينة بحسب أشكال الخلايا ومدى تمايزها، والنمط كبير الخلايا أفضل إنذاراً من النمط صغير الخلايا. تتباين أنماطها من قليل الخبث مثل الورم الغدي الخبيث adenoma malignum إلى قليل التمايز وشديد الخبث وقليل التأثر بالمعالجة الإشعاعية مثل السرطانة زجاجية الخلايا glassy cell carcinoma. تميل السرطانة الغدية إلى الارتشاح في كامل ثخن عنق الرحم حتى في مراحلها المبكرة، وعندما يبلغ الورم الفوهة الظاهرة يبدأ بالتقرح ويظهر النزف. نسيجياً هي سرطانة عمودية (أسطوانية) الخلايا وتنشأ من الظهارة الغدية.

ب- الساركومة sarcoma: أهمها الساركومة العضلية المخططة الجنينية embryonal rhabdomyosarcoma وتحدث في الأطفال والنساء الشابات. شكلها يشبه عقيدة سليلية عنقودية الشكل botryoid sarcoma، وهذا النوع من السرطانات قد يكون أولياً أو ثانوياً لأورام في جسم الرحم.

الانتشار: تنتشر سرطانة عنق الرحم بارتشاح استطالاتها المباشر ما بين حزم النسيج الضام والعضلات وتخريبها لشفتي عنق الرحم وبعدها لجدر المهبل، وفي مرحلة متقدمة تنتشر إلى المثانة في الأمام وإلى الرباطين الرحميين العجزيين وردتج دوغلاس في الخلف وإلى قاعدتي الرباطين العريضين في الطرفين. كذلك تنتشر بالنقائل اللمفية وعن طريق الأوعية الدموية والانزراع على سطوح الصفاق. وانتشارها نحو جسم الرحم لا يحدث إلا متأخراً.

المعالجة: من المهم التأكد من المرحلة التي وصلت إليها الإصابة، ففي الحالات اللابدة In situ يجوز للطبيب الانتظار مع المراقبة عند النساء الشابات الراغبات في الإنجاب، كما يمكن معالجتها بالإنفاذ الحراري أو بالليزر أو بأخذ مخروط عنقي وفحصه نسيجياً للتأكد من اشتمال الآفة كلها ضمن المخروط. أما فيمن لا ترغب في الحمل فالمعالجة بالمخروط الواسع أو باستئصال الرحم. أما في حالات السرطان الغازي فالمعالجة تكون بالجراحة الواسعة أو بالمعالجة الإشعاعية أو بكلتيهما. والجراحة مستطبّة فقط في المرحلتين I وIIa، أما المعالجة الإشعاعية فيمكن استعمالها في المراحل كلها. لذا كان من المهم التأكد من المرحلة التي بلغها الورم ومن قابليته للجراحة الواسعة أم لا، ويختلف هذا التقدير بين جراح وآخر بحسب حجم الخبرة التي حازها كل من الجراح ومركز المعالجة الجراحية. من فوائد الجراحة - ولاسيما عند المريضات الشابات نسبياً- التخلص من كامل الآفة مع كل العقد اللمفية الحوضية وعدم الحاجة إلى المعالجة الإشعاعية مع ما قد تسببه من شكايات مثانية ومعوية مزمنة. أما إجراء عمليات جراحية محدودة وأقل سعة من عمليات الاستئصال الواسع (فرتهايم Wertheim أو ميغز Meigs) فينجم عنها كثرة حالات النكس المبكر مع ما يتلوه من اللجوء إلى المعالجة بالراديوم بعد اتساع رقعة الإصابة والانتشار. أسس المعالجة الجراحية هي استئصال الرحم مع مجاورات الرحم parametrium لمسافة لا تقلّ عن نصف طول الأربطة أو لتشملها كلها حتى جداري الحوض الجانبيين؛ مع استئصال ما لا يقلّ عن ٥ سم من قبة المهبل واستئصال كل العقد اللمفية الحرقفية الظاهرة والباطنة وربما جانب الأبهرية بحسب الحالة.

أخذت المعالجة الإشعاعية تدريجياً مكان الجراحة الواسعة (عملية فرتهايم - ميغز) ولكن مكان الجراحة عاد بالتدريج وأعطى نتائج مماثلة للمعالجة الإشعاعية ولاسيما حين تكون الجراحة قد أجريت على أوسع ما يمكن.

تستطيع المعالجة الإشعاعية أن تخرّب بعض الأورام بأشعة غاما أو بالأشعة السينية من دون أن تسبب أضراراً شديدة للنسج الطبيعية، ولكن المشكلة في هذه المعالجة أن المقدار القاتل للورم قريبٌ من أعلى مقدار تستطيع أن تحتمله النسج الطبيعية؛ وتقدير هذه المسافة البسيطة أمر بالغ الأهمية في محاولة تحاشي حدوث أي أذى لهذه النسج. كذلك فأورام عنق الرحم تتباين في درجة استجابتها للتشعيع، فسرطانة العنق الغدية لا تستجيب على نحو أكيد مثل استجابة سرطانة الخلايا الحرشفية. كما أن السرطانة الحرشفية الخلايا وحسنة التمايز غالباً ما تستجيب للتشعيع أكثر من غير المتمايزة الكشمية. ويمكن متابعة التحقق من مدى استجابة هذه المعالجة الشعاعية بأخذ خزعات دورية في أثناء المعالجة وبعد انتهائها لمعرفة مدى استجابة الورم للتشعيع.

معدل وفيات عملية فرتهايم ومخاطرها: تبلغ المواتة حالياً في هذه العمليات الواسعة ٢٪ وتتباين هذه المواتة

بحسب مدى اتساع الآفة وانتشارها وحالة المريضة العامة ومدى تحملها للعمل الجراحي الواسع. أهم المخاطر الخمج والنزف وقد تناقص خطرهما بفعل التقدم الذي أحرزه التخدير والإنعاش ونقل الدم ومعالجة الصدمة الجراحية. ومن مخاطر العمل الجراحي أذية المثانة والمستقيم والحالبين مع احتمال ظهور ناسور بولي مثاني أو حالبي، وأهم المضاعفات الصدمة الجراحية الرضية أو النزفية واحتباس البول بعد الأيام الأولى للجراحة وخذل الأمعاء أو انسدادها وقد تناقصت كلها بتحسن ظروف العمل في المستشفيات. تتقارب نتائج المعالجة الجراحية والشعاعية في المرحلتين الأولى والثانية إذ تبلغ نسب البقيا حرة من الورم لمدة خمس سنوات ٦٥٪ و٣٩٪ في الأولى و ٦١٪ و ٤٨٪ في الثانية.

ج- سرطانة جذمور عنق الرحم: كانت بعض المدارس الطبية تقوم باستئصال الرحم الناقص أي بترك عنق الرحم، وكانت تشاهد بعض حالات سرطانة جذمور عنق الرحم المتبقي، وحين تظهر هذه السرطانة في وقت مبكر بعد الاستئصال الناقص - أي في أقلّ من سنتين - يميل الاشتباه إلى أن السرطانة كانت موجودة في مرحلة مبكرة قبيل العمل الجراحي ولم يتنبه لها. لهذا فإن أفضل وقاية هي في اللجوء إلى استئصال الرحم التام إلا في بعض الحالات القليلة التي يتعذر فيها إتمام العملية التامة بسبب وجود التصاقات شديدة في الحوض أو حالة «انتباذ بطاني رحمي (أندومتريوز)» شديدة. وقد قلّت مشاهدة هذه السرطانات الجذمورية في العقود الأخيرة بسبب قلّة إجراء استئصال الرحم الناقص. كلتا المعالجتين: الجراحية بهدف استئصال الجذمور مع مجاورات الرحم أو التشعيع بالراديوم، نتائجها سيئة.

٢- سرطانة جسم الرحم:

من أكثر سرطانات الجهاز التناسلي مشاهدة عند المرأة بعد سرطانتي الثدي وعنق الرحم. غالباً ما تشاهد في الأعوام الـ ٥٥-٦٥ من العمر أي بعد سن الضهي، وفي رُبع الحالات قد تشاهد مبكرة أي قبل الضهي وبعد بداية الثلاثين من العمر. من أسبابها الضهي المتأخر، وانتشار الاستعمال المديد للإستروجينات من دون البروجستينات (عدة أشهر أو سنوات)، وتأخر سن الضهي إلى ٥٠-٥٢ عاماً، والوراثة إذ تكثر مشاهدة هذه السرطانة في بعض العائلات، وعدم الولادة nulliparity، والنمط الثاني من الداء السكري والسمنة وفرط تصنع بطانة الرحم بعد الخمسين من العمر ولاسيما إذا ترافقت مع السرطانة الحبيبية للمبيض granulosa cell tumours أو الأورام المؤنثة (المستأنثة) للمبيض feminizing tumours. كذلك تترافق هذه السرطانة والأورام الليفية في ثُلث الحالات.

السببيات: غالباً ما تكشف في أرضية المصابات بسرطانة جسم الرحم زيادة في إفراز الإستراديول والإسترون نتيجة أرمتتهما aromatization من الأندروستينديون في الدهن المحيطي بالرغم من عدم ملاحظة ارتفاع هذه الهرمونات في الدوران المحيطي مقارنة بغير المصابات.

التشريح المرضي المجهري: أغلبها سرطانة غديّة أسطوانية (عمودية) الخلايا ونادراً ما يحدث حؤول metaplasia وتتحول إلى سرطانة حرشفية الخلايا وتدعى عندها ورم شائكي غدي adenoacanthoma. يبدأ التطور الخبيث في البدء من باحة من فرط التنسج اللانموذجي atypical hyperplasia ويتزايد اللاتمايز حتى يبلغ مرحلة تشبه السرطانة اللابدة in-situ، ويستمر هذا التحول مدة طويلة قد تبلغ عشر سنوات حتى يبلغ مرحلة السرطانة. وليس من المؤكد إذا كانت هذه المراحل اللابدة قد تتراجع عفوياً أم لا.

التشريح المرضي العياني: غالباً ما تبدأ السرطانة بشكل موضَع في أي منطقة من جوف الرحم وعادة في قعر الرحم ثم تنتشر ببطء، والأندر أن تشمل كامل بطانة الرحم منذ البداية. وإذا ابتدأت الإصابة قريبة من المضيق فإن الانتشار يكون أكثر سرعة.

من أشكاله العيانية: الشكل التشكيلي المتفاطر formative fungating، والارتشاحي، والقرحي الصرف، وهو نادر.

كيفية الانتشار: انتشار هذه السرطانة إلى خارج الرحم أبطأ بكثير من انتشار سرطانة عنق الرحم.

أ- هناك الانتشار المباشر لعضلة الرحم.

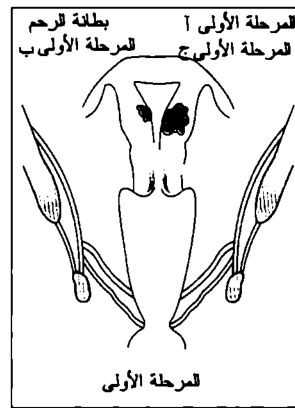
ب- أو الانتشار اللمفي عبر الرباط العريض والرباط القمعي الحوضي وعلى مسير أوعية المبيض إلى العقد اللمفية الأبهرية.

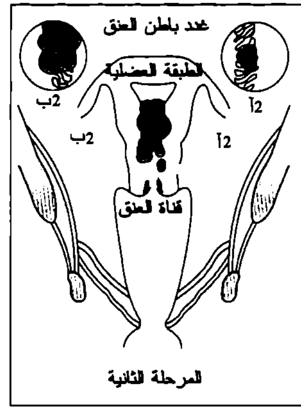
ج- الانتشار عبر الأوعية اللمفية البوقية مما يؤدي إلى ارتشاحها وتضخمها.

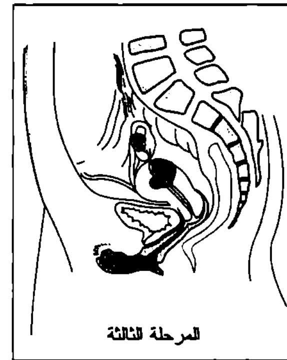
د- عبر الأوعية اللمفية للرباط المدور مع تضخم العقد الأربية.

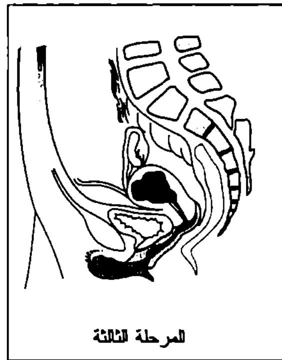
هـ- إذا كان توضع الورم واطئاً فالانتشار يشبه انتشار سرطانة عنق الرحم، أما الانتشار نحو عنق الرحم فنادر.

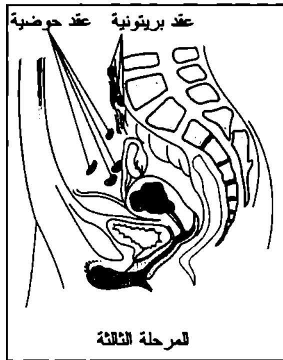
في عام ١٩٧٠ أوصى الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء تقسيم هذه السرطانة إلى ثلاث درجات بحسب درجة تمايزها أو لاتمايزها، والدرجة الأولى هي الأعلى تمايزاً

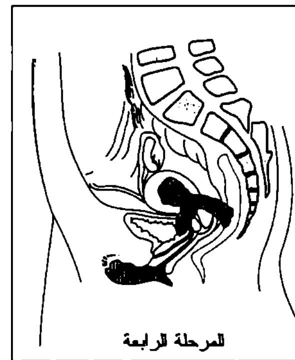


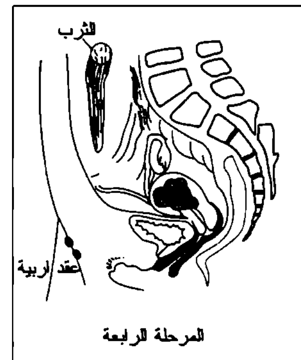












الشكل (٤) تصنيف سرطان بطانة الرحم

والأبطأ سيراً والأفضل إنذاراً والثالثة هي الأسوأ.

تقيح الرحم pyometra: إذا انفصلت قطعة من الورم فقد تسدّ الفوهة الباطنة لعنق الرحم مؤدية إلى انحباس القيح في داخل الرحم وبالتالي تمددها وازدياد حجمها بسبب تجمع القيح، كما تغدو الرحم لينة ورقيقة الجدران، وقد يحدث هذا التقيح نتيجة ضمور عنق الرحم وقناته.

الأعراض: قد لا تظهر أي أعراض في البداية حتى لو تضخمت الرحم، وقد تقتصر الأعراض على مفرزات مائية (ضائعات) تصبح مدماة في مرحلة لاحقة عند بلوغ الضهي أو بعده. أما النزف فيظهر في وقت متأخر ولا يكون غزيراً وأقلّ مما يشاهد في سرطانة عنق الرحم. بعد حدوث تموتٍ وخمج في الورم تشكو المريضة من ضائعات مدماة وكريهة الرائحة. غالباً ما تشكو المريضات من دعثٍ (توعك) عام ونقص الوزن ووهن في حالات تقيح الرحم.

العلامات: قد لا يُظهِر المس المهبلي أي علامات أو تضخم الرحم، وقد يشعر أحياناً بتوسع عنق الرحم أو بمرجل متبارز من خلال العنق المتسع، أو يلاحظ خروج قيح مدمى من العنق. وكشف أي تضخم في العقد اللمفية الأربية هو دليل

على انتشار الورم.

التشخيص التفريقي: يفرّق عن:

أ- سرطانة باطن عنق الرحم التي تكشف بجرف القناة بمجرفة صغيرة.

ب- التهاب باطن الرحم الشيخي، فكلتا الحالتين تؤديان إلى ظهور ضائعات قيحية ومدماة، ويتم التفريق بينهما بالصدى عن طريق المهبل وبتجريف الرحم الاستقصائي.

ج- الورم الليفي تحت المخاطية المتخشّر: يكون عنق الرحم متسعاً ويمكن أن تشعر الإصبع من خلاله بالكتلة المتموتة والمهترئة وقد تشخص خطأً كسرطانة جسم الرحم ويتأكد التشخيص بفحص أجزاء منها مجهرياً.

د- فرط تنسج بطانة الرحم: قد يلتبس النمط الغدي منه بالسرطان ويتمّ التمييز بينهما بارتفاع عدد الأشكال التفتلية mitotic figures وبترصّف الخلايا بشكل فوضوي وبتعدد أشكال النوى. كذلك يفيد اكتشاف خلايا خبيثة في اللطاخة المهبلية في كشف بعض الحالات غير المؤكدة.

المعالجة: من المهم تحديد مرحلة الورم وقد تبنى الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء أربع مراحل تسبقها مرحلة (٠) صفر. في المرحلة الأولى يبقى الورم ضمن جسم الرحم ويكون طول جوف الرحم أقلّ من ٨ سم (Ia) أو أن يزيد طوله على ٨ سم (Ib)، وفي المرحلة الثانية يبلغ الورم جسم الرحم وعنقه. تُشخص قرابة ٧٥٪ من الحالات في المرحلة الأولى وتفضل الجراحة فيها.

أ- المعالجة الجراحية: تختلف سعة العمل الجراحي بحسب موضع الورم، ففي الأورام القعرية يكتفى باستئصال الرحم التام مع الملحقات (المبيضين والبوقين) واستئصال العقد اللمفية الحرقفية أو من دون ذلك، ويفيد تجريف الرحم الاستقصائي المجزأ وكذلك التصوير بالصدى عبر المهبل في تحديد موضع الورم. من الضروري حماية الصفاق الحوضي من أي تلوث وسيلان لمفرزات الرحم الغنية بالخلايا السرطانية ومن انزراعها فيه. أما الأورام التي تتوضع في أسفل جسم الرحم أو في المضيق isthmus فيجب معالجتها جراحياً بعملية «ڤرتهايم» أي بالاستئصال الواسع والجذري مع استئصال العقد اللمفية الحوضية. إذا زاد انتشار الورم على نصف ثخن جدار الرحم فالإنذار سيئ وتفضل متابعة المعالجة بالإشعاع ، ويعطى ما مجموعه ٤٠٠٠ راد خلال ٧-١٠ أيام بعد العملية. هناك من يفضّل المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة وهناك من يتحاشاها.

ب- إشعاعية: الجراحة غير مستطبّة في المرحلتين III وIV والأفضل الآن اللجوء إلى المعالجة الهرمونية.

ج- المعالجة الهرمونية: تبدّل الجستينات gestagens والبروجستيرونُ استقلابَ الخلية وتُنقص من سرعة انقسامها. تستجيب نحو ٤٠ بالمئة من المريضات المصابات بالسرطانة غير القابلة للبضع أو بالنكس لهذه المعالجة الهرمونية وتَظهر الاستجابة خلال ٦ إلى ٨ أسابيع. يعطى عادة مستحضر medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) حقناً عضلياً بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين أسبوعياً مع المراقبة.

الإنذار: يختلف بحسب المرحلة والدرجة النسيجية ووجود تقيح رحم أو لا... إلخ. تراوح البقيا لمدة ٥ سنوات من ٨٠ بالمئة في المرحلة الأولى إلى ١٠ بالمئة في المرحلة الرابعة.

ضمن أورام الرحم الخبيثة يذكر ورم الأرومة الغاذية trophoblastic neoplasm (أو الورم الظِهاري المشيمائي chorioncarcinoma). تشاهد هذه السرطانة بمعدل حالة من بين كل عشر حالات ورم أرومة غاذية سليم، أو ما يعرف بالرحى العدارية hydatidiform mole، أو بعد ١ من ٥٠٠٠ إجهاض أو بعد ١ من ٥٠٠٠٠ ولادة بجنين حي، وتتباين نسبة مشاهدتها ما بين البلدان والأقوام المختلفة، فهي أكثر مصادفة بأربعة أضعاف في جنوب شرقي آسيا (١ من كل ٦٠٠ حمل) منها في أوربا وأمريكا (١ من كل ٢٠٠٠ حمل)، وهي أكثر مشاهدة في الخروسات وبين النساء اللواتي تجاوزن الـ ٣٥ عاماً، كما أن تحولها إلى الخباثة قد يحصل بعد أشهر أو بعد سنواتٍ من الحمل . ينجم هذا الورم عن اضطراب في العلاقة المناعية ما بين الأم والطُعم الخيفي (الأسوي) allograft: أي المضغة، مما يؤدي إلى مهاجمة خلايا المشيماء chorion بطبقتيها: الأرومة الغاذية المخلوية syncytiotrophoblast والأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast لعضلة الرحم ولانتشارها على شكل صِمات إلى الرئة والدماغ وأجزاء أخرى من جسم الأم. قد تظهر هذه الخباثة بعد إسقاط أو حمل أو رحى عدارية.

رابعاً- أورام المبيض الخبيثة:

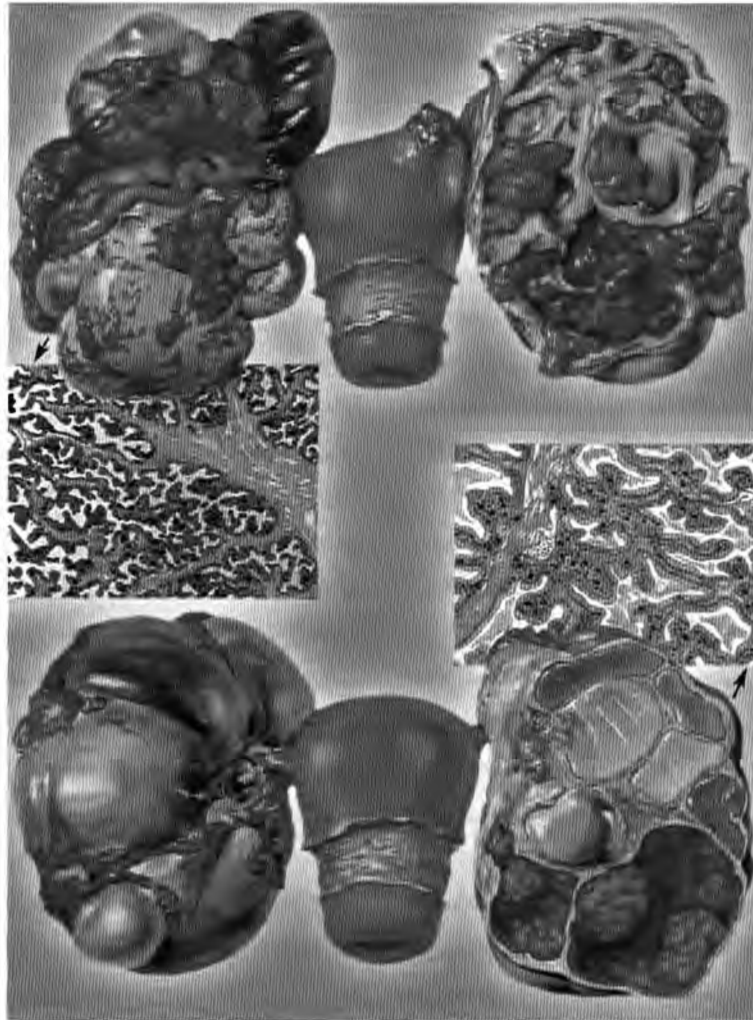
المبيض عضو عالي الحركية (الديناميكية) ففي كل شهر ما بين البلوغ والضهي تنطلق موجهات الغدد التناسلية gonadotrophins من الفص الأمامي للغدة النخامية لتحرّض المبيض فينمو قرابة عشرين جُريباً ابتدائياً تفرز الإستروجين من خلايا الطبقة الحبيبية granulosa cells فيتضخم واحد من الجريبات وينضج وتحدث الإباضة ثم يتشكل الجسم الأصفر إلى أن تتم الدورة المعروفة. قد تنمو

أي من هذه العناصر النشطة بشكل شاذ ومفرط مؤدية إلى ظهور أنماط متباينة من الأورام، السليمة أو الخبيثة.

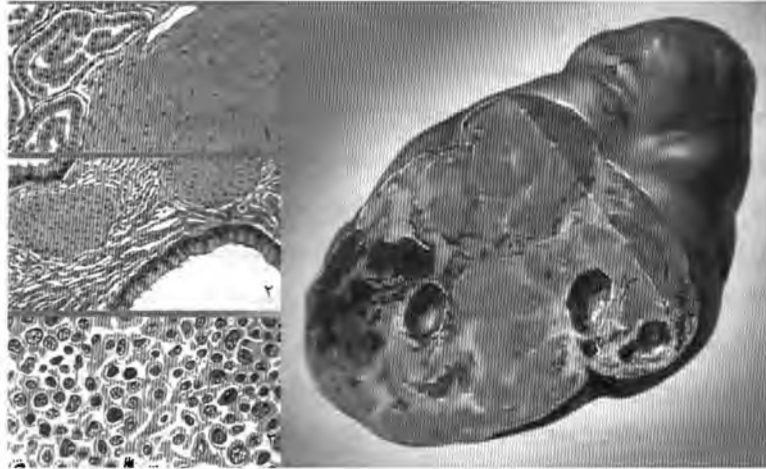
تتألف خلايا المبيض من: خلايا ظهارية مشتقة من ظهارة الجوف العام coelomic epithelium multipotential المتعدد القدرات، وخلايا **بيضية** oocytes تميزت من الخلايا الجنسية البدائية primitive germ cells، **وعناصر لبّية** من اللحمة المتوسطة mesenchymal medullary elements.

من الأولى تنشأ الأورام الغدية الكيسية الموسينية أو المصلية mucinous or serous cystadenoma tumours، ومن الثانية تنشأ الأورام العجائبية teratomata، ومن الثالثة الأورام الليفية وورم برينر Brenner وكذلك الأورام المذكرة androblastoma إذا كانت الخلايا ذات توجّه مذكر.

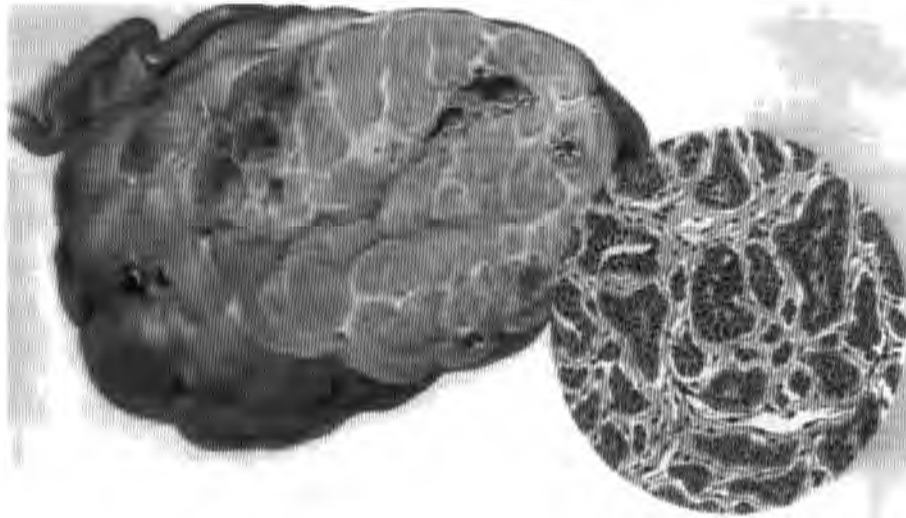
يبدو حين معالجة الأورام المبيضية جراحياً أن ٥-٦٪ خبيثة، والنساء اللواتي لم يسبق أن حملن وولدن معرضات ثلاثة أضعاف غيرهن ممن ولدن للإصابة بالأورام المبيضية الخبيثة. مسار الأورام المبيضية - سواء منها السليمة أم الخبيثة - لاعرضي وتصبح عرضية إذا بلغت حجماً كبيراً مؤدية إلى أعراض انضغاط أو إذا انفتلت. وينطبق هذا المسار الصامت على الأورام الخبيثة مثل السليمة وهو ما يجعل الأولى عالية الخطورة والإماتة، وغالباً حينما تكشف هذه الأورام الخبيثة وتشخّص تكون غير قابلة للشفاء فيما لا يقلّ عن ٧٥٪ منها. ما قد يحسّن الإنذار هو المراقبة المنتظمة والدورية للنساء بالجس البطني والمس المهبلي والصدى عبر البطن والمهبل. ومن الأعراض السريرية المبكرة التي توحي بوجود سرطانة مبيضية حسّ التطبّل bloating، أو الامتلاء وحس الشبع المبكّر، وحينما تُكشف يجب أن تتم المعالجة الجراحية في مراكز مجهزة ومتدربة على هذه الجراحة التي تهدف إلى إزالة أكثر ما يمكن من الانتشارات والانتقالات الورمية الموجودة في كامل جوف البطن أو كلها؛ إذ تبين أن إنذار البقيا يتعلق - وبقدر كبير- بمدى تنظيف البطن من



الشكل (٥) السرطانة الغدية الكيسية المصلية الحليمية (في الأعلى)، والسرطانة الغدية الكيسية المخاطية الحليمية (في الأسفل).



الشكل (٦) الورم العجائبي (المسخي).



الشكل (٧) ورم مذكر.

كل النقائل الورمية حتى لو اقتضى الأمر استئصال جزء من الأمعاء، ويتحسّن إنذار البقيا إذا سبقت الجراحةُ المعالجةَ الكيميائية. تدرس حديثاً العديد من الواصمات الحيوية biomarkers في الكشف المبكر لسرطان المبيض مثل البروستاسين prostasin وهو بروتين إفرازي يوجد في الموثة وترتفع مقاديره في سرطانات المبيض الظهارية، وكذلك هناك دراسات كثيرة تبحث في غيرها من الواصمات الحيوية الجُزيئية مثل الأوستيوبونتين osteopontin وهو واصم حيوي آخر لكشف سرطانات المبيض من أي نمط كان، وما تزال هذه العوامل قيد البحث والدرس، مع العلم أن هذه الكواشف باهظة التكاليف ومن العسير تعميمها على أعداد هائلة من النساء المؤهبات للإصابة. قد تبدأ الخباثة في المبيض منذ البداية أو أن تكون ثانوية لورم كيسي سليم وهو غالباً ما يحدث بعد الضهي.

تؤلف سرطانات المبيض نحو ٢٠٪ من مجموع السرطانات النسائية، ولكن في معظمها (قرابة ٦٠-٧٥٪) يكون السرطان قد تجاوز المبيضين حين وضع التشخيص وهذا ما يجعلها شديدة الفتك بالنساء ولا تزيد البقيا لمدة خمس سنوات على ١٠-٢٠٪ من الحالات. معالجة سرطان المبيض الأولية جراحية ويجب أن تكون واسعة تهدف إلى تنظيف البطن من كل النقائل بدءاً من الحوض الصغير حتى كامل الوجه السفلي للحجاب الحاجز. في معظم الحالات تفيد المعالجة الكيميائية في تحسين البقيا. تعتمد هذه المعالجة على ثلاثة عوامل مؤلكلة alkylating agents هي: الكلورامبوسيل والسيكلوفوسفاميد وخردل الفينيل آلانين Phenylalanine mustard، وتستمر المعالجة من ٣ حتى ستة أشهر، كما أن

هناك عوامل كيميائية أخرى مثل الكاربوبلاتين والسيس بلاتين dichlorodiamine platinum, DDP، والدوكسوروبيسين doxorubicin (Adriamycin) ولاسيما للأورام المتحسسة للبلاتينوم أو التوبوتيكان topotecan لمعالجة الحالات المقاومة للبلاتينوم وللحالات الناكسة على المعالجة البدئية الجراحية الكيميائية، والمعالجة الكيميائية في حالات السرطانات المتقدمة هي مُلطِّفة أكثر منها شافية ولكنها تحسّن نوعية الحياة للمصابات وتجعلهن يعشن مدة أطول.

أخيراً: تعد سرطانات الجهاز التناسلي من أهم عوامل المراضة والإماتة fatality للمرأة، وتتلاحق الجهود والبحوث العلمية لإيجاد طرائق سهلة وموثوقة للكشف المبكر عنها؛ لأن البقيا الطويلة بعد الإصابة تتعلق بالتشخيص المبكر وقبل ظهور أي انتشار للورم خارج نطاق بؤرته الأولية، وقد أحرز الطب تقدماً ملموساً في سرطانة عنق الرحم، أما سرطانة المبيض فما تزال عَصيّة على الكشف المبكر وهذا ما يجعل إنذارها شديد السوء، والأمل كبير في تقدم الطب في تَعَرُّف الواصمات الحيوية التي تكتشف هذه السرطانة قبل تخطيها حدود المبيض. يبقى للوقاية دور مهم في تحاشي الإصابة وذلك بحسب كل عضو فعنق الرحم يصاب بالورم نتيجة الإصابات بالفيروس المسرطن وتعدد الشركاء الجنسيين، والتعفف هو سبيل الوقاية، وجسم الرحم يحميه الحمل والإرضاع وتحاشي السُمنة، والمبيض أيضاً يقيه الإرضاع الوالدي لفترات طويلة وانقطاع الطمث الذي يرافقه. وهكذا تستمر الحياة.

أورام الثدي الخبيثة

مروان بشور

بيولوجيا أورام الثدي الخبيثة breast cancer biology:

تحدث في ورم الثدي تبدلات جينية تتناول الـ DNA الخاص بخلايا الثدي الظهارية تقود إلى تبدلات جسمية تتناول الخلايا الخبيثة.

قد تحدث هذه التبدلات بالتعرض لعوامل كيميائية أو إشعاعية أو من تعرض الجسم للإصابة بفيروسات قهقرية retroviruses.

يحدث ورم الثدي بسبب تغيرات جينية تطرأ على الفصيصات القنوية بمراحل متتالية، ومن أهم الجينات التي تتعرض للتبدلات السابقة BRCA1 وP53 الموجودة على الصبغي السابع عشر وBRCA2 الموجودة على الصبغي الثالث عشر. تطرأ التغيرات على الجينات المذكورة إما بالطفرات الطارئة وإما بالتضخيم وإما بإعادة الترتيب rearrangement.

١-BRCA1: هو جين الحساسية لورم الثدي، يوجد على الصبغي السابع عشر (١٧) q21، يورث هذا الجين الصبغي الجسدي بشكل سائد. ومن المرجح أن يعمل عمل جين كابح للأورام. وقد تم تعرف بعض الطفرات التي تصيبه والتي لها شأنها في أورام الثدي العائلية وأورام المبيض، لذلك من المرجح أن يكون للطفرات المذكورة شأن مهم في سببيات أورام الثدي.

٢- BRCA2: بعد عزل الجين السابق عُزل BRCA2 الذي يتوضع على الصبغي الثالث عشر (١٣) q12-13، وكما في الجين السابق، من المرجح أن يكون هذا الجين كابحاً للأورام. وقد تبين في دراسة راجعة أن نسبة حدوث ورم الثدي في العائلات ذوات الخطورة العالية تصل إلى ٨٧٪ في عمر الثمانين.

٣- P53: هو من الجينات الكابحة للأورام، له تأثير مهم في السيطرة على تخلق الـ DNA والسيطرة على نقاط التحقق الخاصة بدورة حياة الخلية. وقد يصاب هذا الجين بتبدلات متعددة تتفاوت من الحذف إلى الطفرات النقطية مما يمنعه من القيام بعمله الكابح للأورام. وقد وصفت بعض التبدلات الموروثة الطارئة على P53 التي تتجسد بمتلازمة لي- فراوميني Li-Fraumeni.

٤- مستقبلات الإندروجين: تتم السيطرة على هذه المستقبلات بوساطة جين على الصبغي X، وغالباً ما توجد هذه الطفرات عند الرجال المصابين بورم في الثدي.

٥- Her: هو أحد أفراد مستقبلات عوامل النمو الخاصة بالتيروزين كيناز. يكون التعبير عنها مضخماً وزائد التعبير في ٣٠٪ من أورام الأقنية في الموضع (DCIS). يتم اكتساب الخلل الجيني في هذه الحالة وليس توارثه، وهو يعبر عن شراسة المرض وعناده على المعالجة الكيميائية.

تؤثر الجينات الورمية وعوامل النمو في الخلايا مؤدية إلى تحول خبيث بإعطائها الإشارات اللازمة للتكاثر والانقسام. تصل إشارات النمو إلى السطح الخارجي للخلية حيث تتلقاه Her-2، وهي كما ذكر من مستقبلات التيروزين كيناز والتي تتألف من ثلاث وحدات وظيفية: خارجية؛ وعبر الغشاء؛ وداخلية تتفسفر حالما يتم ارتباط عامل النمو بالمستقبل المذكور مما يؤدي إلى تنشيط شلال تنبيغ transduction ونقل الإشارة من سطح الخلية عبر السيتوبلازما إلى النواة حيث يتم إنتاج البروتين الموافق للإشارة القادمة من خارج الخلية بعوامل الانتساخ النووية.

يجب ألا يغفل شأن العوامل الهرمونية في سببيات أورام الثدي، فهناك بعض الأورام التي تعتمد على الهرمونات حيث تكون إيجابية مستقبلات الإستروجين والبروجيسترون، ولذلك أصبح البحث عن إيجابية هذه المستقبلات أو سلبيتها من أساسيات العمل قبل معالجة أورام الثدي. توجد مستقبلات الإستروجين والبروجيسترون على الغلاف النووي، وهي كما في Her-2 تقوم باستقبال إشارات النمو ثم تنقلها إلى النواة حيث تقوم عوامل الانتساخ بترجمة الإشارة إلى بروتين يقوم بدوره بتنشيط نمو الخلية وانقسامها. ومن هنا جاءت أهمية استهداف هذه المستقبلات بأدوية تقوم بحصارها ومنعها من القيام بدورها وعلى رأس هذه الأدوية التاموكسيفين.

السببيات وعوامل الخطورة:

١- الوراثة: من الصعب حالياً إجراء أي استشارة وراثية فيما يخص أورام الثدي، وقد أظهرت الدراسات أن وجود أورام الثدي في الأقرباء من الدرجة الأولى يزيد فرصة إصابة المرأة بنحو مرتين إلى ثلاث مرات عن المرأة التي ليس في عائلتها إصابة سابقة. كما أظهرت الدراسات أن نحو ٥-٨٪ من أفراد العائلات التي فيها إصابة بورم الثدي يكون لديها أيضا قصة وراثية تدعم حدوث الورم؛ إذ يميل أفراد هذه العائلات إلى أن يحدث لديها ورم الثدي بعمر صغير، إضافة

إلى ميله إلى أن يكون ثنائي الجانب واشتراكه مع أورام أخرى كأورام القولون والمبيض والموثة وباطن الرحم والساركومات. يحدث الورم عند أقارب هؤلاء المريضات من الدرجة الأولى بنسبة ٥٠٪ وقد تتجاوز هذه النسبة ٩٠٪ في بعض العائلات ذات الخطورة العالية. ومن الشواهد على ما سبق متلازمة ورم الثدي والمبيض العائلية حيث تحصل تغيرات جينية سلبية من زمرة الطفرات التي تنال كل من BRCA1 BRCA2، إضافة إلى متلازمة لي- فراوميني حيث ينال الشذوذ الجيني الجين الكابح للأورام الرئيسية P53.

٢- العمر: هناك علاقة وثيقة بين العمر ومعدل حدوث ورم الثدي، فكلما تقدمت المرأة في العمر كلما ازداد خطر حدوث ورم الثدي لديها ولم يعرف سبب ذلك حتى الآن، ويعتقد أن تراكم الشذوذات الصبغية اللازمة لتطور الورم يحتاج إلى فترة طويلة من الزمن.

٣- العوامل البيئية:

أ- الغذاء: درست العادات الغذائية بدراسة المصابات بورم الثدي من المهاجرات؛ إذ تبين أن معدل الإصابة بورم الثدي في النساء المقيمات في اليابان منخفض ولا يلبث هذا المعدل أن يرتفع حين انتقالهن إلى الولايات المتحدة الأمريكية، كما ينتقل هذا المعدل المرتفع إلى بناتهن مما يمكن أن يعزى إلى عوامل تتعلق بالغذاء مثل قلة الوارد من الدهون وازدياد الوارد من مشتقات الصويا. غالباً ما ارتبطت السمنة وزيادة الوارد من الدسم المشبعة بحدوث أورام الثدي، ولكن بعض الدراسات لم تظهر ارتباطاً وثيقاً بين زيادة الوارد من الدهون وأورام الثدي عند البالغين. ومن المواد التي يعتقد أن لها شأناً وقائياً من الإصابة بأورام الثدي ڤيتامينات E، C، A إضافة إلى البيتا كاروتين.

ب- الكحول: تظهر الدراسات ربطاً معقولاً بين استهلاك الكحول وحدوث أورام الثدي؛ غير أن هذا الاستنتاج ما يزال بحاجة إلى المزيد من الدراسات.

ج- المسرطنات المتنوعة: يزيد التعرض للتدخين السلبي من خطورة حدوث أورام الثدي، وكذلك التعرض للأشعة ولا سيما التعرض في سن باكرة؛ إذ ازداد خطر حدوث ورم الثدي كثيراً في الإناث اللواتي تلقين معالجة شعاعية للعد الجلدي على الصدر والإناث المصابات بالجنف في العمود الفقري اللواتي خضعن لتقييم شعاعي مستمر في فترة ما حول سن البلوغ.

٤- العوامل الهرمونية: ينقص الحمل المبكر والضهى الباكر خطر الإصابة بورم الثدي في حين يزداد الخطر المذكور في الإياس المتأخر والبلوغ الباكر. كما يزداد خطر الإصابة في النساء اللواتي لم يحملن وفيمن يحملن لأول مرة في عمر متقدم. ولا تزيد مانعات الحمل الفموية من خطر الإصابة؛ في حين ظهرت زيادة الخطر المذكور فيمن تناولن حبوب الدي اتيل ستيلبيسترول diethylstilbestrol (DES) في أثناء الحمل.

التشخيص الشعاعي:

١- تصوير الثدي: يطلب دائماً حين الشك بأي حالة مرضية ويفضل إجراؤه بين اليومين الرابع والسادس من الدورة الطمثية في النساء في سن النشاط التناسلي، ويستكمل بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية للمساعدة على تحديد الصلابة أو الخباثة وكذلك لتحديد المحتوى (حين تكون سائلة) وفي حالات الثدي الكثيف عند الشابات.

إن وجود كثافة نجمية في تصوير الثدي توجه إلى الشك بالخباثة في ٨٤٪ من الحالات، ويتم التوجه أكثر نحو الخباثة حين وجود عقد إبطية كثيفة حدودها مبهمة وبداخلها بؤر من التكلسات الصغيرة وحجمها أكبر من ١٥مم. يشاهد في التصوير بالأمواج فوق الصوتية ظل ناقص الكثافة يصعب تشخيصه نظراً لاحتمال توضعه ضمن غدة ثدي كثيف ليفي أو غدي وقد يختبئ في منطقة عميقة وداخلية في الثدي أو متوضعة في أعلى الثدي، ومن الصعب مشاهدة الكثافة التي تقل عن ٥ملم. تشاهد هذه الكثافات اللانموذجية في ثلثي الحالات في الأورام القنوية المرتشحة وكذلك في الورم الفصيصي والقنوي واللابد in situ.

أما التكلسات الصغيرة (٥,٠مم) فإن تصوير الثدي يستطيع كشف الجزيئات الكلسية بحجم ٥٠ ميكرون وهي مشخصة في ٥٠٪ من الأورام تحت السريرية وهناك **خمسة نماذج من التكلسات الصغيرة المجتمعة:**

- **نموذج ١: حلقية annulaires** أو قوسية الشكل وهي دائماً **سليمة.**
- **نموذج ٢:** مدورة نقطية الشكل rondes punctiformes منتظمة (٢٢٪ خبيثة).
- **نموذج ٣:** غبارية المظهر poussièreuses دقيقة جداً (٣٦٪ خبيثة).
- **نموذج ٤:** عرفية الشكل cristallines punctiformes متقطعة غير منتظمة تعطي شكل حبيبات الملح (٥٢٪ خبيثة).
- **نموذج ٥:** دودية الشكل vermiculaires بشكل عصيات (٩١٪ خبيثة).

ويذكر في التصنيف الحديث نتيجة تصوير الثدي وهو تصنيف BI-RAD: أن:

١و٢ آفات سليمة، ٣ غالباً سليمة: يجب فيها إجراء مراقبة سنوية، ٤ احتمال خباثة: ويجب إجراء الخزعة، ٥ غالباً خبيث ويتطلب إجراء الخزعة مباشرة.

٢- التصوير بالمرنان: يستطب حين وجود سوابق تداخل جراحي (تندب) على الثدي تظهر فيه المناطق الندبية ناقصة الإشارة بمتتاليات الزمن الأول والثاني، في حين تبدو الكتل الورمية ناقصة الإشارة في الزمن الأول وزائدة في الزمن الثاني.

٣- التصوير المقطعي المحوسب: جيد في تصنيف الورم (T.N.M) وتشخيص النقائل البعيدة، وليس له شأن في دراسة كتلة الثدي إذ إن قيم التشعيع تكون مرتفعة.

٤- تصوير القنوات اللبنية: يستطب حين وجود نز من الحلمة وحيد الفوهة، ويمكن أن يفيد في تشخيص توسع القنوات اللبنية أو الأورام الحليمية أو الآفات ما قبل الورمية أو الأورام اللابدة in situ.

التصنيف النسيجي لأورام الثدي:

تختلف أنماط ورم الثدي في مظهرها السريري والشعاعي والنسيجي وفي سلوكها البيولوجي.

اعتمدت التصنيفات القديمة لأنماط كارسينوما الثدي على الشكل النسيجي morphology تحت المجهر الضوئي (تصنيف WHO، الإصدار الثاني)، ومن المهم التأكيد أن هذه الأنماط ليست لتحديد خلية المنشأ لورم الثدي وإنما هي توصيف شكلي للكارسينوما (قنوية أو فصيصية)؛ إذ يعتقد أن كل كارسينومات الثدي تنشأ في النهاية القنوية الفصيصية terminal duct lobular unit.

١- الأورام الغازية (الغزوية) invasive carcinoma:

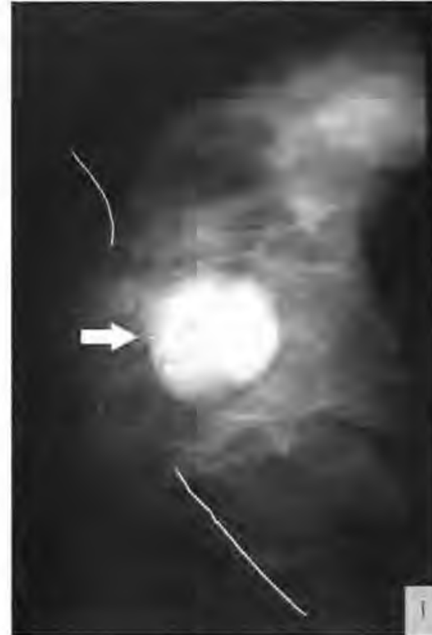
أ- الأورام القنوية الغازية invasive ductal carcinoma: تكون الخلايا الورمية متوضعة بشكل فصوص أو أنابيب، وهناك عدة أشكال نسيجية يمكن تصنيفها في ثلاث درجات على طريقة Scarff- Bloom- Richardson (**SBR**) والدرجة (٣) منها هي الأسوأ تمايزاً.

ب- الأورام الفصيصية الغازية: تمثل ٤٪ من الأورام الغازية؛ إذ إن الورم غير محدود عيانياً ومكون نسيجياً من خلايا مدورة معزولة أو منتشرة، وتترافق غالباً ووجود تشكلات فصيصية لابدة lobular carcinoma in situ.

٢- الورم القنوي اللابد ductal carcinoma in situ (DCIS):

الورم القنوي اللابد هو تكاثر الخلايا الظهارية القنوية في الثدي ذو شكل خبيث ولكن من دون غزو الغشاء القاعدي.

الانتشار: تؤلف ١٥٪-٣٠٪ من الآفات الورمية المكتشفة على صورة الثدي (ضمن برامج المسح الحديثة)؛ وترى الإصابات





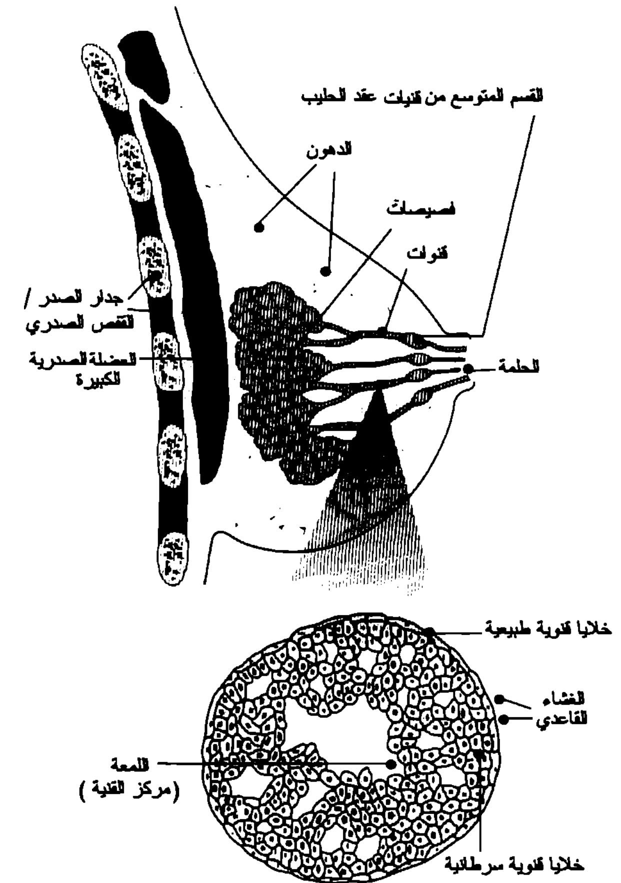
الشكل (١) تقييم كتل الثدي عند امرأة شابة أ- في تصوير الثدي بالوضعية المائلة يوجد كتلتان بقياس ٢سم، محددتان جيداً عند سيدة بعمر ٣٢عاماً. ب- تصوير بالأمواج فوق الصوتية ٧,٥ميغا هرتز، ويؤكد وجود كتلة صلبة تتميز بصدى داخلي منتشر ونقص شديد الصدى الجداري. يمثل هذا المظهر غالباً ورماً ليفياً غدياً سليماً عند هذه المريضة، علماً بأن احتمال الخباثة لا يمكن نفيه بالأمواج فوق الصوتية وأن الخزعة الاستئصالية موصى بها لنفي وجود آفة خبيثة.

على نحو أكبر في الأعمار بين ٤٩ و٦٩ سنة.

الأعراض والعلامات: قد تكشف الحالة بسبب كتلة مجسوسة، أو داء باجت في الحلمة، أو مصادفة في أثناء دراسة الخزعات، أو لرؤية كتلة أو تكلسات على صور المسح بتصوير الثدي.

التصنيف النسيجي: صُنف الـ DCIS بحسب الشكل النسيجي في **الأنماط التالية:**

زؤاني comedo، وحليمي papillary، وحليمي مجهري micro papillary، وصلب solid، ومصفوي الشكل cribriform. ولكن وجود هذه الأنماط معاً على نحو مختلط في أكثر من ٣٠-٦٠٪ من الحالات دعا إلى اعتماد تصنيفات أخرى معتمدة على درجة التمايز differentiation grade ووجود النخر أو عدم وجوده؛ لكن لم يتفق على واحد من هذه التصنيفات على نحو واسع لاعتماده في التنبؤ بخطورة تحول الـ DCIS إلى ورم غازٍ، بسبب عدم القدرة حتى الآن على التمييز جينياً بين مراحل الإصابة، أو تفريق أسباب تطور الـ DCIS عن الورم الغازي.



الشكل (٢) ثدي طبيعي مع وجود ورم قنوي لابد غير غازٍ (DCIS) مع توسيع المقطع العرضي للقناة.

المعالجة: تتجاوز نسبة الشفاء ٩٥٪ في مختلف أشكال العلاج الموضعي المطبقة؛ سواء باستخدام الجراحة باستئصال الثدي كاملاً أم باستئصال الكتلة فقط مع العلاج الشعاعي أم بالاستئصال الجزئي وحده، ويبقى القرار في اختيار المعالجة معتمداً على عدة عوامل أهمها: حجم الكتلة وامتدادها، وخطورة النكس الموضعي، واختيار المريضة بعد وضعها في صورة فوائد كل من خيارات المعالجة ومساوئها.

تصل نسبة الشفاء في استئصال الثدي كاملاً إلى ٩٨٪؛ من دون النظر إلى العمر أو حجم الكتلة أو درجة تمايز خلايا الـ DCIS، وهو خيار قابل للتطبيق لكل المريضات المشخصات؛ لكن استطبابه الأهم هو وجود كتلة كبيرة الحجم يصعب استئصالها جزئياً مع المحافظة على حواف حرة للاستئصال ونتيجة تجميلية مقبولة، ومن المهم هنا وجوب اعتماد تصوير الثدي المكبر magnification mammogram لتقدير أبعاد الكتلة؛ إذ إن اعتماد تصوير الثدي ثنائي الأبعاد لا يكفي وحده، ولم يثبت حتى الآن أن المرنان يفضل هذا التصوير أو يوازيه.

ويمكن اعتماد خيار استئصال الكتلة الجزئي مع المعالجة الشعاعية أو من دون معالجة الحالات ذات الحجم المحدود.

أثبتت إضافة المعالجة الشعاعية جدواها في التخفيف من نسب النكس الموضعي بعد الاستئصال الجزئي ولا سيما في المريضات عاليات الخطورة (العمر الأصغر، ووجود أعراض حين التشخيص، وسوء درجة التمايز الخلوي).

وليس من الضروري إجراء خزعة العقدة الحارسة من الإبط في حالات الـ DCIS، إذ لا تتجاوز نسبة وجود نقائل إلى العقد الإبطية ١-٢٪، ويرجح أن يكون في هذه الحالات جزء ورمي غازٍ غير مكتشف (إذ إن DCIS لا يؤدي إلى حدوث نقائل بالتعريف)، ويبقى قرار إجراء خزعة العقدة الحارسة متعلقاً بالخطورة في كل مريضة على حدة شريطة أن تجرى في زمن الجراحة نفسه.

العلاج الهرموني: في ٨٠٪ من حالات الـ DCIS تعبير عن المستقبلات الإستروجينية ER ولاسيما في النمط غير الزؤاني non-comedo. يستخدم العلاج الهرموني لهدفين في الـ DCIS:

أ- إنقاص خطورة النكس الموضعي بعد الاستئصال المحافظ.

ب- منع تطور ورم ثدي جديد في الثدي المقابل.

يخفض استخدام التاموكسيفين (٢٠ملغ فموياً يومياً) نسبة النكس الموضعي بعد استئصال الـ DCIS الجزئي مع

استخدام المعالجة الشعاعية (سواء النكس بورم غازٍ أم داخل خلوي) بمقدار ٤٤٪، كما يخفض نسبة حدوث ورم ثدي أولي في الجهة المقابلة بمقدار ٥٢٪، لكن استخدام التاموكسيفين لم يظهر أي فائدة في تخفيض نسب النكس في سلبية مستقبلات الإستروجين في خلايا الـ DCIS المستأصل.

٣- ورم الثدي الفصيصي اللابد (LCIS):

يكشف مصادفةً في أثناء إجراء خزعة من الثدي لأسباب أخرى لأنه لا يرافق كتلاً مجسوسة سريرياً، وهو أكثر شيوعاً في العرق الأبيض. (تحدث ٨٠٪-٩٠٪ من حالاته في النساء قبل سن الضهى)، يزيد وجوده خطورة حدوث ورم غازٍ على نحو كبير (٨-١١ الخطورة الطبيعية) ولكنه بالمقابل لا يعد آفة قبيل ورمية على طريق التحول إلى ورم غازٍ؛ ويترافق وخطورة تطور ورم قنوي غازٍ في الثدي الموافق أو المقابل.

التدبير: يمكن الاكتفاء بالمراقبة. والجراحة مع حواف حرة ليست إجراءً ضرورياً لأن حالات الورم الفصيصي داخل الخلوي تترافق وآفات متعددة ومنتشرة. يحقق استخدام التاموكسيفين (٢٠ ملغ فموياً مدة ٥ سنوات) انخفاضاً مهماً في نسب حدوث الورم الغازي. يجب أن تستمر المراقبة على نحو لصيق مدة ٢٠ سنة حتى تعود الخطورة إلى الحد الطبيعي.

ليس للمعالجة الشعاعية في علاج الـ LCIS أي شأن. ويبقى خيار الاستئصال الكامل للثديين معاً الحل الأفضل في النساء اللاتي يفضلن تلافي خطورة تطور ورم غازٍ في أحد الثديين.

٤- داء باجت في الثدي:

هو حالة غير شائعة لا تتجاوز نسبة حدوثه ١٪ من خباثات الثدي، وهو بالتعريف حالة ورمية داخل خلوية في بشرة الحلمة، شكل خلاياه مميزة بالتشريح المرضي، نادراً ما يكون ثنائي الجانب، وقد يصيب الرجال في حالات نادرة.

يتظاهر سريرياً بتغيرات أكزيمائية في الحلمة، أو بتسمك أو احمرار وتجرح في الحلمة أو حدوث مفرزات أو انقلاب الحلمة.

قد يحدث داء باجت على نحو معزول في الحلمة أو قد يترافق وحالة DCIS أو حالة ورم ثدي غازٍ.

ومن غير المعروف إن كان داء باجت هو حالة ورمية (داخل خلوية) تبدأ في الحلمة وقد تنتقل إلى بنى أخرى في الثدي؛ أو أنها تبدأ في الثدي وتنتقل إلى الحلمة فيما بعد، ويقوي هذه النظرية الأخيرة انخفاض نسب حدوث داء باجت في الحلمة في الأعوام ١٩٨٨ حتى ٢٠٠٢ بعد تطور وسائل كشف



الشكل (٣) داء باجت في الثدي (آفة بدئية)

أورام الثدي كشفاً مبكراً.

لابد من استقصاء الثدي استقصاء جيداً للتحقق من عدم ترافق داء باجت وأي حالة ورمية أخرى في الثدي، كما لابد من تأكيد ذلك باستخدام المرنان إذا تقرر إجراء جراحة محافظة للثدي.

يوصى حالياً بعدم الاكتفاء بالاستئصال الجراحي، بل باتباعه المعالجة الشعاعية خوفاً من حدوث النكس (الذي يكون ورماً غازياً عادةً)، كما يوصى بأن تشمل الجراحة كامل الحلمة والهالة مع حواف أمان ٢سم على الأقل نحو العمق، ويوصى بإعادة الاستئصال حين وجود حواف مصابة.

• الأورام المخاطية أو الغرائية المخاطية: تكون الخلايا الورمية فيها قليلة الانقسام، تأخذ شكل فصوص مؤلفة من أنابيب ومساحات مخاطية.

• الأورام المخية والأورام الأنبوبية والأورام المصفوية cribriforme المرتشحة: جيدة التمايز والإنذار.

وهناك الأورام الحليمية المرتشحة والغروانية الكيسية والأورام المفترزة apocrine والمفترزة الشبابية.

التصنيف المرحلي لأورام الثدي الخبيثة (TNM system):

١- تصنيف الورم الأولي (primary tumor):

أ- Tx: ورم أولي لا يمكن تقييمه.

ب- T0: لا دليل على وجود الورم الأولي.

ج- Tis: ورم لابد (LCIS ،DCIS)، أو داء باجت في الحلمة من دون وجود غزو.

د- T1: ورم أصغر أو يساوي ٢سم في أكبر أبعاده.

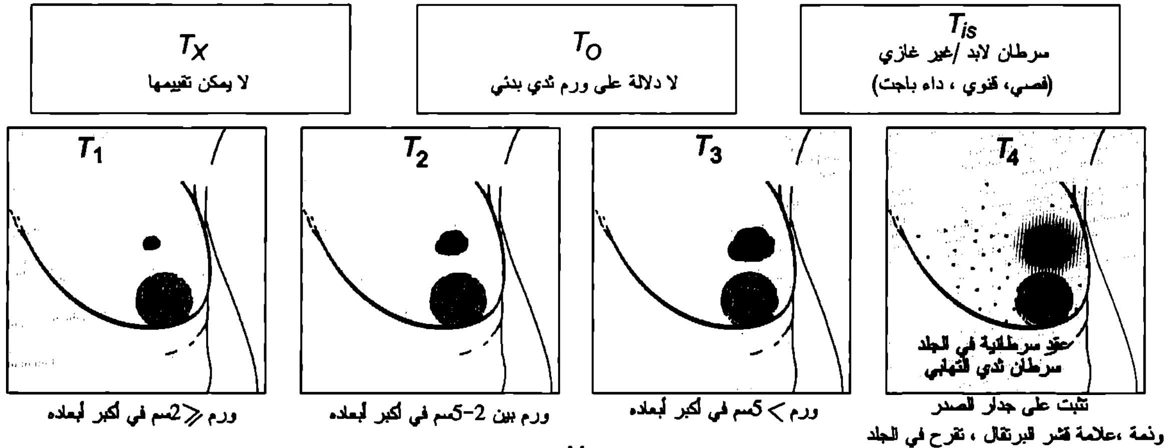
هـ- T2: ورم أكبر من ٢سم وأصغر أو يساوي ٥سم في أكبر أبعاده.

و- T3: ورم أكبر من ٥سم في أكبر أبعاده.

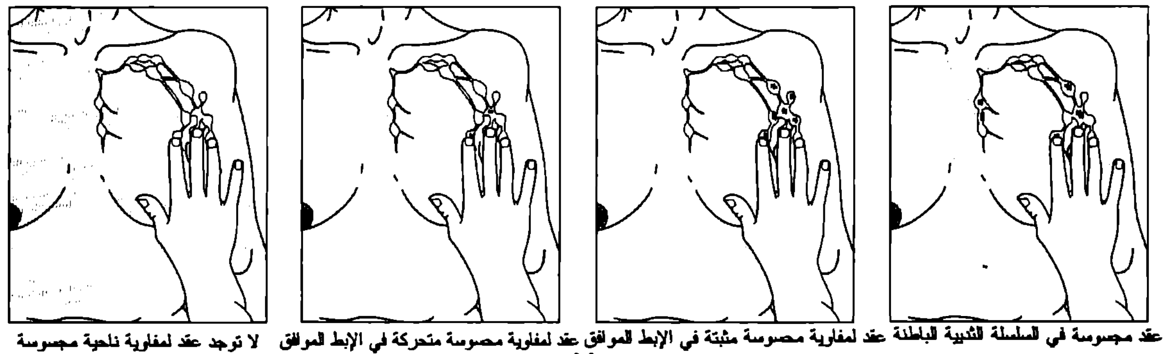
ز- T4: ورم يجتاح جدار الصدر أو الجلد أو كليهما بشكل غزو مباشر بغض النظر عن الحجم.

تدريج (تصنيف سرطان الثدي)

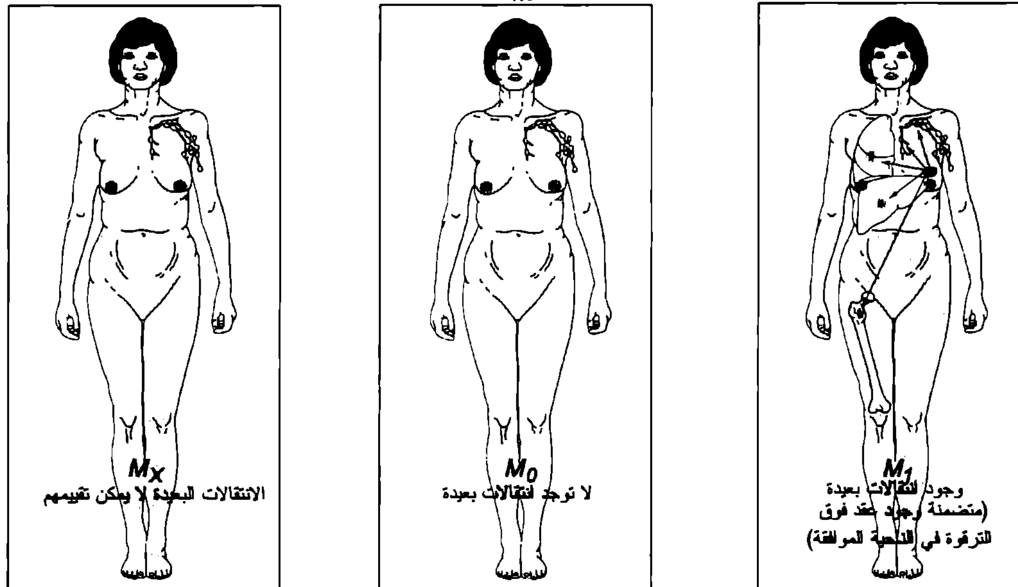
T (الورم البدئي)



N



M



الشكل (٤) تصنيف أورام الثدي استناداً إلى الخصائص السريرية (AJCC ١٩٨٨).

٢- تصنيف العقد الناحية N (regional nodes):

أ- Nx: **لا يمكن تقييم حالة العقد.**

ب- N0: **لا دليل على وجود إصابة في العقد.**

ج- N1: **نقائل إلى عقد (أو عقدة واحدة) إبطية موافقة متحركة.**

د- N2: **نقائل إلى عقد (أو عقدة واحدة) إبطية موافقة مثبتة، أو وجود دليل سريري (غير نسيجي) على إصابة في عقد الثدي الباطنية الموافقة من دون دليل سريري على إصابة عقدية إبطية.**

هـ- N3: **إصابة العقد تحت الترقوة الموافقة (مع إصابة العقد الإبطية) أو من دون ذلك؛ أو وجود دليل سريري (غير نسيجي) على إصابة عقد الثدي الباطنية الموافقة مع وجود دليل سريري على إصابة عقدية إبطية؛ أو إصابة العقد فوق الترقوة الموافقة.**

٣- تصنيف النقائل البعيدة M (distant metastasis):

Mx: لا يمكن تقييم النقائل البعيدة.

M0: لا وجود للنقائل البعيدة.

M1: وجود نقائل بعيدة.

مجموعات التصنيف المرحلي بحسب AJCC: (الجدول ١).

ورم الثدي في مراحله الباكرة (IA -IIIA):

تتطلب معالجته استخدام مقاربات متنوعة تتضمن الجراحة، والعلاج الكيميائي والهرموني والشعاعي المتمم (المساند).

١- المعالجة الجراحية: تتضمن خيارات الاستئصال الكامل مع إعادة التصنيع، أو الاستئصال الجذري المعدل، أو الاستئصال المحافظ متبوعاً بالعلاج الشعاعي. لابد من التقييم الجراحي للإبط في كل هذه الخيارات لتحديد المرحلة بدقة ولتقرير نوع العلاج المتمم المطلوب. لا تختلف نسب البقيا على نحو واضح بين الخيارات الجراحية المذكورة، ويوضع القرار في الاختيار بحسب موضع الكتلة وحجمها وموجودات صور الثدي وحجم الثدي.

مضادات الاستطباب المطلقة لإجراء الاستئصال المحافظ هي وجود كتلتين منفصلتين أو أكثر في ربعين مختلفين من الثدي، أو وجود تكلسات دقيقة منتشرة في الثدي، أو وجود الحمل، أو تشعيع سابق يشمل الثدي (أو ساحة مانتل). ومن مضادات الاستطباب النسبية وجود قصة لمرض كولاجيني وعائي، أو شكل الثدي الكبير المتدلي وذلك خوفاً من زيادة مضاعفات المعالجة الشعاعية.

يغني إجراء خزعة العقدة الحارسة في زمن الاستئصال

Stage 0	M0 ،N0 ،Tis
Stage I	M0 ،N0 ،T1
Stage IIA	T0 ،N1 ،M0
	T1 ،N1 ،M0
	T2 ،N0 ،M0
Stage IIB	T2 ،N1 ،M0
	T3 ،N0 ،M0
Stage IIIA	T0 ،N2 ،M0
	T1 ،N2 ،M0
	T2 ،N2 ،M0
	T3 ،N1 ،M0
	T3 ،N2 ،M0
Stage IIIB	T4 ،N0 ،M0
	T4 ،N1 ،M0
	T4 ،N2 ،M0
Stage IIIC	Any T ،N3 ،M0
Stage IV	Any T،Any N ،M1

الجدول (١) مجموعات التصنيف المرحلي بحسب AJCC

الجراحي نفسه (في سلبيتها) عن تجريف العقد الإبطية تجريفاً واسعاً توفيراً للمضاعفات المزعجة المرافقة.

٢- المعالجة الشعاعية: هي العلاج الموصى به دائماً في حالات استئصال الثدي استئصالاً محافظاً؛ لا يوصى بتشعيع الإبط في الحالات التي لا يوجد فيها إصابة في العقد الإبطية، في حين يوصى بالتشعيع في حال الإيجابية (ولاسيما حين وجود أربع عقد أو أكثر مصابة في الإبط) وكذلك حين وجود كتلة كبيرة مستأصلة (≤ ٥سم)، أو وجود حواف مصابة بعد الاستئصال، أو وجود ارتشاح خارج

المحفظة في العقد اللمفية المصابة).

ومن المهم التأكيد على عدم إشراك العلاج الشعاعي والمعالجة الكيميائية بالانتراسكلينات، وتأجيل المعالجة الشعاعية دائماً إلى ما بعد العلاج الكيميائي المتمم حين استطبابه ولكن ضمن الـ ٦ أشهر الأولى بعد الاستئصال.

٣- المعالجة الجهازية المتممة: تهدف إلى قتل نمو النقائل البعيدة المجهرية أو كبحها خوفاً من حدوث النكس البعيد، ويتم تقرير استطباب المعالجة الجهازية المتممة اعتماداً على **عدة عوامل** أهمها: إصابة العقد اللمفية، وحجم الكتلة المصابة، وحالة المستقبلات الهرمونية للورم.

أ- المعالجة الهرمونية المتممة: تهدف إلى حصر مستقبلات الإستروجين التي تعمل عند تفعيلها على زيادة التكاثر الخلوي، مما يؤدي إلى توقف عملية التكاثر والذهاب بالخلية إلى الموت الخلوي. تستطب هذه المعالجة في الحالات التي يكون فيها زيادة تعبير عن المستقبلات الهرمونية (الإستروجينية أساساً أو البروجيسترونية أو كلتيهما) بغض النظر عن العمر أو الضهى أو حجم الكتلة أوإصابة العقد، أو استطباب المعالجة الكيميائية المتممة. هناك عدة أدوية تستخدم في هذا السياق أهمها التاموكسيفين ومثبطات إنزيم الأروماتاز aromatase inhibitors كما أن هناك عدة برامج (بروتوكولات) مستخدمة مختلفة سواء من حيث مدة الإعطاء أم من حيث مشاركة أكثر من دواء هرموني بالتناوب، ومازال الشكل الأكثر شيوعاً لاستخدام العلاج الهرموني المتمم في النساء قبل سن الضهى هو استخدام جرعة ٢٠ملغ فموية من التاموكسيفين يومياً مدة ٥ سنوات. في حين تختلف الآراء حول العلاج الهرموني المتمم للنساء بعد حصول الضهى؛ إذ يمكن الاكتفاء بالبروتوكول السابق نفسه (٥ سنوات تاموكسيفين)، أو أن يستبدل به ٥ سنوات من مثبطات خميرة الأروماتاز (AI)، أو استخدام أسلوب التتابع (٥ سنوات تاموكسيفين + ٥ سنوات AI)، أو أسلوب التبديل switching باستخدام ٢ إلى ٣ سنوات تاموكسيفين + ٢ إلى ٣ سنوات AI (بمجموع ٥ سنوات متواصلة).

ب- العلاج الكيميائي المتمم: يخفض نسب النكس على نحو عام في سلبية العقد أو إيجابيتها وفي سلبية المستقبلات الهرمونية أو إيجابيتها وفي كل الأعمار حتى الـ ٧٠ سنة (إذ يعتقد مبدئياً بعدم وجود فائدة كبرى من العلاج المتمم في الأعمار الأكبر)، ولكن مع فائدة أكبر في تخفيض نسب النكس في سلبية مستقبلات الإستروجين وعند صغيرات السن. يستخدم العلاج الكيميائي المتمم منوالياً حين وجود كتلة > ١سم، في حين يختلف الباحثون حول إعطاء العلاج الكيميائي للكتل بين ٠,٥ و١سم حين وجود عوامل سلبية أخرى كصغر العمر أو سلبية المستقبلات الهرمونية. كما تعد إصابة العقد اللمفية استطباباً لاستخدام العلاج الكيميائي المتمم منوالياً. أجري العديد من الدراسات على بروتوكولات مختلفة من العلاج الكيميائي المتمم، فقد وجد أن إعطاء ٤-٦ جرعات من العلاج الكيميائي (٣-٦ أشهر) كافية للحصول على الفائدة الكاملة من هذا العلاج، كما وجد أن المشاركات التي تحتوي على الانتراسكلينات هي الأفضل فائدةً (وهي موجودة ضمن معظم البروتوكولات المطبقة عالمياً)؛ كما وجد فائدة إضافية لإشراك الانتراسكلينات anthracyclines مع التاكسينات taxanes في العلاج الكيميائي المتمم حين إصابة العقد اللمفية. ومن الجدير بالذكر أن الأبحاث جارية على نحو مستمر حول نوعية المشاركات الدوائية المستخدمة في العلاج الكيميائي المتمم للوصول إلى وضع خطة علاجية خاصة بكل مريضة على حدة بناءً على التعبيرات الجينية المختلفة لكل حالة. يبدأ بالعلاج الكيميائي المتمم بعد ٢-٦ أسابيع من إجراء الجراحة، وتؤجل المعالجة الشعاعية حين استطبابها إلى ما بعد العلاج الكيميائي (بحيث لا يتجاوز التأخر في العلاج الشعاعي الـ ٦ أشهر من زمن الجراحة).

ورم الثدي المتقدم موضعياً (والالتهابي):

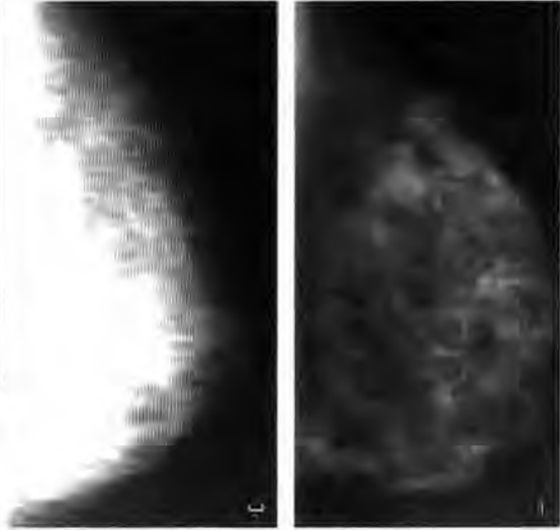
يؤلف نحو ٢-٥٪ من أورام الثدي في الولايات المتحدة الأمريكية، تشمل هذه الحالات الخاصة (المتقدمة موضعياً) **الاحتمالات التالية لمرحلة المرض:**

١- ورم الثدي القابل للاستئصال الجراحي T3N1 (متقدم موضعياً).

٢- ورم الثدي غير القابل للاستئصال الجراحي T4 أو N2-3 (متقدم موضعياً).

٣- ورم الثدي الالتهابي T4d N0-3.

يعد ورم الثدي الالتهابي أكثر أشكال ورم الثدي المتقدم موضعياً هجوميةً وخطورة، يتظاهر باحمرار ووذمة على جلد الثدي (علامة قشر البرتقال) من دون أن ترافقه كتلة مجسوسة، والعادة أن يعالج خطأً على أنه حالة التهابية باستخدام المضادات الحيوية، مما يؤخر العلاج المناسب إلى أن يبدأ التطور السريع للمرض بحدوث صمات في التصريف اللمفي للجلد مما يؤدي إلى الوذمة المعروفة. من المهم التأكيد أن تشخيص هذه الحالة (T4D) هو تشخيص سريري ولا يكفي وجود الصمات اللمفاوية لوضع التشخيص من دون




الشكل (٥) سرطان الثدي مرحلة IIIB (T4)
أ- عند سيدة عمرها ٣٥عاماً لديها صورة ثدي طبيعية وبعد ٧ أشهر تطور لديها تسمك وحمامى في جلد الثدي. وأظهر تصوير الثدي حينئذ زيادة وكثافة معممة مع تسمك في جلد الثدي وهي من سمات سرطان الثدي الالتهابي.
ب و ج- أكدت الخزعة تشخيص سرطان الثدي الالتهابي يظهر السهم تورد حمامي (علامة قشر البرتقال) دليل على الحالة الالتهابية.

وجود التظاهرات الجلدية (الاحمرار)، إذ قد تجرى الخزعة الجلدية لتأكيد التوجه السريري نحو ورم ثدي التهابي. يتزايد في ورم الثدي الالتهابي التعبير عن مستقبلات الـ Her-2، كما تنخفض عموماً نسبة التعبير عن المستقبلات الهرمونية، وتزداد درجة grade سوء التمايز الخلوي.

تعتمد المعالجة في ورم الثدي المتقدم موضعياً على العلاج الكيميائي قبل الجراحة للسماح بالحصول على حواف حرة للاستئصال ولتحسين فرص الشفاء بتقليل النكس البعيد، وهناك عدة برتوكولات معتمدة في هذا السياق ضمن المبادئ المتبقية في تطبيق العلاج الكيميائي المتمم للمراحل المبكرة؛ كما يزيد استخدام العلاج الشعاعي المتمم من فرص الشفاء بتخفيض نسب النكس الموضعي، ويمكن استخدامه كذلك في الحالات غير القابلة للاستئصال لتحقيق درجة من التحكم الموضعي بالورم لتحسين الأعراض ونوعية الحياة.

ورم الثدي الانتقالي:

تحدث النقائل سواء بانتشار الخلايا الورمية الدموي أم اللمفاوي أو بالانتشار المباشر عبر جدار الصدر. أكثر أماكن الانتقال شيوعاً العظام والرئة والكبد وجدار الصدر والدماغ.

تشيع النقائل العظمية على نحو أكبر حين إيجابية المستقبلات الهرمونية وتعد الموضع الأول لحدوث النقائل؛ في حين يكون المكان الأكثر شيوعاً للنقائل هو الأحشاء حين سلبية المستقبلات الهرمونية أو زيادة التعبير عن مستقبلات الـ Her-2؛ كما ترتفع في أورام الثدي الفصيصية نسب النقائل إلى المصليات (الجنب والصفاق) أكثر من أورام الثدي القنوية.

لا يكون هدف العلاج في الحالات الانتقالية (أو الناكسة بورم انتقالي) هو الشفاء؛ بل يكون الهدف إطالة البقيا وتقليل المضاعفات والأعراض الناتجة من النقائل وتخفيضها.

يعتمد تقرير العلاج في ورم الثدي المتقدم موضعياً أو الباكر على صفات الورم من حيث حالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ Her-2؛ وعلى الأعراض والفترة الخالية من المرض (حين يكون ورماً ناكساً)؛ كما يعتمد على العلاجات السابقة التي تلقتها المريضة.

يفضل البدء بالمعالجة الهرمونية حين عدم الحاجة إلى استجابة سريعة (نقائل غير حشوية وغير عرضية أو مهددة للحياة مباشرة)، في حين يعد وجود النقائل (أو النكس) استطباباً للبدء بالمعالجة الكيميائية حين سلبية المستقبلات الهرمونية أو وجود أعراض مهددة للحياة أو شديدة الإزعاج للمريضة.

تقدم المعالجة الكيميائية على استخدام المشاركات الدوائية أو استخدام عامل وحيد (حين عدم تحمل المشاركات الدوائية أو استنفاد الخطوط العلاجية ضمن العلاج السابق)، كما يعد عدم الاستجابة للمعالجة الهرمونية استطباباً للبدء بالعلاج الكيميائي المناسب.

تستخدم الأدوية التي تستهدف مستقبلات الـ Her-2

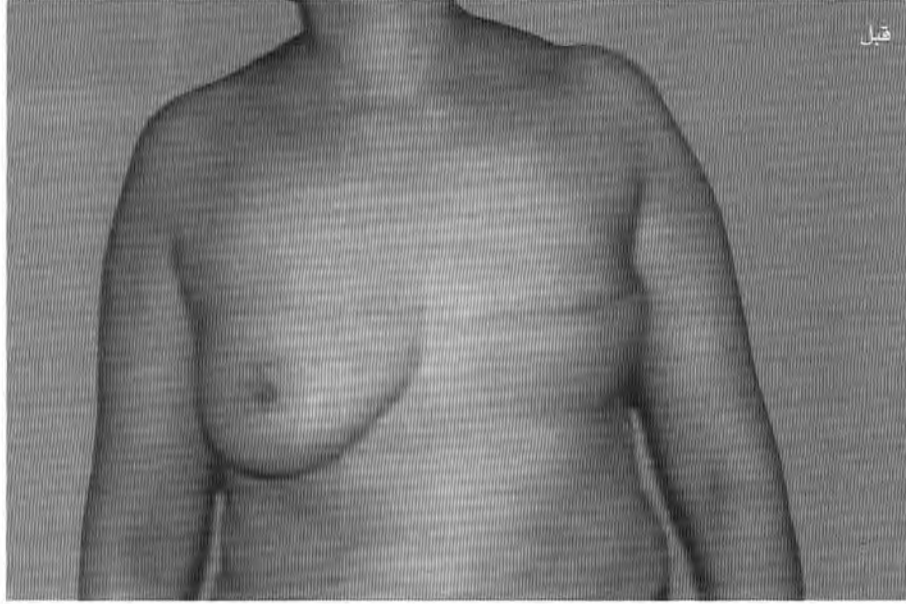
بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية حين إيجابية التعبير عن هذه المستقبلات.

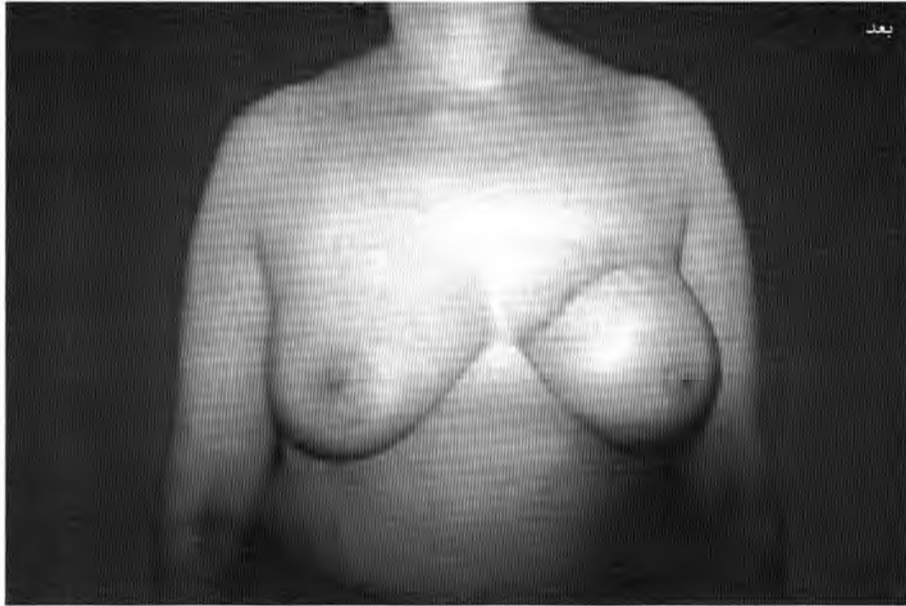
تستخدم المعالجة الشعاعية أو الجراحية معالجةً عرضية تهدف إلى تحسين الأعراض الناتجة من النقائل أو منع حدوث مضاعفات خطرة لهذه النقائل.

إعادة تصنيع الثدي الباكر والمتأخر:

سمح تطور تقنيات استئصال الثدي (الجذري أو الجذري المعدل أو المحافظ) - مع تطور الجراحة التصنيعية على نحو عام - بتطور واضح في تقنيات إعادة تصنيع الثدي وخياراته بهدف المحافظة على نتيجة تجميلية جيدة تسمح للسيدة بمتابعة حياتها على نحو طبيعي من دون التأثير النفسي السيئ الذي يولده غياب أحد الثديين أو كليهما.

لا يوجد أي مضاد استطباب لإعادة تصنيع الثدي المستأصل سوى مضادات الاستطباب العامة للجراحة، وينصح بإجراء إعادة التصنيع لكل السيدات بغض النظر عن عمرهن أو استطباب المعالجة المتممة لديهن، إذ لم يثبت حتى الآن أي تأثير سيئ لإعادة تصنيع الثدي (باستخدام أكياس محلول ملحي تحت الطبقة العضلية لجدار الصدر)





الشكل (٦) إعادة تصنيع الثدي الأيسر بقطعة من العضلة المستقيمة البطنية

سواء في نسب النكس الموضعي أم سهولة الكشف المبكر عنه في حال حدوثه. والجدير بالذكر هنا أن تقنية استخدام أكياس السيلكون لم تتوافر للتطبيق إلا منذ ١٩٩٢ وهي قيد الدراسة باستمرار، إذ لوحظ تأثرها حين استخدام المعالجة الشعاعية بعد زرعها، ولذلك ينصح بعدم استخدامها في هذه الحالات. في حين يكون تحمل شريحة ترام TRAM flap ممتازاً حين إجراء التشعيع المتمم من دون عواقب تجميلية سيئة.

من الخيارات التجميلية التي قد تحتاج السيدة إلى إجرائها تصغير الثدي المقابل للمحافظة على التناسق الحجمي، وكذلك تصنيع الهالة والحلمة (وهو إجراء مستقل عن إعادة التصنيع) بهدف الوصول إلى نتائج مشابهة للبناء الطبيعي إلى حد مطابق تقريباً.

يفضل استخدام التصنيع الباكر (الآني) على التصنيع المتأخر حرصاً على عدم تعريض المريضة لإجراءين جراحيين، لكن بشرط عدم تأخير المعالجة المتممة: وانتقاء تقنية إعادة التصنيع المناسبة حين وجود استطباب التشعيع المتمم.

المعالجة الشعاعية لأورام الثدي وعقابيلها:

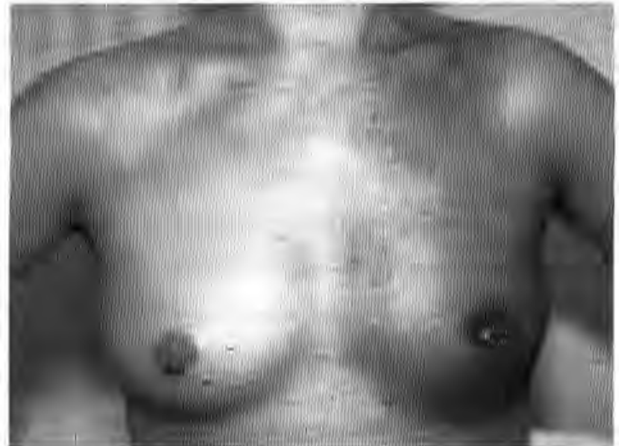
الاستطباب: استخدام المعالجة الشعاعية المتممة بعد الاستئصال المحافظ في المراحل الباكرة من أورام الثدي (II ,Stage I) هو الإجراء المعياري الذي يجب تطبيقه، فهو يخفض نسبة النكس الموضعي كثيراً (من ٢٧٪-٧٠٪)، ولم يعرف حتى الآن تأثير ذلك في البقيا الكلية للمريضات.

لا ينصح أبداً باستخدام المعالجة الشعاعية المتممة للإبط في سلبية العقد نسيجياً من الإصابة؛ ولكنها إلزامية في إصابة أربع عقد ناحية أو أكثر، وتشعيع جدار الصدر إلزامي أيضاً حين وجود حواف استئصال جراحي مصابة، وحين يكون حجم الكتلة الورمية ٥ سم أو أكبر، ولا يعد العلاج الكيميائي المتمم بديلاً كافياً من العلاج الشعاعي المتمم حين استطبابه.

التقنية: تراوح المقادير الشعاعية المعطاة عالمياً بين ٤٥٠٠ و٥٠٠٠ سنتيغراي؛ مقسمة على ١٨٠ إلى ٢٠٠ سنتيغراي يومياً مدة ٥-٦ أسابيع، وهناك اختلاف حول الجرعة الشعاعية الإضافية المركزة لسرير الورم والتي تطبق في نهاية المعالجة الشعاعية المقررة.

ينصح بتطبيق العلاج الشعاعي المتمم بعد إتمام المعالجة الكيميائية المتممة في أثناء الأشهر الستة الأولى من زمن الجراحة الأولية.

التأثيرات الجانبية والعقابيل: تتفاوت التأثيرات الجانبية للمعالجة الشعاعية لجدار الصدر والإبط من تأثيرات بسيطة كاحمرار الجلد المعرض للأشعة أو حدوث شواش حس بسيط فيه إلى تأثيرات أكثر أهمية كالحروق الجلدية وعقابيلها التي قد تكون مشوهة (انكماش الجلد وتغير لونه) والوذمة اللمفاوية (ولاسيما حين تجريف جائر لمستويات العقد الإبطية) وهي مضاعفة مزعجة جداً للمريضة مما يستدعي الانتباه والتشديد على المريضة بعدم إجهاد الذراع الموافق خوفاً من زيادة نسب حدوثه وشدته؛ وقد تصل التأثيرات الجانبية للتشعيع إلى حالات خطرة أو مهددة للحياة كالتهاب الرئة الشعاعي (الذي قد يكون حاداً)، أو التهاب عضلة القلب وما قد يرافقه من التهاب شعاعي في التأمور قد يترافق مع انصباب؛ إلى قصور العضلة القلبية وانخفاض الضخ القلبي ejection fraction.



(الشكل٧) ارتكاس جلدي حاد (حمامى) بعد استكمال المعالجة الإشعاعية تلتئم الحمامى الجلدية الحادة والتوسف الجاف في غضون أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع.



الشكل (٨) وذمة ذراع كبيرة بعد استئصال ثدي جذري عند سيدة بعمر ٦٤عاماً

وتبقى الخطورة الأهم هي حدوث الأورام الثانوية ولاسيما اللمفومات ضمن ساحة التشعيع، وكذلك زيادة خطورة حدوث أورام الرئة وغيرها.

المعالجة الكيميائية لأورام الثدي:

١- المعالجة الكيميائية المتممة: يعتمد استطباب تطبيق المعالجة الكيميائية المتممة على عدة عوامل تنبئ بإنذار الورم (حجم الورم، وحالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ Her2، وحالة العقد، وعمر المريضة).

يفضل إضافة التاكسينات إلى المعالجة المتممة حين إيجابية الإصابة العقدية، أو سلبية المستقبلات الهرمونية، أو صغر عمر المريضة، إذ يمكن استخدام بروتوكولات تحتوي على الانتراسكلينات مع التاكسينات taxenes أو الانتراسكلينات مع الـ TXL أسبوعياً.

تضاف الأدوية الموجهة لمستقبلات الـ Her2 في إيجابية المستقبلات ضمن المعالجة المتممة (trastuzumab لمدة سنة)، بعد التأكد من زيادة التعبير بالطرق المناسبة (التلوينات المناعية).

٢- المعالجة الكيميائية للأورام الانتقالية والناكسة: هناك طيف واسع من الأدوية والمشاركات الدوائية التي يمكن استخدامها في هذا السياق، كما يمكن تكرار بروتوكول العلاج المتمم نفسه (الانتراسكلينات مع التاكسينات أو من دونها) حين مرور أكثر من سنة على استخدامه الأول.

تفضل التاكسينات خطاً أولاً علاجياً على باقي الأدوية؛ إذ إنها تعطي أفضل النتائج من حيث التأثير في إطالة البقيا.

من الأدوية التي يمكن استخدامها سواء وحدها أم ضمن مشاركات دوائية معينة: الجميسيتابين، الكابسيتابين، الفينوريلبين، وغيرها، ولم يلاحظ اختلاف كبير بين نتائج العلاج باستخدامها.

كما يستطب اللاباتينيب lapatinib (وهو علاج موجه ضد مستقبلات الـ Her-2) خطاً ثانياً من العلاج الموجه بعد فشل المعالجة بالتراستوزوماب trastuzumab، ومن الاستخدامات الشائعة لهذا الدواء مشاركته مع الكابسيتابين capecitabine في حالات الانتقالات الدماغية وذلك لتجاوزه الحاجز الوعائي السحائي.

المعالجة الهرمونية لأورام الثدي:

١- نوقش موضوع المعالجة الهرمونية المتممة لأورام الثدي على نحو مفصل في فقرة ورم الثدي في مراحله الباكرة، وتبقى إضافة إمكان استخدام الضهي الدوائي باستخدام مشابهات الـ LH-RH (بدلاً من الضهي الجراحي باستئصال المبيضين أو الشعاعي باستخدام جرعة شعاعية مثبطة لنشاطهما)، ويعد استخدام الضهي الطبي داعماً للعلاج الهرموني في كل استطباباته، إذ يقلل من احتمال النكس لدى المريضات عاليات الخطورة عند استخدام المعالجة بالتاموكسيفين (كما يمكن استخدام حاصرات إنزيم الأروماتاز بعد إجراء الضهي).

ولابد من الإشارة إلى التأثيرات الجانبية المهمة التي قد تصاحب استخدام دواء التاموكسيفين كزيادة التأهب لحدوث الخثارات الوريدية العميقة، وتسمك بطانة الرحم وتشكل الكيسات المبيضية، واحتمال تطور ورم الرحم (١٪)؛ ومن الأدوية البديلة حين ظهور التأثيرات الجانبية للتاموكسيفين دواء التوريميفين toremifene.

٢- يمكن استخدام المعالجة الهرمونية في حالات الأورام الناكسة والانتقالية، ولاسيما في الانتقالات العظمية المعزولة أو الانتقالات غير العرضية أو المهددة للحياة.

يمكن استخدام التاموكسيفين في هذا السياق كما يمكن استخدام حاصرات إنزيم الأروماتاز خطاً علاجياً هرمونياً أولياً أو ثانياً؛ واستخدام الفازلوديكس fulvestrant (Faslodex) خطاً علاجياً ثانياً أو ثالثاً.

ورم الثدي والحمل:

تشير الإحصاءات العالمية الحديثة إلى وجود ما يقارب حالة ورم ثدي لكل ٢٠٠٠ حالة حمل.

وتشخيص ورم الثدي في أثناء الحمل صعب لوجود وذمة الثدي بسبب الحمل، لذلك تشخص ٥٠- ٨٠٪ من الحالات في مرحلة الانتقال إلى العقد الناحية، يضاف إلى ذلك تأخر التشخيص بسبب الخوف من إجراء الفحوص الشعاعية المكملة ولا سيما تصوير الثدي الذي يمكن الاستعاضة عنه تقريباً بالصدى، ويجب عدم التردد بإجراء خزعة بالإبرة الدقيقة لتأكيد التشخيص. بالمقابل ومن المستحسن عدم إجراء التصوير المقطعي المحوسب والومضان العظمي تجنباً من الإشعاع الزائد الناجم عنهما.

إحصائياً تكون هذه الإصابة متقدمة نسيجياً (درجة ثالثة في التصنيف النسيجي)؛ وغالباً ما تكون المستقبلات الهرمونية سلبية ويكون الإنذار على نحو عام سيئاً، والبقيا بعد خمس سنوات تراوح بين ١٠-٤٠٪، ويكون الإنذار أسوأ في النساء الشابات وحين اكتشاف الإصابة في الثلث الثالث من الحمل.

الخطة العلاجية:

١- المعالجة الجراحية: ممكنة دائماً والتخدير العام ممكن في كل مراحل الحمل.

٢- **المعالجة الشعاعية:** غير منصوح بها خوفاً من خطر انتشار الأشعة وحدوث السمية الجينية التي يمكن أن تظهر قبل إعطاء عشرة سنتيغراي من الأشعة.

٣- **المعالجة الكيميائية:** للمعالجة الكيميائية تأثير ماسخ في الثلث الأول من الحمل ولاسيما بدواء الفلورويوراسيل والميتوتريكسات، أما السيكلوفوسفاميد والإنتراسيكلين - وهما الدوءان الأكثر استعمالاً في ورم الثدي - فإن الدراسات العالمية لم تؤكد وجود مستقلباتهما في السائل الأمنيوسي (مرور بسيط)، وليس هناك مضاد استطباب لاستعمالهما في الثلثين الثاني والثالث من الحمل.

وحين تكون الإصابة في نهاية الحمل يكون العلاج جراحياً تتبعه معالجة كيميائية وشعاعية بعد الولادة، ويكفي العلاج الجراحي في الإصابات الموضعة وذات الإنذار الجيد (ورم داخل خلوي أو ورم مع ارتشاح مجهري من دون إصابة ناحية).

إنهاء الحمل ضروري جداً حين حدوث الإصابة في الثلث الأول من الحمل وحين تكون متطورة مع ارتشاح للعقد الناحية، ويتبع ذلك بالمعالجة الجراحية والكيميائية والشعاعية.

وإذا حدثت الإصابة في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل وكانت الجراحة غير كافية والمريضة ترغب في المحافظة على الطفل فمن الممكن البدء بالعلاج الكيميائي بالأدوية غير السامة للجنين مع محاولة إعطاء جرعات قليلة وإجراء الولادة حينما يكون ذلك ممكناً.

ورم الثدي عند الرجال:

هو إصابة نادرة يمثل ١-٥٪ من أورام الثدي ويراوح معدل عمر الإصابة بين ٥٩ و٦٤ عاماً.

عوامل الخطورة:

١- **زيادة الإستروجين في الدم** وقد تكون داخلية المنشأ ناجمة عن إصابة كبدية أو خلل وظيفي في الخصيتين، أو خارجية المنشأ ولاسيما في علاج ورم الموثة، بيد أن هذه الزيادة لم تؤكد حتمية الإصابة بورم الثدي.

٢- **زياد نسبة البرولاكتين في الدم:** تزيد خطورة حدوث ورم الثدي في الرجال، وهو غير مؤكد أيضاً.

٣- **متلازمة كلاينفلتر:** التي تزيد نسب الإصابة بـ ٢٠-٦٠ مثلاً عن الرجال الطبيعيين.

٤- **الحقول الكهرمغنطيسية والإشعاعات المؤينة** التي تزيد من خطر الإصابة.

٥- **الإصابة العائلية** ووجود الاختلال الجيني (BRCA/P53).

سريرياً: نز معزول من الثدي وهو غالباً دموي وقد يكون مصلياً، أو جس كتلة منعزلة قاسية غير مؤلمة؛ غير محددة؛ مركزية؛ وغالباً ما تكون غير متحركة ملتصقة بالعضلة الصدرية. وقد يكون هناك شد أو ألم في الحلمة، وقد يتظاهر ورم الثدي عند الرجال بالتهاب متقرح في الحلمة.

ظهور العقد الإبطية الموافقة يكون باكراً والانتقالات العظمية هي أول الانتقالات تليها الانتقالات الرئوية ثم الكبدية والدماغية.

التشخيص: تصوير الثدي صعب لصغر حجم الثدي وقد تشاهد كثافة نجمية مع امتدادات تغصنية وتكلسات صغيرة قليلة العدد غير منتظمة مشتركة في ثلث الحالات وثخن قي البطانة الجلدية الموافقة للكتلة مع شد الحلمة.

التصوير بالأمواج فوق الصوتية يكمل التشخيص ويُظهر جوبة lacuna ناقصة الصدى يرافقها شكل مخروطي أو ثخن جلدي، ويستطب هنا إجراء الخزعة بالإبرة أو خزعة مفتوحة حين سلبية التشخيص بالإبرة.

نسيجياً: مشابهة للإصابة عند المرأة ماعدا الندرة النادرة لوجود كارسينوما فصيصية، وذلك لأن أثداء الرجال لا تحتوي على فصوص؛ المستقبلات الهرمونية الإستروجينية غالباً إيجابية (٨٥٪ من الحالات).

العوامل الإنذارية: العمر المتقدم حين الإصابة عامل إنذار سيئ ولكنه غير مؤكد، في حين يعد كبر حجم الورم والارتشاح والتقرح الجلدي عوامل إنذار سيئ مؤكد.

وللنمط النسيجي شأن في الإنذار؛ إذ تمثل الأورام الغدية القنوية المرتشحة الأورام الأسوأ إنذاراً، في حين تمثل الأورام داخل القنوية والحليمية الأورام الأفضل إنذاراً.

أما الإصابات العقدية الناحية فإن وجود عقد مجسوسة يترافق ونسبة عالية من النكس، وعدم وجود عقد مصابة يرفع احتمال البقيا لخمس سنوات حتى ٩٠٪، تصبح البقيا لخمس سنوات ٧٥٪ حين وجود أقل من ٣ عقد مصابة وتنخفض إلى ٥٥٪ حين وجود أكثر من ٤ عقد مصابة.

تبقى الإشارة إلى العوامل الإنذارية النسيجية مثل عدد الانقسامات والتي تمثل المرحلة M من الدارة الخلوية، وزيادتها تزيد من سوء الإنذار وكذلك عدد الخلايا في المرحلة S.

الجراحة: تتضمن عملية الاستئصال بطريقة «**باتي**» أما الاستئصال الربعي فنادراً ما يستطلب نظراً لصغر حجم الثدي.

المعالجة الشعاعية: متممة للعلاج الجراحي في كل الحالات ماعدا وجود انتقالات حين التشخيص.

المعالجة الهرمونية: يستعمل التاموكسيفين حين تكون المستقبلات إيجابية وكذلك مثبطات إنزيم الأروماتاز في الانتقالات ولاسيما العظمية.

المعالجة الكيميائية: تستعمل البروتوكولات المستعملة في معالجة ورم الثدي عند النساء نفسها.

أورام اللحمة المتوسطة في الثدي:

تتميز من ساركومة «فيللود» بغياب المنشأ البشري، وهي ساركومات تمثل ١٪ من أورام الثدي والأكثر وجوداً منها هي «الغرن الليفي النسيجي»، أما الساركومات الوعائية فنادرة.



الشكل (٩) الساركومة الوعائية الدموية

تتوضع غالباً في الربع العلوي الوحشي، وترى إصابات ثنائية الجانب في ٤٪ فقط ولاسيما في الساركومة الوعائية. يكون حجم الورم كبيراً حين اكتشاف المرض؛ قوامه قاسٍ؛ غير مؤلم ومحدد. أما الساركومات الوعائية الدموية فتكون الكتلة فيها رخوة وغير محددة؛ تطورها سريع، وقد تشاهد كدمات تلقائية على محيط الآفة.

العلاج الأساسي هو استئصال الثدي كاملاً من دون تجريف العقد، وقد يكون للمعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي شأن أساسي في بعض الحالات، أما المعالجة الكيميائية المساعدة فلها شأن في البقيا من دون نكس ولكنها لا تؤثر في البقيا على نحو عام.

اللمفومات الأولية في الثدي:

تشمل اللمفومات المنعزلة في الثدي مع إصابات عقدية أو من دونها وهي نادرة، تبلغ نسبتها بين ٠,٠٤٪ و٠,٥٣٪ من أورام الثدي و٠,٧ ٪ من اللمفومات. قد تظهر في أي عمر ولاسيما في أثناء الحمل أو الإرضاع ولاسيما لمفومة بوركيت التي غالباً ما تكون في الثديين وإنذارها سيئ. وكذلك قد تحدث بعمر ٥٠-٦٠ عاماً (٨٥٪ من الحالات) وإنذارها مقبول. سريرياً تكون بشكل كتلة متعددة العقد، وشعاعياً غالباً ما يكون لها منظر كتلة سليمة مع حدود واضحة وكثافة



الشكل (١٠) ساركومة ليفية كبيرة الحجم في الثدي ومتطورة مع علامات التهابية واضحة

متجانسة (كيسات الثدي، أو الورم الغدي الليفي adenofibroma) وفي بعض الأحيان منظر كتلة عقدية ذات حدود مع ثخن جلدي.

١- **لمفومة هودجكن** نادراً ما تكون أولية في الثدي وتكون نسيجياً من النوع المصلب العقيدي دائماً.

٢- **اللمفومات اللاهودجكينية:** كانت تسمى قديماً الساركومات اللمفية ومن الممكن وجود كل النميطات النسيجية المعروفة subtypes، بيد أن الأكثر وجوداً هي اللمفومات المنتشرة التي تمثل ٧٤٪ بحسب تصنيف كييل منها ٤٢٪ لمفومات مركزية أرومية خلوية و٣٦٪ لمفومات مركزية أرومية وبحسب الدراسات المناعية النسيجية الكيميائية ٩٠٪ من اللمفومات ذات تنميط مناعي B.

تعالج اللمفومات المنخفضة الدرجة بعلاجات كيميائية خفيفة: (نظام C.O.P) تتبعه معالجة شعاعية.

وفي اللمفومات العالية الدرجة تتمثل المعالجة الكيميائية بنظام CHOP أو (r-cmop) تتبعه معالجة شعاعية.

يتغير الإنذار بحسب المرحلة السريرية والدرجة النسيجية، ويزداد الإنذار سوءاً حين تجاوز الستين من العمر وحين ارتفاع إنزيم نازعة هدروجين اللاكتات (LDH)، ولمفومة بوركيت هي الأسوأ إنذاراً فيما يخص البقيا التي لا تتجاوز العام.

أخيراً إن التوضعات الثديية للابيضاضات نادرة ولاسيما في الابيضاض النقوي الحاد الذي لا يمكن كشفه بسهولة حين عدم وجود أرومات في الدوران المحيطي وعلاجه كعلاج الابيضاض النقوي الحاد.

أورام الجهاز البولي التناسلي

الهادي السعودي

تتنوع أورام الجهاز البولي tumeurs urologiques بتنوع الوريقات الجنينية الثلاث التي تشترك في تكوينه جنينياً، كما تتنوع بحسب الأماكن والوظائف المختلفة التي تسهم في تحديد عمل كل جزء منه، فالجهاز البولي جهاز إطراح وجهاز تناسلي وجهاز هرموني.

ومن أهم أورام هذا الجهاز سرطانة الموثة عند الرجال، وهو يأتي في المرتبة الأولى من سرطانات الرجال عموماً. وفي المرتبة التاسعة تأتي سرطانة الكلية والسرطانات البولية الحوضية عند النساء. أما سرطانة المثانة فتأتي بالمرتبة الرابعة من حيث الشيوع عند الرجال. وتأتي أورام الجهاز البولي في المرتبة الثانية للشيوع بالنسبة إلى الوفيات الورمية بسبب سرطانة الموثة، وفي المرتبة الثامنة بسبب سرطانة المثانة عند الرجال، بحسب الإحصاءات العالمية (الشكل ١).

وعلى الرغم من التطور الحاصل في علاج الأورام فقد ارتفعت مرتبة الوفيات الناجمة عن سرطانة الموثة من المرتبة الثالثة إلى المرتبة الثانية من حيث الشيوع والسبب.

أولاً- أورام الموثة tumeurs prostatiques:

الموثة غدة صغيرة لا تتجاوز أبعادها ٢٥ملم ولا يزيد وزنها

نسبة الاصابات الورمية العالمية

%	العدد	إناث	%	العدد	ذكور
٢٦٪	١٧٨،٤٨٠	ورم الثدي	٢٩٪	٢١٨،٨٩٠	ورم الموثة
١٥٪	٩٨،٦٢٠	أورام الرئة والقصبات	١٥٪	١١٤،٧٦٠	أورام الرئة والقصبات
١١٪	٧٤،٦٣٠	أورام الكولون والمستقيم	١٠٪	٧٩،١٣٠	أورام الكولون والمستقيم
٦٪	٣٩،٠٨٠	ورم جسم الرحم	٧٪	٥٠،٠٤٠	ورم المثانة
٤٪	٢٨،٩٩٠	اللمفومات اللاهودجكينية	٤٪	٣٤،٢٠٠	اللمفومات اللاهودجكينية
٤٪	٢٦،٠٣٠	ورم الوحمة الجينية	٤٪	٣٣،٩١٠	ورم الوحمة الجينية
٤٪	٢٥،٤٨٠	أورام الدرق	٤٪	٣١،٥٩٠	أورام الكلى
٣٪	٢٢،٤٣٠	أورام المبيض	٣٪	٢٤،٨٠٠	الابيضاضات
٣٪	١٩،٦٠٠	أورام الكلى	٣٪	٢٤،١٨٠	أورام جوف الفم والبلعوم
٣٪	١٩،٤٤٠	الابيضاضات	٢٪	١٨،٨٣٠	أورام المعثكلة
١٠٠٪	**٦٧٨،٠٦٠**	**كل التوضعات الورمية**	**١٠٠٪**	**٧٦٦،٨٦٠**	**كل التوضعات الورمية**

نسبة الوفيات

%	العدد	إناث	%	العدد	ذكور
٢٦٪	٧٠،٨٨٠	أورام الرئة والقصبات	٣١٪	٨٩،٥١٠	أورام الرئة والقصبات
١٥٪	٤٠،٤٦٠	ورم الثدي	٩٪	٢٧،٠٥٠	ورم الموثة
١٠٪	٢٦،١٨٠	أورام الكولون والمستقيم	٩٪	٢٦،٠٠٠	أورام الكولون والمستقيم
٦٪	١٦،٥٣٠	ورم المعثكلة	٦٪	١٦،٨٤٠	ورم المعثكلة
٦٪	١٥،٢٨٠	ورم المبيض	٤٪	١٢،٣٢٠	الابيضاضات
٤٪	٩،٤٧٠	الابيضاضات	٤٪	١١،٢٨٠	أورام الكبد والطرق الصفراوية
٣٪	٩،٠٦٠	اللمفومات اللاهودجكينية	٤٪	١٠،٩٠٠	ورم المري
٣٪	٧،٤٠٠	ورم جسم الرحم	٣٪	٩،٦٣٠	ورم المثانة
٢٪	٥،٥٩٠	أورام الدماغ والجهاز العصبي المركزي	٣٪	٩،٦٠٠	اللمفومات اللاهودجكينية
٢٪	٥،٥٠٠	أورام الكبد والطرق الصفراوية	٣٪	٨،٠٨٠	أورام الكلى
١٠٠٪	**٢٧٠،١٠٠**	**كل التوضعات الورمية**	**١٠٠٪**	**٢٨٩،٥٥٠**	**كل التوضعات الورمية**

الشكل (١) نسب الإصابات الورمية العالمية

على ٤٠-٥٠غ، وهي ملهبة الحياة الجنسية عند الرجال ومكمن ضعفهم والسبب في هلاكهم بحسب الإحصاءات العالمية، وتتألف من أربع مناطق: المحيطية والمركزية والمتوسطة والأمامية (الشكل٢).

لم تسهم الدراسات الوبائية العديدة في تحديد السبب في حدوث هذه الأورام، وقد دلت الإحصاءات التالية لتشريح الجثث - عند الرجال - على أن الأورام الغدية الخبيثة قد يقارب حدوثها ٤٠٪ في الأعمار التي تزيد على ٥٠ سنة، وأكثر من ٩٠٪ في الأعمار فوق الـ ٧٠ سنة بالرغم من عدم وجود الأعراض. وقد أسهمت معايرة الـ P.S.A دورياً في ارتفاع نسبة الكشف من حدود ٥٪-٦٠٪. وتؤلف الأورام المفردة ٨٥٪ من سرطان الموثة عموماً مع وجود قصة عائلية في بعض الحالات وفي أعمار تقل عدة سنوات عن العمر الطبيعي للوقوع. وترى سرطانات الموثة عموماً في الأعمار بين ٥٠-٧٥ سنة من دون أن تسبب أعراضاً في أغلب الأحيان؛ ثم تكشف فجأة بتحليل دوري ومعايرة الـ P.S.A الذي يقال إن ارتفاعه عن ١٠ ملغ/مل يتطلب إجراء خزعات موجهة بالصدى (الإيكو).

إجراءات التشخيص:

١- **فحص سريري** مع مس شرجي تكشف به زيادة الحجم؛ والعقد الصلبة أو صلابة مبهمة مع فقد الثلم المتوسط.

٢- **تخطيط الصدى** عبر الشرج: ويكشف ظهور اضطرابات داخل الموثة مع نقص الكثافة بالصدى، ويساعد الصدى على إجراء خزعات موجهة. وتكون الإيجابية أو السلبية الكاذبة بين ٤٠-٦٠٪ نتيجة الضخامة الفيزيولوجية.

٣- **الخزعات:** تجرى عن طريق التوجيه بتخطيط الصدى عبر الشرج أو عبر العانة، بالتنظير أو بالفتح الجراحي.

٤- **التصوير المقطعي** المحوسب.

٥- التصوير بالرنين المغنطيسي (MRI).

٦- تصوير العظام **الومضاني.**

٧- **الومضان** الموثي.

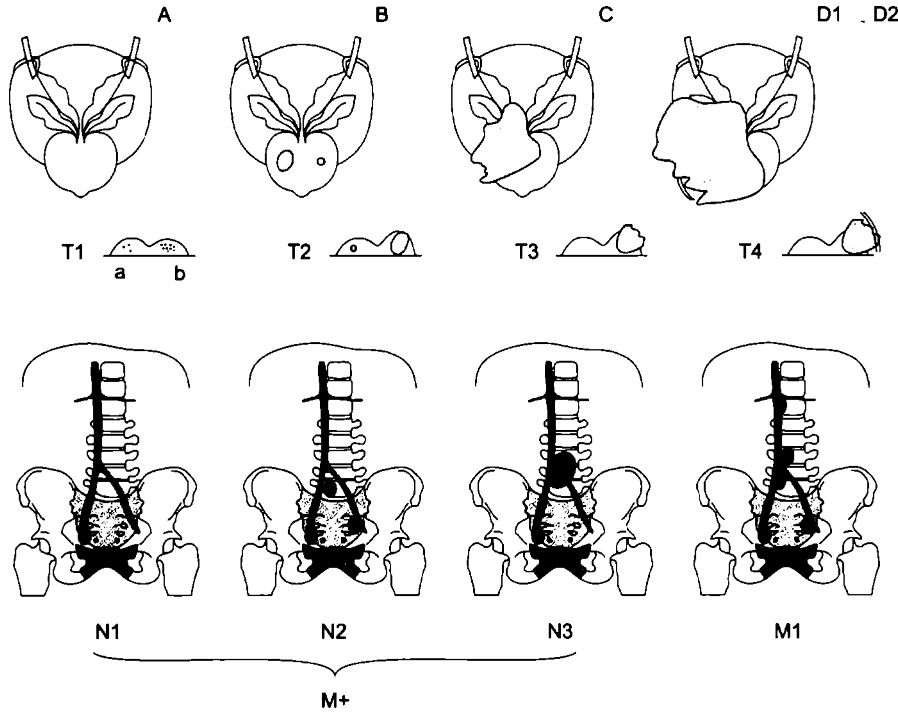
٨- التصوير بالإصدار البوزيتروني (PETscan).

التشريح المرضي: الأورام الموثية من نمط الأورام الغدية مع درجات خلوية من ١ إلى ٣.

الأنماط الأخرى:

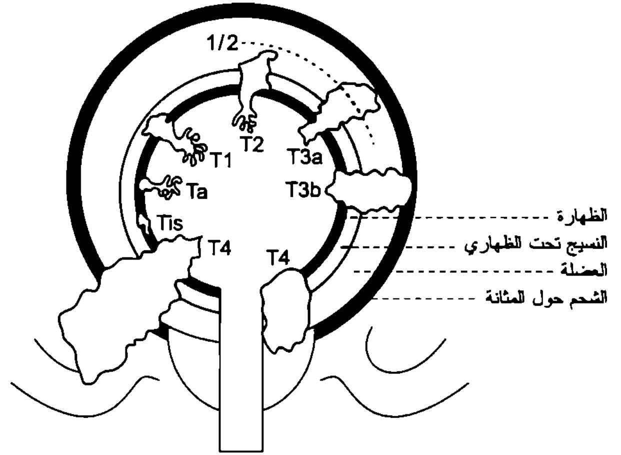
- كارسينومة غدية قنوية ductal adenocarcinoma.
- كارسينومة غدية مخاطية mucinous adenocarcinoma.
- كارسينومة الخلايا المتحولة transitional carcinoma.
- الأورام العصبية الصماوية neuroendocrine.

التصنيف المرحلي TNM بحسب NCCN (2008): (الجدول ١).



الشكل (٢) التصنيف السريري (TNM) لأورام الموثة

T	
Tx	لا يمكن تحديد الورم.
T0	لا يوجد الورم.
T1	لا يمكن تحديد وجود ورم بالمس أو بالمشاهدة.
TIA	وجود إصابة في أقل من ٥٪ من العينات المجراة.
TIB	وجود إصابة في أكثر من ٥٠٪ من العينات المجراة.
TIC	ورم محدد بالخزعات المجراة بالإبرة الموجهة.
T2	T2A: إصابة نصف الغدة أو إصابة فص أو أقل.
	T2B: إصابة أكثر من نصف الغدة أو أكثر من فص من دون إصابة الفصين معاً.
	T2C: إصابة الفصين.
T3	امتداد عبر المحفظة.
	T3A: إصابة عبر المحفظة في جانب واحد أو في جانبين .
	T3B: إصابة الحويصل المنوي.
T4	إصابة الأعضاء المجاورة عدا الحويصلات المنوية.
الامتداد العقدي: N:	
NX	لا يمكن تحديد الإصابة العقدية
NO	لا يوجد إصابة عقدية.
N1	إصابة عقديه.
الانتقالات: M:	
MX	لم يتم تحديد الإصابة النقيلية.
MO	لا توجد نقائل بعيدة.
M1	نقائل بعيدة:
	M1A: إصابة عقد خارج المنطقة.
	M1B: إصابة عظمية
	M1C: إصابة خارج عظمية
المجموعات المرحلية:	
المرحلة I:	T_1 No Mo G_1
المرحلة II:	T1a + G 2-4. T1b → T
المرحلة III:	T3
المرحلة IV:	T4
	إصابة N1.
	إصابة M1.
الجدول (١)	



الشكل (٣) شكل ترسيمي للامتداد الجداري للأورام المثانية يوضح التصنيفات السابقة

المعالجة:

أورام الموثة الخبيثة هي أورام الكهولة، وغالباً في الأعمار >٥٠ سنة. وأكثر من نصف الحالات في الأعمار >٧٠ سنة. الورم بطيء السير وإنذاره سيئ إجمالاً. ولذلك فإن أسباب الوفاة بأسباب أخرى أعلى. يجب أن يكيّف علاج الأورام الموثية لكل حالة بحسب الواسم الورمي الـ P.S.A ودرجة تصنيف غليسون Gleason مع مراعاة العمر واحتمال البقيا ونوع الحياة، كما يعتمد على اختيار المريض بعد إفهامه وضعه؛ وبحسب الامتداد السريري المرحلي.

الأشكال الموضّعة (T1-T2A-B NO MO):

يختلف العلاج فيها بحسب العمر من المراقبة إلى العلاج الجراحي أو الشعاعي أو الهرموني.

● **العلاج الجراحي:** استئصال جراحي جذري للموثة عبر العانة (WALSH)، من **مساوئ** هذه الطريقة: السلس البولي في ٢-١٠٪ والضعف الجنسي ١٠- ٤٥٪ والموت في أثناء الجراحة ٤-٤,٥٪.

● **العلاج الشعاعي:** يجب أن يبدأ خلال ٤ أشهر بأقصى حد بعد الجراحة، ويراوح المقدار الشعاعي بين ٤٦-٥٠ غري (Gy)؛ مع تتمة من ١٥-٢٠ غري بساحة أصغر. ويستطب في حالة اختراق المحفظة والحواف المصابة وارتفاع الـ P.S.A وغزو الحويصلين المنويين.

● **العلاج الهرموني:** وهو أولي **قبل الجراحة** neoadjuvant أو متمم لها. ويستمد أهميته من أن إصابة الحواف تشاهد في ٢٥٪ من حالات استئصال الموثة استئصالاً تاماً، لذلك قد يحسن العلاج الهرموني.

الإنذار:

١- بتخفيض الحجم الورمي.

٢- وتخفيض المرحلة الورمية.

٣- وتخفيض النكس السريري والمخبري.

ومدة العلاج الهرموني بنحو ٣-٦ أشهر.

● **العلاج الشعاعي المطابق radiothérapie conformationnelle:** يعتمد على استخدام تقنية العلاج ثلاثية الأبعاد؛ وهي تقنية عالية الدقة تسمح بتحسين السيطرة الموضعية من دون التأثير في الجوار.

● **العلاج الشعاعي الكثبي القريب curiethérapie:** يستخدم فيها العلاج باليود المشع ١٢٥ بوساطة حبيبات تزرع في الغدة نفسها، كما تم استخدام الـ 103 palladium. والمقدار العلاجي في مستوى الـ (PTV الورمي) ٦٠ غري حين استخدام الـ (I125).

الأشكال المتطورة موضعياً:

١- تستخدم فيها المعالجة الشعاعية والإنذار سلبي على المدى الطويل.

٢- استخدام العلاج الهرموني لإنقاص النقائل الورمية.

٣- العلاج الجراحي في بعض الحالات المنتقاة.

٤- المشاركة الشعاعية الهرمونية: باستخدام العلاج الهرموني مدة شهرين قبل العلاج الشعاعي neoadjuvant.

علاج النقائل الورمية الموثية:

١- العلاج الهرموني واستخدام مضادات الإستروجين.

٢- الاستجابة السريرية والمخبرية ١٤-٦٠٪.

٣- العلاج الشعاعي: يستطب في الحالات المتطورة لمعالجة النقائل الورمية.

٤- العلاج بالنظائر المشعة strontium.

ثانياً- أورام الخصية tumeur du testicule:

أورام الخصية أورام نادرة تقدم علاجها كثيراً في الآونة الأخيرة. وهي تؤاف نحو ١٪ من الأورام عند الذكور، ولاسيما في الأعمار بين ١٥-٣٥ سنة، وأهم عوامل الخطورة فيها العقم، ومن عوامل الخطورة الأخرى: الخصية الهاجرة، ومتلازمة Klinefelter.

التشخيص:

بالفحص السريري والتشخيص التفريقي عن: القيلة المائية ودوالي الخصية والفتوق والتهاب الخصية أو الكيسة الجلدية.

١- التقييم الشعاعي:

● تخطيط صدى الخصيتين.

● التصوير المقطعي المحوسب.

● التصوير بالرنين المغنطيسي - MRI.

٢- التقييم المخبري: معايرة الواسمات: AFP، BHCG، LDH. ففي الورم المنوي séminome قد يرتفع الـ beta- human chorionic gonadotropin (BHCG) ولكن لا يرتفع الفافيتوبروتين AFP.

التشريح المرضي:

يعتمد التشخيص المخبري على خزعات تؤخذ بالطريق العلوي المغبني، ولا ينصح بأخذ الخزعة من الخصية مباشرة. الغالبية العظمى من أورام الخصية أورام جنينية أما الباقية - وتؤلف ٥٪ - فهي على حساب السُدى stroma. تتكون نصف الأورام الجنينية من أنماط مختلطة يشكل الورم المنوي منها نحو ٤٠٪، ثم السرطانة المضغية (الجنينية) carcinome embryonnaires (٢٠-٢٥٪)، فالسرطانة المسخية tératocarcinome ٥-١٠٪، فالسرطانة المشيمائية choriocarcinome ١-٣٪، وأخيراً أورام الكيس الأصفر ١٪.

التصنيف بحسب الامتداد:

هناك أنواع مختلفة من جداول التصنيف في أورام الخصية منها: **تصنيف (Walter Reed Hospital)**.

١- المرحلة الأولى: ورم محدود في الخصية (من T1 إلى T4).

٢- المرحلة الثانية: وجود إصابة عقدية تحت الحجاب الحاجز.

٣- المرحلة الثالثة: إصابة عقدية فوق الحجاب الحاجز. أو إصابة نقيلية M1.

التصنيف التشريحي المرضي:

تصنف فيه الأورام في:

١- أورام منوية séminome.

٢- أورام غير منوية non- séminome وهي تقسم إلى:

- السرطانة المضغية.
- السرطانة المضغية المتعددة polyembryome.
- الأورام المسخية: وهي تقسم إلى أورام ناضجة وغير ناضجة، سليمة أو مع تحوّل خبيث.

٣- أورام الكيس الأصفر.

٤- السرطانة المشيمائية.

٥- الأورام المختلطة.

مبادئ العلاج:

قبل البدء بأي نمط من العلاج يجب التفكير بإيجاد وسيلة لحفظ الحيوانات المنوية، لأن هذه الأورام تصيب الشباب مع بقيا عالية: مع الإشارة إلى أن ٣/١ إلى ٢/١ المرضى فقط قد تسمح تحاليلهم بحفظ حيواناتهم المنوية.

النقطة الثانية من العلاج اختلافه بحسب النمط التشريحي المرضي من أنماط تعنو للعلاج إلى أورام تحتاج إلى المشاركة الشعاعية الكيميائية.

ومع تطور الأدوية الكيميائية المهمة وإدخال أملاح البلاتين platinum تم الوصول إلى أرقام عالية للشفاء والسيطرة الدوائية على الورم.

١- دور الجراحة: استئصال الخصية أمر تشخيصي أكثر منه إجراءً جراحياً، كما أن تفريغ الحوض من العقد اللمفاوية عادة غير مستخدم لخطورته العالية، ويترك فقط للحالات المعنّدة أو الناكسة.

٢- العلاج الشعاعي: تعد أورام الخصية من نمط الورم المنوي أوراماً عالية الحساسية للعلاج الشعاعي بجرعات شعاعية من ٢٠-٣٠ غري على ١٠-١٥ جلسة شعاعية. كما يتم تشعيع العقد في بعض الحالات حين فشل العلاج الكيميائي.

٣- العلاج الكيميائي: أملاح البلاتين هي العلاج الأساسي لأورام الخصية ولاسيما أورام الخلايا الجنسية (المنتشة) tumeurs germinales، والخطة الأساسية تكون بحسب برنامج (بروتوكول) BEP الذي يستخدم فيه كل من bléomycine والبلاتين والإيتوبوزيد، كما تستخدم أدوية أخرى كالـ ifosfamide الذي يستطب في الورم المنوي في المرحلة أكثر من II b وفي بقية الأورام الخصوية الأخرى في كل المراحل.

النتائج:

الأورام المنوية:

- **في المرحلة I:** تقارب نسب البقيا ٩٥٪.
- **في المرحلة II:** يختلف الإنذار بحسب حجم الورم وتكون نسبة البقيا بعد خمس سنوات من ٧٥-٩٥٪ بحسب حجم الإصابة العقدية، فحين وجود عقد أكبر من ١٠سم تصل النسبة إلى ٨٥٪ بالعلاج الكيميائي.

الأورام غير المنوية (non- séminome): العلاج الكيميائي هو الأساس فيها مع إمكان الاكتفاء بالمراقبة من دون علاج في حالات منتقاة.

ويتم العلاج الكيميائي بإعطاء ٢-٣ أشواط حين ارتفاع الواسمات بعد الجراحة أو حين غزو الورم الحبل المنوي، أو إذا كان النوع التشريحي المرضي من نمط الأورام المضغية.

أما في الحالات الأخرى فيستطب إعطاء ٤-٦ جرعات كيميائية.

المتابعة بعد الجراحة:

يحدث النكس الورمي في ٩٠٪ من الحالات في السنتين

الأوليين بعد العلاج. ويجب أن تكون المراقبة شديدة لإمكان إعادة طرح الرأي الجراحي والكيميائي مجدداً. كما يجب الانتباه لارتفاع قيم الواسمات الورمية؛ مع البحث عن وجود نقائل عظمية أو خصوية للجانب المقابل.

والمراقبة الدموية وحدها غير كافية لعدم ظهور ارتفاع الواسمات في ١٠٪ من المرضى.

ثالثاً- أورام المثانة والحالب cancer de la vessie et de l'uretère:

الوبائيات والسببيات:

تؤلف أورام المثانة ٧٪ من أورام الذكور وتسبب الوفيات في ٣٪ من الأورام عندهم. وهي الشكل الأكثر شيوعاً في الشجرة البولية وتحدث بين أعمار ٥٠-٧٠ سنة مع رجحان إصابة الذكور (الشكل ٣). تتوضع أغلب الأورام المثانية في قاع المثانة والجانبين، وتتوضع في ٤٠٪ من الحالات في المثلث المثاني.

هناك العديد من العوامل الكيميائية والمهنية التي تعد **عوامل خطورة** مثل: الـ B- naphthylamine والـ analine والقطران في اللفافات (السجائر). كما يزيد التهاب المثانة الناجم عن الحصيات المثانية والالتهاب الحشوي (ولاسيما البلهارزيا) من نسبة الأورام المثانية (الشكل ٤).

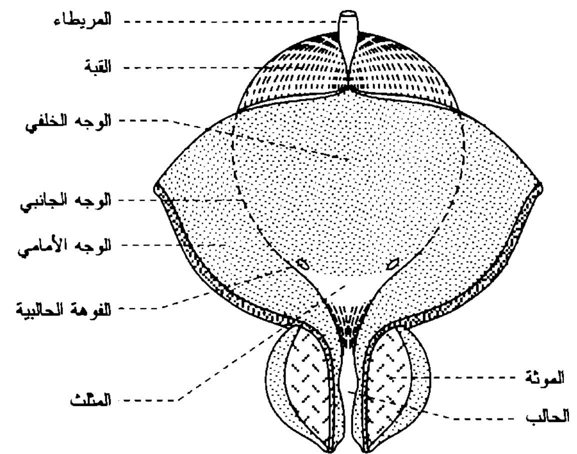
التشخيص:

١- السريري:

- البول المدمى العياني وهو الأكثر شيوعاً ٧٥٪، ومتقطع غالباً.
- الألم المثاني أو فوق العاني.
- عسر التبول.

٢- الفحوص المتممة:

- تنظير المثانة هو الإجراء القطعي للتشخيص والعلاج أحياناً؛ بإجراء الخزعات المباشرة الوحيدة أو المتعددة.



الشكل (٤) الشكل التشريحي للمثانة

- التصوير المقطعي المحوسب لتحري الحالة الموضعية والنقيلية.
- الفحص السريري تحت التخدير العام.
- تحليل البول الخلوي والبحث عن الخلايا الورمية.
- تصوير المثانة والإحليل.
- الخزعات الموجهة بالتصوير المقطعي من العقد البطنية الحوضية.
- فتح البطن الاستقصائي مع الخزعات من العقد البطنية الحوضية.
- صورة صدر للبحث عن الإصابات البعيدة.
- التصوير الومضاني.
- التصوير بالإصدار البوزيتروني (Pet Scan).

التصنيف:

يعتمد الأساس في إنذار الأورام المثانية على الغزو الورمي جدار المثانة، وبالتالي فإن الدقة التشخيصية تتحدد بدقة إجراء الخزعات التي يجب أن تكون واسعة وعميقة لدراسة هذا الغزو (الشكل ٥).

هناك أشكال عديدة للتصنيف منها الـ TNM (الجدول ٢).

فأورام المثانة تتمتع بإمكانية الغزو الحشوي بالجوار وعن طريق الدم للأحشاء البعيدة (الكبد الرئة والعظام).

التشريح المرضي:

٩٠٪ من الأورام المثانية من نمط سرطانة الخلايا المتحولة T.C.C وهي مميزة للأورام البولية.

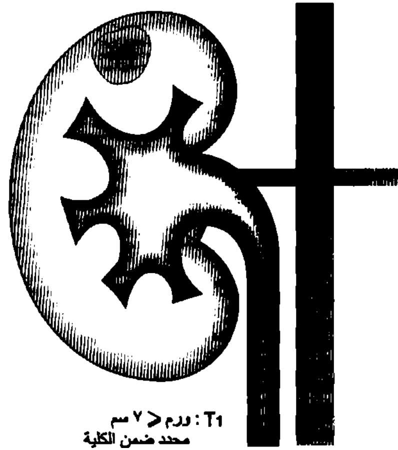
للدرجة الخلوية (grade) أهمية كبيرة وهي تصنف كما في الجدول (٣).

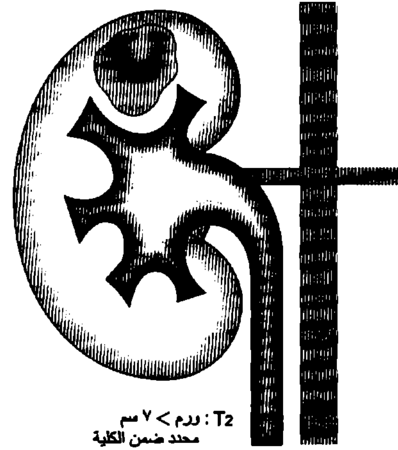
تؤلف سرطانة الخلايا المتحولة داخل الظهارية كياناً خاصاً مكوناً من خلايا خبيثة على نحو واضح ولكنه محدود بالطبقة السطحية البولية. هذه الأورام تكون منتشرة مع مظهر تنظيري داخل المثانة غير طبيعي، ويكون تطور الآفات باتجاه الآفات الغازية في ربع الحالات من مكان واحد أو عدة أماكن حين كشف الإصابة الورمية.

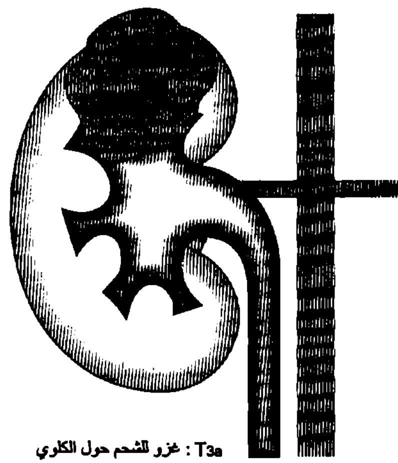
هناك أشكال أخرى ونادرة لأورام المثانة من نمط: السرطانة الظهارية ٥-١٠٪ والسرطانة الغدية ٢٪.

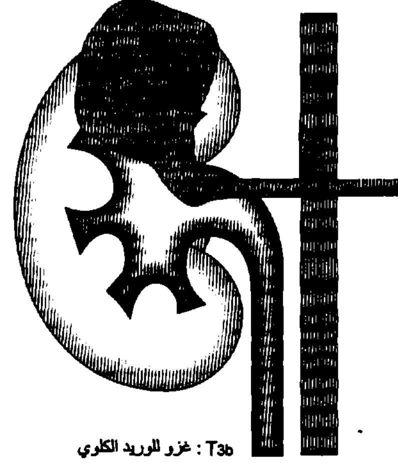
مبادئ المعالجة:

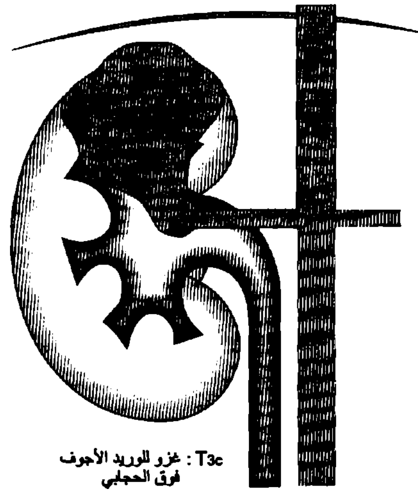
معالجة الأورام المثانية صعبة من حيث الاختيار بين المحافظة على الوظيفة الإفراغية وبين الحصول على الشفاء من هذه الأورام القاتلة. ومن المهم معرفة أن أغلب الحالات تصيب المتقدمين بالعمر فوق الـ ٦٠-٦٥ سنة وتشاركها إصابات وأمراض عديدة أخرى توجه المعالج إلى اختيار الطرق

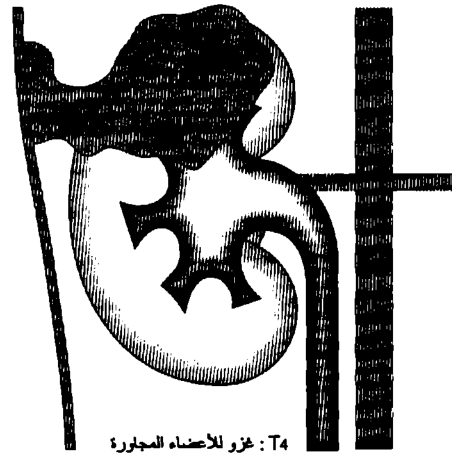












الشكل (٥) تصنيف TNM لسرطان الخلايا الكلوية

العلاجية وفقاً للوضع المرضي العام.

علاج الآفات السطحية: أورام المثانة السطحية أو داخل الظهارة تعالج بالاستئصال عن طريق التنظير أو التخثير الكهربائي.

أما في الحالات الغازية أو سيئة التمايز فينصح بإجراء التنظير المثاني المتكرر وإعطاء العلاج الكيميائي الموضعي (إعطاء كل من adriamycine و mitomycine) أو لقاح السل BCG وهو الأفضل والذي يستعمل أولاً، وهذه المعالجة تطبق

TIS	ورم موضعي.
TA	ورم حليمي غير غازٍ.
T1	ورم يغزو الأنسجة تحت الظهارية.
T2	ورم يغزو العضلية السطحية (نصف داخلي).
T3	ورم يغزو العضلية العميقة والشحم حول المثانة.
T4	غزو عضو أو عدة أعضاء مجاورة (الموثة - الحالب - المهبل - جدار البطن - جدار الحوض).
N0	لا توجد عقد مصابة.
N1	عقدة وحيدة أقل من ٢سم.
N2	عقدة وحيدة أو متعددة من ٢-٥سم.
N3	إصابة عقدية أكبر من ٥سم.
الجدول (٢)	

GI	ورم حليمي أو السرطانة الحليمية غير غازية ولكنها ناكسة بشدة.
G2- G4	ورم خلايا متحولة (T.C.C) يراوح من جيد التمايز إلى الأشكال غير المميزة والغازية بشدة مع إمكانية إحداثها لنقائل بعيدة.
الجدول (٣)	

أسبوعياً مدة ٦ أسابيع.

الأورام الغازية: الجراحة هي المعالجة الأساسية في هذه الحالة وتتمثل بإجراء استئصال مثانة تام مع إمكان التوسع لإجراء استئصال الموثة عند الرجال أو تفريغ الحوض عند النساء في الأشكال المتطورة موضعياً (T3). ومع تحسن نوعية التخدير وتحسن المراضة وانخفاض الوفيات: ارتفعت نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات لتراوح بين ٣٠-٧٠٪ بحسب درجة الغزو الورمي والامتداد العقدي. غالباً ما يكون التحويل الحالبي في الحالات المتقدمة باتجاه القولون السفلي، وحديثاً تم التوصل إلى تقنية تصنيعية يمكن بها إجراء تصنيع المثانة من القولون مع وجود مصرة عضلية أو مع إعادة الوصل الإحليلي.

أما استئصال المثانة القسمي فيفترض من أجل إجرائه أن يكون الورم وحيداً وحجمه أقل من ٦سم، وأن يكون في قبة المثانة أو على الوجه الخلفي.

المعالجة الشعاعية: المعالجة الشعاعية قبل الجراحية أو بعدها لا تحسن نتائج الجراحة الأولية التامة إلا قليلاً؛ ولو أنها تخفف النكس الحوضي. ومن أنماط العلاج المقترح في بعض المراكز العلاج الشعاعي الموضعي أو العلاج الشعاعي الكوري القريب الكثبي curietherapy بالـ (cesium-iridium) والمترافق والاستئصال القسمي. أما العلاج الشعاعي المطلق للأورام المثانية فيكون بجرعة ٦٠-٧٠ غري (معالجة بين ٦-٨ أسابيع).

العلاج الكيميائي بالطريق العام: تمت الاستعانة به في السنوات الأخيرة بعد تطور الأدوية الكيميائية وتحسن التأثيرات الجانبية بالعلاجات العرضية المناسبة. ويطبق في بعض الحالات علاجاً وحيداً بغاية الشفاء مع نسبة استجابة ٥٠٪، ويكون الشفاء تاماً في نصف هذه الحالات. اعتمدت المشاركات الدوائية الأكثر استخداماً على كل من برنامج (بروتوكول (adriamycine، vinblastine، methotrexate، cisplatine) M-VAC أو برنامج (بروتوكول (gemcitabine cisplatine) والأدوية المناعية التي ما زالت قيد المتابعة بالدراسات الحديثة من نمط مثبطات التيروزين كيناز sunitinib الذي أصبح الأمل المرتقب للحالات الانتقالية.

المتابعة بعد العلاج:

تتضمن المراقبة والمتابعة الدورية لأورام المثانة عدا الفحص

السريري والتنظيري الدوري (ولاسيما في الحالات التي تتم فيها المحافظة على المثانة)، استخدام التصوير المقطعي المحوسب والـ MRI لتحري النكس الحوضي أو العقدي أو النقائل البعيدة، وحديثاً أضيف التصوير بالإصدار البوزيتروني PET scan إلى الاستقصاءات الجديدة بغية التصنيف والمتابعة، إضافة إلى الومضان العظمي.

رابعاً- أورام الحالب tumeurs de l'uretère:

تؤلف أورام الحالب ٥-١٠٪ من أورام الطرق البولية، وهي أورام حويصلية لأورام المثانة ولها المظهر النسجي نفسه ويمكن أن تكون متعددة البؤر.

يتم التشخيص بظهور الدم في البول وأعراض الاستسقاء الكلوي والكلية الصامتة (شعاعياً). أما التشخيص النسيجي فيصعب الوصول إليه (تحري الخلايا في البول أو عبر التنظير).

قد تستفيد الحالات السطحية من العلاج الموضع بالـ BCG داخل الحالب، أما في الأشكال الغازية فتستطب الجراحة باستئصال الكلية والحالب وتجريف العقد الأبهرية والقطنية.

وفي إصابة الشحم حول الحالب: يشعع المسكن القطني والعقد الأبهرية القطنية مع عدم تحديد درجة الاستفادة من هذا العلاج. أما في إصابة العقد فيفضل استعمال معالجة كيميائية متممة والإنذار فيها سيئ.

خامساً- سرطان الكلية cancer du rein:

الوبائيات والسببيات:

تؤلف سرطانة الكلية ٤٪ من السرطانات عند الرجال و٣٪ من الأورام عند النساء. وهي السبب في الوفاة في ٣٪ من الحالات الورمية عند الرجال، والعمر الوسطي للظهور عند البالغين ٥٥- ٦٠ سنة مع رجحان إصابة الذكور.

أما الأشكال النسيجية فتؤلف السرطانة الغدية adenocarcinoma ٨٠٪ منها عند البالغين. العوامل المؤهبة ما زالت مجهولة ويتهم في بعض الأحيان التدخين وتشعيع العقد الحرقفية السابق، أما الأسباب الجنينية فيلاحظ منها توافق ظهور متلازمة Von Hippel- Lindau مع حدوث هذه الأورام وبالشكل ثنائي الجانب غالباً.

أما عند الأطفال فتعدّ أورام الكلية السبب الثاني للأورام البطنية وأهمها الورم الأرومي الكلوي nephroblastoma ويدعى ورم ويلمز Wilms، وهي تستفيد على نحو كبير من الجراحة والعلاجات الكيميائية الحديثة. ويكون العمر الوسطي للإصابة عندهم بنحو ٣,٥ سنة وتؤلف الحالات ثنائية الجانب ٤٪ منها مع وجود خلل وراثي ولاسيما في الصبغي ١١ بذراعه القصير.

التشخيص:

١- التشخيص السريري:

بول مدمى في ٧٠٪ من الحالات، وألم بطني في ٥٥٪، وكتلة في الخاصرة أو في البطن ٢٠٪، ونقص الخضاب في ٣٪، وحمى معزولة في ١٦٪.

وتكشف أورام الكلية في ثلث الحالات لوجود نقائل بعيدة. كما قد تتظاهر بمتلازمة نظيرة ورمية على شكل: فقر دم، وزيادة الكريات الحمر، وزيادة الصفيحات، ونقص كلسيوم الدم، وخلل وظائف الكبد، وحمى معزولة.

٢- الوسائل التشخيصية:

أ- يظهر **تحليل البول** ارتفاع الكريات الحمر.

ب- **تخطيط الصدى** هو الوسيلة الأسهل للكشف ويساعد على تحديد طبيعة الآفة وامتدادها.

ج- **تصوير الأوعية الظليل** مع تصوير مقطعي (برانشيمي) ويساعد على تحديد امتداد الآفة وإمكان استئصالها وعلاجها.

د- **التصوير المقطعي المحوسب:** وهو الوسيلة الباتة والسريعة لتشخيص الآفات الكلوية فهو يعطي معلومات عن: الحجم والبنية والامتداد والانتقالات وإصابة العقد البطنية والحوضية وإمكان أخذ الخزعات الموجهة.

هـ- **التصوير بالرنين المغنطيسي MRI** وهو لا يرجح التصوير المقطعي المحوسب لأن المعلومات التي يعطيها هذا لا تزيد على المعلومات التي يعطيها ذاك.

و- **التصوير بالإصدار البوزيتروني PET scan** وهو الوسيلة الحديثة للكشف وتحديد الإمتداد والإنذار.

التصنيف:

يعتمد على الوسائل التشخيصية الآنفة الذكر السريرية والشعاعية مع انتظار النتائج التشريحية المرضية والنسجية، وبحسب نظام الـ TNM تقسم كما هو مبين في الجدول (٤).

التشريح المرضي:

الشكل الأكثر شيوعاً عند البالغين هو الكارسينومة الغدية والكارسينومة ذات الخلايا النيرة: مع أهمية الدرجة الخلوية، وتمتد أورام الكلية موضعياً ثم ناحياً ثم عامةً مع نسبة عالية من التكون الوعائي الورمي.

وتؤلف أورام الخلايا المتحولة transitional ١٠-٢٠٪ من الحالات بسبب الطبيعة البنيوية للطرق البولية مع امتدادها إلى داخل الكلية ونزف على طول الحالبين وإصابة متعددة. وهي تؤلف ٩٠٪ من الأشكال النسيجية في حالات الكلية

T1	الأورام أقل من ٢,٥سم المحددة في الكلية.
T2	الأورام أكبر من ٢,٥سم المحددة في الكلية.
T3	B: امتداد الورم إلى الوريد الكلوي.
	A: امتداد الورم إلى الكظر وحول الكلية من دون إصابة لفافة جيروتا (fascia de gerota)
الـ N :	
N1	لا يوجد إصابة عقدية.
N2	إصابة عقدية وحيدة تراوح بين ٢-٥سم. أو متعددة أقل من ٥سم.
N3	إصابة عقدية أكبر من ٥سم.

الجدول (٤)

الحوضية.

المبادئ العلاجية:

١- الجراحة: تستطب في الغالبية العظمى من الحالات وفي بعض حالات وجود انتقال وحيد حيث يستطب الاستئصال الجراحي للورم الأولي والنقيلة (ولاسيما العظمية أو الرئوية).

الإجراء الجراحي الأساسي هو استئصال الكلية التام والعقد المحيطة. وقد يكون الامتداد الورمي إلى الوريد الكلوي أو الأجوف السفلي مضاد استطباب للجراحة. وفي الحالات الورمية الحالبية أو الكلوية يلجأ إلى استئصال الكلية والحالب. كما يمكن الاستفادة من العلاج الشعاعي أو الاصمام الوعائي من أجل إنقاص الحجم الورمي قبل الجراحة.

٢- العلاج الشعاعي: يبقى شأن العلاج الشعاعي في الحالات المستأصلة مثار جدل، مع إمكان قبوله في الأشكال المتطورة موضعياً T2-T3 لأنها تسبب ٤٠٪ من حالات النكس الموضعي. تراوح جرعة العلاج الشعاعي في هذه الحالة بين ٤٥و٥٥ غري مدة ٥-٦ أسابيع.

ويستطب العلاج الشعاعي التلطيفي في الحالات الإسعافية أو بصفته علاجاً للتوضعات الورمية الانتقالية والمؤلمة.

٣- العلاج الكيميائي: لا تفيد العلاجات الدوائية إلاّ في ٢٠٪ من الحالات، وهي تعتمد على نحو أساسي على العلاج المناعي ولاسيما الـ interféron والـ interleukine، وتستجيب لها ٢٤٪ من حالات التوضعات الصغيرة الحجم أو النقائل الصغيرة. ومن الأدوية الحديثة مادة الـ sunitinib التي فتحت آفاقاً جديداً في علاج الحالات الورمية الكلوية، أما الأدوية الكيميائية (الـ CCNU- methotrexate- vinblastine) فلا تتجاوز الاستجابة لها الـ ١٠٪.

النتائج والإنذار:

تراوح البقيا لمدة ٥ سنوات من ٣٠-٥٠٪ من الحالات بعد الجراحة وحدها في حالات الـ T2-T1. أما في حالات الـ T3 فنسبة البقيا لعدة سنوات ١٠-٢٠٪ من دون أن تسهم المعالجة الشعاعية في زيادة النسبة السابقة ولكن مع قلة الحالات الناكسة موضعياً .

أما الـ T4 فغير قابلة للشفاء ويبقى العلاج الكيميائي والمناعي العلاج الأهم في المتابعة.

سادساً- أورام الإحليل:

أورام الإحليل أورام ذكورية الطبيعة، وتحدث في الأعمار التي تزيد على ٦٠ سنة. وهي نادرة وحين حدوثها ترجح إصابة الثلث السفلي للإحليل، في أكثر من نصف الحالات، وهي من طبيعة نسيجية بشروية ولاسيما في المثانة والإحليل.

التشخيص: يستند التشخيص السريري **إلى:**

١- البول المدمى، وهو الشائع في ٧٥٪ من الحالات.

٢- الألم البطني الحوضي.

٣- أعراض انضغاط حوضية.

٤- النقائل البعيدة ومشاكلها .

وقد تبدو بفحص البول إضافة إلى الدم خلايا ورمية منتشرة. وقد يتمكن التصوير الظليل من كشف عائق على مسار الإحليل.

ويحدد التصوير المقطعي المحوسب حجم الآفة خارج اللمعة، والعلاقة بين الورم وأعضاء الجوار، والإصابة العقدية والانتقالات. كما يساعد التنظير الإحليلي المثاني على وضع الإنذار. ويوضح الشكل التصنيف الورمي بحسب الامتداد الورمي.

مبادئ العلاج:

١- **الجراحة** ولها الشأن الأكبر في المتابعة الورمية، ودورها حاسم.

٢- **العلاج الشعاعي** الخارجي يستطب في الحالات المتطورة موضعياً وغير الجراحية بداية.

٣- **العلاج الكيميائي:** لم تظهرله آثار في تحسين هذه الحالات الورمية.

النتائج والإنذار:

إن نسبة الشفاء لمدة خمس سنوات بعد الجراحة الكاملة (مع تأكيد سلامة الحواف مخبرياً) هي ٩٠٪ في الدرجة الخلوية الطبيعية والغزو الورمي المحدود وتنخفض هذه النسبة إلى ١٠٪ في الحالات المتطورة موضعياً والممتدة إلى الجوار.

سابعاً- أورام القضيب tumeurs de la verge:

أورام القضيب وتراوح نسبة حدوثها بين ١-٥,١٪ من مجمل أورام الجهاز البولي عند الذكور، وتختلف نسبة الحدوث بحسب الدول والمناطق والحالة الاجتماعية الاقتصادية والانتماء الديني. وهي نادرة في المجتمعات الإسلامية واليهودية بسبب الختان في الطفولة.

عوامل الخطورة:

تضيق القلفة phimosis: يشاهد في ٢٥-٩٠٪ من إصابات القضيب وينجم عن تراكم المفرزات تحت القلفة من دون معرفة الآلية الورمية المحرضة، ولبعض الفيروسات (PVH) papillomavirus human. - وكما هو شائع في أورام عنق الرحم - شأن في تطور بعض الحالات الورمية.

وترتفع نسبة الإصابة بأورام القضيب حين إصابة الشريكة الجنسية بورم في عنق الرحم.

التشريح المرضي:

أكثر من ٩٠٪ من أورام القضيب من نمط السرطانة البشروية، وقد تكون على نحو استثنائي أوراماً قاعدية أو ميلانوما أو ساركومة أو أوراماً من المثانة أو الموثة تغزو القضيب.

الآفات قبل الورمية:

يتهم كل من آفات التنسج الأحمر érytroplasie والورم اللقمي condylome ومرض بوين Bowen بأنها من الآفات ما قبل الورمية وتعالج بداية بأشعة الليزر أو الجراحة المحدودة.

تتميز السرطانة البشروية عيانياً بأنها تؤلف ورماً متقرّحاً في ٦٠٪ من الحالات وغازياً في ٢٥٪ من الحالات.

التظاهر السريري:

تكشف أغلب الحالات الورمية بالجس السريري، وقد تكشف أيضاً بظهور آلام أو حكة أو نزف أو اضطراب بولي.

تصاب العقد المغبنية في البداية لأنها مكان النزح الأولي في ٣٠-٥٠٪ من الحالات، وتكون ورمية منذ البدء في ٥٠٪ من الحالات مع وجود إصابة ارتكاسية التهابية في بقية الحالات.

العلاج:

١- علاج الورم الأولي:

أ- العلاج الجراحي: هدف الجراحة استئصال الورم استئصالاً تاماً مع حواف أمان مناسبة تراوح ما بين ١-٢سم. وتختلف درجة الاستئصال من استئصال موضعي إلى البتر الموضعي أو البتر التام، والبحث عن الحواف الحرة النظيفة صعب ولاسيما حين إصابة الجسم الكهفي.

ب- العلاج الشعاعي: وهو بشقيه الخارجي والموضعي مهم جداً في أورام القضيب.

- العلاج الشعاعي الخارجي منخفض الطاقة bas débit أو عالي الطاقة haut débit يعالج ثخناً محدوداً في بعض الحالات وكمية الأشعة المعطاة ٦٥-٧٠ غري.
- العلاج الشعاعي الموضعي أو المعالجة الكورية: توضع فيها منابع مشعة مثبّتة بالورم وفق نموذج ودراسة فيزيائية خاصة، أو توضع المنابع المشعة بالتماس المباشر مع الورم. ويستخدم فيها الـ iridium.

٢- معالجة العقد المغبنية:

أ- العلاج الجراحي: بتجريف المنطقة.

ب- العلاج الشعاعي: بعد الجراحة.

ج- أو المعالجة **الشعاعية الوحيدة.**

العوامل الإنذارية:

من عوامل الإنذار العمر وحجم الورم والإصابة العقدية وإصابة الجسم الكهفي وبعض الأشكال التشريحية المرضية، وأهم هذه العوامل الإصابة الكهفية والإصابة العقدية لشأنهما في الإنذار الحياتي.

والإصابة العقدية هي العامل الأكثر أهمية؛ إذ تصل نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات إلى ٦٦٪ حين عدم وجود إصابة عقدية

في حين تكون ٢٧٪ حين وجودها.

٣- العلاج الكيميائي: ما زالت المعلومات عن هذا العلاج قليلة جداً لقلة الأعداد المعالجة.

المضاعفات المهمة:

١- البتر الجراحي وآثاره الراضة النفسية.

٢- تسهم المعالجة الشعاعية في المحافظة على القضيب في ٨٠٪ من الحالات. ولكن يحدث بعدها تليف الإحليل في ١٠-٢٠٪ من الحالات وخاصة مع وجود سوابق التهابية، وتشاهد نخرة الحشفة في ١٠-٢٠٪ من الحالات.

أورام الجهاز العصبي المركزي

فواز ديروان

قد تنشأ هذه الأورام من كل بنية داخل القحف (الدماغ، السحايا، الغدة النخامية، الجمجمة). وهي تؤلف ١٪ من الأورام عموماً، ويؤلف سرطان الخلية النجمية ٥٠٪ منها. إن نسبة الحدوث (٩,٥/١٠٠,٠٠٠)، وتؤلف الأورام الدبقية glioma أكثر من ٦٠٪ من الحالات، كما أنها تؤلف ٢٠٪ من خباثات الطفولة (ثاني سبب للوفاة بعد الابيضاض). تصيب الذكور أكثر من الإناث؛ مع ذروة حدوث عند الأطفال؛ وعند الكهول (٧٥- ٨٥ سنة).

عوامل الخطورة:

تزداد خطورة الإصابة بتقدم العمر، وهي أكثر شيوعاً في العرق الأبيض ما عدا الأورام السحائية التي تكون أكثر شيوعاً عند السود، ومن العوامل المهمة:

١- عوامل وراثية: توجد قصة عائلية في أقل من ٥٪ من الحالات مثل التصلب الحدبي tuberous sclerosis، ومتلازمة توركو Turcot syndrome، ومتلازمة لي فروماني Li-Fraumeni syndrome، والداء الليفي العصبي نمط (١) neurofibromatosis.

٢- عوامل بيئية والتعرض للبتروكيميائيات، وصناعة الفضاء.

٣- حالات طبية: وهي تؤهب على نحو خاص للإصابة بلمفومة أولية في الجهاز العصبي المركزي؛ مثل أمراض نقص المناعة؛ وزرع الأعضاء؛ والأدوية المثبطة للمناعة؛ وبعض الأخماج الفيروسية مثل ابشتاين بار EBV والـCMV والـHIV، ومعالجة القحف الإشعاعية، ورض الرأس.

العلامات والأعراض:

١- غير نوعية: الصداع ويشاهد في٥٠ ٪ من الحالات وقد يكون شديداً؛ وهوعادة صباحي ويزداد في أثناء النهار، والغثيان والقياء (بسبب زيادة التوتر داخل القحف)، ووذمة حليمة العصب البصري.

٢- نوعية: خزل شقي، حبسة، عيوب ساحة الرؤية، نوبات اختلاجية جزئية أو معممة، نشبات ictus (نزف ضمن الورم)، نسيان وتغيرات في السلوك.

التشخيص:

يتم التشخيص غالباً بعد ظهور الأعراض العصبية الموجهة إلى وجود آفة دماغية، ويتأكد التشخيص على نحو أساسي بالتصوير الإشعاعي.

١- التصوير الاشعاعي:

أ- التصوير بالرنين المغنطيسي magnetic resonance imaging (MRI): هو أكثر الوسائل الشائعة والفعالة في تشخيص الأورام الدماغية. يستخدم الـ MRI الحقول المغنطيسية بدلاً من الأشعة السينية في التصوير. هنالك عدة أنواع منه:

- التصوير من دون حقن regular MRI.
- التصوير مع حقن intravenous (IV) gadolinium-enhanced MRI.
- المرنان الوظيفي functional MRI (fMRI).
- المرنان بالتنظير الطيفي magnetic resonance spectroscopy (MRS).

ب- التصوير المقطعي المحوسب للدماغ computed tomography (CT): يعتمد على الأشعة السينية في التصوير ويجرى مع مادة التباين أو من دونها، ويفيد في تشخيص الأورام والنزوف وغيرها في الدماغ.

ج- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بوساطة الدقائق النرية للنظائر المشعة positron emission tomography scan (PET): ويفيد خاصة في تمييز النكس من العقابيل بعد العلاج الإشعاعي.

د- تصوير الشرايين الدماغية.

هـ- تصوير النخاع myelogram: وهو نادراً ما يستعمل بعد ظهور المرنان والتصوير المقطعي المحوسب.

٢- بزل السائل الدماغي الشوكي:

لتحري الخلايا الشاذة والآحينات والسكر في السائل الدماغي الشوكي.

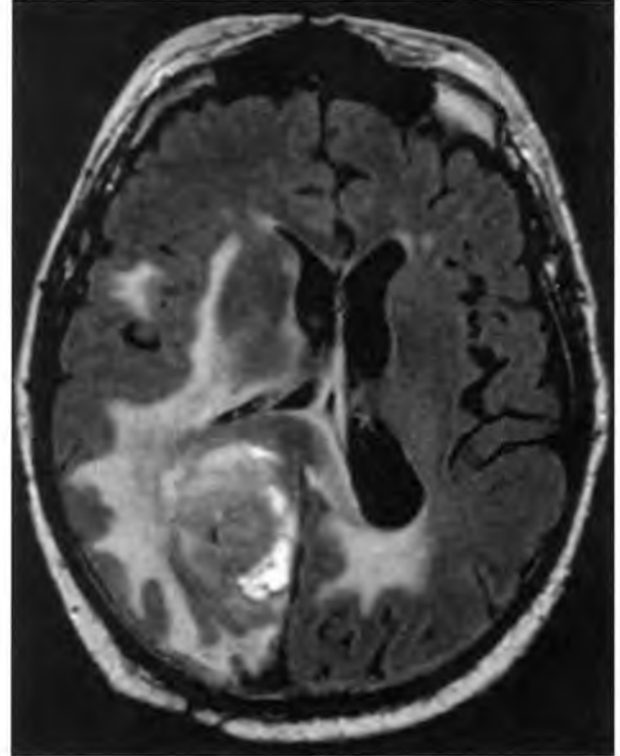
٣- الخزعات النسيجية:

تجرى في أثناء الجراحة إما بهدف استئصال الورم وإما بهدف الاكتفاء بأخذ عينة إذا كان الورم غير قابل للاستئصال.

التصنيف النسيجي:

١- الأورام العصبية الظهارية neuroepithelial tumors of the CNS: من هذه الأورام:

أ- الأورام الدبقية glial tumors (astrocytic tumors): تكون غازية invasive أو غير غازية non-invasive، ولها عدة أشكال نسيجية منها:



الشكل (١) ورم دبقي عالي الخباثة في الفص القفوي

● أورام الخلايا النجمية astrocytoma.

● ورم الخلية النجمية الكشمي (اللا مصنع) anaplastic astrocytoma.

● الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال glioblastoma multiform.

ب- أورام البطانة العصبية ependymal tumors: منها:

● ورم البطانة العصبية الحليمي المخاطي جيد التمايز ependymoma.

● ورم البطانة العصبية الكشمي (اللا مصنع) anaplastic ependymoma.

ج- الأورام الدبقية قليلة التغصنات oligodendroglial tumors:

● الأورام جيدة التمايز oligodendroglioma.

● الأورام الكشمية (اللا مصنعة) anaplastic (malignant) oligodendroglioma.

د- الأورام المختلطة mixed tumors:

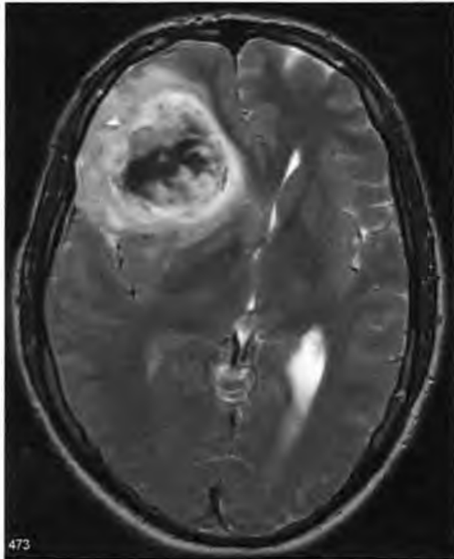
● الورم المختلط: (بطاني عصبي مع خلايا نجمية).

● الورم المختلط: (دبقي قليل التغصنات وبطاني عصبي وخلية نجمية).

هـ- أورام الأرومة العصبية أو الأرومة الدبقية (الأورام الجنينية) tumors with neuroblastic or glioblastic elements: ولها أشكال نسيجية عديدة منها:



الشكل (٢) ورم البطانة العصبية متوضعاً في النخاع الشوكي



الشكل (٣) ورم دبقي قليل التغصنات كشمي (لامصنع) في الفص الجبهي الأيمن.

● الأورام اللبية الظهارية medulloepithelioma.

● أورام الأديم الظاهر العصبي البدئي primitive neuroectodermal tumors (PNET).

٢- الأورام غير الدبقية nonglial tumors:

أ- الأورام البارنشيمية الصنوبرية pineal parenchyma tumors.

ب- أورام **الضفيرة المشيمائية** choroid plexus tumors.

٣- الأورام العصبية الأخرى other CNS neoplasms:

أ- أورام منطقة السرج tumors of the sellar region:

- ورم النخامى الغدي pituitary adenoma.
- سرطانة النخامى pituitary carcinoma.
- الورم القحفي البلعومي craniopharyngioma.

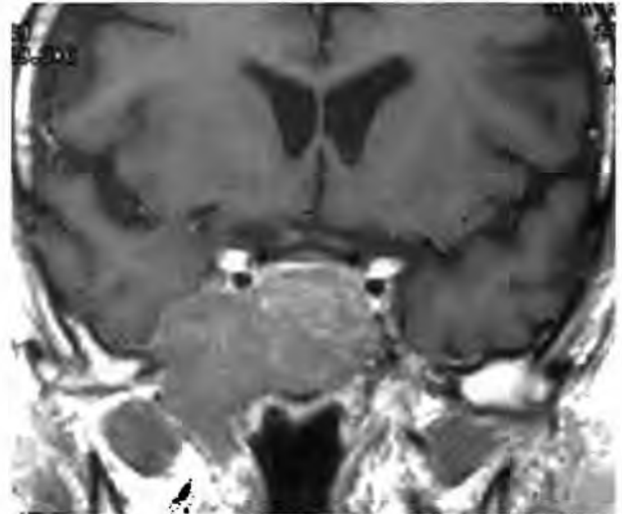
ب- أورام النسيج الدموي hematopoietic tumors:

وأهمها: اللمفومات الأولية.

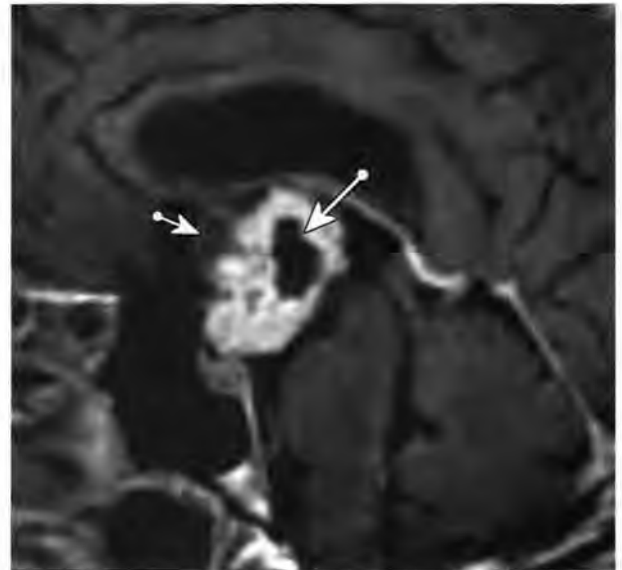
٤- أورام الخلية المنتشة germ cell tumors.

٥- الأورام السحائية tumors of the meninges:

الورم السحائي meningioma: وله عدة أشكال نسيجية: منها الورم الليفي fibrous والورم السحائي الظهاري meningothelial، ومن الأورام السحائية **الخبيثة**: الورم السحائي الكشمي (اللا مصنع) anaplstic meningioma والورم السحائي اللانمطي atypical meningioma.



(الشكل٤) سرطانة النخامى.



(الشكل٥) ورم قحفي بلعومي.

٦- أورام السحايا غير السحائية non-meningothelial tumors of the meninges:

أ- الأورام على حساب الوريقة المتوسطة الميزانشيمائية mesenchymal: قد تكون سليمة أو خبيثة.

ب- آفات الخلايا القتامينية الأولية primary melanocytic lesions.

٧- أورام الأعصاب القحفية والشوكية tumors of cranial and spinal nerves:

أ- أورام الغمد العصبي (الشوانوما) schwannoma (neurinoma, neurilemoma)، ولها عدة أنواع نسيجية.

ب- الورم **الليفي العصبي** neurofibroma.

ج- أورام غمد الأعصاب المحيطية الخبيثة malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant schwannoma).

٨- الامتدادت الموضعية من **الأورام الناحية.**

٩- الأورام **الانتقالية** والكيسات **والآفات شبه الورمية** tumor-like lesions.

التصنيف المرحلي:

نظام TMG (لا يستخدم N).

لا يوجد تصنيف مرحلي معتمد لأورام الدماغ؛ إذ إنها نادراً ما تنتشر إلى خارج الدماغ إلى العقد الناحية؛ أو الأعضاء البعيدة، وهي أورام غازية موضعياً، ولكن هناك بعض الأورام قد تنتشر إلى النخاع الشوكي عن طريق السائل الدماغي الشوكي: مثل ورم الأرومة اللبية، وورم البطانة العصبية و(PNETs). ويعتمد على درجة الورم Grade (G) وعلى حجم الورم T في تحديد المرحلة.

أورام فوق الخيمة (وتحت الخيمة):

- **حجم الورم:**

T1: حجم الورم بقطر أقل أو يساوي (٥)سم، وموضّع في جانب واحد (بقطر (٣)سم أو أقل من ذلك في الأورام تحت الخيمة).

T2: حجم الورم بقطر أكبر من (٥)سم، وموضع في جانب واحد (بقطر أكبر من (٣)سم في الأورام تحت الخيمة).

T3: ممتد إلى البطينات.

T4: ممتد إلى تحت الخيمة أو نصف الدماغ المقابل (ممتد إلى فوق الخيمة أو نصف الدماغ المقابل في الأورام تحت الخيمة).

• **الدرجة النسيجية:**

G1: جيد التمايز.

G2: متوسط التمايز.

G3: سيئ التمايز.

G4: غير متمايز.

• **المرحلة:**

I A: T1 G1.

I B: T2 - 3 G.

II A: T 1 G2.

II B: T 2-3 G2.

A III: T 1 G3.

III B: T 2-3 G3.

V I: T4 G1-3 OR G4 OR M1.

العوامل الإنذارية:

يتعلق الإنذار بالعمر والحالة السريرية والدرجة النسيجية، فالبقيا الوسطية بعد العلاج التقليدي (جراحة + أشعة، معالجة كيميائية) ٣ سنوات في ورم الخلية النجمية الكشمي (اللا مصنع)، وسنة واحدة في الورم الدبقي عديد الأشكال، و٥-١٠ سنوات في ورم الخلية النجمية والورم الدبقي قليل التغصنات (أقل من ٥ سنوات في المرضى بأعمار أكثر من ٤٠ سنة).

المعالجة:

أولاً- المعالجة الداعمة:

الهدف منها تحسين الوظيفة العامة والعصبية.

١- مضادات الاختلاج: (حين وجود نوبات اختلاجية): فينيتوئين، كاربامازيبين، فينوباربيتال، حمض الفالبرويك، لاموتريجين، توبيرامات topiramate. لا تعطى هذه الأدوية وقائياً إلا في الفترة حول العمل الجراحي (يستخدم عادة فينيتوئين أو فينوباربيتال).

٢- الكورتيزون: ينقص الوذمة حول الورم والتوتر داخل القحف، ويسرع زوال الصداع، ويحسن العلامات العصبية. الدواء المفضل هو الديكساميثازون بسبب فعاليته القشرية المعدنية الضئيلة. الجرعة (١٦)ملغ يومياً تزاد أو تنقص بحسب الأعراض وتسحب تدريجياً عند بدء العلاج الأساسي.

ثانياً- المعالجة الأساسية:

يرتكز العلاج على تضافر فريق متعدد الاختصاصات multidisciplinary team وهي مشاركة المعالجة الجراحية والمعالجة الإشعاعية والمعالجة الكيميائية.

١- المعالجة الجراحية: تهدف الجراحة إلى:

أ- الحصول على تشخيص نسيجي دقيق.

ب- إنقاص كتلة الورم والوذمة حول الورم وتأمين مسارب لجريان السائل الدماغي الشوكي.

ج- إزالة الورم كلياً (عيانياً).

تقنيات الجراحة:

أ- الخزعة بالتصويب المجسم (بالتوضيع التجسيمي) stereotactic frames: تستخدم جراحة التوضيع التجسيمي stereotaxy للحصول على خزعة مناسبة من ورم عميق التوضع خاصة. (تكون الخزعة سلبية في ٣-٨٪ من الحالات، ونسبة المراضة الجراحية ٥٪).



الشكل (٦) جهاز الخزعة بالتصويب المجسم

ب- الجراحة الموجهة بالتصوير image guided surgery (IGS): تجرى دراسات شعاعية قبل الجراحة مع وضع علامات على فروة الرأس، ثم يجرى تصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالرنين المغنطيسي وتقارن نقاط الفروة والتوضعات الورمية بالمرنان باستخدام الحاسوب.

ج- وضع خريطة قشر الدماغ cortical mapping: ينبّه السطح القشري كهربائياً لإظهار التوضع الصحيح لمناطق القشر الحسية والحركية والكلامية قبل الجراحة لتجنبها ما أمكن خلال الجراحة.

المقاربة الجراحية المعتمدة على التشريح المرضي (اعتماداً على حجم الورم وتوضعه وخصائصه):

أ- الأورام السحائية وخارج المحورية: يكون سطحها محدداً بوضوح ومفصول عن متن الدماغ لذلك فهي قابلة للاستئصال التام، لكن ما يعوق ذلك اتصالها بالأم الجافية أو الأعصاب القحفية أو الأوعية أو قاعدة الجمجمة (وهنا يفضل الاستئصال تحت التام مع المحافظة على البنى العصبية والوعائية).

ب- الورم الدبقي منخفض الدرجة: يحتاج إلى استئصال جراحي تام عيانياً؛ وهو يزيد معدل البقيا لـ ٥ سنوات من٥٠٪-٨٠٪ مقارنة بالاستئصال تحت التام، وكذلك الأمر بالنسبة إلى الأورام الدبقية المختلطة.

أما حين بقاء آفة صغيرة بعد الجراحة فيفضل إعادة الجراحة ولاسيما عند الأطفال. وهنا لا يوجد استطباب للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي بعد الجراحة إلا بوجود دليل على ترقي المرض.

ج- ورم البطانة العصبية: يحتاج إلى استئصال تام عيانياً إن أمكن مع الحاجة غالباً إلى إجراء تحويلة (شنت) للسائل الدماغي الشوكي؛ لأن الورم يظهر في الجهاز البطيني.

د- الورم الدبقي عالي الدرجة: مثل الورم النجمي الكشمي (اللا مصنع) أو الورم الدبقي قليل التغصنات.

- الاستئصال الجراحي الأكثر سعة يحسن نوعية الحياة بإنقاص تأثيرات الكتلة والوذمة وإطالة معدل البقيا.
- الخزعة الفراغية أو ما يسمى الخزعة بالتصويب المجسم stereotactic frames مفضلة في الأورام عميقة التوضع أو عديدة البؤر أو الأورام الكبيرة المتوضعة في القشر.

هـ- الأورام الناكسة أو المترقية:

- يفضل إعادة الجراحة لإنقاص حجم الكتلة حين يكون المريض مؤهلاً لمعالجة كيميائية متممة مع حالة عامة جيدة (كارنوفسكي Karnofsky performance status أكثر من ٦٠٪).
- المعالجة الإشعاعية عالية الجرعة قد ينجم عنها تنخر مع تشكل كتلة ووذمة، وقد تحتاج لذلك إلى جراحة تلطيفية لإزالة الكتلة.
- العلاج الكيميائي المفضل في حالة الورم الدبقي الناكس هو الكارموستين والتيمودال temozolomide.

٢- المعالجة الإشعاعية:

لها شأن رئيس في معالجة أورام الدماغ عند الكهول. وتصبح أكثر فعالية بعد الجراحة في معالجة الأورام الدبقية.

- **إشعاع الدماغ الكامل:** مستطب لعلاج الآفات عديدة البؤر أو الآفات المترافقة وإصابة سحائية أو تحت بطانية عصبية.
- **إشعاع الدماغ الجزئي:** مستطب لعلاج الآفات وحيدة البؤر (حقل محدود).

يعتمد تخطيط المعالجة على التصوير المقطعي المحوسب لكي تكون المعالجة فراغية أو ثلاثية الأبعاد وذلك لإنقاص حجم إشعاع الدماغ الطبيعي. ويساعد إضافة المحسسات الإشعاعية - وهي أدوية كيميائية مثل التيموزولامايد - على زيادة أكسجة الورم الدبقي.

وأظهرت الدراسات أن تطبيق المعالجة الإشعاعية مباشرة بعد الجراحة أدى إلى تحسن البقيا الخالية من المرض disease- free survival مدة (٥) سنوات، ولكنها لم تحسن البقيا الكلية overall survival؛ إذ بقيت نتائجها مشابهة لنتائج المعالجة الإشعاعية الآجلة.

توصيات المعالجة في الأورام المختلفة:

أ- توصيات المعالجة في الأورام النجمية منخفضة الدرجة:

- يجب محاولة استئصال الورم الموضع في نصف الكرة المخية استئصالاً تاماً.
- حين إجراء الاستئصال التام: يجب تأجيل إجراء المعالجة الإشعاعية حتى ظهور نكس لا يمكن مقاربته جراحياً.
- حين يكون الاستئصال تحت تام: يجب إجراء المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة.
- تحسن معدل البقيا مع العلاج الإشعاعي وأصبح (٥) سنوات في ٥٠٪، و١٠ سنوات في ٢٠٪ من الحالات.

ب- توصيات المعالجة في الأورام الدبقية عالية الدرجة:

- تحتاج هذه الأورام إلى معالجة شعاعية بعد الجراحة بجرعة أكثر من ٥٠ غراي (٦٠ غراي)، والاستجابة الإشعاعية التامة نادرة لكنها تؤدي إلى تحسين معدل البقيا.
- تستجيب للمعالجة الإشعاعية ٥٠٪ من أورام الخلية النجمية اللا مصنعة مع بقيا وسطية (٣) سنوات و٢٥٪ من الأورام الأرومية الدبقية عديدة الأشكال مع بقيا وسطية سنة واحدة.

والاستجابة الإشعاعية التامة نادرة.

ج- توصيات المعالجة في الورم الغدي النخامي: إن المرنان MRI أفضل من التصوير المقطعي المحوسب للتقييم (التصوير المقطعي المحوسب لا يظهر قاعدة الجمجمة وشدة المرض).

المعالجة الأساسية جراحية، ويستطب العلاج الإشعاعي عند حدوث نكس، وأكثر استطباب العلاج الإشعاعي شيوعاً هو حين يغزو الورم الجيب الكهفي أو الحيز فوق السرج.

معدل النكس بعد الجراحة عالٍ في الغدوم العياني الذي يزيد حجمه على (١,٥)سم.

حدث لدى ٢٠-٥٠٪ من المرضى المعالجين شعاعياً قصور نخامي شامل تطلب إعطاء علاج هرموني معاوض. ويلاحظ حدوث استجابة هرمونية تالية للعلاج الإشعاعي (في الأورام الفعالة هرمونياً) خلال سنة حتى ثلاث سنوات.

د- توصيات المعالجة في الورم السحائي: يشفى الورم السحائي بالاستئصال التام؛ باستثناء الورم الذي يصيب قاعدة الجمجمة أو الجيوب الوريدية الذي يتطلب علاجاً

شعاعياً متمماً بعد الجراحة.

هـ- توصيات المعالجة في الورم العصبي السمعي: معدل النكس بالاستئصال التام أقل من ٥٪ ويصل إلى ٦٠٪ بالاستئصال غير التام.

وقد حلت الجراحة الإشعاعية حالياً محل الجراحة وأدت إلى ضبط أكثر من ٨٠٪ من الحالات حتى (٢٠) سنة؛ ولكنها تسببت بحدوث ضعف العصب الوجهي في ١٠٪ من الحالات واعتلال عصب مثلث التوائم في ٢٥٪ من الحالات .

المقاربات العلاجية المختلفة التي تهدف إلى تحسين البقيا:

أ- المعالجة الإشعاعية العديدة الأجزاء hyperfractionated radiotherapy (HFRT) وتعني إعطاء الجرعة الإشعاعية اليومية مجزأة (مرتين مثلاً) وللفترة نفسها من الزمن التقليدي (بفاصل ٦ ساعات أو أكثر يومياً) للسماح بإصلاح الأذية المحرضة بالعلاج الإشعاعي وإتمام المعالجة بوقت أقصر.

تستخدم هذه المقاربة لمعالجة الأورام الدبقية فوق الخيمة وفي جذع الدماغ عند الأطفال والكهول.

ب- المعالجة ضمن الأجواف (المعالجة الكثبية brachytherapy): بزرع نظير مشع ضمن الورم.

ج- جراحة التوضيع التجسيمي الاشعاعية stereotaxy radiosurgery: تجرى بعدة تقنيات:

- إصدار فوتونات عالية الطاقة باستخدام المسرع الخطي.
- أو بإصدار أجسام مشحونة: مثل البروتونات أو الأيونات.

الفائدة مماثلة للمعالجة الكثبية، وهي تستخدم على نحو أكثر شيوعاً في معالجة الورم الدبقي عديد البؤر عالي الدرجة (طريقة غير باضعة) والورم الأرومي الدبقي. في حين أنها لا تستخدم في علاج الورم النجمي الكشمي (اللامصنع) والورم الدبقي المنخفض الدرجة.

التنخر الإشعاعي: تحرض حدوثه المعالجة الكثبية والمعالجة الجراحية الإشعاعية المجسمة، ينجم عنه حدوث أعراض سببها تأثير الكتلة في ٥٠٪ من مرضى الورم الدبقي مما يستوجب ضرورة استئصال الحطام المتنخر؛ لأن حدوثه يعوق تطبيق تقنيات العلاج الإشعاعي البؤري، ونادراً ما يحتاج المصابون بالانتقالات الدماغية إلى استئصال النخر جراحياً.

قد يضبط الكورتيزون الوذمة حول منطقة النخر لكنه يسبب مضاعفات في حالات الاستخدام المديد.

٣- المعالجة الكيميائية:

فائدتها محدودة في الأورام الدبقية؛ إذ لا تطيل معدل البقيا على نحو مهم.

والأدوية المفضلة هي: كارموستين (BCNU)، والبروكاربازين، وCCNU واللوموستين، والفنكريستين والتيموزولاميد Temodal.

ويمكن استخدام العوامل المضادة لتشكل الأوعية مثل التاليدوميد، والأضداد وحيدة النسيلة المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي vascular endothelial growth factor (VEGF)، وهي البيفاسيزوماب bevacizumab (Avastin). غالباً ما يحدث النكس بعد العلاج ولا بد حينها من إعادة الاستئصال الجراحي وإجراء الجراحة الإشعاعية (المعالجة الإشعاعية البؤرية) واتباع نظام معالجة كيميائي جديد. وقد تعد المعالجة الكيميائية مقاربة علاجية مهمة في الأورام منخفضة الدرجة ومن دون معالجة إشعاعية (ويكون هدفها هنا تأجيل السمية المتشاركة مع تشعيع القحف) في حين تحتاج الأورام عالية الدرجة إلى المشاركة الإشعاعية والكيميائية.

أورام الدماغ الانتقالية:

الوقوع:

تحدث في ١٥٪ من السرطانات (وتكون في هذه الحال انتشاراً دموياً لسرطان جهازي) وخصوصاً أورام الرئة والثدي. يليها من الأورام التي تميل إلى الانتقال إلى الدماغ: الميلانوما وسرطان الكلية وسرطان الخصية، لكن ندرتها النسبية تفسر عدم شيوع الانتقالات الدماغية الناجمة عنها. وتتشارك الانتقالات الدماغية (من ورم غير رئوي) مع الأورام الرئوية في ٧٠٪ من الحالات. وتكون الانتقالات الدماغية وحيدة في ٥٠٪ من الحالات، والعديد منها يكون قابلاً للعلاج الجراحي الإشعاعي البؤري.

الأعراض والعلامات:

تعتمد على موقع الآفة، وهي مشابهة لأعراض كتلة شاغلة للحيز:

١- **الاختلاجات البؤرية** أو **المعممة** ترى في ١٥-٢٠٪ من الحالات، وتزداد نسبة حدوثها إلى ٥٠٪ في الانتقالات من منشأ ورم ميلانيني (وذلك بسبب طبيعتها النازفة).

٢- **الشلل النصفي والحبسة وعيوب ساحة الرؤية:** علامات شائعة في ٥٠ ٪ من الحالات.

٣- **الصداع** ويرى في ٥٠٪ ونادراً ما يكون العرض الوحيد.

٤- **تبدل الحالة العقلية** في ٧٥٪ ويتظاهر باضطراب وعي أو اضطراب الوظيفة المعرفية أو اضطراب حس في الانتقالات ثنائية الجانب، وقد يلتبس - حين يكون التظاهر الوحيد -

بالاعتلال الدماغي الإستقلابي.

الاستقصاءات:

تجرى في حالات خاصة كسرطان الرئة - وذلك لتقييم شدة المرض - بالتصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغنطيسي (CT أو MRI). ويمكن القول بوجود انتقالات دماغية وقت التشخيص في ١٠٪ من حالات سرطان الرئة صغيرة الخلايا، ويحدث ٢٠-٢٥٪ من حالات الانتقالات الدماغية في أثناء المرض، لذلك فإن إجراء CT الدماغ ضروري قبل قرار الجراحة في أورام الرئة.

التشخيص:

يفيد التصوير المقطعي المحوسب في كشف الانتقالات في معظم الحالات (باستثناء الآفات الصغيرة الموضعة في الحفرة الخلفية). أما المرنان ففائدته أكثر في كشف عدد العقيدات الانتقالية وإصابة السحايا الرقيقة في التمييز بين النخر الإشعاعي ونكس الورم الأصلي.

معظم الآفات تكون زائدة الصدى، محاطة بوذمة، وتمتد ضمن المادة البيضاء ونادراً ما تصيب الجسم الثفني (عكس الأورام الأولية) أو تعبر الخط المتوسط. يكون المظهر غير نوعي ويلتبس بخراج أو خمج انتهازي، لذلك لا بد من تفسير CT أو MRI ضمن سياق حالة المرض السريرية.

الخزعة:

يعرف، بالتشريح المرضي للآفة الانتقالية، الورم الأولي المستبطن (الذي يبقى مجهولاً في ٥-١٣٪ من الحالات).

التصنيف والإنذار:

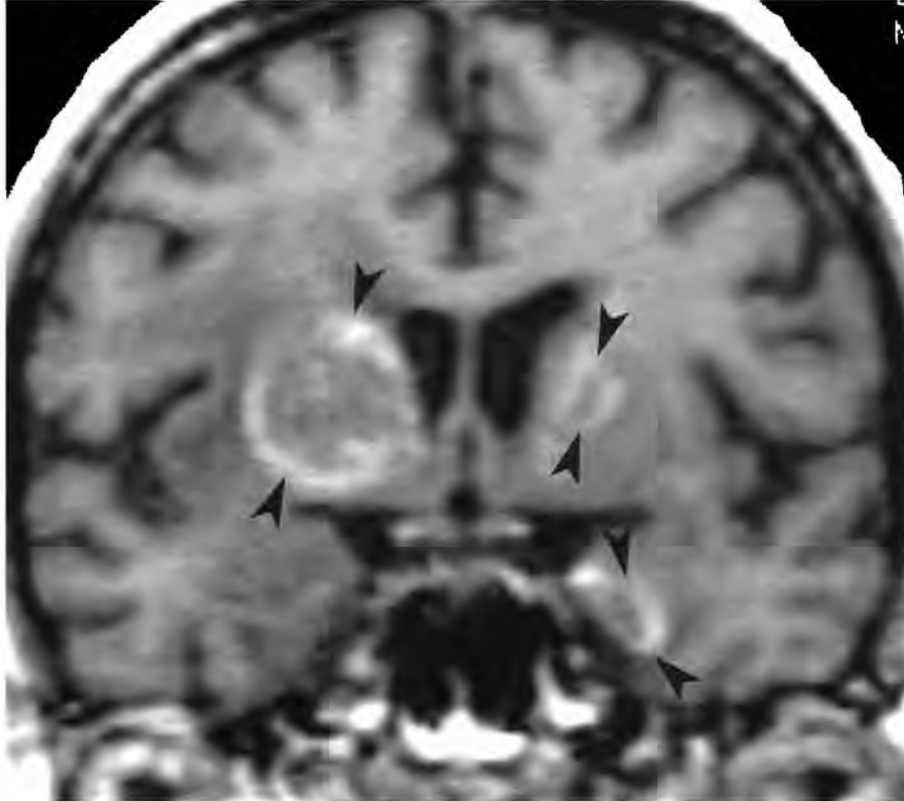
يكون معدل البقيا أفضل إذا كان عمر المصاب أقل من (٦٠) سنة، أو كانت الآفة وحيدة، وحين عدم وجود دليل على سرطان جهازي فعال يستطب الاستئصال الجراحي أو الجراحة الإشعاعية المجسمة (متوسط البقيا نحو ١٠ أشهر)، ووجود الانتقال الدماغي يعني وجود سرطان جهازي منتشر أي سوء الإنذار (بقيا وسطية ٤-٦ أشهر فقط بعد العلاج الإشعاعي).

المعالجة:

١- المعالجة الجراحية: تهدف الجراحة **إلى:**

- إنقاص تأثيرات الكتلة والوذمة.
- استعادة الوظيفة العصبية أو الحفاظ عليها.
- إنقاص احتمال حدوث الاختلاجات.
- الحفاظ على مسارب السائل الدماغي الشوكي.
- إطالة البقيا.

فالاستئصال الجراحي المتبوع بعلاج شعاعي أفضل من العلاج الإشعاعي وحده ولاسيما بوجود انتقال وحيد؛ إذ إنه



الشكل (٧) الانتقالات الدماغية على الرنين المغنطيسي للدماغ

يطيل البقيا على نحو مهم. قد تكون الجراحة ضرورية لوضع التشخيص النسيجي وتخطيط العلاج عند عدم وجود مصدر واضح للانتقالات.

تفيد المعالجة الجراحية في إنقاص كتلة الورم ليصبح أكثر طواعية وحساسية للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي المتمم؛ وإصلاح العيوب العصبية الناجمة عن انضغاط البنى الموضعية بالورم وإنقاص فرط الضغط القحفي.

معايير الاستطباب الجراحي في الانتقالات:

أ- حالة الورم الأولي: تستبعد الجراحة لمصلحة العلاج الإشعاعي التلطيفي حين وجود سرطان جهازي شديد منتشر (أي تكون البقيا المتوقعة محدودة).

ب- عدد الانتقالات: تستبعد الجراحة حين وجود نقائل عديدة لكنها قد تستطب في الانتقالات المتعددة المعندة على العلاج الإشعاعي (كما في الميلانوما وسرطان الكلية) وبوجود سرطان جهازي مستقر، وقد سهلت الجراحة المجسمة والموجهة بالتصوير استئصال الآفات المتعددة.

ملاحظة: تنكس ٢٠٪ من الانتقالات الوحيدة المستأصلة عند المرضى الذين طالت فترة البقيا لديهم، ويمكن في هؤلاء إجراء جراحة ثانية تهدف إلى استئصال النكس وإثبات التشخيص النسجي (استبعاد النخر الإشعاعي) وإعطاء علاج شعاعي ضمن الأجواف.

٢- المعالجة الإشعاعية:

يمكن إعطاء المعالجة الإشعاعية بجداول مجزأة مختلفة: (٢٠) غراي في خمسة جلسات؛ أو (٣٠) غراي في عشر جلسات؛ أو (٤٠) غراي في عشرين جلسة، ويستخدم الجدول الأطول بوجود سرطان جهازي محدود، أو انتقال وحيد مستأصل وذلك لاحتمال البقيا المديدة لدى هؤلاء المرضى.

تهدف المعالجة الإشعاعية إلى إزالة الأعراض العصبية (الصداع وتبدل الحالة العقلية وفقد الحركة) وتكون الاستجابة جيدة في نحو ٧٠-٨٠٪ من الحالات ولكن لفترة قصيرة.

أ- مقاربة الآفة الوحيدة:

- استئصال جراحي ثم علاج إشعاعي لكامل الدماغ، وهذا الإجراء يمكنه ضبط المرض من دون التأثير في البقيا الكلية.
- يفضل عدم إجراء العلاج الإشعاعي عند مريض كهل ومصاب بأورام مقاومة للأشعة (سرطان كلية مثلاً)؛ لأن تأثيراته السمية هنا أكبر من الفائدة المرجوة.

ب- مقاربة الآفات المتعددة:

- علاج إشعاعي لكامل الدماغ من دون جراحة.
- علاج إشعاعي (شوط ثان) بوجود انتقالات مترقية.
- علاج متزامن بالكورتيزون لتحسين الأعراض ريثما تبدأ



الشكل (٨) جهاز الجراحة الشعاعية

الاستجابة السريرية والإشعاعية للعلاج الاشعاعي.

٣- الجراحة الشعاعية Gamma knife:

- هي إجراء معزز للعلاج الإشعاعي لكامل الدماغ في الآفات العديدة أو الناكسة.
- يؤدي هذا الإجراء إلى ضبط الآفة الموضعي في ٧٣-٩٨٪ من الحالات وتحسن سريري مع نقص الحاجة إلى الكورتيزون (لكن الجراحة أفضل).

٤- المعالجة الكيميائية:

شأنها محدود في الانتقالات الدماغية سواء بعد الجراحة أم بعد العلاج الإشعاعي وخصوصاً في الانتقالات من سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا. قد تستطب في الانتقالات الناكسة مع عدم إمكان إجراء علاج شعاعي لكامل الدماغ أو جراحة إشعاعية مجسمة. تفيد أكثر في الانتقالات الناشئة من أورام أولية حساسة للأشعة (أورام الرئة صغيرة الخلايا وأورام الثدي وأورام المشيماء).

ويتم اختيار المعالجة الكيميائية اعتماداً على فعاليتها ضد الورم الأولي ومدى عبورها الحاجز الوعائي الدماغي.

أورام الغدد الصم

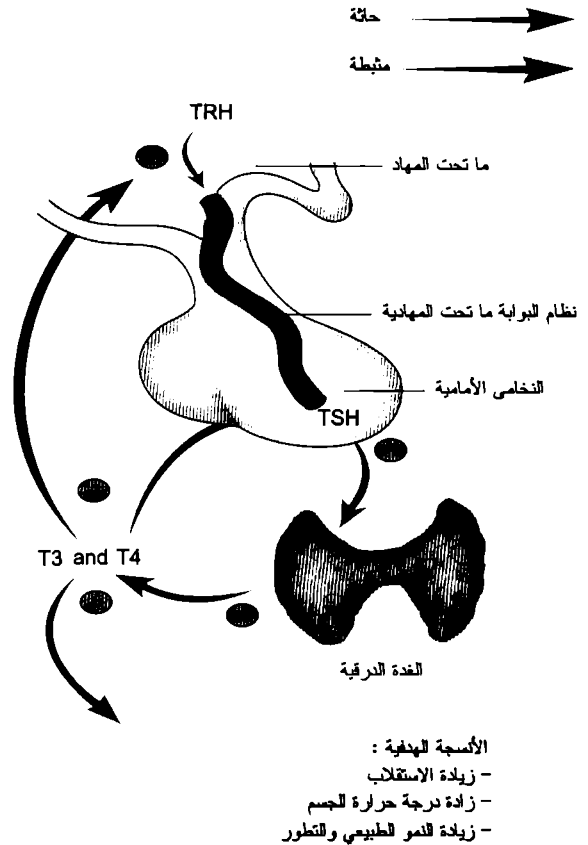
مجدي زين

أولاً- الغدة الدرقية thyroid gland:

خلل وظيفة الدرقية أكثر الاضطرابات الصماوية التي يشاهدها الأطباء، وكثيراً ما يترافق اضطراب وظيفة الغدة الدرقية وضخامتها ويطلق عليها اسم الدراق goiter (السلعة الدرقية)، ويعد اليوديد ركيزة تصنع هرمون الدرقية، ويبقى عوزه السبب الأكثر للدراق في العالم.

وغالبية المرضى المصابين بالدراق أسوياء الدرقية (دراق بسيط) ولكن قد يكونون مفرطي الدرقية (دراق سمي toxic) أو قاصري الدرقية.

وفي المناطق التي لا يزال نقص اليود فيها منتشراً يقال إن الدراق فيها متوطن endemic، أما إذا حدث دراق بسيط سوي الوظيفة في المناطق الغنية باليوديد فيدعى الدراق الفرادي sporadic ويعزى غالباً إلى عيوب ولادية في إنشاء هرمون الدرق. ومحدثات الدراقgoitrogenic



يُظهر الشكل العوامل المؤثرة في إفراز الغدة الدرقية وعملها

كالثيوكارباميدات thiocarbamide الموجودة في الملفوف واللفت وفول الصويا قد تحدث الدراق الفرادي أيضاً. قد تكون ضخامة الدرق متناظرة ومنتشرة (دراق بسيط وداء غريف وداء هشيموتو)، أو قد تكون غير متناظرة وعقيدية (دراق عقيدي وداء هشيموتو). يعد الدراق عموماً ضخامة معاوضة في الغدة الدرقية يتواسطها منبه الغدة الدرقية الـ TSH لتضمن إنشاء هرمون الدرق وإفرازه بكمية كافية ولتمنع حدوث قصور الدرقية. كما قد يكون الدراق تالياً لحدث مناعي ذاتي كما في داء هشيموتو وداء غريف. تعالج معظم الدراقات اللا سمية بتثبيط الـ TSH المستمر بالثيروكسين الذي يمنع زيادة التضخم ويؤدي في النهاية إلى تراجع الدراق.

العقيدة الدرقية الوحيدة solitary thyroid nodule:

تصادف العقيدات الدرقية في نحو ٥٪ من عامة الناس. والعقيدة بؤرة متضخمة من الغدة تنجم عن عدة عوامل إلا أن العقيدات الوحيدة غالباً هي أورام غدية adenomatous حميدة. وبما أن نسبة صغيرة من هذه العقيدات سرطانية فعلى الممارس السريري أن يسعى إلى كشف هذه الحالات. يساعد عدد من العوامل كالقصة السريرية والفحص الفيزيائي وبعض التقنيات الخاصة على التفريق بين الحالات الحميدة والخبيثة، ويتعلق الأمر بعمر المريض وجنسه وما إذا كانت العقيدة وحيدة أم جزءاً من غدة عديدة العقيدات. فوجود عقيدة واحدة في شاب ترافقها بحة صوت وضخامة عقد لمفاوية يجعل احتمال الخباثة كبيراً فيها. كما يجب أن ينصح كل مريض مصاب بعقيدة درقية - مع قصة سابقة لتشعيع الرأس والعنق - بجراحة الدرق لأن هذه الآفات غالباً ما تكون خبيثة (نحو ٣٠٪).

يجرى تقليدياً لمعرفة حالة العقيدة الوظيفية تفرس الدرقية باليود المشع ^{123}I لكشف عدم تراكم اليود في العقيدة (عقيدة باردة) أو تراكم اليود على نحو متساوٍ في العقيدة (عقيدة دافئة warm) أو بمقدار زائد (عقيدة حارة hot) إذا ما قورنت بباقي الغدة. إن جميع العقيدات الدافئة والحارة حميدة تقريباً (٩٩,٨٪). ومعظم العقيدات الباردة حميدة (٩٠٪).

قد يكون المصابون بعقيدات حارة مفرطي الدرقية (ورم غدي سمي toxic)، وتعالج على نحو جيد باليود المشع ^{31}I، أو بالجراحة. لكن هذه العقيدات على نحو عام ليست مفرطة النشاط ويجب متابعتها جيداً لأن نحو ٣٠٪ منها تتحول في

النهاية إلى فرط نشاط درق. معظم العقيدات الوحيدة باردة (٨٠٪) ويمكن وضع التشخيص في معظم الحالات بوساطة الفحص الخلوي لنسيج درقي أخذ بالرشف بوساطة إبرة رفيعة (FNA) بوصفه إجراءً أولياً.

وقد أثبتت طريقة FNA أنها طريقة تشخيصية جيدة في تقييم العقيدات الدرقية، وأن القدرة على وضع تشخيص محدد بتطبيق هذه الطريقة البسيطة الآمنة قد أنقص الحاجة إلى إجراء جراحة درقية تشخيصية. تعالج الآفات الحميدة بالتثبيط بـ T4 فتتراجع العقيدة خلال ستة أشهر من المعالجة. وعلى نحو عام تبقى العقيدات القديمة ثابتة من دون أن يزداد حجمها، فإذا ازداد يجب أن يعاد تقييم العقيدة من جديد وأن تعالج بالطريقة المناسبة.

سرطانة الدرقية thyroid carcinoma:

سرطانة الدرق نادرة نسبياً وتقدر بنحو ١٪ من مجموع الأورام الخبيثة، كما أن معظم أنماط سرطانة الدرقية ذات خباثة ضعيفة الدرجة غالباً. وتشكل السرطانات الحليمية والجريبية نحو ٩٠٪ من مجموع سرطانات الدرقية في حين تشكل السرطانة اللبية والكشمية anaplastic باقي الإصابات، والأورام السرطانية في الغدة لا تكون بأحجام كبيرة ولا تسبب ألماً أو خللاً في وظائف الغدة الدرقية إلا في مراحلها المتأخرة جداً.

تقسم أورام الغدة الدرقية إلى:

١- **أورام جيدة التمايز**، وهي تتكون من خلايا سرطانية تشبه الخلايا الدرقية الأصلية (وهي الأكثر شيوعاً والأفضل في نتائجها).

٢- **أورام سيئة التمايز**، وهي تتكون من خلايا سرطانية مسخية لا تشبه الخلايا الدرقية الأصلية.

١- **سرطانات الدرقية جيدة التمايز** differentiated thyroid carcinoma (DTC) **وتُقسم إلى:**

أ- **السرطانة الحُليمية** papillary carcinoma ٦٠-٨٠٪.

ب- **السرطانة الجُريبية** carcinoma follicular ١٥-٣٠٪.

٢- **سرطانات الدرقية غير المتمايزة (أو سيئة التمايز)** undifferentiated thyroid carcinoma: وهي **أشد خطورة وتُقسم إلى:**

أ- **السرطانة اللبية** medullary carcinoma ٢-١٠٪.

ب- **السرطانة الكشمية** anaplastic carcinoma ١-١٠٪.

ج- **اللمفومة الدرقية** thyroid lymphoma ٢-٤٪.

١- **سرطانات الدرقية جيدة التمايز:**

أ- **السرطانة الحُليمية papillary carcinoma**: تصيب السيدات أكثر من الرجال وتقع ذروة الإصابات في العقد الرابع من العمر.

الصورة السريرية: ورم صغير أو عقيدة وحيدة داخل الغدة، غير مؤلم وترافقه أحياناً عقيدات لمفاوية في العنق أو يكون متعدد البؤر داخل الغدة لذلك لا يمكن استئصال الورم فقط.

ينتشر الورم عن الطريق اللمفاوي كما ينتشر أيضاً إلى الرئة والعظام ويمكن شفاؤه بالمعالجة باليود المشع إذا كان من النوع متعدد البؤر الصغيرة micronodular، أما الانتقالات الثانوية الوحيدة والكبيرة إلى الرئة فيمكن استئصالها جراحياً، والنوع المتعدد البؤر الكبيرة لا يمكن شفاؤه نهائياً ولكن يمكن السيطرة عليه بالعلاج باليود المشع بجرعات متكررة.

وينتقل إلى الدماغ بنسبة أقل ونتائجه سيئة وينصح بعلاجه باليود المشع.

الإنذار: إذا قورن بالأورام الخبيثة الأخرى عُدَّ من أفضلها من حيث فرص الشفاء التام حين تطبيق العلاج السليم.

العلامات التي تشير إلى صعوبة علاج هذا النوع:

- السن أكبر من ٤٠ سنة.
- الورم أكبر من واحد ونصف سم.
- الارتشاح في الأنسجة المحيطة بالدرق وهو يتطلب تجريف العقد اللمفاوية في العنق والأنسجة المحيطة المصابة وكشف العنق بالكامل في ناحية الورم.
- الانتقال البعيد: الرئة والعظام.
- ويكون الإنذار في الذكور أسوأ مما في الإناث لأن الورم ينتشر فيهم على نحو أسرع.

ب- **السرطانة الجُريبية follicular carcinoma**: تحدث في كل الأعمار، ولكن تقع ذروة حدوثها في العقد الخامس، وهي أكثر شيوعاً في النساء وقد قلت حالات هذا النوع بعد إضافة اليود إلى ملح الطعام في معظم بلاد العالم المتقدم.

الصورة السريرية: يظهر بشكل ورم أو عقيدة وحيدة في ٩٠٪ من الحالات ولكنه بخلاف النوع الحليمي قد يظهر في صورة بؤرة بعيدة في الرئة أو العظام قبل أن يظهر في الدرق.

علاج سرطانات الدرقية جيدة التمايز:

استئصال الدرق التام جراحياً وكل الأنسجة التي يرتشح بها المرض- مع كشف العنق واستئصال مجموعات العقد اللمفاوية في بعض الحالات - وتدمير كل الخلايا السرطانية المنتشرة في أي بؤرة بعيدة في الجسم باليود المشع العلاجي الذي يعطى بشكل محلول أو محافظ (كبسولات) تحتوي عليه بجرعة ١٠٠ ميلي كوري.

يحضر اليود المشع ١٣١ بشكل محلول يوديد الصوديوم ويؤخذ عن طريق الفم في مراكز متخصصة حيث يتم حجر المريض فترة ٣-٥ أيام للوقاية الشعاعية وللسيطرة على أي مضاعفات، ويجب عدم مخالطة الآخرين وخصوصاً الأطفال والحوامل مدة أسبوعين بعد العلاج.

٢- سرطانات الدرقية غير المتمايزة (أو سيئة التمايز):

أ- السرطانة اللبية medullary carcinoma: وهي أخطر من الأنواع السابقة وأقل شيوعاً منها، وتمثل ٧٪ من جميع أورام الغدة الدرقية وتحتاج إلى جراحة أصعب بكثير من الأنواع الأخرى. تنشأ من الخلايا -C المسؤولة عن إفراز هرمون الكالسيتونين وهو من الهرمونات المنظمة لعنصر الكلسيوم في الدم، ويكون ٢٥٪ من هذه الأورام عائلياً و٧٥٪ غير عائلي.

النوع العائلي: يحدث بمفرده أو يترافق وأوراماً في الغدد الصم الأخرى **وله نوعان:**

● **النوع الأول: متلازمة الأورام الغدية المتعددة نمط ٢ أ (MEN IIa)؛ ويشمل** فرط تصنع الكظرين، والفيوكروموسيتوما، وفرط نشاط جارات الدرق، وداء هرشبرنج Hirschsprung.

● **النوع الثاني: متلازمة الأورام الغدية المتعددة نمط ٢ب (MEN IIb):** منها الورم السرطاني خارج الغدة الدرقية، وورم القواتم (فيوكروموسيتوما)، ووجه مارفانوئيد Marfanoid face، وزيادة مرونة المفاصل، وأورام عصبية في اللسان والأغشية المخاطية والملتحمة.

في النوع العائلي: يجب استئصال الغدة الدرقية بالكامل وقائياً - بعد التشخيص الجيني- ويجرى الاستئصال في سن السادسة للنوع ٢أ وفي سن الطفولة للنوع ٢ب.

النوع غير العائلي: يظهر في شخص واحد من دون أن يكون من عائلة مصابة وهو الأكثر شيوعاً.

العلاج: الجراحة هي الحل الوحيد وتحتاج إلى مهارة وخبرة كبيرة، وقد تجرى على **مراحل متعددة** تستؤصل فيها الغدة الدرقية استئصالاً تاماً مع استئصال العقد اللمفاوية بالكامل في الجزء الأوسط من العنق واستئصال جارات الدرق وزرعها في الجسم لتعمل بعد عدة أسابيع.

ب- السرطانة الكشمية anaplastic carcinoma: أندر الأنواع حدوثاً وأشدها خطورةً وفتكاً، إذ ينمو الورم بسرعة كبيرة جداً وينتشر موضعياً في الرقبة وبعيداً في الجسم، ويحتاج إلى علاج كيميائي وشعاعي قبل الجراحة وبعدها، وللجراحة شأن محدود لأن الاستئصال الشافي غير محتمل، وقد تحتاج بعض الحالات إلى فغر الرغامى بسبب انسداد الطرق الهوائية بالورم.

ج- لمفومة الدرقية thyroid lymphoma: تحدث فقط في داء هاشيموتو (قصور الدرق المناعي) وبنسبة بسيطة من المصابين. وكل مريض بداء هاشيموتو يصاب بزيادة سريعة في حجم الدرق، ويجب أخذ خزعة أولى لتمييز اللمفوما من النوع الكشمي، وحين كشف اللمفومة في الدرقية بمرحلة مبكرة يمكن علاجها والشفاء منها.

ثانياً- الغدد جارات الدرقية (الدريقات) parathyroid gland:

فرط نشاط الدريقات:

ويقسم إلى أولي وثانوي، ينجم فرط نشاط الدريقات الأولي عن فرط إفراز PTH الذي يسبب بدوره فرط كلسيوم الدم (فرط الكلسمية) الذي يتمثل بمرض عظمي شديد وحصيات بولية متكررة، وهو مرض شائع في النساء متوسطات العمر والمسنات. أهم المسببات الورم الغدي الدريقي الوحيد في ٨٠-٩٠٪ من حالات فرط الدريقات، وفرط تصنع الدريقات في ١٠-٢٠٪ من حالات فرط الدريقات، أما السرطان فنادر. وسبب فرط نشاط الدريقات الثانوي هو متلازمة MEN التي تستهدف الدريقات غالباً.

الأعراض السريرية لفرط الدريقات أعراض هضمية أو عصبية أو كلاهما حين ارتفاع الكلسيوم أكثر من ١١-١٢ملغ/١٠٠مل. ومن التظاهرات الكلوية فرط الكلسمية وما ينجم عنه من تشكل الحصيات البولية. وقد يترسب الكلسيوم داخل البارانشيم الكلوي ويؤدي إلى قصور الكلية. أما التظاهرات الهيكلية فتحدث بفرط الـ PTH الذي يزيد من معدل ارتشاف العظم وحدوث ما يسمى التهاب العظم الليفي الكيسي الذي تشمل أعراضه الألم العظمي والكسور ومناطق من الانتفاخ والتشوه متوضعة في العظام المصابة.

معالجة أورام الدريقات: تكون باستئصال الورم الغدي الوحيد، وحين وجود فرط تصنع في الدريقات يمكن استئصال ثلاث دريقات وجزء من الرابعة. ومن الشائع حدوث نقص كلسمية عابر بعد الجراحة؛ لأن الدريقات السوية المتبقية ما زالت مثبطة تحت تأثير فرط الكلسمية قبل الجراحة.

١- المعالجة الدوائية:

● **زيادة تناول السوائل:** يسهم في تقليل فرط الكلسمية.

● **تناول الفوسفات فموياً:** بجرعات ١-٢غ يومياً يقلل مستوى كلسيوم المصل غالباً.

● **الإستروجين:** ينقص قليلاً من المستويات المرتفعة للكلسيوم من خلال إنقاص ارتشاف العظم.

٢- المعالجة الإسعافية: تتوجب عند وصول مستوى الكلسيوم إلى (١٣-١٥ملغ/١٠٠مل)، وأساسها إعطاء محلول ملحي وريدياً بجرعات ٤-٦ ليتر يومياً مع جرعات كبيرة من الفيوروسميد ما يزيد طرح الكلية للكلسيوم وينقص مستواه في المصل.

إعطاء مركبات البيسفوسفانات مثل pamidronate وetidronate التي تثبط الخلايا ناقضات العظم وبالتالي تثبط ارتشاف العظم مما يسبب خفض كلسيوم المصل خلال ١-٧ أيام.

ثالثاً- غدة الكظر adrenal gland:

الغدتان الكظريتان بنيتان تتوضعان خلف الصفاق عند القطب العلوي لكل كلية، تتضمن كل منهما عضوين صماويين محددين: القشرة الخارجية وتفرز الهرمونات الستيروئيدية، واللب الداخلي الذي يعد جزءاً من الجملة العصبية الودية ويفرز الكاتيكولامينات.

١- أورام قشر الكظر (السليمة والخبيثة):

تسبب فرط نشاط قشر الكظر. وفيما يلي **متلازمات فرط نشاط قشر الكظر:**

أ- متلازمات زيادة القشرانيات السكرية (متلازمة كوشينغ)، وسببها: زيادة تنبيه الحاثة القشرية: اضطراب وطائي نخامي (داء كوشينغ) أو إفراز حاثة قشرية منتبذ (سرطانة الرئة صغيرة الخلايا، الداء السرطاوي)، أو ورم كظري أولي (ورم غدي أو سرطانة) أو المعالجة بالقشرانيات السكرية.

ب- زيادة القشرانيات المعدنية وسببها: ورم غدي منتج للألدسترون أو سرطانة كظرية أو فرط تنسج كظري في الجانبين.

المعالجة: تعتمد معالجة متلازمة كوشينغ على معالجة سببها؛ وتعد الجراحة الدقيقة عبر الوتدي المعالجة المفضلة في المصابين بأورام غدية نخامية، ويفيد تشعيع النخامى باستعمال المصادر الشعاعية التقليدية أو أشعة الجزيئات الثقيلة في كثير من الحالات.

ويعالج المصابون بأورام كظرية أولية باستئصال الكظر المصاب جراحياً، ويجب استئصال ورم الكظر حتى عند المصابين بالسرطانة (حيث الشفاء نادر) في محاولة لضبط فرط الكورتيزولية.

وتستطب الجراحة في المصابين بمتلازمة إفراز الحاثة القشرية المنتبذ الناجمة عن أورام موضعة مفرزة للحاثة القشرية، وكثيراً ما يكون العمل الجراحي شافياً في المصابين بأورام حميدة مفرزة للحاثة القشرية كالكارسينوئيد القصبي وورم القواتم وورم التوتة thymoma، أما في المصابين بخباثات منتبذة أدت إلى نقائل وكذلك فيمن لديهم سرطانة كظرية غير قابلة للجراحة فقد يفيد تطبيق التثبيط الدوائي لإفراز الكورتيزول كالميتوتان mitotane، والأمينو غلوتيثيمايد aminoglutethimide، والميترابون metyrapone.

٢- الألدوسترونية الأولية primary aldosteronism:

يعزى فرط إنتاج الألدسترون المستقل من غدة الكظر في متلازمة الألدوسترونية الأولية إلى ورم غدي حميد أو سرطانة أو فرط تنسج عقدي منتشر في الجانبين، وتشكل الأورام الغدية نحو ٧٥-٨٥٪ من الحالات، وتعزى في أقل من ١٪ إلى سرطانة وظيفية، وينجم الباقي ١٥-٢٥٪ عن فرط تنسج في الجانبين.

التشخيص والمعالجة: من المهم تشخيص الألدوسترونية الأولية في أثناء تقييم ارتفاع الضغط لأنها شكل من أشكال ارتفاع الضغط القابل للشفاء. إن الدافع الرئيسي للتفريق بين الورم الغدي المنتج للألدسترون وفرط التنسج في الجانبين هو انتقاء المعالجة الأنسب، إذ إن استئصال الكظر وحيد الجانب يشفي نحو ٧٠٪ من الحالات الناجمة عن الورم الغدي في حين لا يتحسن ارتفاع الضغط في معظم حالات فرط التنسج حتى يستأصل الكظران.

ذكرت عدة طرائق كيميائية حيوية لتمييز الورم الغدي من فرط التنسج، وتساعد التقنيات الحديثة الخاصة (التفرس باليود كولسترول، والتصوير المقطعي المحوسب، وقثطرة الوريد الكظري) على تحديد موضع الورم الغدي وعلى تمييزه من فرط التنسج في الجانبين.

٣- أورام لب الكظر (ورم القواتم pheochromocytoma):

ورم القواتم ورم مهم قليل الحدوث ينمو على حساب الخلايا أليفة الكروم، وقد يحدث في أي عقدة ودية في الجسم. ينشأ أكثر من ٩٠٪ من هذه الأورام في لب الكظر، وترافق أغلبَ أورام القواتم خارج الكظرية عقد ودية في المنصف أو في البطن، قد يحدث ورم القواتم الكظري في الجانبين أو يكون متعدداً في نحو ٥-١٠٪ من الحالات، وقد يكون لدى هؤلاء المرضى سرطانة درق لبية ومظاهر أخرى لمتلازمة الأورام الغدية المتعددة نمط ٢ (متلازمة سيبل Sipple's syndrome).

تعتمد المظاهر السريرية لورم القواتم على نوع

الكاتيكولامين السائد المفرز من الورم، ولما كان النورابنفرين vanillylmandelic هو المنتج الرئيسي في معظم هذه الأورام فإن فرط الضغط الشرياني هو المظهر السريري الأكثر مشاهدة، وقد تحدث إضافة إلى فرط الضغط الثابت نوبات وصفية يحدث فيها إطلاق الكاتيكولامين على نحو مفاجئ يؤدي إلى لوحة سريرية مؤلفة من ارتفاع الضغط المرافق للخفقان والصداع والشحوب والتعرق والبيغ flushing والقلق.

التشخيص والمعالجة: يثبت التشخيص بكشف زيادة مستويات الكاتيكولامينات أو مستقلباتها الرئيسية الميتانفرين والفانيليل مانديليك وحمض VMA في البلازما أو البول.

يقيس ورم القواتم - ولاسيما الذي ينشأ من لب الكظر- عدة سنتمترات حين ظهور الأعراض ويمكن أن يكشف بتصوير البطن المقطعي المحوسب، وقد يكون كشف الورم في العقد الودية في غياب الورم الكظري الواضح صعباً، وتحدد طريقة التفرس بالنظائر المشعة باستعمال I[123] metaiodobenzylguanidine مواضع الأورام الصغيرة.

تستأصل أورام القواتم جراحياً إذا أمكن، وقد حسن استعمال إحصار الفعل الأدرناليني قبل الجراحة من معدل المراضة والوفيات بوضوح.

قد تستمر المعالجة الدوائية فترة طويلة في المصابين بأورام غير قابلة للجراحة أو بوجود نقائل لورم القواتم. وقد يكون لمركب ألفا - مثيل تيروزين بعض الفائدة في تخفيف إفراز الكاتيكولامين من النسيج الورمي.

رابعاً- الأورام السرطاوية carcinoid:

تنشأ الأورام السرطاوية من الخلايا المعوية أليفة الكروم enterochromaffin cells التي هي جزء من الخلايا الغدية العصبية neuroendocrine cells المنتشرة في أنبوب الهضم.

تفرز الأورام السرطاوية عدداً متبايناً من المواد أهمهاوأكثرها شيوعاً: السيروتونين 5-HT الذي يحدث المتلازمة السرطاوية المدرسية التي تشمل الاحتقان والبيغ flushing والإسهال وتشنج القصبات ومن ثم الآفات القلبية الدسامية. ويعتمد خبث الورم على حدوث الانتقالات التي تختار العقد اللمفاوية والكبد وأقل من ذلك العظام. يراوح إنذار هذه الأورام على نحو كبير اعتماداً على موقع الورم ودرجة انتقاله حين وضع التشخيص. وتبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ٦٣٪.

قسمت هذه الأورام إلى ثلاثة أصناف رئيسية اعتماداً على الشكل النسجي والخبث:

- ورم جيد التمايز سليم أو ذو خباثة غير مؤكدة.
- ورم جيد التمايز مع درجة خباثة منخفضة.
- ورم سيئ التمايز وخباثة عالية.

التشخيص: يعتمد تشخيص الكارسينوئيد تقليدياً على معايرة المطروح البولي خلال ٢٤ ساعة من المشتق الاستقلابي للسيروتونين 5-HIAA، أما مستويات سيروتونين الصفيحات فهي أكثر حساسية وتكون مفيدة حين وجود أورام تفرز كميات ضئيلة من السيروتونين. إلا أن أكثر الواسمات الحيوية حساسية للكارسينوئيد هو chromogranin A، وهو بروتين سكري يخزن ويتحرر من الخلايا الغدية العصبية وحساسيته من ٨٧-١٠٠٪، ولكنه غير نوعي بسبب الإيجابية الكاذبة التي تصادف عند وجود قصور كلوي أو كبدي أو داء معوي التهابي أو حين الاستعمال المزمن لمثبطات مضخة البروتون ولكنه مفيد جداً لمتابعة النكس.

والتصوير المقطعي المحوسب هو أكثر الطرائق استعمالاً لكشف الكارسينوئيد ونقائله، ولكن حساسيته منخفضة في كشف الورم الأولي إلا أنه أكثر فائدة لكشف النقائل ولاسيما الكبدية منها، ولتقنية التصوير النووي شأن أساسي في تحديد موقع الأورام مثل التصوير الومضاني لمستقبلات السوماتوستاتين somatostatin receptor scintigraphy (SRS) أو الومضان بالأكتريوتيد octreotide scanning. إذ إن معظم الأورام تمتلك مستقبلات للسوماتوستاتين أو مماثلاته.

التدبير: الطريقة المفضلة للعلاج هي الاستئصال الجراحي وتعتمد درجته على حجم الورم وموقعه، ويعتمد الإنذار بعد إجراء الجراحة على موقع الورم الأولي ودرجة الورم وشكله النسيجي.

يستخدم الأكتريوتيد أو اللانريوتيد lanreotide لمعالجة الأعراض إذ تقفل هذه الأدوية مستقبلات السوماتوستاتين. ويمكن استخدام الأكتريوتيد أو اللانريوتيد الموسوم بالعناصر المشعة لمعالجة الكارسينوئيد (^{90}Y-DOTA-lanreotide، ^{177}Lu-DOTA-octreotide).

يمكن استخدام المعالجة الشعاعية لتدبير النقائل الدماغية أو للسيطرة على الألم. كما يمكن إعطاء الإنترفيرون-ألفا (IFNα) مضاداً لنمو الورم. وتستطب المعالجة الكيميائية حين إخفاق المعالجات الأخرى.

خامساً- الأورام الغدية الصماوية المتعددة multiple endocrine neoplasia:

هي متلازمات وراثية تنتقل بشكل صفة جسدية سائدة

وهي نادرة الحدوث، وتتميز بفرط التنسج وتشكل الأورام الغدية أو الأورام الخبيثة في عدة غدد. وهي **تقع ضمن مجموعتين:**

١- MENI متلازمة ويرنر (Werner's syndrome):

- فرط الدريقات الأولي.
- أورام النخامى.
- أورام المعثكلة (مثل الورم الجزيري والورم الغاستريني).

٢- MENII متلازمة سيبل(Sipple's syndrome):

- فرط الدريقات الأولي.
- السرطانة اللبية في الدرقية.
- ورم القواتم.

يجب التفكير بمتلازمات الـ MEN في كل المرضى الذين لديهم اضطرابان أو أكثر مما له علاقة (مثل فرط كلسيوم الدم وورم النخامى) وفي المرضى المصابين بأورام وحيدة ويذكرون وجود أورام غدية صماوية أخرى في عائلاتهم.

وقد أصبح التشخيص الجيني الدقيق حالياً متوافراً لكلا المتلازمتين. يوصى الأقارب المصابون بـ MENII باستئصال الدرقية thyroidectomy الوقائي في عمر مبكر لمنع حدوث السرطانة اللبية في الدرقية، وإجراء التحري الكيميائي الحيوي من أجل باقي التظاهرات.

أورام الرأس والعنق

نضال أسطفان

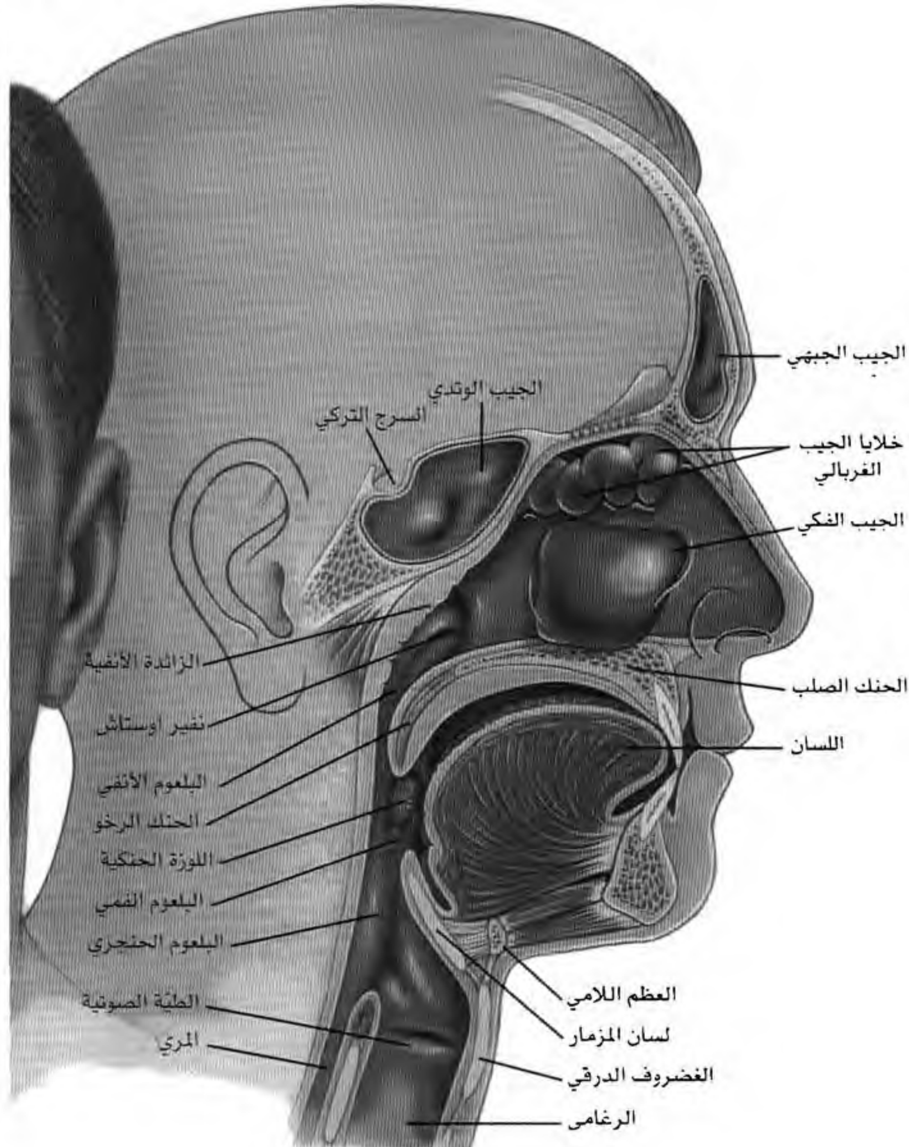
تشمل أورام الرأس والعنق head and neck tumors الأورام شائكة الخلايا في البلعوم والحنجرة والجيوب الفكية والغربالية والشفة وجوف الفم والغدد اللعابية في الرأس. وأورام الغدة الدرقية والعقد اللمفاوية الانتقالية المجهولة المنشأ في العنق.

تتشابه الأورام شائكة الخلايا في معظم أمورها، مع مراعاة خصوصية التوضع التشريحي طبعاً، ومع بعض الاختلاف في أورام البلعوم الأنفي والغدد اللعابية التي ستشرح في حينه.

الوبائيات:

تؤلف أورام الرأس والعنق نحو ٣٪ من مجموع الأورام، ثلثها في النساء، يحدث معظمها فوق سن الأربعين ما عدا أورام الغدد اللعابية والبلعوم الأنفي التي تحدث في سن مبكرة. يعد التدخين بأشكاله والكحول من العوامل المسببة، كما أن لهما تأثيراً تآزرياً بعضها مع بعض.

لبعض الفيروسات شأن في نشوء بعض أورام الرأس والعنق مثل فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus (HPV) في أورام البلعوم الفموي عند صغار السن، وفيروس



الشكل (١) شكل ترسيمي للرأس والعنق

ابيشتاين- بار Epstein- Barr في أورام البلعوم الأنفي.

وأظهرت الدراسات الحديثة علاقة الجينات والواسمات الجزيئية molecular markers بهذه الأورام.

الانتشار:

الانتقالات البعيدة غير شائعة حين تشخيص المرض بل تحدث متأخرة في سيره الطبيعي. الانتقالات الأكثر شيوعاً هي إلى العقد اللمفاوية الرقبية التي تنتظم في خمسة مستويات.

- **المستوى الأول (I):** يشمل العقد تحت الذقن وتحت الفك.
- **المستويات ٢-٤ (II-IV):** تشمل عقد الوداجي الباطن الداخلية.
- **المستوى الخامس (V):** يشمل المثلث الخلفي.

ومن مكان العقد الرقبية المصابة يمكن توقع مكان الورم الأولي، فمثلاً أورام الشفة وحول الفم تنتقل مبدئياً إلى المستوى الأول في حين تميل أورام الحنجرة والبلعوم للانتشار إلى المستويين ٢ و٣.

التشريح المرضي:

تنشأ معظم الأورام من النسيج الظهاري epithelium وتكون على شكل كارسينومات حرشفية الخلايا أو أحد أنواعها مثل الأورام الظهارية اللمفاوية lymphoepithelioma كارسينوما مغزلية الخلايا spindle cell أو الكارسينوما غير المتمايزة undifferentiated.

وتؤلف أورام الغدد اللعابية وغيرها من الأورام الخبيثة والسليمة بقية الأورام.

تحديد المرحلة (staging):

تُعتمد التصنيفات المعروفة مثل TNM وAJCC، وهي تعتمد على حجم الورم الأولي والانتقالات العقدية الناحية والانتقالات البعيدة وذلك بعد الفحص السريري والفحوص المخبرية والشعاعية اللازمة لتقييم الحالة.

فتحديد المرحلة حين التشخيص هو أهم عامل لمعرفة الإنذار وتحديد متوسط مدة البقيا median survival. تعني المرحلة ١ و٢ وجود ورم أولي صغير نسبياً من دون انتقالات عقدية، وتعني المراحل ٣ و٤ أوراماً أولية كبيرة قد تجتاح النسج المجاورة أو تنتقل إلى العقد الناحية. إجمالاً معدل البقيا في المراحل ٣ و٤ هو نصف ما هو في المراحل ١ و٢.

المعالجة والتدبير:

المعالجة معقدة على نحو عام، فمكان الورم وامتداده والتشريح المرضي وحالة المريض العامة تحدد العمل الجراحي المناسب ونوعية المعالجة الشعاعية وكيفيتها والمعالجة الكيميائية.

إن المعالجة الجراحية والشعاعية هي الطرق العلاجية الشافية الوحيدة التي تستطب في المراحل الأولى (١ و٢)، وتقدر بنحو ٤٠٪ من الحالات. أما المعالجة الكيميائية فهي غير شافية بذاتها، لكنها قد تعزز تأثير المعالجة الشعاعية حين إعطائها بالمشاركة في الحالات المتقدمة (٣ و٤)، كما تستعمل بوصفها معالجة ملطفة حين النكس وفي النقائل البعيدة وهي تقدر بنحو ٦٠٪ من الحالات.

يتطلب وضع خطة المعالجة وتدبير العقابيل الحادثة بعدها جهود جميع المختصين والخبراء في المعالجات المختلفة وتأهيل المريض للعودة إلى حياة أقرب ما تكون إلى الطبيعية.

١- الجراحة:

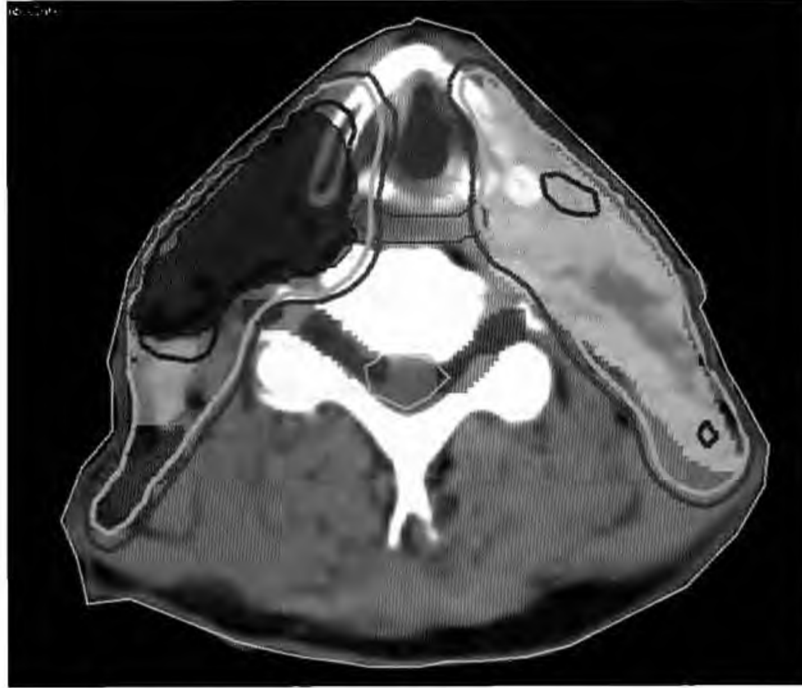
إن قابلية إجراء الجراحة لأورام الرأس والعنق أو عدم قابليتها غير واضحة الحدود، فخبرة الجراحين والدعم المقدم لهم من قبل أطباء الترميم والمعالجين الفيزيائيين ومختصي التعويضات تؤثر كثيراً في الاستطباب. كما أن هنالك حالات يرفض فيها المريض الجراحة أو يختار طريقة أخرى (معالجة إشعاعية + كيميائية) حين توافرها وبنتائج مماثلة للجراحة.

بعد استئصال الورم الأولي على الجراح أن يقرر إذا كان هنالك ضرورة لإجراء تجريف عنق ونوعه ويتوقف هذا على مواصفات الورم الأولي والتشريح المرضي ووجود عقد رقبية سريرياً. يكون التجريف إما جذرياً radical وإما معدلاً modified وإما انتقائياً selective، ويعتمد ذلك على مكان العقد الانتقالية المتوقعة، أما حين وجود عقد سريرية فيجب أن يكون التجريف جذرياً. كما يجرى تجريف العنق بعد المعالجة الشعاعية لعقد كبيرة سريرياً حين بقاء قسم منها بعد المعالجة.

تستطب المعالجة الداعمة (المساعدة) adjuvant حين وجود ارتشاح ورمي خارج العقد اللمفاوية أو حواف استئصال غير حرة أو عقد لمفاوية مصابة أو ارتشاح وعائي لمفاوي أو حول الأعصاب وذلك بإجراء معالجة إشعاعية كيميائية بعد الجراحة.

٢- المعالجة الإشعاعية:

الطريقة المثلى في المعالجة الإشعاعية هي إعطاء الجرعة الشعاعية العظمى المطلوبة ضمن الهدف (الورم وامتداده)، وأقل ما يمكن من الأشعة خارج الهدف وذلك للحفاظ على سلامة النسج الطبيعية المجاورة ولاسيما الحساسة منها مثل



الشكل (٢) التخطيط الشعاعي عند مريض مصاب بورم في الحنجرة.

العين والنخاع الشوكي في معالجة أورام الرأس والعنق.

المعالجة الإشعاعية هنا معقدة جداً وتحتاج إلى فريق متكامل وخبير بجميع أفراده لإنجاز علاج جيد. يضم هذا الفريق الطبيب المعالج الذي عليه أن يحدد الهدف المعالج والأعضاء الحساسة وتفاصيل الجرعة الشعاعية، والفيزيائي الطبي الذي عليه أن يساعد في تحديد ساحات المعالجة ونوعية الأشعة، مع الطبيب طبعاً، ومختص غرفة الحمايات والقوالب وذلك لصنع الأقنعة التي تحفظ المريض ثابتاً في أثناء المعالجة لإعطائها يومياً بالوضعية نفسها وكذلك لحماية الأماكن الحساسة، وأخيراً الفنيين العاملين على أجهزة المعالجة الإشعاعية لتنفيذ كل ما سبق بالاستعانة بتقنيات الحاسوب الحديثة.

كذلك يجب التنويه بأهمية استعمال الأجهزة الحديثة المتطورة كالمسرعات الخطية وأنواع الأشعة المختلفة لإعطائها بالعمق أو على سطح الجلد بحسب الحالة، وتوافر طرق حديثة للمعالجة مثل المعالجة الثلاثية الأبعاد والـ IMRT.



الشكل (٣) جهاز المعالجة الإشعاعية ثلاثية الأبعاد

تكون المعالجة الإشعاعية إما أولية وإما متممة بعد الجراحة مع المشاركة بالعلاج الكيميائي أو من دون ذلك، وذلك طبعاً بحسب موضع الورم الأولي ومواصفاته وظروف المريض السريرية وطرائق المعالجة المتبعة في المركز المعالج إذ إن هناك خلافات أو فوارق في الممارسة بين المدارس المختلفة باختلاف الدول أو ضمن الدولة الواحدة ومؤسساتها المختلفة.

تستطب المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة اعتماداً على مرحلة الورم والتشريح المرضي والمعطيات المتوافرة بعد الجراحة. عموماً يكون ذلك في حالات الخطورة القليلة التي تشمل عقداً مصابة من دون اختراق المحفظة، أو ارتشاحاً وعائياً لمفاوياً أو حول الأعصاب.

عملياً بعد تقييم حالة المريض على نحو كامل يصنع له قناع من اللدائن وذلك لتثبيت الرأس في الوضع المناسب طوال فترة العلاج، ولتجنب وضع علامات على جلد الرأس. ثم يجرى له دراسة على المحاكي (المشباه) simulator وجهاز التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالمرنان مع نقل المعلومات إلى جهاز خاص لرسم المعالجة وتنظيمها بالطرق الحديثة ومن ثم نقل المعلومات كاملة بعد تحديد كل المعطيات إلى جهاز المعالجة (المسرع الخطي) حيث يتم تنفيذ العلاج بالشكل الدقيق كل مرة.

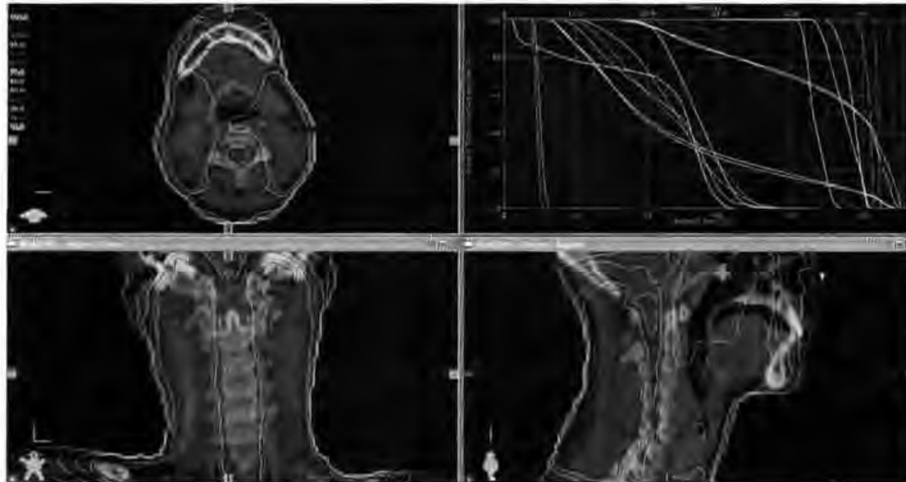
تقوم المعالجة المدرسية على إعطاء خمس جلسات أسبوعياً وبمعدل ١,٨-٢ غراي يومياً، ويبلغ مجموع المعالجة ٧٠ غراي أو أكثر أحياناً للورم الأولي في حين يعطى لمعالجة العنق الداعمة ٥٠ غراي، وتحدث حين تجاوز الجرعة ٧٥ غراي مضاعفات خطرة في النسج السليمة لذلك لا تتعدى معظم المراكز ٧٠ غراي.

استخدمت طرائق حديثة ومختلفة في العلاج مثل إعطاء أكثر من جرعة شعاعية يومياً hyperfractionation (أكثر من ١٠ غراي أسبوعياً) اعتماداً على الخاصية البيولوجية القائلة بسرعة تكاثر الورم وقدرة النسج السليمة على الترميم على نحو أفضل، إذ أظهرت بعض الدراسات تحسن النتائج الموضعية بهذه الطريقة من دون زيادة في العقابيل المتأخرة للمعالجة ولكن ما زالت هذه الطريقة قيد البحث والدراسة.

كما تحسنت طرائق المعالجة أخيراً باستعمال أساليب جديدة في تطبيق العلاج الإشعاعي مثل معالجة ثلاثية الأبعاد المطابقة للورم (3- dimensional conformal radiotherapy) التي تعتمد على توجيه الحزم الشعاعية من أماكن متعددة بحيث تتركز الجرعة الكبيرة في الهدف مع إعطاء جرعة قليلة في النسج السليمة المجاورة.

كذلك استخدام طريقة المعالجة الإشعاعية متبدلة الشدة الـ(**IMRT**) intensity modulated RT التي تعتمد على اختلاف شدة الحزم الشعاعية ضمن الساحة المعالَجة لتكون الجرعة أكثر تركيزاً وتجانساً داخل الورم وتكون أقل ما يمكن خارج الورم وتكون حماية الأعضاء الحساسة أكبر.

يتميز زرع المواد المشعة مثل (السيزيوم، والإيريديوم، والذهب) في الورم بخاصية إعطاء جرعة عالية جداً من الأشعة داخل الورم مع عدم إعطاء أشعة في النسج المجاورة، ولكن استعمال هذه الطريقة قلَّ في السنوات الأخيرة نظراً للنجاح الذي تحقق في المعالجات الأخرى (الإشعاعية والكيميائية) ونظرا لتعرض الجهاز الطبي والتمريضي لخطورة الأشعة في أثناء التطبيق ولكن لا يزال لهذه المعالجة



الشكل (٤) المخطط العلاجي بـ IMRT (المعالجة الإشعاعية متبدلة الشدة) وتوزع الجرعة النسيجية dose volume histogram (DVM) في الورم القحفي البلعومي.

شأن في أورام الشفة، والفم واللسان، والبلعوم الفموي حيث تحتاج كل هذه إلى جرعة عالية لا تتحملها النسج المجاورة على نحو جيد. ونظراً لقلة استعمال هذه الطريقة فقد قلت الخبرة في تطبيقها وكذلك قلت الأجهزة المستعملة فيها.

التأثيرات الجانبية للمعالجة الشعاعية وتدبيرها: ترافق المعالجة الإشعاعية في الرأس والعنق مجموعة من المشاكل المتعلقة بصحة جوف الفم نظراً لتعرض الغدد اللعابية ومخاطية جوف الفم والفكين للأشعة.

أكثر الأعراض الحادة شيوعاً هي التهاب الأغشية المخاطية وعواقبها، وأهمها جفاف الفم xerostomia وصعوبة المضغ والبلع وزيادة تشكل المخاط وتغيرات الذوق، توجد الأعراض الفموية لدى عدد من المرضى (بحسب توضع الآفة) قبل البدء بالمعالجة وتشتد في أثنائها وتكون على أشدها خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد انتهاء العلاج ولكن تتحسن حال معظم المرضى في السنة الأولى بعد المعالجة، ومع ذلك تبقى الأعراض الفموية فترة طويلة وربما لا تعود الوظيفة إلى سابق عهد المعالجة.

وفضلاً عن هذه الأعراض يشكو المصابون الألم وتأثر الأسنان والضزز، كما يؤدي جفاف الفم المزمن إلى التأثير في صحة الأسنان والتهاب الأغشية المخاطية والتأثير في الطعم والأكل والبلع. لذلك من الواجب معالجة الأسنان قبل البدء بالعلاج الإشعاعي أو قلع الرحى المصابة.

تختلف الأعراض باختلاف الجنس والعمر والمرحلة وموقع الآفة وتفاصيل المعالجة الإشعاعية (الجرعة، المدة، المشاركة)، فالمراحل المتقدمة من المرض والمشاركة مع المعالجات الأخرى ترافقها أعراض وعجز وظيفي أسوأ.

هنالك أيضاً أعراض مرافقة مثل التعب وفقدان الشهية ونقص السمع، والتأثيرات النفسية.

يستعمل لمعالجة نقص اللعاب وجفاف الفم دواء



الشكل (٥) أحدى التأثيرات الجانبية للمعالجة الإشعاعية (التهاب اللسان الفطري).

أميفوستينamifostine الذي يقلل أذية الخلايا، أو يلجأ إلى إجراءات غير دوائية كنقل الغدد اللعابية أو استعمال طريقة الـIMRT للتشعيع وتجنب الغدد اللعابية ما أمكن، كما يمكن استعمال بعض الطرائق التلطيفية كاستعمال أدوية تزيد إفراز اللعاب مثل البيلوكاربين أو استعمال ما يدعى اللعاب الاصطناعي. وقد يساعد في المستقبل استعمال الخلايا الجذعية.

للوقاية من التأثير في الأسنان ومعالجتها يجب الانتباه لنقص اللعاب والمحافظة على نظافة الفم وتعقيمه ومعالجة الالتهابات الفموية ونقص التمعدن باستعمال الفلورايد.

يتأثر حس الذوق بنقص اللعاب وجفاف الفم وبما يسببه من التهابات فموية وفطرية وكذلك بالروائح الكريهة التي تنجم عن تنخر الورم، كما يمكن أن يزيد بتأثير المعالجة الكيميائية التي تفرز مع اللعاب، يبدأ تأثير المعالجة الإشعاعية في الذوق في الأسبوع الثاني للعلاج ويتعافى المريض منه بعد ٢-٦ أشهر وقد يبقى دائماً.

يؤدي الضزز **trismus** إلى تغيّر الكلام والمضغ والقدرة على تنظيف الفم والأسنان وصعوبة البلع. يزداد بازدياد الجرعة الشعاعية وتكون الوقاية والعلاج باستعمال IMRT، واستعمال مستحضر بنتوكسيفيلين pentoxifylline، واجراء تمارين للفك واستعمال أجهزة حديثة مبعدة للفكين واستعمال البوتوكس، وفي الحالات المستعصية على كل ذلك تساعد الجراحة على مضاعفة فتحة الفك.

٣- المعالجة الكيميائية:

تعطى المعالجة الكيميائية قبل المعالجات الشفائية (جراحة، معالجة إشعاعية) أو بعدها، ولاسيما المعالجة الإشعاعية، أو على نحو تلطيفي في حالات النكس أو الانتقالات.

أ- المعالجة الكيميائية في حالات النكس الموضعي والانتقالات: الإنذار هنا سيئ فمعدل البقيا في هؤلاء المرضى لا يتعدى ٦- ٨ أشهر، والمعدل بعد سنة من المعالجة الكيميائية ٢٠-٤٠٪ فقط، فمدة التحسن تبدو صغيرة في أحسن الأحوال، والهدف من المعالجة هنا هو تصغير حجم الورم لتخفيف الأعراض وقد يكون الهدف الأمل في الوصول إلى بعض التحسن في مدة البقيا بما يتوازن مع التأثيرات السمية للدواء.

● **استعمال دواء واحد:** بينت بعض الدراسات فائدة استعمال بعض الأدوية الكيميائية في الأورام شائكة الخلايا للرأس والعنق، والأكثر استعمالاً منها ميتوتريكسات، مركبات

البلاتين (سيسبلاتين، كاربوبلاتين) فلورو أوراسيل، باكليتاكسيل، دوسيتاكسل ومعدل الاستجابة في هذه الأورام يراوح بين١٥-٤٢٪ وفي أنواع أخرى بمعدل أقل ١٥٪ مثل بليومايسين، سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين وغيرها.

تكون نسبة الاستجابة للمعالجة أقل ونسبة السمية أعلى حين سوء حالة المريض العامة وكذلك حين استعمال معالجة كيميائية سابقاً.

أظهرت الدراسات مؤخراً الاستجابة باستعمال العلاج الهادف targeted therapy كدواء سيتوكسيماب cetuximab وتجرب أدوية هادفة أخرى، كما استعمل العلاج الجيني على نحو تجريبي.

• **المعالجة الكيميائية المشتركة combination chemotherapy**: درست على نحو أكبر بعد النتائج المخيبة للآمال باستعمال الأدوية الوحيدة، استعمل السيسبلاتين على نحو واسع في المشاركات الدوائية (والشعاعية أيضاً) لأنه لا يسبب سمية كبرى في الأغشية المخاطية أو في نقي العظم.

في أوائل الثمانينيات من القرن العشرين استعملت المشاركة ما بين السيسبلاتين (١٠٠ملغ/م٢ في اليوم الأول) مع فلورو اوراسيل (١٠٠٠ملغ/م٢ باليوم مدة ٩٦ ساعة متواصلة) كل ٣ أسابيع، وكانت نسبة الاستجابة العامة ٧٠٪ والاستجابة الكاملة ٢٧٪ مع أن النسب كانت في دراسات لاحقة أقل (٥٠٪ و ١٦٪).

وهكذا أصبحت نسبة الاستجابة أعلى بالمشاركة الدوائية ولكن على حساب زيادة السمية: لذلك فالمرضى ذوو الحالة العامة الجيدة مع وجود أعراض مزعجة هم الأكثر ترشحاً لمثل هذه المعالجات.

أعطت المشاركة مابين مركبات البلاتين والتاكسين taxanes (باكليتاكسيل - دوسيتاكسل) النتائج نفسها مع سمية أقل ولاسيما على الأنبوب الهضمي، كما أن إضافة دواء ثالث للبلاتين والتاكسين مثل فلوروأوراسيل أو ايفوسفاميد أعطت نتائج أفضل (٥٥-٨٦٪)، كما أن هناك اهتماماً حديثاً بإضافة الأدوية الهادفة مثل سيتوكسيماب لتحسين الاستجابة.

ب- المعالجة الكيميائية جزءاً من العلاج الشافي: أثبتت الدراسات شأن العلاج الكيميائي الذي يؤلف جزءاً من المشاركة العلاجية في أورام الرأس والعنق، تشمل هذه معالجة الأورام غير القابلة للاستئصال، وفي محاولة الحفاظ على عضو أو وظيفته (كالحنجرة)، ومن أجل المرضى ذوي الخطورة العالية بعد إجراء الجراحة إذ بينت الدراسات أن النتائج مع استعمال العلاج الكيميائي والمعالجة الإشعاعية بعد الجراحة أفضل مما هي في استعمال المعالجة الإشعاعية فقط بعد الجراحة ولكن على حساب زيادة السمية طبعاً.

استعملت المعالجة الكيميائية مع الجراحة والمعالجة الإشعاعية بعدة طرائق: قبل الجراحة neo-adjuvant، أو بعدها بصفة علاج مساند adjuvant أو متزامنة مع الجراحة concurrent بصفة علاج مشارك.

• **المعالجة الكيميائية الأولية أو المحرّضة induction or neoadjuvant** تعطى المعالجة الكيميائية باستعمال المشاركة بين السيسبلاتين والفلورواوراسيل في الحالات المتقدمة موضعياً أو ناحياً من دون نقائل بعيدة. والاستجابة في هذه الحالة كبيرة تصل إلى ٩٠٪ مع استجابة سريرية كاملة نحو ٣٠٪؛ لذلك يعتقد أن هذه الاستجابة ستترجم بتحسن معدل البقيا. غير أن ذلك لم يبرهَن بالدراسات الأولية كلها بالرغم من أن نسبة حصول نقائل بعيدة كانت أقل، غير أن إضافة التاكسين إلى هذه المعالجات قد يغير النتائج إذ بينت الدراسات الأولية تحسناً في معدل البقيا.

• **المعالجة الكيميائية مع الشعاعية في الوقت نفسه concurrent**: هي الأكثر فعالية بين المشاركات الأخرى، تختلف هذه المشاركة في أكثر من ناحية بحسب نوع المعالجة الكيميائية (نوع الدواء، استعماله وحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى)، والمعالجة الإشعاعية (الجرعة، نظام تجزئة الجرعات...إلخ).

يمكن إعطاء العلاج بثلاث طرائق، إما مشاركة مع المعالجة الإشعاعية المستمرة، وإما المجزأة إلى جزأين أو أكثر، وإما بالتناوب مع المعالجة الإشعاعية. النوع الأول هو الأكثر استعمالاً والأفضل استجابة.

من **الأدوية** الحديثة الهادفة أظهر السيتوكسيماب فاعلية جيدة بالاشتراك مع المعالجة الإشعاعية.

تستخدم هذه المعالجة أيضاً للمحافظة على أحد الأعضاء حين يكون الورم الأولي قابلاً للاستئصال الجراحي الشافي ولكن فقدان العضو أو وظيفته غير مقبول من قبل المريض، في مثل هذه الحالات تُعطي المعالجة الإشعاعية وحدها نتائج أقل من الجراحة فتستعمل المشاركة كما في الحالات المتقدمة لتحسين النتائج، الحنجرة هي المثال الأوضح لمثل هذه الحالات.

• **المعالجة المساندة adjuvant**: لم يعطِ استعمال المعالجة الكيميائية بعد الجراحة أو المعالجة الإشعاعية الأساسية بوصفه علاجاً داعماً وواقياً لتخفيف النكس الموضعي والانتقالات البعيدة نتائج حسنة كما هو متوقع ولم يؤثر

في معدل البقيا في حين قلل من حدوث الانتقالات البعيدة في الحالات العالية الخطورة على نحو خاص. يشذ عن ذلك أورام البلعوم الأنفي لما لها من صفات خاصة كقربها من قاعدة الجمجمة وأعضاء حساسة أخرى، والطبيعة الغازية للورم، وصعوبة التشخيص الباكر نظراً للموقع، لذلك يكون النكس الموضعي والناحي والانتقالات البعيدة أكثر من بقية أورام الرأس والعنق. فاستعمال المعالجة الداعمة هنا بالمشاركة مع مشتقات البلاتين تحسن الاستجابة ومدة البقيا.

أولاً- أورام الغدد اللعابية:

تنشأ في الغدد اللعابية الرئيسية الكبيرة (النكفة، تحت الفك، أو تحت اللسان) أو في إحدى الغدد الصغيرة الموزعة على نحو واسع في الطرق التنفسية الهضمية العلوية.

١- أورام الغدد اللعابية الكبيرة:

تشكل ٣-٤٪ من أورام الرأس والعنق، متوسط عمر المريض في الحالات الخبيثة نحو ٥٥ سنة والحميدة ٤٠ سنة، نحو ربع أورام الغدة النكفية ونصف أورام الغدة تحت الفك خبيثة.

أ- الاورام الحميدة: أهمها الأورام المختلطة mixed، وأورام "وارتان" وغيرها، تنمو هذه الأورام وتصل إلى حجم كبير أحياناً مع قابلية الارتشاح الموضعي والنكس بعد الجراحة.

ب- الأورام الخبيثة: أهمها الأورام العنبية الخلايا acinic cells، والمخاطية البشروية mucoepidermoid والغدية adenocarcinoma وحرشفية الخلايا squamous، والخبيثة المختلطة malignant mixed والغدانية الكيسية adenoid cystic، والأورام الظهارية اللمفاوية lymphoepithelioma. تجتاح هذه الأورام النسج المجاورة بما فيها الأعصاب (ولاسيما العصب الوجهي في أورام النكفة) والفم واللسان في أورام الغدد تحت الفك.

تحدث الانتقالات إلى العقد الرقبية بنسبة ٢٠-٢٥٪ بما يناسب حجم الورم وطبيعته وحالة النكس الموضعي.

المعالجة: جراحية بالدرجة الأولى حين وجود ورم في الفص السطحي للنكفة، يستأصل الفص فقط، وإذا امتد الورم للفص العميق تستأصل كامل النكفة مع المحافظة على العصب الوجهي ما أمكن.

تستطب المعالجة الإشعاعية الداعمة في جميع حالات الأورام العالية الخبث، أما الأورام القليلة الخبث فتستطب فيها المعالجة الإشعاعية الداعمة لها في حالة النكس أو إذا كانت الحواف غير حرة ويشمل ذلك الأورام المختلطة السليمة. في الحالات المتقدمة غير القابلة للجراحة تعطى معالجة اشعاعية ملطفة.

يمكن - كما في بقية أورام الرأس والعنق - استعمال المشاركة الكيميائية الشعاعية حين وجود عوامل خطورة عالية.

الجرعة الشعاعية الأساسية ٦٥-٧٠ غراي في ٦-٧ أسابيع.

المعالجة الكيميائية ملطفة فقط في الحالات المتقدمة.

الاستجابة ١٠-٢٠٪ باستعمال أدوية مثل سيسبلاتين، دوكسوربيسين، فينورلبين، أو ميتوتريكسات.

٢- أورام الغدد اللعابية الصغيرة:

غير شائعة تشكل ٢-٣٪ من أورام المجرى التنفسي الهضمي العلوي. تميل إلى الحدوث في شراع الحنك، والجيوب الأنفية والجيوب حول الأنف. نحو ثلاثة أرباعها خبيث. التشريح



الشكل (٦) سرطان بشروي في الغدة تحت الفك مع وجود عدة عقد سرطانية ملتهبة تحت الجلد

المرضي يشبه ما هو عليه في الغدد الكبيرة لكن ثلثيها أورام غدية كيسية، وطرق انتشارها هي طرق انتشار أورام الغدد الكبيرة، إلا أن الارتشاح حول الأعصاب أكثر حدوثاً بصفة عامة وخاصة في الأورام الغدانية الكيسية.

المعالجة على نحو عام كما في إصابة الغدد الكبيرة.

متابعة المصابين بأورام الرأس والعنق:

تحدث معظم حالات النكس في أورام الرأس والعنق في أثناء السنوات الثلاث الأولى بعد المعالجة، والانتقالات البعيدة إلى الرئتين هي الأكثر شيوعاً. ينصح بمتابعة المريض كل ٣ أشهر في السنة الأولى بعد العلاج، وكل ٤ أشهر في السنة الثانية، وكل ٦ أشهر حتى السنة الخامسة وسنوياً بعدها. يطلب فحص الهرمونات الدرقية كل ٦-١٢ شهراً حين تشعيع العنق.

إعادة التأهيل بعد معالجة أورام الرأس والعنق post treatment rehabilitation:

لما كان التطور الذي حدث أخيراً في معالجة أورام الرأس والعنق قد أدى الى زيادة معدل البقيا في هؤلاء المرض فإن التحدي الآن هو الموازنة ما بين المعالجة الفعالة والحفاظ على الوظيفة. فالجراحة المحافظة وطرائق المعالجة الإشعاعية الحديثة ونقل الشرائح الموعاة واستعمال الطرائق المحافظة على الحنجرة ماتزال تستعمل للحفاظ على وظيفة الصوت والتكلم والبلع.

يتضمن النموذج المثالي لذلك تعاون كل من الجراح والمعالج الشعاعي والمعالج الكيميائي وجراح الترميم ومعالج الكلام والمعالج الفيزيائي ومختص التعويضات الفكية وطبيب الأسنان ومختص التغذية وممرضات الأورام والمعالج النفسي وطبيب الأذنية أو معالج السمع والعاملين الاجتماعيين. يكون تعاون جميع هؤلاء ضرورياً خلال تقييم المريض قبل المعالجة وبعدها، ليشرحوا للمريض خطة العلاج والطرائق اللازمة لمساعدته على توقي التأثيرات الجانبية في أثناء المعالجة إضافة إلى العناية الاجتماعية فيما يخص عادات التدخين والكحول والحالة النفسية ومصادر التمويل.

الوقاية ومعالجة الأعراض الحادة في أثناء المعالجة مهمة في تقليل حدوث العقابيل المتأخرة. تستعمل المهدئات والمسكنات لمعالجة الكآبة والألم، والتستوستيرون لمعالجة التعب، وأنابيب التغذية حين صعوبة البلع أو توسيع المريء حين حدوث تصلب وتضيق بعد المعالجة فيدرس البلع باستعمال المنظار الليفي أو الفيديو ويقوم المشرف على المعالجة بتدريب المريض على المضغ، وحجم اللقمة وكميتها مع التدريب على إجراء تمارين خاصة للبلع. يعتمد الكلام والصوت على السعة الرئوية وسلامة أجزاء الفم والبلعوم وما تبقى من الحنجرة لأن التصويت قد يكون حنجرياً أو خارج حنجري من المنطقة فوق المزمار أو البلعوم أو من حنجرة اصطناعية وتفيد تدريبات الكلام في تحسين الكلام.

ينجم عن تجريف العنق صلابة وألم مع ضعف في زنار الكتف نتيجة ضعف العضلة شبه المنحرفة ويتأثر ذلك بمدى التجريف والمعالجة الإشعاعية والعمر والوزن. والمعالجة تكون بإجراء التمارين الفاعلة والمنفعلة.

في إعادة تأهيل جوف الفم يجري مختص الكلام تقييماً كاملاً قبل الجراحة وبعدها لوضع خطة علاج تكون قليلة التأثير في الكلام ولتدبير الأعراض بعد المعالجة ولاسيما جفاف الفم والحفاظ على حركة اللسان ولاسيما في أثناء السنة الأولى بعد المعالجة. كما أن وجود طبيب الأسنان في صلب الخطة ضروري لأن الجفاف مع نقص نظافة الفم قد يؤدي إلى تسوس الأسنان السريع ثم فقدانها مما يؤدي إلى نخر عظمي شعاعي في الفك وهو صعب التدبير والأفضل هو تخفيف الجرعة الشعاعية للفك حين الإمكان وإصلاح الأسنان الرديئة أو قلعها قبل بدء العلاج، واستعمال الفلورايد، ومعالجة التهابات اللثة الجرثومية والفطرية، وإذا ما حدث تموت الفك فإن الجراحة وإعادة التصنيع هي الطريقة الوحيدة للعلاج، كما أن استعمال التعويضات السنية والفكية ضرورية من الناحية الوظيفية والتجميلية.

يتأثر كل من الكلام والبلع بعد عمليات استئصال الحنجرة الجزئي أو النصفي، وقد يتعرض المريض للاستنشاق لذلك على المريض إجراء تمارين للبلع والكلام بعد الجراحة. أما في استئصال الحنجرة التام فيكون لدى المريض خزع رغامى مع ما يحتاج إليه من تدابير خاصة لمنع تضيق الفتحة ورضها وزيادة الرطوبة لتخفيف جفاف الرغامى.

أما إعادة التأهيل على الكلام فيكون باستعمال أجهزة تعويضية توضع مكان الحنجرة وأعلى المري مع التدريب عليها، أو التدرب على الكلام المريئي من دون جهاز وهو يعتمد على حبس الهواء في البلعوم ثم إخراجه بتحكم معين ليحدث صوتاً، وهو يحتاج إلى تدريب صعب وطويل قد يأخذ سنة كاملة، في حين يتمكن المريض من الكلام منذ اليوم الأول حين استعمال الأجهزة التعويضية.

ثانياً- أورام الغدة الدرقية thyroid gland tumors:

تشكل ٢٪ من جميع الأورام الخبيثة. إن تعرض الغدة



الشكل (٧) أورام الغدة الدرقية

الدرقية للأشعة (علاجي- تلوث) ولاسيما قبل البلوغ هو السبب الوحيد المثبَت لسرطان الدرقية الذي غالباً ما يكون هنا من النوع الحليمي.

تكون الآفات وحيدة أو متعددة البؤر ولا توجد وسيلة تشخيصية للأورام الخبيثة (ما عدا عيار الكالسيتونين في الأورام اللبية) سوى أخذ خزعة من الغدة الدرقية سواء بالإبرة أم بالخزعة الجراحية.

التصنيف التشريحي المرضي:

يقسم تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) أورام الدرقية إلى أربعة أنواع رئيسية وأورام نادرة تشكل أقل من ٥٪ من أورام الدرقية مثل اللمفومة، الأورام المسخية teratoma كارسينوما حرشفية الخلايا، ساركومة وغيرها.

١- الأورام الحليمية والمختلطة الحليمية الجريبية: هي الأكثر شيوعاً، سيرها بطيء وإنذارها جيد. متعددة البؤر في ٧٥٪ من الحالات. فيها أجزاء حليمية وجرابية وتحوي أجساماً رملية psammoma bodies. تنتقل عادة للعقد الرقبية المجاورة، أما الانتقالات البعيدة فغير شائعة. إصابة النساء تبلغ ٢-٤ أمثال إصابة الرجال. تحدث هذه الأورام مابين العقد الثالث والخامس في النساء وفي العقد السادس في الرجال، وتؤلف نحو ٨٠٪ من الحالات قبل البلوغ.

٢- الأورام الجريبية follicular: وحيدة التوضع وتميل إلى الارتشاح عبر الطريق الوعائي والانتقال إلى الأماكن البعيدة. والانتقال العقدي غير شائع. تثبت اليود المشع على نحو قوي.

تعد أورام هرثل Hürthle والأورام الرائقة الخلايا clear cell نوعاً من الأورام الجريبية.

تشكل الأورام الجريبية ١٤-٣٣٪ من أورام الدرقية. تبلغ إصابة النساء ٢-٣ أمثال إصابة الرجال وهي أكثر حدوثاً في العقد الخامس.

٣- الأورام اللبية medullary: تنشأ من الخلايا C من القنزعة العصبية وتؤلف ٥-١٠٪ من أورام الدرق، ٢٠٪ منها عائلي ضمن متلازمة الخباثة العائلية متعددة الغدد تفرز الكالسيتونين.

٤- الأورام غير المميزة (الكشمية) anaplastic: تنشأ من الخلايا الجريبية وتنمو بسرعة. يرافق الارتشاح الموضعي السريع نقائل بعيدة باكرة ويحدث الموت غالباً خلال عام من التشخيص. تشكل ٥٪ من أورام الدرق، تحدث ما بين الأعمار ٤٠-٩٠ سنة وهي في النساء أربعة أمثال ما ترى في الرجال، وفي السوابق سلعة درقية في ٨٠٪ من الحالات مما يرجح نظرية التحول من ورم سليم أو قليل الخبث إلى ورم خبيث جداً.

المعالجة:

تشمل خطة العلاج الاستئصال الجراحي والمعالجة باليود المشع I131 وهرمون الدرق وهي المعالجات الأساسية، أما المعالجة الإشعاعية الخارجية والمعالجة الكيميائية فأقل أهمية. وتختلف خطة العلاج باختلاف نوع الورم وامتداده.

١- معالجة أورام الدرقية المميزة:

أ- الجراحة: هي المعالجة الأساسية المستطبة في هذه الحالات وتكون باستئصال الورم التام أو قرب التام. يستثنى من ذلك بعض الأورام الحليمية المجهرية أو الصغيرة الموجودة في فص درقي واحد عند الشابات، غير أن الاستئصال ضروري حين الحاجة إلى العلاج باليود المشع.

وتجريف العنق الجذري أو الوقائي غير مستعمل، في حين يُجرى تجريف معدل أو محدود للعقد المصابة فقط من دون أن يؤثر ذلك في نسبة النكس الموضعي أو معدل البقيا.

ب- اليود المشع I131: يستعمل العلاج باليود المشع إذا كان قياس الورم ١-١,٥سم أو أكبر، أو كان يخترق محفظة الدرق، أو مرتشحاً في الأوعية، وفي الورم المتعدد البؤر، وفي حالة وجود بقايا ورمية بعد الجراحة، أو كانت حدود الاستئصال مصابة وعند وجود انتقالات للعقد أو انتقالات بعيدة، وفي حالات النكس الموضعي. إذا كان هنالك نسيج درق سليم متبقٍّ بعد الجراحة يثبَط بإعطاء جرعة من اليود المشع ٣٠-١٠٠ميليكوري، وحين عدم التثبيط التام (خاصة إذا أعطيت جرعة مثبطة قليلة) يمكن تكرار الجرعة.

الغاية من تثبيط بقايا الدرق السليم هو القضاء على البؤر الورمية التي قد تكون ضمنه وكذلك لتحضير المريض

للعلاج باليود المشع وذلك برفع مستوى TSH في الدم وتحفيز الخلايا الورمية لتثبيت اليود المشع المؤدي إلى تأثرها بالعلاج على نحو أفضل. الجرعة العلاجية لليود المشع ١٥٠-٢٥٠ ميليكوري بحسب الحالة السريرية وتعطى في الحالات الناكسة أو المرتشحة غير القابلة للجراحة أو النقائل البعيدة. يمكن تكرار الجرعات بعد ٦-١٢ شهراً على ألا يتعدى مجموع الجرعات ٨٠٠ -١٠٠٠ميليكوري.

يجب أن يكون مستوى TSH في الدم ٣٠ وحدة دولية أو أكثر قبل إجراء مسح كامل الجسم الواجب إجراؤه قبل إعطاء الجرعات العلاجية (للتأكد من أن البقايا الورمية أو الانتقالات تثبت اليود المشع لتستفيد من العلاج به) و٥٠ وحدة دولية قبل إعطاء المعالجة.

ج- المعالجة الإشعاعية الخارجية: تستطب في حالات النكس أو عدم إمكان إجراء الجراحة، وفي ارتشاح المحفظة، ووجود بقايا مجهرية أو عيانية، وإخفاق المعالجة باليود المشع وفي حالات الانتقالات البعيدة للعظم، أو الدماغ، أو خارج السحايا وغيرها وفي حالات الانتقالات للعقد الرقبية أو المنصفية. كما يمكن إعطاؤها بعد المعالجة باليود المشع إذا كان الورم غير فعال وظيفياً (لا يثبت اليود).

تشمل ساحة المعالجة الإشعاعية سرير الدرق والنسج المجاورة، ويعطى ٥٠ غراي لكامل المنطقة مع ٥-١٠ غراي إضافية مكان البقايا الورمية.

وفي العلاج الجذري للأورام الكبيرة غير القابلة للجراحة تشمل ساحات المعالجة العنق والمنصف العلوي، ويعطى ٦٥-٧٠ غراي خلال ٧-٨ أسابيع.

تطبق معالجة إشعاعية خارجية ملطفة للانتقالات العظمية والدماغية وغيرها، ويعطى ٣٠ غراي في ١٠ جلسات خلال أسبوعين عادةً.

د- المعالجة بالهرمون الدرقي: الهدف منه (غير الإعاضة) الحصول على مستوى TSH منخفض (١،٠) في الدم وذلك لتفادي حث الخلايا الورمية إن وجدت وتفعيلها؛ لذلك يجب عيار TSH دورياً للحفاظ على المستوى المطلوب لأنه يقلل حدوث النكس والوفاة. يوضع المريض بعد ٢٤-٧٢ ساعة من إعطاء جرعة اليود المشع على هرمون الدرق مدى الحياة.

يعاير التيروغلوبولين أيضاً دورياً وهو يفرز من الغدة الدرقية فقط، وهو يرتفع في معظم أورام الغدة الدرقية الخبيثة والأورام الغدية السليمة وغيرها. وهو غير تشخيصي قبل الجراحة ولكنه مفيد للمتابعة بعد المعالجة نصف عمره ٦٥ ساعة ويتخلص الجسم منه بعد الجراحة بحوالي الشهر، ويدل ارتفاعه بعد ذلك على بقايا ورمية أو نكس.

٢- معالجة أورام الدرق اللبية:

العلاج الأساسي جراحي باستئصال الدرقية التام لأنه متعدد البؤر ولاسيما العائلي منه كما تجرف العقد المجاورة. يعطى اليود المشع (١٥٠ميليكوري) حين وجود بقايا ورمية في العنق بعد الجراحة وارتفاع مستوى الكالسيتونين. فعلى الرغم من أن خلايا C لا تثبت اليود المشع فإن الخلايا الجريبية للدرقية تثبت اليود جيداً وتشعع الخلايا الورمية الموجودة ضمنها بالجوار، لذلك لا تفيد هذه المعالجة في الانتقالات البعيدة التي لا يوجد فيها نسيج درقي. تعطى المعالجة الإشعاعية الخارجية حين وجود بقايا مجهرية أو عيانية، وهي ذات حساسية متوسطة للأشعة. يعطى ٦٠ غراي خلال ٦-٧ أسابيع.

تشمل مساحة المعالجة مسكن الدرقية، والعنق، والحفرتين فوق الترقوتين والمنصف العلوي. في الحالات غير القابلة للجراحة تعطى معالجة إشعاعية خارجية ٦٥-٧٠ غراي مع تصغير الساحة بعد ٥٥-٦٠ غراي.

تعالج النقائل العظمية وغيرها معالجة إشعاعية تلطيفية.

يعطى هرمون الدرق هنا للإعاضة وليس لتثبيط الـ TSH لأن خلايا C لا تخضع له.

٣- معالجة الأورام غير المتمايزة:

يستأصل ما أمكن من الورم جراحياً لتصغير الحجم مع إجراء خزع رغامى لتسهيل العلاج الإشعاعي. يحتاج إلى جرعات شعاعية عالية والمشاركة مع المعالجة الكيميائية (دوكسوربيسين، بلاتين) للوصول إلى أفضل النتائج.

بقية أورام الدرق تعالج كما تعالج أقرانها في الأماكن الأخرى.

عقابيل المعالجة باليود المشع:

وهي باكرة أو متأخرة. تكون قليلة في الجرعات أقل من ٢٠٠ ميليكوري.

١- الباكرة: تحدث في أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من المعالجة، أهمها: التعب والصداع والغثيان والقياء وقد تحدث خلال ١٢ ساعة من إعطاء جرعة اليود في نحو ١٪ من المرضى، احتقان وألم الغدد اللعابية يحدث مباشرة بعد العلاج وقد يستمر ٥-١٠ أيام ويمكن تقليلها باستعمال سكاكر بطعم الليمون ومضغ اللبان (العلكة)، وذمة عنق تستجيب للعلاج بالستيروئيدات، تثبيط نقي في معظم المرضى.

٢- متأخرة: تحدث بعد ٣ أشهر من المعالجة منها: التهاب

الرئة وتليفها ولاسيما حين وجود انتقالات رئوية مثبتة لليود، ويمكن تلافي ذلك ما أمكن باستعمال جرعة يود أقل (٨٠ ميليكوري) واستعمال الستيروئيدات.

تثبيط النقي الدائم نادر ويحدث حين إعطاء جرعات كبيرة متراكمة. يحدث ابيضاض دم في أقل من ٢٪ ولاسيما حين إعطاء كمية كبيرة (أكثر من ٥٠٠ ميليكوري) خلال فترة قصيرة من الوقت عند المرضى ذوي الأعمار فوق ٥٠ سنة، وابيضاض الدم النقوي أكثرها حدوثاً. لذلك ينصح بعدم إعطاء جرعات إضافية قبل مرور ٦-١٢ شهراً. وذكرت حالات من القصور المبيضي وفقدان الحيوانات المنوية ولكنها لم تتأكد.

المعالجة الكيميائية: لم تكن لها جدوى كبيرة في أورام الدرقية. معظم المرضى الذين استجابوا للعلاج ممن لديهم أورام مميزة أو لبية، أما الأورام غير المميزة فلم تستجب على النحو الكافي. الدوكسوروبيسن هو الدواء الأكثر فعالية إذا استعمل وحيداً، وقد استعمل بالمشاركة مع مشتقات البلاتين. تعطى المعالجة الكيميائية وحدها أو بالمشاركة أحياناً مع العلاج الإشعاعي في الأورام غير المتمايزة. أظهر استعمال الإيبيتاكسيل نتائج مشجعة مؤخراً.

ثالثاً- عقد العنق الانتقالية المجهولة المنشأ:

هي حالة يوجد فيها ورم انتقالي للعقد الرقبية من دون كشف الورم الأولي بعد إجراء جميع الفحوص والاختيارات الممكنة. تشكل هذه الفئة ٥٪ من الحالات الورمية وهي قابلة للشفاء بنسبة عالية، يُكشف الورم الأولي في بعض الحالات في أثناء المتابعة.

عند كشف عقدة رقبية مشتبهة تجرى خزعة بالإبرة الدقيقة (F.N.A)، وحين التأكد من وجود كارسينوما تجرى الفحوص المتممة مثل تنظير البلعوم الأنفي وبقية البلعوم والحنجرة، وتصوير مقطعي محوسب مع تصوير بالرنين المغنطيسي وتصوير الصدر. أما تصوير الـ PET فيجرى فقط حين عدم كشف الورم الأولي.

إذا لم يتوصل إلى تشخيص نسيجي بالإبرة الرفيعة تجرى خزعة جراحية.

وتكون المعالجة بإجراء تجريف عنق كامل إذا كان الورم غدياً أو حرشفي الخلايا. وحين وجود الورم الغدي ووجود عقد عالية في العنق يستأصل بعضهم الغدة النكفية مع تجريف العنق.

وفي الأورام قليلة التمايز أو غير المميزة أو حين وجود أورام ذات تشريح مرضي غير حرشفي الخلايا فطريقة المعالجة غير متفق عليها تماماً، ويمكن إجراء تجريف عنق، ومعالجة إشعاعية أو مشاركة شعاعية كيميائية.

أورام الجلد الخبيثة

حميد سليمان

أولاً- السرطانة قاعدية الخلايا basal cell carcinoma:

السرطانة قاعدية الخلايا هي ورم خبيث، نادر النقائل، يتألف من خلايا شبيهة بالخلايا الموجودة في طبقة البشرة القاعدية وملحقاتها.

الوبائيات:

هي أكثر الأورام الجلدية الخبيثة شيوعاً، وتعد في بعض البلدان مثل الولايات المتحدة وأستراليا - حيث يتعرض السكان من ذوي البشرة الفاتحة لكميات عالية من الأشعة الشمسية - أكثر السرطانات شيوعاً على الإطلاق.

يتوضع الورم قاعدي الخلايا غالباً على الوجه ويندر حدوثه على ظهر اليدين خلافاً عن الورم شائك الخلايا. يصيب الرجال أكثر من النساء وذوي البشرة البيضاء أكثر من السمراء. معظم هذه الأورام يظهر في سن متقدمة.

الأشكال السريرية:

يوجد العديد من الأشكال السريرية للورم قاعدي الخلايا:

١- الشكل العقيدي: يشكل هذا النمط ٥٠-٨٠٪ منها. ويتكون من عقيدة أو عدة عقيدات، نصف كروية، شمعية، عليها توسعات وعائية.

تظهر العقيدات على الوجه غالباً (٨٥-٩٠٪ من الحالات) وعلى الرأس والعنق، ولاسيما على الأنف.

٢- السرطانة قاعدية الخلايا كيسية الشكل: هي عقيدات كيسية رمادية - مزرقة، لها شكل القبة تشابه سريرياً أورام الغدد العرقية الناتحة والمفترزة.

٣- السرطانة قاعدية الخلايا قُشيعية الشكل (قُشيعة morphea) أو الندبية: يتظاهر هذا النمط من السرطانة قاعدية الخلايا على شكل لويحة بيضاء تصلبية، تتوضع الإصابة على الرأس والعنق في ٩٥٪ من الحالات. المظاهر النسيجية المميزة للتشخيص هي حلقات أو أطواق من الخلايا القاعدية منتشرة بين ألياف النسيج الضام المجتمعة بغزارة والقليلة الخلايا. هذا النمط قليل الشيوع، ويشكل ما نسبته ٢-٦٪ من مجموع الأشكال السريرية.

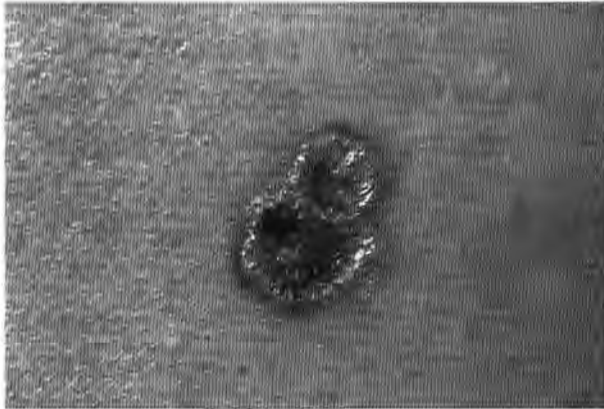
٤- السرطانة قاعدية الخلايا المرتشحة: هو نمط ذو طبيعة غازية.

٥- السرطانة قاعدية الخلايا السطحية: وتدعى أيضاً متعددة المراكز، هذا النمط شائع، ويشكل ما نسبته ١٥٪ من أشكال الورم القاعدي الخلايا. يتظاهر غالباً على الجذع والأطراف السفلية.

٦- السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة: يشبه النمط الأول؛ لكنه يتميز بتصبغ أسود أو بني.

٧- نموذج القرحة القارضة: وتعرف أيضاً باسم قرحة Jacob، لهذا النموذج حافة قاسية، ولها هامش محيطي خيطي الشكل، ترتفع الحافة فوق المستوى الطبيعي لسطح الجلد في حين ينخفض قاع القرحة تحت مستوى الجلد. تبدو القرحة لحمية المظهر وغير موعاة بكثرة، تبدأ بشكل تآكل أو تسحج. لا يلبث أن ينتشر إلى العمق محدثاً تخريباً شديداً قد يصل إلى عظام الوجه والجمجمة وأحياناً إلى السحايا.

٨- الورم الظهاري الليفي لبنكوس: يتظاهر هذا الورم بآفة لاطئة، من لون الجلد، مرتفعة قليلاً، تتوضع على القسم السفلي للجذع.





الشكل (١) في الأعلى- سرطانة قاعدية الخلايا في الظهر، في الأسفل - الإصابة نفسها بعد المعالجة الشعاعية.

المعالجة:

١- الاستئصال الجراحي والدراسة النسيجية.

٢- ٥- فلورويوراسيل موضعياً.

٣- إيميكيمود موضعياً.

٤- المعالجة القرية cryotherapy.

٥- التخثير الكهربائي.

٦- ليزر CO_2.

ثانياً- السرطانة حرشفية الخلايا squamous cell carcinoma (SCC):

السرطانة حرشفية الخلايا هي مرض خبيث ينشأ على حساب الخلية المقرنة البشروية، وهو ثاني أكثر سرطانات الجلد شيوعاً.

الحدوث والوبائيات:

تغيرت وبائيات المرض في الخمسين سنة الأخيرة، إذ نقصت أهمية التعرض المهني للعوامل الكيميائية المسرطنة، وزادت أهمية الحالات الناجمة عن التعرض المديد لأشعة الشمس، فالتعرض المزمن والطويل لأشعة الشمس - ولاسيما الجرعة التراكمية من الأشعة فوق البنفسجية - هو عامل الخطورة الرئيسي، وكذلك التدخين.

كما أن ظهور أمراض جديدة مثل عوز المناعة المكتسب والتقدم العلاجي المتمثل باستخدام مثبطات المناعة عند مزدرعي الأعضاء والعلاج الضوئي المتمثل بالبوفا (PUVA) psoralen ultraviolet A؛ كل ذلك زاد من خطورة الإصابة. ومن عوامل الخطورة الأخرى تُذكر: القرحات المزمنة، والتهاب الغدد العرقية المقيح، والتعرض المسبق للأشعة المؤينة، وانحلال البشرة الفقاعي الموروث بصفة متنحية، وآفات الذأب الحمامي القرصاني والحزاز المسطح التآكلي وثدن البشرة الثؤلولي.

التظاهرات السريرية:

يظهر الورم على مواقع الأذيات الضيائية حيث يرى: مران elastosis شمسي في الأدمة، وفرط تقرن في البشرة، وعدم انتظام الصباغ الجلدي الطبيعي، وتوسع الشعيرات الدموية، وتقران keratosis أبيض، وجفاف وقشور وتشققات على الشفة. الدلالة الأولى على الخباثة هي القساوة التي تتجاوز حدود الآفة المسبّقة والتي ذكرت سابقاً، تكون الآفة في البدء سطحية خشنة الملمس، قاسية، تنشأ على قاعدة دائرية مرتفعة، لونها أحمر باهت، ويمكن ملاحظة توسع الشعيرات عليها.

أما البنيات المتحركة بكثرة مثل الشفاه أو المناطق التناسلية، فالعرض البدئي فيها يمكن أن يكون شقاً أو تقرحاً صغيراً نازفاً ومعنداً على العلاج. يكون الورم في المراحل الباكرة متحركاً بحرية على البنى التي تحته، يصبح فيما بعد مرتشحاً أكثر، ويتثبت على النسج التي تحته بعد أن يبدأ بغزوها تدريجياً. أكثر أماكن الجسم إصابة بهذا الورم هي الأكثر تعرضاً للشمس، إذ تشاهد الإصابة بكثرة على ظهر اليدين والساعدين وعلى القسم العلوي من الوجه وعلى صيوان الأذن والشفة السفلى ولاسيما عند المدخنين والمصابين بالتهاب الشفة السفعي. ويمكن لهذا الورم أن يتوضع على مواقع الآفات الالتهابية المزمنة.

التشريح المرضي:

تنشأ السرطانة حرشفية الخلايا على أي بشرة. وبسبب سهولة الوصول إلى الجلد ومراقبته؛ يمكن متابعة التغيرات ما قبل السرطانية التي تسبق ظهور الورم. تشمل الحالات ما قبل السرطانية التقرانات وخصوصاً الضيائية منها، وداء بوفن والطلوان leucoplakia، وأحمرية erythroderma كيرات، والالتهابات والتقرحات المزمنة، وندبات الحروق وغير ذلك. النقطة التي يبدأ فيها التحول إلى سرطانة هي عندما تخترق الخلية المتقرنة الشاذة الغشاء القاعدي، وتغزو الأدمة، والعلامة التشخيصية المجهرية الفارقة هنا هي الترتيب الهندسي، أكثر من الدراسة النمطية للخلايا ذاتها. وقد استخدمت درجة التمايز الخلوي لتصنيف الورم؛ إذ يترافق التمايز الأعظمي مع ميل قليل للغزو؛ أي مع إنذار أفضل. فالمستوى الأول تكون فيه معظم الخلايا متمايزة بصورة جيدة، في حين تكون معظم الخلايا في المستوى الرابع غير متمايزة أو مختلة التنسج dysplastic. ويكون من الصعب تمييز النمط غير المتمايز من غيره من الأورام الأخرى مثل الورم القتاميني الخبيث أو اللمفوما أو الأورام الميزانشيمية، وفي هذه الحالة يكون تلوين الكيراتين بالتلوين المناعي



الشكل (٢) سرطانة حرشفية الخلايا في الشفة السفلى

النسيجي بالبيروكسيداز ذا أهمية كبرى في التشخيص التفريقي.

التشخيص والتشخيص التفريقي:

السرطانة حرشفية الخلايا، ذات الشكل القاسي المتمايز التي تنمو على جلد متأذٍ ضيائياً لا تبدي أي مشكلة في التشخيص، تمييزها من الورم الشائكي المتقرن keratoacanthoma أمر سهل إذا أخذ بالحسبان سرعة النمو والمظهر المقبب ذو الشكل البركاني المميز للورم الشائكي المتقرن، وفي كل الأحوال يستطب الاستئصال الجراحي البسيط لجميع اندفاعات الورم. قد يشخص ١٪ورم خطأً في مراحله المبكرة على أنه تقران سفعي مفرط التقرن، وهنا تصبح الخزعة ضرورية لوضع التشخيص.

النقائل:

تراوح نسبة النقائل ما بين ٠,٥-٢,٥٪، وينبغي الانتباه على نحو خاص للعقد اللمفية التي تنزح لمف المنطقة المصابة، حيث تفحص خلال التقييم الأولي للإصابة، ثم على نحو منتظم في أثناء الزيارات التي تتلو معالجة الورم.

المعالجة:

هدف العلاج هو إزالة الورم الأولي مع كل المناطق المتأذية من الجلد إزالة تامة تمنع حدوث الانتقالات والنكس لاحقاً. ويعتمد اختيار المعالجة على طبيعة الورم التي تحدد مستوى المعالجة. قد يكون التجريف مع الصعق الكهربائي electrocution أو الكي البارد مستطباً في الآفات الصغيرة الباكرة؛ إلا أن الجراحة هي الخيار المفضل في الآفات ذات نسبة الخطورة العالية. ويكون العلاج الشعاعي مستطباً في الآفات ذات الحجم الكبير جداً ذات النمو السريع أو في المرضى الذين لا يتحملون خطورة العمل الجراحي والمرضى الناكسين بعد العمل الجراحي الأول حيث يجب التداخل الجراحي مرة ثانية متبوعاً بعلاج شعاعي. ولجراحة موث Mohs قيمة كبيرة في الآفات عالية الخطورة من ناحية الوقاية من النكس الموضعي ومنع الانتقالات الورمية، وتعتمد النتيجة على خبرة المعالج أكثر من اعتمادها على طريقة العلاج، فيمكن للأيدي الخبيرة الوصول إلى معدل شفاء لأكثر من ٥ سنوات في ٩٠٪ من الحالات مهما كانت طريقة العلاج المستخدمة.

العلاج الكيميائي: يستطب في الانتقالات الناحية (العقد اللمفاوية) والانتقالات البعيدة (الرئتين والكبد ثم العظام والدماغ). ويبقى العلاج المفضل هو السيسبلاتين مع الفلورويوراسيل. كما قد يستطب العلاج بدواء التاكسون بعد فشل الخط الأول من المعالجة.

الوقاية:

ينصح المرضى الذين ظهر لديهم الـ SCC بعد أذية ضيائية بإنقاص فترات التعرض للشمس، واستخدام دارئات ضوئية ذات SPF أكبر أو يساوي ١٥. ويستطب العلاج الجهازي بالريتينوئيدات في المرضى مزدرعي الأعضاء والمصابين بجفاف الجلد المصطبغ؛ حين يكون العمل الجراحي صعباً، فقد كشف حديثاً أن الأستريتين ينقص من معدل تطور آفات جديدة من الـ SCC في المصابين بجفاف الجلد المصطبغ، ولكن ينبغي ملاحظة أن الريتينوئيدات - على عكس مركّبات السيتوكين - لا تقضي على النسائل الورمية في البشرة؛ وإنما تثبط نموها، لذا فإن إيقاف العلاج بالريتينوئيدات يؤدي إلى عودة نمو الآفات الورمية سريعاً.

ثالثاً- داء بوفن أو السرطانة حرشفية الخلايا اللابدة:

داء بوفن **Bowen's disease** هو سرطانة حرشفية الخلايا ضمن البشرة، تنشأ غالباً من بشرة الملحقات، ثم تغزو البشرة المجاورة لتصبح في النهاية سرطانة غازية، وعندما تصبح كذلك تسلك سلوك سرطانة ملحقات كشمية anaplastic.

التظاهرات السريرية:

قد يظهر داء بوفن على أي جزء من الجسم. وتتظاهر الإصابة على شكل: بقعة حمامية وسفية منتشرة بشكل لطيف وغير مرتشحة، يراوح قطرها بين بضعة مليمترات وعدة سنتيمترات، الآفة واضحة الحدود، والوسوف واضحة ومميزة على نحو يجعل تشخيصها يختلط مع الصداف. تتوسع الآفة ببطء؛ مما يجعل التندب ظاهراً في بعض أجزائها. وحين يأخذ النمو طابعاً غازياً إلى داخل البشرة، تبدي الآفة تقرحاً أو مظهراً كمئياً. وتكون السرطانة الوسفية التي تتطور من داء بوفن غازية أكثر من التي تتطور نتيجة الإصابة بتقرانات keratosis ضيائية.

الوبائيات:

يصيب داء بوفن خاصة الرجال المسنين من العرق الأبيض، وتنمو الإصابة على المناطق المعرضة للضياء. ولدى معظم المصابين بداء بوفن أذية ضيائية مزمنة؛ ما عدا المناطق التناسلية، حيث يكون للأنماط عالية الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus (**HPV**) شأن في ظهور الإصابة على هذه المناطق وخصوصاً الأنماط: (HPV-16,- 18,- 31,- 35).

التشريح المرضي:

تبدي البشرة فرط تقرن وخلل تقرن وشواكاً واسعاً، وغياب

النضج السليم للخلايا البشروية. تبدو البشرة غير منتظمة، وغالباً ما تشاهد الخلايا الشاذة ضمن كل طبقاتها. وفي كل الأحوال يبقى الفصل واضحاً بين البشرة والأدمة، فالغشاء القاعدي يبقى سليماً، وتبدي الأدمة العليا رشاحة التهابية مزمنة. تميل الخلايا إلى أن تكون كشمية مع معدل عالٍ للنسبة: نوى/سيتوبلازما.

التشخيص التفريقي:

يلتبس تشخيص داء بوفن مع: الصداف، والسرطانة قاعدية الخلايا متعددة المراكز السطحية، وسعفة الجسد، والأكزيمة النمية، والتقران المثي، والتقران السفعي، وداء باجيت وخصوصاً خارج الثدي الذي يشابه داء بوفن سريرياً ونسيجياً، غير أنه لا يشاهد عسر تقرن في داء باجيت. ترتبط المعالجة بالنمط السريري للإصابة، وبما أن السرطانة حرشفية الخلايا التناسلية تحرض بأنماط عالية الخطورة من الفيروسات الحليمية البشرية HPV؛ فإن الحطاط البوفناني bowenoid papulosis يعدّ الآفة السريرية البدئية التي تتطور منها سرطانة حرشفية الخلايا التناسلية بتحريض الفيروس HPV . ولا توجد حدود واضحة تبين متى يتوقف الحطاط البوفناني، وتبدأ السرطانة شائكة الخلايا اللابدة.

المعالجة: تطبق طرق العلاج نفسها المستخدمة لعلاج السرطانة حرشفية الخلايا اللابدة.

رابعاً- الميلانوم الخبيث:

ينشأ الميلانوم melanoma من التحول الخبيث للخلايا الميلانية البشروية بمستوى الوصل البشروي الأدمي وبدرجة أقل في الأدمة والغدد الزهمية أو من الخلايا الميلانية الوحمية في بعض الآفات الطليعية للميلانوم.

الوبائيات:

ازدادت نسبة وقوع الميلانوم في العقود الأخيرة. وهو أكثر أمراض الجلد تهديداً للحياة.

ارتفعت نسبة الوفيات في القرن الماضي بدرجة أقل من زيادة معدلات الوقوع. وازداد معدل وقوع الميلانوم عند بعضهم في السنوات العشرين الماضية، وبلغ عند البيض ثلاثة أضعاف المعدل عند السود في الولايات المتحدة حيث يعدّ حالياً سادس أكثر السرطانات شيوعاً فيها.

إن خطورة حدوث الميلانوم في أثناء الحياة تقدر بمعدل (١/٦٠) أمريكي، وهي ترتفع إلى (١/٣٢) إذا أضيفت الإصابة بالميلانوم الموضع غير الغازي. كما أن أعلى معدلات الإصابة بالميلانوما موجودة في أستراليا ونيوزيلندا.

الوفيات وعوامل الخطر:

يرتبط حدوث الميلانوم بعوامل خطورة متعددة تتضمن لون الجلد الفاتح، والتعرض الشديد لأشعة الشمس في الطفولة والحروق الشمسية، ووجود عدد كبير من الوحمات الشائعة ومختلة التنسج dysplastic، ووجود قصة عائلية للميلانوم، ووجود وحمة متبدلة أو آفة تطورت حديثاً على الجلد والتقدم بالسن.

أظهرت دراسات وبائية دولية أن أشعة الشمس هي السبب الرئيسي لحدوث الميلانوم الجلدي عند البيض. إن نمط التعرض للشمس مهم؛ حيث تحدث الإصابة في المناطق المعرضة على نحو متقطع لأشعة الشمس، فيصاب عند الرجال الجذع وأعلى الظهر خاصة، في حين تصاب الساقان عند النساء، وإصابة الرأس والعنق أقل شيوعاً في كل أنماط الميلانوم.

يعدّ التعرض الشديد والمتقطع لأشعة الشمس وحدوث حروق شمسية عند ذوي النمط الجلدي الفاتح عامل خطورة كبيراً في حدوث الميلانوم.

تتضمن **الأنماط اللونية** للجلد المترافقة مع خطر عالٍ لحدوث الميلانوم وجود: جلد ناقص التصبغ، والشعر الأشقر أو الأحمر، والعيون الزرق أو الخضر، والنمش، والقابلية لحدوث حرق الشمس.

تقدر نسبة وجود قصة عائلية عند مرضى الميلانوم بـ ١٠-١٥٪؛ لذلك من المهم استجواب المريض حول وجود قصة عائلية للإصابة. ويميل الميلانوم العائلي إلى البدء بالحدوث أبكر وبإصابة أولية متعددة وبظهور وحمات مختلة التنسج أكثر مما يحدث في الميلانوم غير العائلي.

تترافق الوحمات وزيادة خطر الميلانوم، وجود أكثر من ١٠٠ وحمة نموذجية عند بالغ أو أكثر من ٥٠ وحمة عند الأطفال أو وحمات لا نموذجية يؤدي إلى زيادة خطر الميلانوم.

تعدّ الوحمات الخلقية الكبيرة طلائع لحدوث الميلانوم؛ لكن درجة الخطورة تختلف باختلاف حجم الآفة، و٧٠٪ من حالات الميلانوم تتطور فيها قبل سن ١٠ سنوات، أما في الوحمات الصغيرة إلى متوسطة الحجم؛ فيكون الخطر أقل ويحدث بعمر متأخر عادة.

مراحل التحول الخبيث:

هناك **خمس مراحل** للتحول الخبيث وتطور حدوث الورم في الخلايا الميلانية اعتماداً على مميزات نسيجية مناعية وجينية، وإن الخطوة الحاسمة في تطور الميلانوم هي الانتقال من طور النمو الأفقي إلى العمودي.

الأشكال السريرية للميلانوم الخبيث:

١- الميلانوم النمشي الخبيث lentigo maligna melanoma: يحدث بعمر أكبر من الأنماط الأخرى للميلانوم، وأكثر ما يشخص في العقدين السابع والثامن. يرافقه معدل نكس عالٍ وفشل استئصال الآفة استئصالاً كاملاً.

التشخيص التفريقي: يجب تفريقه عن التقران السفعي المصطبغ، والنمط المسطح للتقرانات المثية، والشكل النسيجي للورم القتاميني الخبيث.

٢- الميلانوم المنتشر السطحي superficial spreading melanoma (SSM): أكثر أنماط الميلانوم شيوعاً عند البيض، يشكل نحو ٧٠٪ من كل أنماط الميلانوم. يشخص في العقد الرابع والخامس. يتوضع على نحو خاص على الأطراف السفلية عند النساء وأعلى الظهر عند الرجال. تظهر الآفة الباكرة بشكل اندفاع بقعي بني غير متناظر، ويكون له حواف غير منتظمة وحجم أكبر من ٦ملم، مع احتمال وجود تدرجات متباينة من الألوان (البني - الأسود - الرمادي - الأزرق - الأحمر والأبيض). هذا النمط هو الأكثر ترافقاً ووحمة موجودة سابقاً في ٥٠٪ من الحالات. تترقى الآفة غالباً ببطء على مدى أشهر أو سنوات.

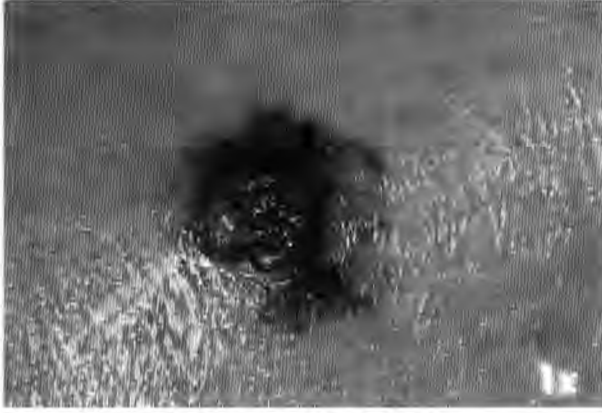
يترافق النمو الأفقي وانتشار الخلايا الميلانية للبشرة، وباستمرار النمو تصبح الآفة مجسوسة؛ مما يدل على أنها ترقت باتجاه مرحلة النمو العمودي. تخالف الشامة الخبيثة بأنها لا تتعلق بأذية الجلد الضيائية المزمنة.

التشخيص التفريقي: تفرق عن التقران المثي، والتقران السفعي المصطبغ، والسرطانة حرشفية الخلايا المصطبغة كما قد يلتبس الميلانوم الباكر مع الوحمة ميلانية الخلايا الحميدة اللانموذجية.

٣- الميلانوم العقيدي nodular melanoma: ثاني أكثر أنماط الميلانوم شيوعاً، يؤلف نسبة ١٥-٣٠٪ من كل أنماط الميلانوم. يشخص في العقد الخامس والسادس بعمر وسطي ٥٣ سنة. يصاب الذكور أكثر من الإناث بنسبة ٢:١.

يتوضع هذا الشكل غالباً على المناطق المعرضة للشمس، والجذع هو أكثر الأماكن إصابة. ويتميز بالتطور السريع على مدى أسابيع إلى أشهر. ويميل إلى أن ينشأ تلقائياً أكثر من ظهوره على وحمة موجودة سابقاً.

يبدو الورم بشكل آفة مرتفعة وحيدة الشكل سليلانية قبية أو معنقة بلون بني داكن أو أسود، تتقرح غالباً أو تنزف لأقل رض، وفي ٥٪ من الحالات هي لا ميلانية. إنذار هذا النمط سيئ بسبب نموه السريع؛ ولأنه يكون عميقاً حينما يستأصل.



الشكل (٣) ميلانوم خبيث عقيدي

كثيراً ما يلتبس تشخيص هذا النمط من الميلانوم - بسبب نموه السريع وفقدان صباغ الميلانين نسبياً - بالسرطانة قاعدية الخلايا أو الحبيبوم المقيح أو الورم الوعائي أو ورم المنسجات (الورم الوعائي الصلب) histiocytoma في حين تلتبس الآفات المصطبغة مع الوحمات الزرق أو السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة.

٤- ميلانوم نمش الأطراف acral lentiginous melanoma (ALM): تختلف نسبة حدوثه كثيراً بين المجموعات العرقية. يؤلف ٢-٨٪ من الميلانوم عند القوقاز؛ لكنه يؤلف النمط الأكثر شيوعاً عند ذوي الجلد الداكن ٦٠-٧٢٪ عند السود و٢٩-٤٦٪ عند الآسيويين. ويدخل في هذه المجموعة ٥٠٪ من كل الميلانوما التي تصيب القدم.

العمر الوسطي للإصابة ٦٥ سنة بنسبة متساوية عند الجنسين. أكثر ما تتوضع في الأخمصين، ويليهما الراحتان وتحت الأظفار (٦٠٪).

سريرياً: آفة مصطبغة بقعية كبيرة تحيط بورم مرتفع غاز بلون بني مسود، وحواف غير محددة بدقة. من الشائع وجود النقائل للعقد اللمفية المجاورة؛ لأن التشخيص غالباً ما يكون متأخراً.

قد يلتبس مع ثؤلول أخمصي أو ورم دموي؛ مما يؤدي إلى تشخيصه في مراحل متقدمة، وتكون النتائج لذلك سيئة. تعدّ علامة هتشنسون - وهي وجود اصطباغ في طية الظفر الخلفية - علامة إنذارية سيئة.

٥- الميلانوم المخاطي melanoma of the mucosa: نادر قد يشاهد في الملتحمة، وجوف الفم ولاسيما الحنك وفي مخاطية الأنف والمخاطية التناسلية (الفرج، والإحليل، والمنطقة حول الشرج).

المظهر السريري الأكثر شيوعاً هو وجود اندفاع بقعي مصطبغ غير منتظم يتقرح أحياناً، وقد يكون مرقطاً، ويمتد

لسنوات قبل أن يرتفع عن سطح الجلد، ويُبدي نموذج نمو وصلياً. غالباً ما يراجع المرضى بمرحلة متأخرة باستثناء إصابة الملتحمة.

آفات الملتحمة مرئية بسهولة، ويراجع المرضى عادة بشكوى زيادة حجم وحمة لا نموذجية موجودة سابقاً لديهم.

العلاج:

العلاج الوحيد الشافي للميلانوم هو الاستئصال الجراحي الكامل والباكر. لا يوجد أي دليل على أن الخزعة أو الاستئصال الجراحي للميلانوم الأولي يقود إلى زرع الخلايا الورمية في الأنسجة، ويؤثر بذلك في البقيا. تتضمن الوسائل العلاجية: العلاج الجراحي، والعلاجات الملطفة (الكيميائية، الشعاعية، الجينية).

يحدث الانتقال في المرحلة الباكرة على نحو نموذجي عبر اللمف، وقد يكون اعتلال العقد اللمفية الناحي العلامة الأولى، وتنتقل لاحقاً عبر الجريان الدموي، وتصبح واسعة الانتشار. تبدو النقائل السواتل بشكل عقيدات مصطبغة حول مكان الاستئصال. التوضع الرئيس للميلانوم النقيلي هو الجلد إلا أن كل الأعضاء عرضة للإصابة. في الحالات الشديدة يحدث ملان معمم مع وجود الميلانين في البالعات والخلايا الإندوتليالية والناسجات.

نادراً ما يشخص لدى المرضى ميلانوم نقيلي من مصدر مجهول، ويمكن أن يبدي فحص كامل الجسم بقعة ضمورية زائلة الصباغ ناجمة عن آفة أولية متراجعة، ويكون معدل البقيا لخمس سنوات ٤٠٪ من الحالات.

التدبير:

١- تحديد مرحلة الميلانوم: بالخزعة.

٢- تقييم النقائل الموضعية:

أ- النقائل الكبدية:

● يجب تقييم المرضى جيداً ودراسة مدى الانتشار الموضعي بوساطة جس العقد اللمفية جيداً، خاصة صف العقد الأولية المتسلسلة الحاضنة.

● إذا وجدت عقدة لمفية مجسوسة أو عقدة أدمية تحت الجلد في منطقة الميلانوم الأولي، يمكن استخدام الرشف بالإبرة الرفيعة لإجراء تشخيص نسيجي (NCCN).

● يجب استئصال العقدة اللمفية إذا كان الرشف بالإبرة الرفيعة غير حاسم أو غير مقنع.

قد تكون الطريقة غير الراضة الأكثر حساسية لتحري النقائل الصغيرة إلى العقد اللمفية هي التصوير غير الغازي (غير الراض)، والأكثر شيوعاً هو التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير المقطعي البوزيتروني.

ب- النقائل المجهرية: تعدّ خزعة العقدة الحارسة أحد أبرز التطورات المهمة في تدبير الميلانوما خلال العقد الأخير. وهي تقنية تستعمل لتحري النقائل المجهرية غير المجسوسة في العقد اللمفية الناحية عن طريق التعرف إلى الصبغة الزرقاء - المحقونة ضمن الأدمة في منطقة الميلانوم الأولي - في العقدة الحارسة في ٩٠٪ من الحالات، وكانت ١٥٪ من العقد الحارسة حاضنة للميلانوم، وبيّن استئصال العقد اللمفية وجود إصابة بالميلانوم في ١٪ فقط من العقد غير الحارسة.

٢- تقييم النقائل البعيدة:

● ليس من الضروري إجراء أي استقصاءات إضافية في المرحلة 0 والمرحلة 1A.

● تجرى صورة صدر أو تصوير مقطعي محوسب للصدر أو كلاهما معاً، إضافة إلى نازعة الهدرجين اللبنية LDH في المرحلة III وIV.

مبادئ الخزعة والعلاج الجراحي لمرضى الميلانوم:

الخزعة المفضلة هي الخزعة الاستئصالية لكامل الآفة مع هامش أمان ضيق. أما الخزعة بالخرَامة punch فمقبولة حين عدم استطاعة إجراء خزعة استئصالية لكامل الآفة، وذلك حين تكون الآفة كبيرة الحجم، وتتطلب جراحة واسعة لإزالتها كاملة.

١- الميلانوم النمشي الخبيث:

● يستأصل مع حواف ١سم خارج الآفة المرئية سريرياً أو حول ندبة الخزعة إلا حين وجود مركّب منبسط للآفة على عضو أساسي ومهم مثل الجفن، وفي هذه الحالة تقبل حواف أمان أقل.

● يجب الوصول في أثناء الاستئصال في العمق حتى اللفافة أو العضلات المتوضعة تحت الآفة عند غياب اللفافة، ويمكن استعمال السدائل flap أو الطعوم الجلدية لإغلاق الجرح.

٢- الميلانوم الموضع: يستأصل مع هامش أمان ٠,٥سم.

ليس من الضروري إجراء استئصال للعقد اللمفية إلا إذا كانت مجسوسة سريرياً ومشكوكاً بأمر إصابتها.

٣- الميلانوم المنتشر سطحياً (العقيدي) ميلانوم نمش الأطراف:

أ- يكون النمو غير المتناظر شائعاً، وفي هذه الحالات قد تكون الحواف المعيارية المتناظرة غير مفيدة للمريض إذ قد يكون إغلاق الجرح صعباً.

ب- في هذه الحالات قد يكون من المفيد إجراء الجراحة المجهرية لموث Mohs (هو إجراء محافظ على الأنسجة).

ج- أما الاستئصال فيختلف بحسب ثخن الورم، فإذا كان:

ثخن الورم < ١ملم يجرى:

● استئصال كامل الآفة مع هامش أمان ١سم يقاس بدءاً من حواف الآفة.

● يستأصل في العمق حتى الصفاق أو العضلة المتوضعة تحت الآفة حين غياب الصفاق، وغالباً ما يمكن الإغلاق البدئي المباشر دون الحاجة إلى طعم أو سديلة.

● ليس من الضروري استئصال العقد ما لم تكن مجسوسة سريرياً أو مشكوكاً بأمرها.

أما إذا كان ثخن الورم ١ملم-٤ملم فيجرى:

● استئصال الآفة مع هامش أمان ٢سم من حواف الآفة، عدا الوجه حيث من الضروري أن تكون هوامش الأمان أقل.

● يستأصل في العمق حتى الصفاق أو العضلة المتوضعة تحت الآفة عند غياب اللفافة، وقد يكون التطعيم ضرورياً.

● تطبق إجراءات العقدة الحارسة للأورام ذات السماكة $\leq$ ١ ملم.

● الاستئصال العلاجي للعقد اللمفية ضروري حين تكون العقد مجسوسة سريرياً أو مشكوكاً بإصابتها.

● تستأصل العقد اللمفية على نحو انتقائي والعقد الحاضنة التي تخفي بداخلها خلايا ورمية فقط. أما إذا كانت العقدة الحارسة سلبية؛ فلا تستأصل العقد اللمفية.

قد يتطلب ميلانوم صفيحة الظفر بتر الإصبع أو تطعيماً جلدياً تالياً للجراحة.

يمكن استخدام العلاجات غير الجراحية عند المريض المرشح الضعيف للجراحة مثل الإيميكيمود الموضعي والعلاج الشعاعي.

يمكن علاج النقائل المستقرة بالاستئصال الجراحي، أو الإنترفيرون، أو ليزر CO_2 أو حقن BCG موضعياً.

أثبت استعمال دينتروكلوربنزين في نقائل الميلانوم أنه يحرض التراجع الموضعي؛ ولكنه لم يمنع النقائل إلى العقد اللمفية أو إصابة الكبد.

تتضمن **الخيارات العلاجية** لعلاج المرحلة IV من المرض: إعادة الاستئصال، والعلاج الشعاعي، وداكاربازين، وتيموزولوميد temozolomide، وإنترلوكين -٢، والعلاج الكيميائي المشترك.

العلاج المساند adjuvant therapy: هو العلاج المقدم لمريض خضع لاستئصال كل الأورام المثبتة في جسمه، ولكن المريض يعدّ ذا خطورة عالية للنكس (مثال مرحلة II b, III).

يجب مناقشة العلاج المساند مع المرضى الذين تكون العقد لديهم إيجابية أو الذين يكون ثخن الميلانوم لديهم ٤ملم مع عقد سلبية، أو الميلانوم المتقرح أو مستوى IV, V بحسب كلارك.

يتضمن العلاج المساند:

● إنترفيرون.

● لقاحات الميلانوم.

● إشباع النقائل التابعة ضمن الطرف المعزول (عزل الطرف وتشريب النقائل التابعة ضمنه).

يعدّ العلاج المناعي بالجرعات العالية من الإنترفيرون العلاج الداعم الأكثر شيوعاً والوحيد المقبول من FDA الذي أطال فترات هجوع المرض في المصابين بالمراحل III- IIB، وحسَّن البقيا في بعض الدراسات.

علاج النقائل البعيدة أو المنتشرة treatment of distal and/or disseminated metastases:

١- يمكن استئصال النقائل الحشوية المفردة المستقرة خلال الأشهر ٣ - ٦ السابقة.

٢- لا يعدّ الميلانوم ورماً حساساً للأشعة على نحو جيد ولكن يستعمل العلاج الشعاعي لتدبير النقائل الدماغية، وقد يكون العلاج الشعاعي ملطفاً في انضغاط النخاع الشوكي النقيلي أو النقائل العظمية المؤلمة.

تتضمن العلاجات الجهازية للنقائل:

١- **العلاج الكيميائي الجهازي:** يتضمن العوامل المؤلكلة، والوحيد المقبول من قبل FDA هو داكاربازين dacarbazine. وكذلك الـ fotemustine في الانتقالات الدماغية (موافقة هيئة الدواء الفرنسية AMM).

٢- **العلاج المناعي:** الجرعات العالية من الأنترلوكين هي العلاج المناعي الوحيد المقبول من FDA للميلانوم النقيلي والذي قد تكون الاستجابة فيه تامة طويلة الأمد وبالمشاركة مع الأنترلوكين.

٣- **العلاجات الكيمياحيوية:** لم يتبين أن لها فوائد تذكر للبقيا بالمقارنة بالعلاج المناعي أو الكيميائي وحده.

٤- **العلاجات الهدفية targeted therapy:** لا توجد أي معالجة هدفية فعالة حتى الآن في علاج الميلانوما. وتتركز الدراسات حالياً على كابحات BRAF (sorafenib) وكابحات MEK (azd 6244) وعلى المعالجة المناعية الهدفية نحو CTLA-4 (IPILI mumab)، ومن المحتمل الموافقة على استعمالها قريباً.

المتابعة:

الميلانوم ذو خطورة عالية للنكس الموضعي (في الموضع أو المنطقة) والنكس البعيد.

يستطب عند جميع المصابين بالميلانوم المتابعة المنتظمة كل ٣-٦ أشهر لمدة ١-٣ سنوات بعد التشخيص، ثم سنوياً، ويعتمد هذا على مرحلة المرض.

الوقاية:

تتضمن الوقاية الأولية التعرض السليم والآمن لأشعة الشمس، الذي يتضمن التعرض المحدود للأشعة فوق البنفسجية والوقاية من حروق الشمس خاصة في الطفولة واليفع عندما تكون الخطورة في حدها الأعلى. استعمال طرق الوقاية المختلفة في أثناء التعرض. أما هدف الوقاية الثانوية فهو التشخيص الباكر الذي يخفض على نحو ملحوظ من المراضة والوفيات.

الساركومات

محمد نبيل راجح

الساركومات sarcomas مجموعة من الأورام الشائعة غير المتشابهة من وجهة الإنذار والعلاج وتنشأ من أنسجة اللحمة المتوسطة البدائية primitive mesenchyme مثل العضلات والنسج الضامة والأوعية الدموية. تتميز هذه المجموعة من الأورام بقابلية النكس الموضعي وقابلية الانتقال ولاسيما عبر الأوعية الدموية وأقل من ذلك عبر السبيل اللمفاوي. وكثيراً ما كانت تعالج بالجراحة فقط ولاسيما الجراحة الباترة، ولكن تطور مفهوم العلاجات متعددة الاختصاصات أدى إلى تحسن نتائج المعالجة وفرص الشفاء كما قلّت نسب الجراحة الباترة، ومما ساعد على ذلك تحسن التعاون بين أعضاء الفريق الطبي المعالج وتحسن التقنيات الجراحية والشعاعية وتحسن المعالجة الكيميائية ولاسيما المتممة منها.

يشفى نحو نصف المصابين بالساركومات ويقضي النصف الآخر بسبب النقائل البعيدة ولاسيما الرئوية منها، ولم تتبدل هذه الإحصائيات عبر السنين مع تحسن نتائج المعالجة عموماً.

تؤلف الساركومات ١٪ من الأورام السرطانية. وتختلف نسبة الشفاء أو الاستجابة للمعالجة باختلاف العمر ونوع الساركومة، فالصغار يستجيبون أكثر من الكبار وبعض الأنواع كالساركومة العضلية المخططة تستجيب أكثر من غيرها. ويعتقد أن الساركومات تزداد مع الأيام وقد يكون ذلك بسبب تحسن وسائل التشخيص أو زيادة الإصابة ببعض الساركومات المرافقة لعوز المناعة المكتسب (الإيدز).

ليس هناك سبب واضح للساركومات مع أنها ترافق عدداً من الحالات المرضية، لكن العلاقة بهذه الأمراض لا تصل إلى درجة السببية. يذكر من هذه الأمراض الأخماج الفيروسية كفيروس إيبشتاين بار والإصابة بساركومة العضلات الملس، وظهور الساركومة الوعائية بعد عدة سنوات من معالجة سرطان الثدي، وترافق الورم الليفي العصبي وساركومة غمد العصب المحيطي، وترافق متلازمة لي-فراوميني Li- Fraumeni ونسبة عالية من الإصابة بالساركومات.

التشخيص:

تختلف الأعراض باختلاف نوع الساركومة وهي غير نوعية. يتظاهر المرض غالباً بوجود كتلة غير مؤلمة يزداد حجمها وتختلف أعراضها باختلاف مكانها. وقد تصبح الكتلة كبيرة جداً قبل أن تشخص في ساركومات خلف الصفاق والحوض وقد تكشف وهي صغيرة كما في ساركومات نهاية الأطراف.

تتفاوت سرعة نمو الساركومات حتى قد يلتبس بعضها بالأورام السليمة لبطء نموها الشديد. ويعتمد التشخيص على الفحص السريري والشعاعي لوجود بعض الميزات الشعاعية المشخصة أحياناً في بعض الساركومات العظمية. والتصوير بالمرنان أساسي في التشخيص لكشفه تفاصيل العظم والعضلات وغيرها من الأنسجة الرخوة وتوضيح علاقة الكتلة وحدودها مع الأنسجة المحيطة ولاسيما الأوعية والأعصاب بما يفيد للتخطيط لاستئصالها جراحياً. ويستطب تصوير الصدر المقطعي المحوسب في كل حالات الساركومة لكشف الانتقالات التي تنقل مرحلة المرض حين وجودها إلى المرحلة المتقدمة مما يجعل الشفاء نادراً ويصبح هدفُ المعالجة ملطفاً فقط. ولم تعرف فائدة الوسائل التشخيصية الحديثة كالتصوير البوزيتروني الكبير الكلفة ولا ينصح بإجرائه للتشخيص أو المتابعة.

والخزعة هي السبيل الأنسب للتشخيص ويفضل أن تكون بإبرة ثخينة تأخذ عيّنة من لب الورم وهي طريقة فعالة وآمنة للتشخيص ولا ينصح بالخزعة المفتوحة. ويفضل أن يكون المشرح المرضي من ذوي الخبرة أو المتخصص بالساركومات.

التشريح المرضي:

يوجد أكثر من خمسين نوعاً من الساركومات بحسب منظمة الصحة العالمية، ويبين التشريح المرضي نوع الخلية ودرجة التمايز تحت المجهر وعدد الانقسامات الخلوية بالتكبير العالي واتساع التموت الخلوي ونسبة الأنسجة الضامة مقارنة بالخلايا الخبيثة الذي يعكس شدة خباثة الورم. وقد يتطلب الأمر دراسة بالتلوينات المناعية أو دراسة صبغية جزيئية لكشف بعض الأنواع مثل الأورام السدوية المعدية المعوية GIST التي يوجد لها في الوقت الحاضر معالجة موجهة فعالة جداً.

وفيما يلي **بعض الأنواع الشائعة من الساركومات:**

- الساركومة المنسجة الليفية malignant fibrous histiocytoma.



الشكل (١) الساركومة المنسجة الليفية

● **الساركومة الشحمية** liposarcoma.

● **الساركومة الوعائية** angiosarcoma، **ساركومة كابوسي** Kaposi's sarcoma.

● **الساركومة الزليلية** synovial sarcoma.

● **أورام الأديم الظاهر العصبية الخبيثة** malignant peripheral neuroectodermal tumor **ومثالها الورم الأرومي العصبي** neuroblastoma.

● **الساركومة الغضروفية** chondrosarcoma.

● **الساركومة العظمية ومثالها** osteosarcoma, Ewing's sarcoma.



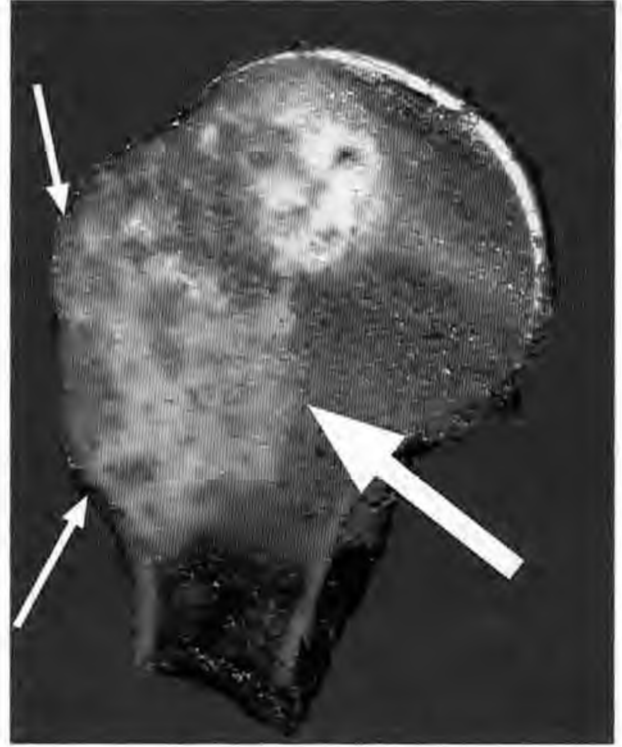
الشكل (٣) الساركومة الزليلية

المعالجة:

من المبادئ العامة لمعالجة الساركومات ألا يتخذ قرار المعالجة أحد الاختصاصيين من دون استشارة أختصاصيين



الشكل (٢) الساركومة المنسجة الليفية خزعة بالإبرة الدقيقة Tru-Cut



الشكل (٤) الساركومة الغضروفية

آخرين لاختيار أنسب تدبير لمعالجة هذه الساركومات. كما أن تحديد المرحلة والدرجة وحجم الورم مهم جداً في التخطيط للمعالجة، وأولويات المعالجة هي منع الانتقالات وإحداث هوادة كاملة للورم. وقد تطبق المعالجة الكيميائية والشعاعية المتممة بعد استئصال الورم.

الجراحة هي المعالجة الأساسية للورم الموضع بالاستئصال الكامل جملةً (en bloc)؛ والمعالجة الكيميائية ضرورية جداً في الساركومات من النوع العضلي المخطط وورم إيوينغ Ewing.

١- الجراحة: هدف الجراحة استئصال الورم استئصالاً تاماً الأمر الذي قد يؤدي إلى الشفاء في غياب الانتقالات. ولما كانت الساركومات تنمو على نحو كروي وتضغط بنموها السريع نسبياً الأنسجة المجاورة مشكلة المحفظة الكاذبة؛ فإن استئصال الكتلة البسيط من دون المحفظة يؤدي إلى نكس موضعي في ٩٠٪ من الحالات، ويهيئ النكس الموضعي للانتقالات الجهازية فيهدد حياة المريض، مع العلم بأن إعادة استئصال سرير الورم يترافق والنكس الموضعي بنسبة ٣٠٪. ولا تفيد المعالجة الشعاعية في معالجة ما لم يكمله الجراح بالاستئصال الواسع مع الحواف السليمة. وهناك الآن دراسات سريرية للمحافظة على الأطراف ومنع البتر تشير إلى إمكانية ترك حافة مصابة صغيرة جداً بقرب عضو تشريحي حيوي لا يمكن استئصاله مع نكس موضعي بمعدل ٤٪ بالمعالجة الشعاعية المساعدة. ولذلك كان من المفيد استئصال الورم مع حافة سليمة ٢-٣سم في محيطه.

ومن الممكن في بعض أنواع الساركومات ذات التمايز الورمي الجيد إجراء تحويلات الأوعية أو استئصال بعض الأعصاب حين وجود ارتشاح ورمي فيها وهو خيار مفضل إذا كان البديل هو البتر، والإعاقة الناجمة عن هذا الاستئصال العصبي نادرة.

وحين وجود ورم متقدم موضعياً تستطب المعالجة الكيميائية قبل الجراحة لتصغير الورم وتسهيل استئصاله وهي النمط الأمثل للمعالجة.

البتر ضروري في الحالات المتقدمة من ساركومات الأطراف وهو ما يحدث في ١٠٪ من المرضى وقد يسبق ذلك محاولة جراحية أو كيميائية للمحافظة على الطرف. ويجب أن يكون البتر شاملاً لأن النكس غالباً ما يكون في الجانب الداني.

لا يصاب الجلد في معظم الحالات ويجب المحافظة عليه لإعادة العضو - بالجراحة التجميلية - إلى شكل مقبول يؤدي وظيفة العضو المريض. وقد يجري نقل طعم عضلي جلدي أو ما يعرف بالـ Flap.

٢- المعالجة الشعاعية: تطبق لكل المرضى الذين استؤصل فيهم الورم من دون حافة سليمة كافية، كما تطبق لكل المرضى بالساركومة عالية الدرجة حتى لو كان الاستئصال الواسع محققاً، بيد أنها لا تستطب في ساركومات النسج الرخوة المتوضعة في البطن خوفاً من تعرض الأعضاء السليمة لإشعاع زائد.

تفيد المعالجة الشعاعية قبل الجراحة أو في أثنائها في حالات مختارة، وهي من الأمور غير المتفق عليها بين الخبراء في معالجة الساركومات، بيد أنه ثبت عدم فائدة العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال التام للساركومة العظمية osteosarcoma.

تطبق المعالجة الشعاعية في حالات النكس إذا لم تعط في أثناء المعالجة الأولية، وقد يفيد استعمال تقنيات المعالجة الشعاعية الحديثة مثل المعالجة الشعاعية معدلة الشدة IMRT.

٣- المعالجة الكيميائية: يكون العلاج الكيميائي في الساركومات ملطفاً أو متمماً، وسيئة هذا العلاج ضعف تأثيره في نصف الحالات تقريباً. وتختلف استجابة المرض للعلاجات الكيميائية المختلفة بحسب نوع الساركومة،

فاستجابة بعضها جيدة مثل ساركومة إيوينغ في حين لا يستجيب غيرها البتة مثل الساركومة الغضروفية.

٤- المعالجة (المتممة) المساعدة adjuvant: وهي موضع خلاف بين المعالجين الكيميائيين، ففي الدراسة التي دمجت فيها دراسات كثيرة (meta- analysis) لم تثبت زيادة البقيا بالمعالجة المتممة، في حين أثبتت دراسات أخرى فائدة هذه المعالجة في البقيا في المصابين بالساركومات عالية الدرجة حين استعمال جرعات كيميائية مكثفة.

٥- المعالجة الملطفة palliative: يصبح هدف المعالجة - لكل المرضى غير القابلين للجراحة الموضعية أو في الانتقالات الجهازية - تلطيف المرض أو تأخير الأعراض السريرية، وتعتمد هذه المعالجة على نحو أساسي على الأيفوسفامايد ifosfamide والأدريامايسين Adriamycin ويمكن استعمال الأخير وحيداً ويعده بعضهم الخيار المفضل. ويفضل في الصغار وذوي التحمل الجيد استعمال جرعات عالية من الأيفوسفامايد مع الأدريامايسين الذين تصل فيها الاستجابة إلى خمسين بالمئة ووسطي عمر ١٢ شهراً، وليس ما يثبت إطالة البقيا في انتقالات الساركومات الجهازية. وهناك بعض أنواع الساركومات التي تستجيب للعلاج الكيميائي من نوع جيمستامين باكليتاكسيل.

ومن الأدوية الحديثة الفعالة في الساركومة ترابكتيدين trabectidin (Yondelis) وهو مركب طبيعي من اشنيات بحرية يثبط نسخ الدنا DNA، وهو فعال في الساركومات المعندة على العلاج الكيميائي والناكسة ولاسيما في الساركومات العضلية الملساء leiomyosarcoma وكذلك في الساركومات الشحمية liposarcoma، وتبلغ نسبة الاستجابة له ٤٪ ونسبة ثبات وضع الورم ٢٤٪ مع وجود آثار سمية متعددة.

وفيما يلي بعض الساركومات التي لها صفات مميزة وعلاج مميز:

١- أورام السدى المعدية المعوية GIST:

هي من الأمراض النادرة تنشأ بسبب تفعيل طفرات من الجين المحرض لتشكيل الورم «كيت KIT»، وهي مستقبلة التيروزين كيناز، يمكن كشف هذه الأورام وتأكيد تشخيصها بالتلوينات المناعية. ومن السبق الطبي الكبير في العصر الحالي كشف الأيماتينيب imatinib (Glivec) وهو مركب دوائي مثبط مباشر للتيروزين كيناز يعطل الخلايا ويؤدي إلى موتها، وهو معالجة فعالة جداً وملطفة لهذا المرض حين انتشاره أو بشكله الموضع غير القابل للاستئصال الكامل، كما أن الدواء فعال أيضاً بعد استئصال الورم كاملاً بوصفه



الشكل (٥) أورام السدى المعدية المعوية GIST.

معالجة مساعدة. وهناك علاج بديل للمرضى المعندين وهو دواء سونيتينيب sunitinib وهو مثبط للتيروزين كيناز متعدد الأهداف.

٢- ساركومة كابوسي Kaposi s sarcoma:

تحدث على نحو خاص في المصابين بنقص المناعة المكتسب «الإيدز» وتتظاهر ببقع مصطبغة جلدية مرتفعة وغالباً ما تصيب الطرفين السفليين. وقد تصيب أي عضو وتكون خطيرة في الإصابات الرئوية. وقد تصيب كبار السن من دون وجود الإيدز وعندها تكون بطيئة النمو، في حين تكون سريعة النمو في مرضى نقص المناعة وفي الشكل الذي يصيب الأطفال في إفريقيا. تختلف المعالجة بحسب اتساع الإصابة بين معالجة موضعية بالأشعة أو معالجة جهازية كالعلاج الكيميائي بالدوكسوروبيسين أو المناعي بالإنترفيرون.

٣- ساركومة العضلات المخططة rhabdomyosarcoma:

هي أكثر أورام النسج الرخوة عند الأطفال شيوعاً منذ الولادة حتى عمر ١٤ سنة وتؤلف نحو ٦٪ من مجمل أورام النسج الصلبة عند الأطفال. تصيب أي موقع في الجسم ولكنها أكثر ما تصيب الرأس والعنق وعلى نحو أقل السبيل البولي التناسلي وأقل من ذلك إصابة الأطراف والجذع والمنطقة خلف الصفاق.

تنتمي ساركومة العضلات المخططة إلى مجموعة الأورام الصغيرة والمدورة التي تتضمن ساركومة إيوينغ واللمفومة وأورام الأرومة العصبية neuroblastoma. ويتطلب التشخيص الأكيد الدراسات المناعية النسجية باستعمال أضداد العضلات المخططة: desmin وacting. هناك أربعة أنماط مميزة لهذه الساركومة ويؤلف النمط الجنيني ٦٠٪ منها؛ والنمط



الشكل (٦) ساركومة عضلية مخططة في الجفن العلوي عند طفل.



الشكل (٧) ساركومة عضلية مخططة في الحوض.

العنقودي botryoid ٦٪؛ والنمط السنخي alveolar ١٥٪ وهو ذو الإنذار الأسوأ؛ وأخيراً النمط المتعدد الأشكال pleomorphic وهو نمط البالغين ويندر عند الأطفال. ويلاحظ أن ٢٠٪ من المرضى لديهم ورم غير متمايز.

المظاهر السريرية: المظهر السريري الأكثر شيوعاً هو وجود كتلة في الجسم قد يرافقها أعراض ناجمة عن الموضع الذي توجد فيه كالرعاف مثلاً أو شلول الأعصاب القحفية أو الجحوظ أو البيلة الدموية.

التشخيص: تتحدد الوسيلة التشخيصية تبعاً لموقع الآفة والأعراض المصاحبة، ومن سوء الحظ أن التشخيص يأتي دوماً متأخراً.

الإنذار: يتعلق بموقع الورم التشريحي والعمر والعوامل البيولوجية والمرحلة الورمية؛ فالحجاج والسبيل البولي التناسلي من المواقع ذات الإنذار الأفضل في حين يكون الإنذار أسوأ في أورام الجذع والأطراف. والإنذار في الأطفال الذين تراوح أعمارهم بين ١-٩ سنوات أفضل مما هو في الأطفال الذين تزيد أعمارهم على ٩ سنوات. كما أن الإنذار أفضل في الخلايا مفرطة الصيغة الصبغية hyperdiploidy مما في الخلايا منقوصة الصيغة الصبغية hypodiploidy.

العلاج: إنذار المعالجة أفضل في الأطفال الذين يمكن استئصال الورم لديهم استئصالاً تاماً، ولسوء الحظ فإن معظم الأورام لا يمكن استئصالها استئصالاً تاماً. يجب تحديد حواف الورم في أثناء العمل الجراحي بدقة مع البحث عن إصابات أو نقائل ناحية. وتوضع خطة العلاج اعتماداً على الموقع التشريحي ومرحلة الورم، ويعطى العلاج الكيميائي أحياناً قبل الجراحة في محاولة لتصغير الكتلة الورمية وليمكن بعد ذلك استئصال الورم استئصالاً تاماً مع الحفاظ على البنى والأعضاء الحيوية في الجسم. ولتسهيل اعتماد خطة معالجة مثالية يصنف المرضى في مجموعات بحسب إمكانية الاستئصال الكامل وغيره. تضم المجموعة الأولى المرضى الذين يمكن استئصال الورم لديهم استئصالاً كاملاً ثم يتبع ذلك علاج كيميائي مساعد، وفي المجموعتين الثانية والثالثة يعطى علاج كيميائي و/أو علاج إشعاعي قبل الجراحة للسيطرة الموضعية على الورم ثم تجرى الجراحة وتتبع بالمعالجة بالإشعاع في حال عدم إجرائها قبلاً ثم تتابع المعالجة الكيميائية حتى نهاية السنة، وفي المجموعة الرابعة يستعمل العلاج الكيميائي فقط.

يبلغ معدل البقيا ٩٠٪ من الحالات التي يستؤصل الورم فيها كاملاً. أما المرضى الذين لديهم الورم غير قابل للجراحة ولكنه موجود في مكان موضع كالحجاج مثلاً فتكون فرصة البقيا طويلة الأمد فيهم جيدة، في حين تكون البقيا قصيرة الأمد في المصابين بورم منتقل ويكون هدف العلاج فيهم المحافظة على هدأة المرض وتحسين نوعية الحياة.

٤- الساركومة العظمية osteosarcoma:

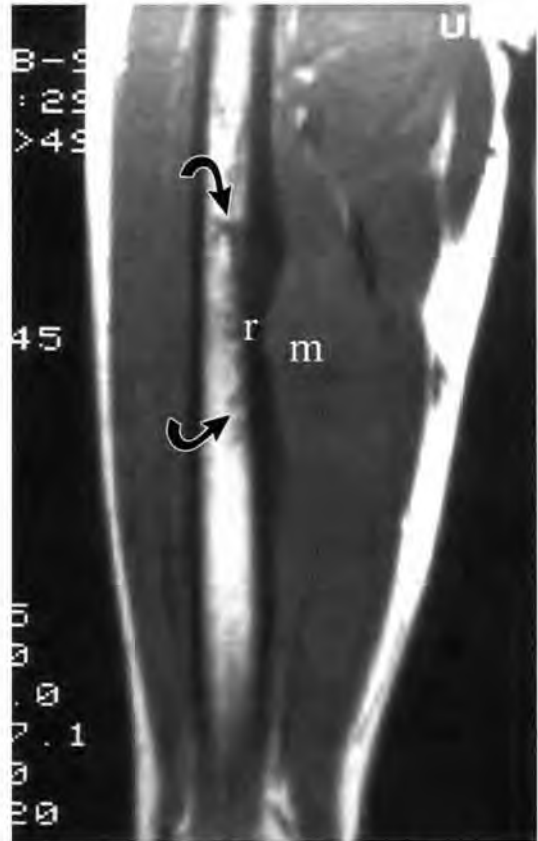
أكثر ما يتعرض الأطفال لحدوث الساركومة العظمية في فترة النمو، يكون الأطفال المصابون بالساركومة أطول من أقرانهم مما يشير إلى وجود ترابط بين النمو السريع وحدوث تطور خبيث. تؤهب عدة حالات جينية لحدوث الساركومة

العظمية فالمرضى المصابون بورم أرومي شبكي retinoblastoma عائلياً تزيد فيهم نسبة حدوث الساركومة العظمية. كما أن العلاج الشعاعي قد يؤدي إلى حدوث الساركومة العظمية في أي مكان في الجسم. وكذلك بعض الأمراض الأخرى العظمية والوراثية تحمل خطورة حدوث الساركومة العظمية مثل متلازمة روثموند طومسون وخلل التنسج dysplasia الغضروفي والليفي.

التشريح المرضي: هناك نمطان رئيسيان هما: النمط المتعلق بسطح السمحاق parosteal وهو ورم منخفض الدرجة غير غاز للنقي وقلما ينتقل ويكفي فيه العلاج الجراحي، والنمط الثاني هو النمط السمحاقي periosteal وهو ورم سريع الانتشار.

المظاهر السريرية: أكثر المظاهر السريرية شيوعاً الألم والتورم، وقد تتضمن المظاهر السريرية انتباج المفصل وانصباب المفصل وتحدد حركته.

التشخيص: تبدو بالأشعة البسيطة كتلة واضحة قد تكون بانية للعظم أو حالة له، والمظهر الأساسي هو مظهر بزوغ الشمس. يجب تصوير الآفة بالرنين المغنطيسي ثم إجراء ومضان عظمي لكشف مناطق أخرى عظمية قد تكون مصابة.



الشكل (٨) الساركومة العظمية.

كما يجب إجراء مسح شعاعي مناسب للجسم لكشف انتقالات أخرى بعيدة إن وجدت ثم تؤخذ خزعة لتأكيد التشخيص.

العلاج: يبدأ حالياً بالعلاج الكيميائي قبل العلاج الجراحي ثم يجرى التداخل الجراحي ويتم تحديد نسبة النخر الورمي التي تحدد لاحقاً خطة العلاج الكيميائي المتمم. حسنت هذه الطريقة ظروف الاستئصال الجراحي المنقذ للطرف وحسنت نوعية الحياة لاحقاً لكنها لم تحسن البقيا على نحو عام. إن دور العلاج الشعاعي بوصفه علاجاً مساعداً محدود عملياً وله استطبابات محدودة، وتعالج الانتقالات معالجة كيميائية تلطيفية.

الإنذار: يشفى نحو ٧٥٪ من الحالات غير المنتقلة بالبرامج (البروتوكولات) العلاجية الحالية. والإنذار سيئ في المصابين بساركومة حوضية. يشفى ٢٠-٣٠٪ من المصابين بالنقائل الرئوية عن طريق العلاج الكيميائي المكثف مع استئصال العقيدات الرئوية. أما المصابون بنقائل عظمية فالإنذار فيهم بالغ السوء. يجب الانتباه للمرضى المعالجين معالجة كيميائية ومتابعتهم متابعة دقيقة ولاسيما من الناحية القلبية.

٥- ساركومة إيوينغ Ewing's sarcoma:

ساركومة عظمية غير مميزة يظن أنها من منشأ عصبي



الشكل (٩) ساركومة ايونيغ عند ذكر بعمر ٣٠سنة جُول (جسم) عظم العضد الأيسر مع وجود علامة قشر البصل «onion-skinned» أو نموذج شعاع الشمس «sunburst».

وتصنف مع مثيلاتها ضمن مجموعة أورام الأديم الظاهر العصبية البدائية peripheral primitive neuroectodermal tumors (PPNET).

التشريح المرضي: يساعد التلوين المناعي النسجي على التمييز بين بقية الأورام الأخرى ذات الخلايا المدورة الصغيرة، والملون النوعي الأساسي هو S100، وغالباً ما يكون MIC-2 إيجابياً كما يكون CD99 إيجابياً في ٧٥٪ من الحالات والـ IKL إيجابياً، كما يكون t(11;22) موجوداً في ٩٠٪ من الحالات.

المظاهر السريرية: تشبه الأعراض السريرية الناجمة عن ساركومة إيونيغ الأعراض الناجمة عن الساركومة العظمية من حيث الألم العظمي والتورم المفصلي أو التورم العظمي المؤلم والكسور المرضية.

التشخيص: يعتمد على الخزعة العظمية، ويُدرس المريض على نحو مشابه تماماً للساركومة العظمية.

المعالجة: تعتمد خطة المعالجة على البدء بالعلاج الكيميائي أولاً الذي يؤدي إلى تصغير الكتلة الورمية وتحسين ظروف العمل الجراحي، ومن المعلوم أن ساركومة إيونغ حساسة على العلاجين الكيميائي والشعاعي ويحسنان البقيا على نحو كبير، ويستمر العلاج الكيميائي فترة طويلة قد تستغرق أحياناً ٥٦ أسبوعاً. أما الأورام الانتقالية فتعالج معالجة كيميائية ملطفة فقط أو تشرك مع معالجة شعاعية ملطفة.

الإنذار: إنذار الأورام غير الانتقالية جيد وقد يصل معدل الشفاء إلى ٧٥٪ من الحالات ولاسيما في الأطراف، أما الأورام الحوضية فذات إنذار سيئ نسبياً.

أهم الأدوية المستخدمة في معالجة الساركومات:

- السيسبلاتين cisplatin.
- الأدرياميسين adriamycine.
- الأيفوسفاميد ifosfamide.
- السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide.
- الايتوبوزيد etoposide.
- الفنكريستين vincristine.

أورام الأطفال

وعد الشيخ

البيولوجيا الجزيئية لأورام الأطفال:

تتصف أورام الطفولة بطبيعة سريرية ونسيجية وبيولوجية تميزها من الخباثات لدى البالغين؛ إذ تتميز بفترة كمون قصيرة، وهي سريعة النمو وذات طبيعة غازية وعدوانية، وتتصف بأنها أكثر استجابة للعلاج الكيميائي.

يلاحظ وجود قصة عائلية أو اضطراب جيني أو خلقي هو المسؤول عن زيادة احتمال الإصابة بأنماط معينة من السرطان في ١٠٪-١٥٪ فقط من الحالات. ومن هذه الاضطرابات يذكر جفاف الجلد المصطبغ المؤهب لسرطانات الجلد، ومتلازمة بلوم المؤهبة للابيضاضات، ورنح توسع الشعريات ataxia telangiectasia المؤهب للخباثات اللمفاوية.

ويكون حدوث السرطان في بعض المتلازمات المترافقة واضطرابات جينية تظاهرة نمطية ثانوية لهذه الاضطرابات التي تحوي علامات سريرية مميزة لكل منها. كمتلازمة BWS وداء Von Hippel-Lindau disease، وبالمقابل تلاحظ بعض المتلازمات المؤهبة للسرطان من خلال التظاهرات الخبيثة فقط كورم ويلمز العائلي، ومتلازمة السليلات الغدية العائلية، ومتلازمة Li-Fraumeni الوراثية وورم الأرومة الشبكية retinoblastoma الوراثية.

١- ورم الأرومة الشبكية retinoblastoma: يعد ورم الأرومة الشبكية النموذج الوراثي للسرطان الذي تسببه طفرات في الجينات الكابحة للورم، تقدر نسبة الأشكال الوراثية منه بـ ٤٠٪ تقريباً من كل الحالات، إذ يرث الطفل أليلاً طافراً mutant allele واحداً في الموقع (RB1) مما يسبب فقد وظيفة الأليل الآخر الطبيعي مؤدياً إلى تكوين الورم. يكون الشكل الوراثي غالباً ثنائي الجانب ومتعدد البؤر، ويورث الورم وراثة جسدية قاهرة مع عبور يقارب ١٠٠٪.

في حين تؤلف الحالات الفردية غير الوراثية ٦٠٪ من ورم الأرومة الشبكية حيث يفقد كلا أليلي الجين (RB1) تفعيلهما، ويكون الورم أحادي الجانب في مثل هذه الحالات.

يرمّز هذا الجين RB1 بروتيناً نووياً مفسفراً له فعل أساسي في التحكم بتنظيم الدارة الخلوية ولاسيما في الانتقال من الطور G1 إلى الطور S (طور اصطناع الـ DNA).

٢- ورم ويلمز Wilms: يعد ورم ويلمز من الخباثات الجنينية في الكلية التي تنشأ من بقايا كلوية غير ناضجة، كما يتظاهر ٥٪-١٠٪ من المصابين بأورام ثنائية الجانب متزامنة أو غير متزامنة.

ومما يميز ورم ويلمز ترافقه وبقايا كلوية جنينية يشير وجودها إلى عيب في تطور الكلية، إذ توجد هذه البؤر الطلائعية ضمن نسيج الكلية الطبيعي في ٣٠٪-٤٠٪ من الأطفال المصابين بورم ويلمز.

وعلى المستوى الجزيئي أمكن عزل طفرة تصيب الجين الكابح للورم WT1 في أورام ويلمز الفرادية والوراثية؛ إضافة إلى وجود تأهب للإصابة بورم ويلمز لدى المصابين بمتلازمتين أخريين هما متلازمة WAGR (ورم ويلمز وغياب القزحية وتشوهات بولية تناسلية وتراجع عقلي) ومتلازمة Denys-Drash التي تتصف بفرط نمو: (ضخامة حشوية وضخامة اللسان، ونقص سكر تالٍ لفرط إنسولين الدم)، تعزى هذه الاضطرابات الخلقية لشذوذات في مواقع جينية خاصة متورطة في نشوء ورم ويلمز.

بيد أن الطفرة WT1 وجدت فقط في ١٠٪ من أورام ويلمز، وقد أدى البحث إلى الكشف عن موقع آخر طافر يحوي الجين WT2.

٣- ورم الأرومة العصبية neuroblastoma: تلاحظ الشذوذات الصبغية غير العشوائية في أكثر من ٧٥٪ من الحالات في هذا الورم، ويعدّ حذف أو إعادة ترتيب الذراع القصير للصبغي (١) أكثر هذه الشذوذات شيوعاً. ويعتقد أن للجين الكابح للورم في الموقع 1p36 أهمية كبيرة في النشوء الورمي. كما تظهر كل الخلايا الورمية تعبيراً عالياً للجين N-myc.

٤- ساركومة ايونغ Ewing sarcoma: تعد ساركومة ايونغ من أوائل الأورام التي أدى فيها استخدام التشخيص على المستوى الجزيئي إلى تصنيف أفضل للورم؛ إذ تحوي أورام عائلة ايونغ في ٩٥٪ تبادل المواضع t(11,22) أو t(21,22).

٥- الساركومة العضلية المخططة rhabdomyosarcoma: ينشأ هذا الورم من الخلايا الميزانشيمية الأولية التي تحتفظ بقدرتها على التمايز العضلي. يختلف النمطان الأساسيان من هذا الورم في صفاتهما البيولوجية: وهما الساركومة العضلية المخططة السنخية والساركومة العضلية المخططة الجنينية.

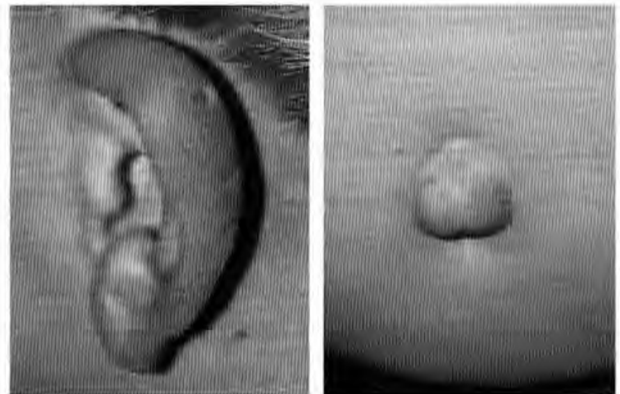
يمتاز النمط النسيجي السنخي بتبادل المواضع الجينية، أما النمط الجنيني فيتصف بضياع في الموقع الجيني

11p15,5 مما يفترض وجود جين كابح للورم في هذا الموضع.

٦- متلازمة بيكويث - فيدمان Beckwith-Wiedemann syndrome: تحدث بتواتر حالة لكل ١٣,٧٠٠ ولادة، وتتصف بتشوهات خلقية (فتق سري وضخامة اللسان وعملقة) وتبدلات بيولوجية مرافقة (نقص سكر الدم وفرط كولستيرول الدم وفرط الشحوم الثلاثية وكثرة الكريات الحمر).

الأساس الجيني لهذه المتلازمة معقد؛ إذ من غير المحتمل أن يكون جين واحد مسؤولاً عنها.





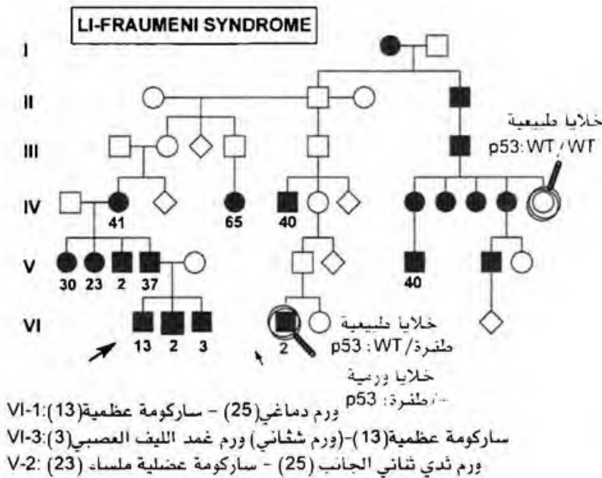
الشكل (١) متلازمة بيكويث - فيدمان

٧- متلازمة لي- فروميني Li-Fraumeni: تتصف بزيادة الخطورة للإصابة بعدة أورام في الطفولة وفي الأعمار المتقدمة، ومما يميز هذه المتلازمة وجود طفرة في الجين الكابح للورم P53 في ٦٠٪-٨٠٪ من المصابين ولم يحدد إلى الآن فيما إذا كانت النسبة الباقية لديهم جينات معدلة لعمل الـ P53.

أولاً- ورم الأرومة العصبية:

الوبائيات: يعد ورم الأرومة العصبية أكثر الخباثات التي تصيب الأطفال ضمن البطن شيوعاً، وهو أكثر تواتراً عند الذكور من الإناث والعمر الوسطي للإصابة به سنتان في كلا الجنسين.

يترافق ورم الأرومة العصبية ونقائل أولية حين التشخيص



الشكل (٢) متلازمة لي- فروميني

في ٧٠٪ من الحوادث.

ويعد داء هيرشبرنغ وداء الأورام الليفية العصبية ومتلازمة Beckwith-Wiedemann من الأمراض التي يرافق حدوثها هذا الورم.

ينشأ الورم من خلايا العرف العصبي في الجملة العصبية الودية.



الشكل (٣) ورم الأرومة العصبية

التظاهرات السريرية: البطن هو المكان الأكثر شيوعاً لنشوء الورم، وتكون الغدة الكظرية الموقع الأولي له في ٣٨٪ من الحالات، كما قد ينشأ على حساب مواقع أخرى داخل البطن تتضمن العقد الودية جانب الفقرات والعقد الزلاقية والعقد المساريقية العلوية والسفلية، وينشأ كذلك ضمن الصدر أو العنق.

يتظاهر الورم بتمدد البطن أو بروز كتلة بطنية، في حين تسبب الأورام جانب الفقرات الصدرية أو الظهرية أعراضاً تعزى للجملة العصبية المركزية. ومن التظاهرات الأخرى الآلام العظمية، والتورم حول الحجاج، أو كدمات حين حدوث نقائل دموية للورم مع ترفع حروري في ٢٣٪ من الحالات.

وأكثر أماكن النقائل شيوعاً الكبد والعظام ونقي العظام والجلد.

سريرياً: يرافق الورم إسهال أو رنح أو نقائل تحت الجلد (آفات مرتفعة زرق بنفسجية)، إضافة إلى تظاهره بأعراض عصبية حين توضع الورم بجانب النخاع الشوكي.

التقييم الشعاعي: يبدي التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالمرنان تقييماً أدق عن امتداد الورم داخل البطن مما يبديه التخطيط بالصدى.

والتصوير بالمرنان إجراء أساسي لتقييم امتداد الأورام الأولية جانب الفقرات، كما يجب إجراء ومضان للعظام مع خزعة نقي عظم ثنائية الجانب.

العلاج: للجراحة الدور الأول في علاج ورم الأرومة العصبية في مراحله الباكرة، إذ تكون الأورام الصدرية والحوضية والرقبية والأورام البطنية المحدودة التي لا تمتد عبر الخط الناصف قابلة للاستئصال الجراحي. في حين يقتصر دور الجراحة في غالبية الحالات على التشخيص النسيجي نظراً لتظاهر الورم بنقائل أولية. ويصبح العلاج الكيميائي العلاج الأولي - لأن الورم يكون منتشراً وقت التشخيص - وهو يعتمد على أملاح البلاتين، vincristine ،etoposide ،cyclophosphamide doxorubicin.

يصنف المرضى اعتماداً على المرحلة والعمر والنمط النسيجي في ثلاث مجموعات من حيث الخطورة.

ثانياً- الساركومة العضلية المخططة:

الوبائيات: الساركومة العضلية المخططة هي أكثر خباثات الأنسجة الرخوة عند الأطفال شيوعاً، إذ تؤلف ٤٪ من جميع الأورام التي تحدث في هذه المجموعة العمرية، ويبلغ العمر الوسطي للإصابة نحو ٤ سنوات. وهي أكثر شيوعاً لدى العائلات المصابة بمتلازمة Li-Fraumeni (والتي تتصف



الشكل (٤) الساركومة العضلية المخططة في الشفة السفلى.

بحدوث طفرة بالـ P53)، كما تزيد الطفرة بالمورثة NF1 من خطورة الإصابة به.

يؤلف الرأس والعنق الموقع الأول الأكثر شيوعاً للإصابات بنسبة ٣٥٪، ويؤلف السبيل البولي التناسلي والبطن الموقع الثاني لتوضع الورم بنسبة ٢٩٪.

أما المجموعة الثالثة فتنشأ في الصدر أو على حساب الأنسجة الرخوة في الجذع والأطراف.

تترافق هذه الساركومة ونقائل في ٢٥٪ من الحالات حين التشخيص الأولي، وأكثر ما تنتشر إلى الرئة والعظام ونقي العظام والعقد اللمفاوية.

التشريح المرضي: تصنف الساركومة العضلية المخططة نسيجياً وفق خمسة أنماط أهمها النمط السنخيalveolar والنمط الجنيني embryonal.

ويؤلف النمط الجنيني ذو الإنذار الجيد أكثر من نصف إصابات هذه الساركومة بقليل، في حين يؤلف النمط السنخي ذو الإنذار السيئ ٢١٪ من كل الحالات.

التظاهرات السريرية والتقييم: قد ينشأ الورم من أي موقع تشريحي تقريباً، ويكون التقييم بإجراء الاستقصاءات التالية: التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغنطيسي لموقع الورم الأولي، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر وومضان للعظم وخزعة النقي ثنائية الجانب، وبزل السائل الدماغي الشوكي حين تكون مواقع الإصابات الورمية جانب السحايا.

العلاج: يعتمد التداخل الجراحي على موقع الورم، بيد أن التقدم الملحوظ في العلاج الكيميائي والشعاعي أدى إلى تفادي الحاجة إلى الاستئصال الجراحي الفوري ولاسيما حين توضع الورم في الحجاج. في حين يكون للجراحة المقام الأكبر في مواقع أخرى للورم حين لا يؤدي الاستئصال إلى ضعف

وظيفي كما هو الحال في الأورام حول الخصية وفي الأطراف.

كما يعتمد إجراء خزعة للعقد اللمفاوية على موقع الورم الأولي؛ إذ إن إجراء تقييم نسيجي للعقد اللمفاوية أساسي في إصابات الأطراف والسبيل البولي التناسلي.

والعلاج الشعاعي الموضع ضروري في جميع المرضى المصابين بنقائل مجهرية أو بقايا ورمية كبيرة وهو ما يرى في غالبية المصابين.

ولا زالت المشاركة الكيميائية الأولى المستخدمة في علاج هذا الورم والمعتمدة على vincristine، actinomycin، cyclophosphamide، هي الأساس؛ إذ لم تظهر الدراسات أي تحسن في البقيا حين إضافة الـ doxorubicin أو أملاح البلاتين.

ثالثاً- ورم ايونغ والأورام الأولية العصبية المشتقة من الأديم الظاهر:

الوبائيات: يعد ورم ايونغ وورم الأديم الظاهر العصبي الأولي PNET (primitive neuroectodermal tumor) شديدي الترابط أحدهما بالآخر إن لم يكونا متطابقين، وهما من الأورام التي تظهر نسجياً بشكل الأورام المدورة الزرق الصغيرة small blue round tumors، تنشأ هذه الخباثات على حساب العظم أو الأنسجة الرخوة. وورم ايونغ هو ثاني أكثر ورم يصيب العظم شيوعاً عند الأطفال (بنسبة ٤٪ من خباثات الأطفال)، وتنشأ أغلبية هذه الأورام في العقد الثاني من العمر.

وأكثر ما تتوضع ساركومة ايونغ الأولية في الفخذ (٢٠٪-٢٥٪ من الإصابات) وتؤلف مع إصابات الأطراف السفلية الأخرى ٤٥٪ من مجمل الحالات يليه التوضع في الحوض (بنسبة ٢٠٪ من الإصابات).

التظاهرات السريرية: الألم الموضعي هو العرض الأول لدى الأطفال المصابين بأورام العظام إضافة إلى التورم الموضعي، وأكثر ما تظهر هذه الأعراض والعلامات في الإصابات الأولية في الأطراف، كما توجد النقائل في ٢٦٪ من الحالات عند التشخيص الأولي، وتؤلف الرئة والعظام الأخرى المواقع الأكثر شيوعاً للنقائل.

التقييم: يتضمن التقييم الأولي لدى الشك بالإصابة بساركومة ايونغ:

١- التقييم **الشعاعي** لموقع الورم الأولي (تصوير شعاعي



الشكل (٦) ساركومة ايونغ، تورم موضعي في أحد الأطراف السفلية.



الشكل (٥) ساركومة ايونغ.

بسيط وتصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالرنين المغنطيسي)

٢- **ومضان** العظام والتصوير المقطعي للصدر وخزعة نقي العظم ثنائية الجانب.

ومما يجدر ذكره أن العقيدات المحددة بالصورة البسيطة للصدر أو بالتصوير المقطعي للصدر ليست خبيثة دائماً.

العلاج: المعالجة الكيميائية المتبوعة بالعلاج الجراحي هي العلاج المعياري لساركومة ايونغ، ويجب إضافة العلاج الشعاعي لكل المرضى حين وجود بقايا ورمية مجهرية أو كبيرة (عيانية) بعد الاستئصال الجراحي المسبوق بالعلاج الكيميائي. ويعتمد العلاج الكيميائي على doxorubicin، vincristine، cyclophosphamide، ifofhamide، etoposide.

رابعاً- ورم ويلمز:

الوبائيات: ورم ويلمز هو أكثر الخباثات التي تصيب الكلية في الأطفال، ويختلف معدل حدوثه تبعاً للعرق ويصيب الإناث أكثر من الذكور بقليل، وتشخص الأورام أحادية الجانب عادة في السنة الرابعة من العمر في حين تظهر الأورام ثنائية الجانب بعمر أصغر قليلاً.

قد يترافق ورم ويلمز وبعض التشوهات كانعدام القزحية، والضخامة النصفية، والإحليل التحتي، وغياب الخصيتين أو متلازمة Denys-Drash.

التشريح المرضي: يتألف ورم ويلمز من عناصر نسيجية تتضمن عناصر أرومية ولحمية stromal وظهارية epithelial وليس من الضروري احتواء الورم هذه العناصر الثلاثة معاً.

تحوي نحو ٦٪ من عينات أورام ويلمز على الكشم anaplastia الخلوي الذي يتصف بضخامة النوى مع لانموذجية ومعدل انقسام لا نظامي يسيء للإنذار.

التظاهرات السريرية: يتظاهر ورم ويلمز بكتلة بطنية غير عرضية غالباً ما تكشف من قبل الأهل، كما يلاحظ الألم البطني وفقر الدم والترفع الحروري والبيلة الدموية وارتفاع التوتر الشرياني في حوالي ٢٠٪-٣٠٪ من المصابين.

ينتشر ورم ويلمز موضعياً ودموياً، يكون الانتشار الموضعي للسرة الكلوية وقد يخترق المحفظة الكلوية، ومن خصائص الورم غزو الوريد الكلوي وتشكيل خثرة ورمية في الوريد الأجوف السفلي قد تنتشر إلى الأذينة اليمنى.

يصيب ورم ويلمز أيضاً العقد اللمفاوية الناحية والبعيدة، وأكثر ما ينتقل إلى الرئة والكبد بالطريق الدموي.

التقييم: يحدد التصوير الشعاعي بأنواعه امتداد الورم ويقيّم درجة إصابة الكلية المقابلة ويكشف الخثرة الورمية في الوريد الكلوي؛ وذلك بمسح البطن بالصدى (إيكو) وبالتصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن والحوض لتحري النقائل الرئوية.

العلاج: الاستئصال الجراحي هو الخطوة الأولى للسيطرة الموضعية على الورم: عدا دور الجراحة المهم في تحديد التصنيف المرحلي بدقة، وهو الذي سيحدد لاحقاً العلاج المتمم الكيميائي والشعاعي.

ومع أن ورم ويلمز من الأورام الحساسة للعلاج الشعاعي بيد أن تطبيقه يعتمد على مرحلة الورم النسيجي، إذ لا يحتاج المصابون بالمرحلة الأولى من النمط النسيجي الجيد أو السيئ والمصابون بالمرحلة الثانية من النمط النسيجي الجيد والمعالجون كيميائياً إلى العلاج الشعاعي بعد الاستئصال الجراحي، ويستطب العلاج الشعاعي فيما عدا ذلك في النمط النسيجي الجيد أو السيئ.

والعلاج الكيميائي المتمم أساسي لكل المصابين بورم ويلمز، والمهم من الأدوية المستعملة الأدوية التالية: vincristine، anthracycline، dactinomycin، cyclophosphamide.

خامساً- ورم الأرومة الشبكية:

الوبائيات: هذا الورم هو أكثر التنشؤات التي تصيب العين في الطفولة؛ إذ يؤلف ورم الأرومة الشبكية ٣٪ من كل سرطانات الأطفال.

لا تكمل الشبكية البشرية نضجها مع تمام الحمل ولا تتمايز على نحو نهائي حتى السنة الثالثة من العمر، وفي هذه الفترة تتحرض الخلايا المستقبلة للضوء البدائية لتتمايز إلى شبكية ناضجة وتكون هذه الخلايا معرضة لخطر نشوء الورم.

يتظاهر الورم بشكلين سريريين واضحين:

- **الشكل الأول:** الوراثي ثنائي الجانب أو متعدد البؤر (٤٠٪من الحالات) ويتصف بوجود طفرة germline بالجين RB.
- **الشكل الثاني:** أحادي الجانب أو وحيد البؤرة وغير وراثي (٦٠٪).

التشريح المرضي: ينشأ الورم من العناصر المستقبلة للضوء في الطبقة الداخلية للشبكية، ويمتد إلى تجويف الجسم الزجاجي ويمتد على نحو أقل شيوعاً نحو الخارج مسبباً انفصال الشبكية انفصالاً ثانوياً.

ينتشر ورم الأرومة الشبكية بعدة طرق:

١- غزو المشيمية التي تشكل نظراً لغناها بالأوعية الدموية طريقاً للنقائل البعيدة.

٢- في الحالات المتقدمة يحدث الامتداد المباشر عبر الصلبة إلى الحجاج.

٣- غزو القزحية والجسم الهدبي ومنها ينتقل إلى العقد اللمفاوية الناحية.

٤- قد يمتد الورم على طول العصب البصري مؤدياً إلى انتشاره إلى الفراغ تحت العنكبوت داخل القحف.

التظاهرات السريرية: يراجع المرضى المصابون بورم ثنائي الجانب بعمر أصغر (١٤-١٦ شهراً) من المصابين بورم أحادي الجانب (٢٩-٣٠ شهراً).

تكون الحدقة البيضاء leukocoria العلامة التي تظهر في أكثر من نصف الحالات، في حين يكون الحول العرض الثاني الأكثر شيوعاً، ومن الممكن أن تسبب الأورام داخل العين المتقدمة كثيراً الألم نتيجة للزرق الثانوي.

وقد يرافق ورم الأرومة الشبكية ثنائي الجانب في ٣٪-٩٪ من الحالات ورماً أرومياً عصبياً داخل القحف على نحو غير متزامن، ويكون الإنذار سيئاً.

التقييم: يشخص الورم بإجراء فحص العين من دون تشخيص نسيجي ومن المهم إجراء التخطيط بالصدى ثنائي الأبعاد، والتصوير المحوسب، أو بالرنين المغنطيسي على نحو خاص لتقييم الامتداد خارج العين.

تحدث النقائل في ١٠٪-١٥٪ من المرضى وتترافق ووجود غزو عميق للصلبة والمشيمية أو إصابة القزحية والجسم الهدبي أو إصابة العصب البصري فيما بعد الصفيحة الغربالية، لذلك يجب إجراء ومضان للعظام وخزعة وبزل النقي وبزل السائل الدماغي الشوكي في الحالات السابقة.



الشكل (٧) ورم الأرومة العصبية

العلاج: يعتمد التدبير العلاجي الناجح لورم الأرومة الشبكية على القدرة على كشف المرض في مرحلته داخل العين. يهدف العلاج إلى إنقاذ الحياة وحفظ الرؤية، لذا فإن العلاج يتبع كل حالة بمفردها: مع الأخذ بالحسبان الورم أحادي الجانب أو ثنائي الجانب والتصنيف المرحلي للإصابة داخل العين وخارجها.

١- الجراحة: يستطب اقتلاع العين في الأورام الكبيرة التي تملأ الزجاجي: إذ يكون احتمال الحفاظ على الرؤية ضئيلاً، وفي الحالات التي يملأ بها الورم الغرفة الأمامية أو يترافق والزرق.

٢- المعالجة البؤرية: تستخدم المعالجة البؤرية للأورام الصغيرة (أقل من ٣-٦ملم) وتطبق عادة للمصابين بأورام ثنائية الجانب بالمشاركة مع العلاج الكيميائي.

ومن العلاجات العلاج بالتخثير الضوئي photocoagulation، والمعالجة القرّية cryotherapy، والمعالجة بالحرارة عبر الحدقة transpupillary thermotherapy.

٣- العلاج الشعاعي: ورم الأرومة الشبكية من الأورام الحساسة للعلاج الشعاعي، بيد أنه مع زيادة استخدام العلاج الكيميائي والعلاجات البؤرية المكثفة يحتفظ بالمعالجة الشعاعية الخارجية للحالات التي تفشل فيها المقاربات الأكثر محافظة.

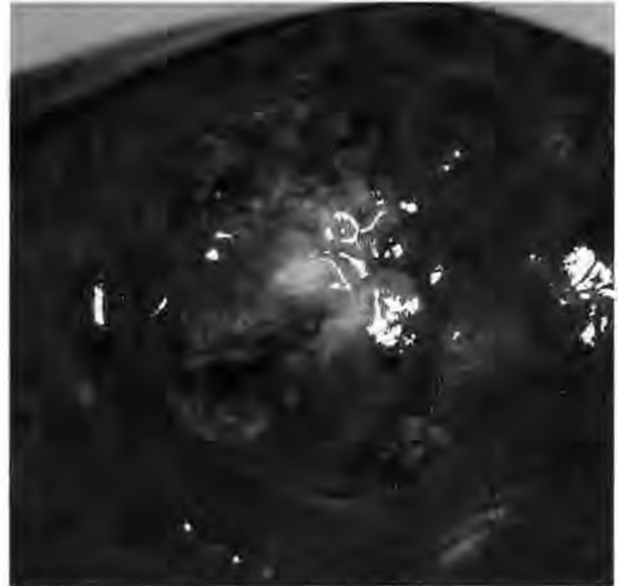
يستطب العلاج الشعاعي بقرص الكوبالت الموضعي في الورم الوحيد الذي يراوح بين ٦-١٥ملم وثخانته ١٠ملم أو أقل، وتوضع الآفة على بعد أكثر من ٣ملم من القرص البصري أو الحفيرة البصرية.

٤- العلاج الكيميائي: يستطب العلاج الكيميائي للأورام الممتدة خارج العين وللأورام داخل العين مع مظاهر نسيجية عالية الخطورة، و للأورام ثنائية الجانب بالمشاركة مع المعالجة البؤرية المكثفة.

ويضم العلاج الكيميائي المستخدم الأدوية التالية: أملاح البلاتين، cyclophosphamide doxorubicin, vincristine، ifosfamide.

سادساً- أورام الكبد الأولية primary liver tumors:

الوبائيات: تبلغ نسبة الخباثة ٦٠٪-٧٠٪ من جميع أورام الكبد الأولية، ويشكل ورم الأرومة الكبدية hepatoblastoma


الشكل (٨) أورام الكبد الأولية.

وسرطانة الخلية الكبدية hepatocellular carcinoma الغالبية العظمى من هذه الخباثات. في حين يؤلف الورم الوعائي hemangioma والورم العابي hamartoma غالبية أورام الكبد الحميدة عند الأطفال.

يؤلف ورم الأرومة الكبدية أكثر من نصف خباثات الكبد الأولية بقليل بمعدل حدوث سنوي حالتين لكل مليون طفل عمره أقل من ١٥ سنة، وبالمقابل تعد سرطانة الخلية الكبدية أقل وجوداً عند الأطفال؛ إذ تشكل ثلث خباثات الكبد لدى هذه المجموعة العمرية.

يميل ورم الأرومة الكبدية إلى إصابة الأطفال الصغار بعمر وسطي سنة، في حين تشخص سرطانة الخلية الكبدية HCC لدى الأطفال بعمر وسطي نحو ١٢ سنة. ويميل كلا الورمين إلى الحدوث لدى الذكور أكثر من الإناث.

يترافق ورم الأرومة الكبدية وتشوهات إضافية تشمل الضخامة النصفية hemihypertrophy، ورتج ميكل وغياب الكلية، وغياب الكظر، والفتق السري. مع زيادة تأهب المصابين بمتلازمة Beckwith-Wiedemann للإصابة بورم الأرومة الكبدية.

يتميز ورم الأرومة الكبدية بإصابته موقعاً وحيداً في الكبد وغالباً ما تكون الإصابة في الفص الكبدي الأيمن، وبالمقابل تميل سرطانة الخلية الكبدية إلى أن تكون متعددة البؤر وقت التشخيص مما يحد من إمكان الاستئصال الجراحي.

التظاهرات السريرية: يتظاهر ورم الأرومة الكبدية بكتلة بطنية أو تمدد البطن، وقد تظهر أعراض أخرى كنقص الوزن والقهم والترفع الحروري، أما اليرقان فغير شائع.

وتماثل سرطانة الخلية الكبدية سريرياً ورم الأرومة الكبدية من حيث الأعراض الأولية.

التقييم: يرتفع مستوى AFP في المصل في ٩٠٪ من المصابين بورم الأرومة الكبدية وفي ٧٨٪ من البالغين المصابين بسرطانة الخلية الكبدية.

وعدا التحاليل العامة التي يجب إجراؤها يجب إجراء فحوص أخرى للمصابين بسرطانة الخلية الكبدية تضم المستضد السطحي لالتهاب الكبد B وأضداد التهاب الكبدC. كما يتضمن التقييم الشعاعي للبطن إجراء تصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالمرنان لتقييم امتداد الورم.

التصنيف المرحلي:

امتداد الورم	المرحلة
استئصال تام للورم.	I
بقايا ورمية مجهرية بعد الاستئصال الجراحي (ورم مستأصل مع تمزقه قبل الجراحة أو في أثنائها).	II
بقايا ورمية كبيرة أو إصابة العقد اللمفاوية.	III
نقائل بعيدة.	²V

العلاج: الاستئصال الجراحي هو حجر الأساس في علاج هذين الورمين، ونادراً ما تكون البقيا طويلة عند الذين لا يخضعون لاستئصال جراحي ناجح. وتكون نصف أورام الأرومة الكبدية قابلة للاستئصال الجراحي حين التشخيص مقابل ٣٠٪ فقط من سرطانة الخلية الكبدية.

للعلاج الكيميائي قبل الجراحة شأن في ورم الأرومة الكبدية غير القابل للاستئصال حين التشخيص الأولي؛ إذ إنه قد يؤدي إلى إمكان الاستئصال التام.

في حين حدّت استجابة سرطانة الخلية الكبدية السيئة للعلاج الكيميائي من فعالية هذا العلاج قبل الجراحة.

العلاج الكيميائي: إضافة إلى فعل العلاج الكيميائي المطبق قبل الجراحة في إنقاص حجم الورم وتسهيل استئصاله فإنه يطبق أيضاً بعد الاستئصال التام للورم الأولي بوصفه علاجاً متمماً.

ومن الأدوية ذات الفعالية في علاج خباثات الكبد: SF.U, vincristine, doxorubicin, cisplatin.

سابعاً- أورام الخلايا المنتشة:

الوبائيات: تشكل أورام الخلايا المنتشة germ cell tumor

التي تنشأ في الأقناد أو خارجها مجموعة متغايرة على نحو ملحوظ وتؤلف ٣٪ تقريباً من كل خباثات الأطفال.

والمنطقة العجزية العصعصية هي أكثر مواقع الإصابة لدى الأطفال بنسبة ٤٠٪ من كل الحالات و بنسبة ٧٨٪ من أورام الخلايا المنتشة خارج الأقناد عند الأطفال، كما قد تنشأ الأورام خارج الأقناد في المنصف وخلف الصفاق والمهبل والغدة الصنوبرية على نحو أقل شيوعاً.

التشريح المرضي: التصنيف النسجي لأورام الخلايا المنتشة عند الأطفال متفاوت على نحو واسع:

١- الورم المسخي teratoma.

٢- أورام الكيس المحي yolk sac tumor (endodermal sinus tumor).

٣- السرطانة المضغية embryonal.

٤- الورم المنوي seminoma.

٥- السرطانة المشيمائية choriocarcinoma.

٦- السرطانة المسخية.

الواسمات المخبرية: ترتفع الـ AFP والـ B-HCG (وهي بروتينات ورمية جنينية) إلى مستويات عالية في المصل في الأورام المنتشة.

والمستويات المصلية العالية لـ AFP أكثر ما تظهر في المصابين بأورام الكيس المحي في الخصية، وأورام المبيض، والمهبل. أما الـ B-HCG فترتفع مستوياته المصلية في أورام الخلايا المنتشة الخبيثة في المبيض أو السرطانة الجنينية في المبيض أو الخصية.

التظاهرات السريرية والعلاج تبعاً للموقع التشريحي:

١- الأورام العجزية العصعصية sacra coccygeal tumors:

تشخص الأورام المسخية أمام العجز وفي المنطقة العجزية العصعصية حين الولادة أو في الشهر الأول من الحياة، ويكون ٢٥٪ فقط من هذه الأورام التي تشخص قبل عمر ستة أشهر خبيثة مقابل ٦٥٪ من الأورام المشخصة بعد ستة أشهر.

يتظاهر الورم المسخي الخبيث في الحوض بكتلة في البطن أو الأليتين أو علامات انسداد بولي أو برازي.

وللتقييم الورمي في هذا الموضع يجب إجراء ومضان للعظام وتصوير شعاعي بسيط للبؤر الإيجابية بالومضان أو العرضية وتصوير شعاعي بسيط أو مقطعي محوسب للصدر والبطن والحوض.

العلاج: استئصال الورم جراحياً هو الأساس في علاج الأورام المسخية مع ضرورة إجراء خزعة أولية حين الشك بالخباثة بحيث يطبق العلاج الكيميائي قبل الجراحة إذا



الشكل (٩) أورام الخلايا المنتشة (التوضع العجزي العصعصي)

ما تأكدت الخباثة نظراً لصعوبة الاستئصال التام للورم المسخي الخبيث من دون العلاج الأولي الكيميائي، مما يسمح بالحفاظ الأعظمي للتراكيب التشريحية الطبيعية الحوضية.

ولعلاج أورام الكيس المحي الناشئة في هذا الموقع يجب إعطاء العلاج الكيميائي المعتمد على أملاح البلاتين.

٢- أورام الخصية:

تؤلف أورام الخصية ١٠٪ تقريباً من كل أورام الخلايا المنتشة عند الأطفال، وأغلبية هذه الأورام تكون خبيثة بنسبة ٨٠٪ باحتوائها على عناصر الكيس المحي.

تتبع أورام الخلايا المنتشة بالخصية توزعاً عمرياً ذا ذروتين (الأطفال الصغار جداً، الذكور اليفعان).

سريرياً: تتظاهر أورام الخصية عند الأطفال بضخامة خصوية غير مؤلمة، كما قد تتظاهر بمظاهر نقائلية كانتفاخ البطن بسبب حدوث حبن خبيث أو ضخامة العقد اللمفاوية المغبنية، أو الألم البطني الحاد.

وإجراء تصوير شعاعي بسيط للصدر وعيار مستويات AFP، HCG المصلية أساسي حين الشك بخباثة في الخصية مع إجراء تصوير مقطعي محوسب للبطن والحوض.

العلاج: من الأساسي جداً مقاربة أي كتلة بالخصية عبر المغبن وليس عبر الصفن: إذ يكون الاستئصال الجراحي الخطوة الأولى في علاج هذه الأورام في حين يحتفظ بالعلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين للأورام متقدمة المرحلة، والأورام الموضعية الناكسة، والأطفال المصابين بالمرحلة الأولى والذين لا تنخفض لديهم الواسمات الورمية بعد استئصال الخصية.

٣- المبيض:

تؤلف أورام المبيض ٢٥٪ تقريباً من أورام الخلايا المنتشة لدى الأطفال، وتظهر غالبية هذه الأورام متأخرة في الطفولة مع ذروة حدوث بعمر ١٠ سنوات.

تكون معظم هذه الأورام أوراماً مسخية كيسية ناضجة سليمة مع احتواء ثلث هذه الأورام على عناصر خبيثة، وتشكل أورام الكيس المحي أكثر تنشؤات المبيض شيوعاً عند الأطفال في حين يؤلف الورم المسخي غير الناضج ١٠٪ تقريباً من كتل المبيض.

سريرياً: تتظاهر أورام المبيض بكتلة بطنية أو بألم بطني نتيجة لانفتال سويقة المبيض.

ويضم التقييم الشعاعي إجراء التخطيط بالصدى (إيكو) للبطن والحوض، والتصوير المقطعي المحوسب، وقياس المستويات المصلية لـ AFP وHCG حين الشك بأورام الخلايا المنتشة قبل أي تداخل جراحي.

كما يجب تحري إصابة مواقع النقائل المحتملة في الصفاق، والعقد اللمفاوية خلف الصفاق والرئة، والكبد والعظام.

العلاج: يتضمن الاستقصاء الجراحي لكتل المبيض: استئصال الورم الأولي مع تصنيف مرحلي بدراسة سائل الصفاق خلوياً وإجراء خزعة لأي انزراع في الصفاق واستئصال الثرب، وفحص عينة نسيجية من العقد اللمفاوية في الجانب نفسه، وأخيراً يجب فحص المبيض المقابل فحصاً دقيقاً، ويتبع ذلك العلاج الكيميائي المعتمد على أملاح البلاتين تبعاً للمرحلة.

٤- المنصف:

تظهر أورام الخلايا المنتشة في المنصف في المنصف الأمامي عند الذكور اليفعان، وتتظاهر هذه الأورام سريرياً بزلة تنفسية أو ألم صدري.

ويكون التشخيص بإجراء خزعة للورم بفتح الصدر أو بتنظير المنصف، كما يمكن إجراء خزعة للعقد اللمفاوية المصابة فوق الترقوة.

والعلاج الأمثل لأورام الخلايا المنتشة الجنينية المنصفية هو العلاج الكيميائي أولاً، ومن ثم الاستئصال الجراحي نظراً لصعوبة الاستئصال الجراحي التام.

المتلازمات نظيرة الورمية

محمد كلتا

قد تتظاهر الأورام بأعراض وعلامات بعيدة عن مكان الورم الأولي أو نقائله وهذا ما يعبر عنه بالمتلازمات نظيرة الورمية paraneoplastic syndromes.

الأسباب:

١- إنتاج الورم مواد تسبب على نحو مباشر أو غير مباشر أعراضاً بعيدة عن مكان الورم الأولي.

٢- نقص المكونات الأساسية العضوية التي قد تؤدي إلى التظاهرات نظيرة الورمية.

٣- استجابة الجسم ضد الورم مما يؤدي إلى حدوث المتلازمة مثل ذلك ما يحدث عند إنتاج الهرمونات عديدة الببتيد polypeptide hormones مثل ACTH أو هرمونات الدريقات (مجاورات الدرق)، والمعالجة الناجحة للأورام الأولية تؤدي إلى اختفاء هذه المتلازمة (الهرمون).

٤- للعديد من البروتينات وعوامل النمو growth factors والسيتوكينات cytokines - مثل انترلوكين -1(IL-1) وعامل التنخر الورمي tumor necrosis factor - شأن مهم في حدوث المتلازمة نظيرة الورمية.

٥- قد تفرز الأورام الخبيثة أجساماً مضادة تؤدي إلى حدوث متلازمات عصبية مثل متلازمة ايتون لامبرت Eaton-Lambert والعديد من هذه المتلازمات ولاسيما ذات السبب المناعي أو العصبي؛ تستمر حتى بعد علاج الورم الأساسي.

قد يكون ظهور المتلازمة مبكراً حتى قبل حدوث أعراض الورم الأولي مما يساعد على كشف الورم المبكر والبدء بعلاجه.

أولاً- التظاهرات الغدية للسرطان:

قد تؤدي السرطانات إلى متلازمات غدية تنجم عن إنتاج السيتوكينات أو الهرمونات أو طلائع الهرمونات hormone precursors. يؤدي علاج الأورام إلى اختفاء المتلازمات الغدية.

١- متلازمة الهرمون الموجه لقشر الكظر المُنْتَبِذ ectopic adrenocorticotropic hormone:

تسمى متلازمة كوشينغ والسبب في حدوثها إنتاج ACTH أو مواد مشابهة لـ ACTH من الأورام تؤدي إلى فرط تصنع الغدة الكظرية وزيادة الكورتيزول. ومثال ذلك أورام الرئة صغيرة الخلايا small cell lung cancer والأورام السرطاوية carcinoid، ويقدر أن ٣-٧٪ من المرضى المصابين بأورام الرئة صغيرة الخلايا يصابون بمتلازمة كوشينغ.

التظاهرات السريرية: يرتبط سبب فرط الكورتيزول بداء كوشينغ و خلل وظيفة غدة الكظر وإنتاج الهرمون الموجه (الحاث) لقشر الكظر المُنْتَبِذ ectopic ACTH.

وزيادة إنتاج الهرمون المطلق للمُوَجِّهة (للحاثة) القِشْرِيَّة corticotropin- releasing hormone تسبب زيادة إفراز الغدة النخامية (داء كوشينغ) في نحو ٥٥٪ من الحالات يتلوها خلل وظيفة غدة الكظر. وتشكل الأسباب الأخرى النسبة الأقل.

يغلب حدوث داء كوشينغ عند النساء أكثر من الرجال، وتسبب زيادة الكورتيزول السمنة المركزية والتشققات الخطية الأرجوانية وارتفاع الضغط والتعب وملامح الوجه البدري وسنام الثور وضعف وكآبة وانقطاع الطمث والشعرانية والوذمات. تتظاهر الأعراض الناجمة عن إنتاج ACTH من أورام الرئة صغيرة الخلايا بالاعتلال العضلي والضعف وضمور العضلات ونقص الوزن وزيادة التصبغات ونقص البوتاسيوم.

التشخيص: يتم بقياس مستوى الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة وكذلك باختبار التثبيط بحقن جرعة منخفضة من الديكساميتازون، ففي الأشخاص الطبيعيين ينخفض إفراز الكورتيزول **بحقن جرعة منخفضة** من الديكساميتازون في حين لا يتأثر المستوى في الأشخاص المصابين بداء كوشينغ.

ومن المفيد قياس مستوى ACTH البلازما بطريقة المقايسة الشعاعية radioassay.

ففي حالات مرض غدة الكظر الأولي يكون منخفضاً، في حين يكون مرتفعاً في متلازمات كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH.

وعلى نحو عام يكون مستوى ارتفاع ACTH أعلى في حالات إنتاج الـ ACTH المُنْتَبِذ مما في داء كوشينغ الناجم عن أورام الغدة النخامية pituitary adenoma.

إذا كانت كمية الـ ACTH طبيعية أو مرتفعة فإن اختبار التثبيط بجرعة عالية من الديكساميتازون يثبط إنتاج الكورتيزول في داء كوشينغ.

ويجرى اختبار الـ metyrapone الذي يبدي فيه المصابون بداء كوشينغ زيادة إفراز الـ ACTH في حين لا يتأثر إفراز ACTH المُنْتَبِذ.

العلاج: الجراحة هي الخيار الأول في حالات الأورام المسببة لمتلازمة كوشينغ. وفي الحالات المتقدمة من الضروري إزالة الغدة الكظرية ثنائي الجانب ولابد عندها من تعويض الستيروئيدات.

وفي الحالات التي لا يحتمل المريض فيها المداخلة الجراحية يُلجأ إلى الاختيار الدوائي بإعطاء الـ mitotane أو metyrapone أو ketoconazole أو aminoglutethimide التي تؤدي إلى تخفيض مستوى الكورتيزول.

٢- متلازمة الإنتاج غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH):

تتمثل الآلية الإمراضية بزيادة إفراز الفازوبريسين vasopressin وارتباطه بمستقبلات نوعية في القنوات الجامعة للكلية والذراع الصاعدة لعروة هنلي loop of Henle، مما ينجم عنه إعادة امتصاص الماء وإطراح الصوديوم مع نقص في أسمولية البلازما plasma osmolarity.

التظاهرات السريرية والتشخيص: تتظاهر المتلازمة بزيادة احتباس الماء ونقص الصوديوم مع نقص أسمولية البلازما وزيادة أسمولية البول على نحو غير مناسب.

لا تتظاهر أغلب الحالات بأعراض، وظهور الأعراض يصاحب سمية الجهاز العصبي المركزي؛ إذ يشكو المريض التعب والقهم والصداع وتبدل الحالة العقلية، وقد تتطور الحالة إلى الهذيان والاختلاجات ومن ثم السبات وقد تؤدي نادراً إلى الموت.

ويتطلب التشخيص وجود نقص الصوديوم من دون نقص حجم البلازما euvolemic. ويجب للتشخيص التفريقي نفي حالات قصور القلب الاحتقاني والمتلازمة الكلائية وقصور الغدة الدرقية وخلل الكلية الوظيفي وداء أديسون Addison's disease.

والجدير بالذكر أن الحالات التي ترافق SIADH تتضمن أيضاً اضطرابات الجهاز العصبي المركزي وأمراض الرئة والتأثيرات الدوائية. وتعد أورام الرئة صغيرة الخلايا السبب الأهم بين الأورام؛ إذ تمثل ٧٥٪ من الحالات الورمية.

العلاج: يعد علاج السبب الأساسي من أهم الوسائل العلاجية، ويجب الإقلال من كمية السوائل المتناولة إلى ٥٠٠ مل يومياً في انخفاض الصوديوم لـ ١٣٠مل مول/لتر.

وتستخدم العلاجات الدوائية في الحالات المعندة بإعطاء demeclocycline بجرعة ٦٠٠-١٢٠٠ملغ/يوم مجزأة على جرعات، كما يعطى الليثيوم lithium أو فلودروكورتيزول، وفي الحالات الخطيرة المرافقة للاختلاجات تعطى المحاليل الملحية عالية التركيز hypertonic saline مع المدرات كالفوروزوميد furosemide التي يجب أن تعطى ببطء كي لا يؤدي الارتفاع المفاجئ للصوديوم إلى انحلال المَيَلِيْن الجسري المركزي pontine myelinolysis.

٣- نقص الكلسيوم:

تسبب بعض الأورام آفات انحلالية في العظام مثل سرطانات الثدي والبروستات والرئة. وكذلك يحدث نقص الكلسيوم في الأورام المفرزة للكالسيتونين مثل الأورام اللبيّة medullary للغدة الدرقية.

نادراً ما يشكو المريض من أعراض وقد يشكو من التكزز وفرط إثارة عصبية عضلية. ويكون العلاج بحقن الكلسيوم حين ظهور العلامات مثل علامة شفوستك Chvostek وعلامة تروسو Trousseau.

٤- إفراز مُوَجِّهَات (حاثات) القُنْد gonadotropin secretion:

ويقصد بها إفراز هرمونات HCG، LH، FSH يفرز الأول والثاني من الغدة النخامية أما الـ HCG فتفرزه المشيمة فيزيولوجياً في فترة الحمل فقط. وكذلك تفرز الهرمونات في أورام الغدة النخامية وأورام الأَرُومَة الغَاذِيَة الحملية gestational trophoblastic tumors وأورام الخلايا المُنتشة germ cell tumors وأورام الكبد الأَرُومية عند الأطفال hepatoblastoma وسرطانات الرئة وسرطانات الجهاز الهضمي. وتمثل أورام الخلايا المنتشة في الخصيتين أو خارج الخصيتين وسرطانات الرئة أهم أسباب التثدي مع ارتفاع مرافق في الـ B-HCG. يعالج التثدي بعلاج الحالة المسببة.

٥- نقص السكر:

يحدث بسبب الأورام المفرزة للإنسولين أو أورام الجزيرة insulinoma في المعثكلة، وكذلك تسبب الساركومات وأورام المتوسطة mesothelioma نقص السكر، وغالباً ما تكون هذه الأورام كبيرة الحجم وتغزو الكبد وترافق الحالات المتقدمة من المرض. تختلف الأسباب المؤدية إلى نقص السكر؛ يُذكر منها إفراز عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGF1- IGF2) وفرط استقلاب الغلوكوز وإفراز الإنسولين من خارج المعثكلة وزيادة مستقبلات الإنسولين. يشمل العلاج حقن الغلوكوز إضافة إلى استئصال الأورام المفرزة للإنسولين. وإذا فشل الحل الجراحي في السيطرة على نقص السكر يحقن الغلوكاغون طويل الأمد عضلياً وتعطى الستيروئيدات بجرعات عالية وكذلك الـ somatostatin.

ثانياً- التظاهرات الدموية للسرطان:

تشكل تغيرات عناصر الدم وتغيرات عوامل التخثر والخلايا المصنعة للدم جزءاً من المتلازمة نظيرة الورمية.

١- كثرة الكريات الحمر erythrocytosis:

أورام الكلية من أهم مسببات هذه الحالة بسبب زيادة إفراز هرمون الاريثروبويتين، ويتلوها ورم الخلية الكبدية hepatoma ثم ورم ويلمز Wilm's Tumor والأورام الوعائية hemangioma وبعض أورام المخيخ وأورام الرحم الليفية وأورام الغدة الكظرية. أما أورام المبيض المذكرة وأورام قشر غدة الكظر فإنها تؤدي إلى إنتاج هرمونات ذات فعل اندروجيني مما يزيد من فعالية الاريثروبويتين في تصنيع الكريات الحمر.

ويجب نفي الأسباب الأخرى لكثرة الكريات الحمر كداء كثرة الحمر الحقيقي polycythemia rubra vera؛ إذ يترافق الأخير وارتفاع الكريات البيض والصفيحات وضخامة الطحال. وترافق كثرة الكريات الحمر حالات نقص إشباع الأكسجين على مستوى الأنسجة كما في أمراض القلب والرئتين وكذلك اعتلالات الخضاب. يمكن قياس مستوى هرمون الاريثروبويتين في الدم حين الشك بوجود أورام مفرزة لهذا الهرمون.

وفي الحالات التي يتجاوز فيها الهيماتوكريت ٥٥٪ عند الرجال و٥٠٪ عند النساء يلجأ إلى الفصادة وعلاج الأورام المفرزة للاريثروبويتين يحسن المشكلة الدموية.

٢- فقر الدم:

حالات فقر الدم سوية الصباغ وسوية الكريات الحمر normochromic and normocytic من أهم أشكال فقر الدم المرافقة للسرطان، وأكثر الأسباب المؤدية إلى ذلك تنجم إما عن غزو الخلايا الورمية نخاع العظم أو بسبب العلاج الكيميائي أو الشعاعي. وتمتاز هذه الحالات بانخفاض مستوى حديد المصل وبقاء الفيريتين ضمن الحدود الطبيعية أو مرتفعاً وانخفاض مستوى الاريثروبويتين، وينجم ذلك عن إفرازات الورم بعض عوامل مثل IL-1 وعامل نخر الورم (TNF).

من الأسباب النادرة لفقر الدم وجود أورام التوتة thymus التي تؤدي إلى فقر دم لا مصنع على حساب الكريات الحمر Pure red blood cell aplasia مع نقص الغلوبيولينات.

ومن الأمراض الأخرى المؤدية إلى فقر الدم الابيضاضات بجميع أنواعها، وقد تكون مترافقة مع الأورام الصلبة.

يترافق فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي والأورام اللمفاوية من النمط ب مثل ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والأورام اللمفاوية. ويرافق ذلك إيجابية اختبار (direct antiglobulin test (DAT وارتفاع الشبكيات ونقص مستوى الهابتوغلوبين وارتفاع LDH.

ومن الجدير بالذكر أن انحلال الدم المرافق لداء والدنستروم Waldenström's macroglobulinemia غالباً ما يترافق وانحلال الدم المناعي بوجود أضداد باردة. وفي بعض الحالات النادرة قد يترافق فقر الدم الانحلالي المناعي والأورام الصلبة مثل أورام المبيض وأورام الجهاز الهضمي والرئة والثدي والكلية. للستيروئيدات شأن مهم في علاج هذه الحالات مع أن فعاليتها تكون أحسن في الحالات غير المصاحبة للأورام وغالباً ما تختفي الأضداد عند السيطرة على النمو الورمي.

٣- فقر الدم الانحلالي بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathic hemolytic anemia:

يتصف بانشطار الكريات الحمر الناجم عن تغيير في بنية الأوعية الدموية الدقيقة بسبب تكاثر بطانة الأوعية الشعرية (الشرينات) ونمو الورم؛ أو بسبب ترسب الليفين fibrin ضمن الأوعية الدموية مع ما يرافقه من نقص في الصفيحات.

قد يسهم التخثر المنتشر ضمن الأوعية (DIC) في حدوث فقر الدم الانحلالي في السرطانات المنتشرة؛ إذ يتسبب ترسب الليفين بانفصام الكريات الحمر schistocytosis ويتلازم مع وجود كريات حمر صغيرة ومكوَّرة microspherocytes مع ارتفاع الشبكيات. وتترافق هذه الحالة والسرطانات الغدية للجهاز الهضمي والرئة والموثة.

٤- كثرة الصفيحات الدموية thrombocytosis:

تترافق خاصة وداء هودجكن والأورام اللمفاوية الأخرى وقد تكون جزءاً من الحالة المرضية كما في داء كثرة الحمر الحقيقية وابيضاض الدم النقوي المزمن.

ومن الواجب نفي الحالات الالتهابية inflammatory والنزوف وعوز الحديد وانحلال الدم واستئصال الطحال. نادراً ما تؤدي هذه المتلازمة إلى النزوف أو زيادة التأهب للتخثر لذلك لا يستطب علاجها.

٥- قلة الصفيحات thrombocytopenia:

تنجم عن العلاج الكيميائي أو التخثّر المنتشر ضمن الأوعية أو ارتشاح الخلايا الورمية في نقي العظم، والجدير بالذكر أن نقص الصفيحات بسبب مناعي قد يترافق والأورام اللمفاوية.

وقد تستجيب حالات قلة الصفيحات المناعية للبريدنيزون بجرعات كبيرة ويتم استئصال الطحال حين فشل العلاجات الدوائية.

٦- التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis:

وصف هذه الحالة السريرية العالم Trousseau، وهي تتصف بتخثر الأوردة المتكرر وعدم الاستجابة للوارفارين

وحصول الخثرات في أماكن غير شائعة. ترتبط هذه الحالة بأورام المعثكلة على نحو ملحوظ وكذلك بالأورام الغدية في الثدي والمبيض والموثة.

تَنْشُط عوامل التخثر مثل العامل V وVII وIX وXI والفيبرينوجين ومنتجات انشطار الفيبرين fibrin degradation products (FDP) وزيادة إنتاج مفعّلات البلاسمينوجين ونقص مثبطاتها وتنشيط الصفيحات وكذلك التصاق الصفيحات، مما يؤهب لزيادة خطورة التخثر. وبكلمة موجزة فإن اضطراب التوازن بين عوامل التخثر وانحلال الليفين fibrinolysis يرجّح كفة التخثر مع ما يرافقه من نقص البروتين C والبروتين S ومضاد الثرومبين والإنتاج المباشر للثرومبين وزيادة الصفيحات.

يعتمد التشخيص على قياس الجزيء D- dimer وتصوير الأوعية الدموية بالأمواج فوق الصوتية compression ultrasonography. ويعتمد العلاج على الهيبارين أو الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) والوارفارين.

٧- التخثر المنتشر ضمن الأوعية والاعتلالات الخثرية disseminated intravascular coagulation and coagulopathies (DIC):

تحدث في المصابين بالسرطان حالة من فرط عوامل التخثر كالفيبرين ومنتجات انشطار الفيبرينوجين وارتفاع الصفيحات وزيادة الفيبرينوجين، مما يخلق حالة من الاضطراب المُتَمَثِّل بالتخثر المنتشر ضمن الأوعية مع ما يقابله من انحلال الليفين.

يحدث الـ DIC في حوالي ٧٪ من المرضى المصابين بالأورام الصلبة ولاسيما الأورام الغدية.

ويرى في هذه الآفة مخبرياً نقص الصفيحات وتطاول زمن البروثرومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PT ، PTT) ونقص مستوى الفيبرينوجين وزيادة منتجات انشطار الفيبرين وD- dimer.

تعالج حالات التخثر المرافقة لسرطان الدم النقوي الحاد من النمط M3 بـ all-trans- retinoic- acid الفعّال في إيقاف حالة التخثر المنتشر، أما في الأشكال الأخرى للسرطان فلا تتجاوز فعالية العلاجات ثلث الحالات. وحين حدوث النزوف تنقل البلازما والصفيحات الدموية، ويعطى الهيبارين في حالات التخثر (في غياب نقص الصفيحات الشديد).

يمنع استخدام aminocaproic acid فيما عدا الحالات النادرة التي يكون فيها السبب الأساسي للتخثر المنتشر انحلال ليفيني أولي؛ عندها فقط يسمح باستخدام الدواء بحذر.

٨- التهاب شغاف القلب الخثري غير الجرثومي nonbacterial thrombotic endocarditis:

قد يحدث مع التخثر المنتشر ضمن الأوعية أو من دون ذلك. تتميز هذه الحالة بترسب الصفيحات والليفين على صمامات القلب في الطرف الأيسر، ومع أنها تتظاهر بنفخة قلبية أحياناً فإن معظم الحالات تكون صامتة. يعالج المرض الأساسي، ومضادات التخثر مضاد استطباب لأنها تزيد من احتمال النزوف.

ثالثاً- التظاهرات الهضمية للسرطان:

١- اعتلال الأمعاء المفقد للبروتين protein- losing enteropathy:

يتم إنتاج البروتين على نحو طبيعي أو متزايد وتكمن المشكلة بفقد البروتين عن طريق زيادة نفوذية المخاطية لعيب في تشكلها أو بسبب تقرحات أو تآكل المخاطية أو بسبب الانسداد اللمفاوي.

يحدث نقص الألبومين في معظم سرطانات الجهاز الهضمي بما فيها الأورام السرطاوية carcinoid وساركومة كابوسي Kaposi's sarcoma، وكذلك تعد إصابة الأمعاء بداء هودجكن وغيره من الأورام اللمفاوية سبباً رئيسياً لهذه المتلازمة. تُفقد البروتينات في الجهاز الهضمي - بعكس فقد البروتين بسبب كلوي- بغض النظر عن حجم البروتين، ولذلك تُطرح بروتينات متعددة مثل الألبومين والغلوبيولينات المناعية، وينجم عن ذلك نقص العناصر المعدنية المرتبطة بالبروتين كالحديد والنحاس والكلسيوم.

تظهر في المرضى درجات متفاوتة من الوذمة المحيطية والضمور العضلي، ويتم التأكد من التشخيص بقياس مستوى الألبومين وكذلك فإن معايرة α-1antitrypsin - الذي يطرح بالبراز من دون تعديل في بنيته الجزيئية - يعطي فكرة عن مقدار الخسارة بالبروتين.

يتم العلاج بالسيطرة على المرض الأساسي مع تعديل التغذية فالمريض المصاب بنقص البروتينات الناجم عن انسداد الأوعية اللمفاوية مثلاً يحتاج إلى تغذية قليلة الشحوم، وقد يحتاج إلى الشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة (medium chain)؛ إذ إن هذه الشحوم لا تمتص عبر الأوعية اللمفاوية المعوية، ويتحسن نحو ٥٠٪ من المرضى بالعلاج المناسب للسرطان والتغذية المناسبة.

٢- القهم والدَّنَف عند مرضى السرطان anorexia and cachexia:

هذه المتلازمة من أكثر المتلازمات المرافقة للسرطان شيوعاً

وتتميز بنقص الشهية ونقص الوزن والضمور العضلي وفقر الدم والوهن والتغيرات الاستقلابية في العناصر المولدة للطاقة، وتعد هذه المتلازمة حين حدوثها من العلامات ذات الإنذار السيئ وهي تصيب أكثر من ٥٠٪ بدرجة خفيفة ولكن ١٥٪ من المصابين يفقدون أكثر من ١٠٪ من وزن الجسم. ومن الأمور المهمة لحدوث هذه المتلازمة واستمرارها وجود العامل الورمي التنخري (TNF-α) مع العوامل الأخرى مثل IL-6، وغاما انترفيرون وعامل اللوكيميا المثبط وIL-1. إضافة إلى أن مركز تنظيم الشهية في الجهاز العصبي المركزي يتأثر بعوامل ورمية مثل إفراز السيروتونين عدا العوامل التشريحية والنفسية المعقدة.

تشمل العلاجات الدوائية محرضات الشهية والستيروئيدات والبروجسترون ومضادات الكآبة والمسكنات ومضادات القياء. ويعد هرمون البروجسترون على شكل megestrol أو medroxyprogesterone من محرضات الشهية عدا أنه يُنقِص من فقد الشحوم.

رابعاً- التظاهرات الكلوية عند مرضى السرطان غير المصابين بسرطان الكلية:

قد يحدث الاعتلال الكلوي بسبب علاج الأورام بالأشعة والأدوية الكيميائية مثل الـ cisplatin وكذلك بسبب ارتشاح ورمي من مصدر خارج كلوي كما هو الحال في سرطانات الدم والأورام اللمفاوية إضافة إلى ترسب بعض العناصر من منتجات الخلايا كحمض البول والكلسيوم. وقد تكون التبدّلات على مستوى الأنابيب أو الكُبَيبَات الكلوية أو الطرق الجامعة.

ويعتقد أن ١٠٪ من متلازمة الكلاء مجهولة السبب Idiopathic nephrotic syndrome تصاحب السرطان وتمتاز بالبيلة البروتينية وارتفاع الضغط والبيلة الدموية المجهرية، ويجب الانتباه لاحتمال حدوث تخثر الوريد الكلوي في حالات فقد البروتين الشديد ولاسيما protein S. ويعد داء هودجكن من الأسباب المؤدية إلى اعتلال الكُبَيبَة الكلوية كما هو الحال في اعتلال الكبيبات قليل التبدلات minimal change disease، ويرافق التصلبُ الكُبَيبيَ حالات ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والأورام اللمفاوية من النمط ت وابيضاض الدم النقوي الحاد.

خامساً- التغيرات الجلدية المرافقة للسرطان:

الشُواك الأسْوَد acanthosis nigricans يتميز هذا الداء الجلدي بفرط تصبّغ رمادي وبني قاتم مع قشيرات ذات ملمس مخملي. قد يصاحب الأورام أو يكون سليم المنشأ. وتحدث معظم الإصابات في العنق والإبط ومناطق الثنيات والمنطقة التناسلية والشرج. وعند ارتباطه بالأورام فإن سرطانات الجهاز الهضمي تأتي على رأس القائمة ولاسيما سرطان المعدة، وقد يصاحب سرطان الرئة والثدي والمبيض والسرطانات الدموية. وقد يكون ظهور التَقْران المَثّيَ seborrheic keratosis أو ما يسمى علامة Leser - Trélat منبئاً بحدوث السرطان. وظهور تَقْران النِّهَايَات acrokeratosis paraneoplastica يعد من التظاهرات الجلدية للأورام، ويتصف بالشكل الصدفي المتناظر في الأطراف، ويحدث على نحو أساسي عند الذكور المصابين بسرطان الخلايا الشائكة للمريء والرأس والعنق والرئة.

أما **داء باجت الحلمة** Paget's disease فيتصف بآفات شبيهة بأكزيمة حلمة الثدي ترافق سرطان الثدي.

أما داء باجت خارج الثدي فيتوضع في المنطقة التناسلية عند النساء والرجال وحول منطقة الشرج. ويشاهد ٥٠٪ من حالات داء باجت خارج الثدي في سرطانات الرحم والمستقيم والمثانة والمهبل والموثة.

ومن التظاهرات الجلدية المرافقة للسرطان جلادات العدلات neutrophilic dermatoses أو مُتَلاَزِمَةُ سويت Sweet's syndrome التي تتميز بالحمى وزيادة العدلات مع ظهور إصابة جلدية حمراء مؤلمة مرتفعة عن سطح الجلد في مناطق الوجه والعنق والأطراف العلوية، ويتم في هذه الحالة ارتشاح الطبقات السطحية من الأدمة بالعدلات. يكون السبب في هذه المتلازمة ورمياً في ٢٠٪ من الحالات، والأكثر منها شيوعاً هو ابيضاض الدم النقوي الحاد. ويعتقد أن السبب في حدوث فرط التحسس، والاستجابة للستيروئيدات تكون فيها آنية.

ومن التظاهرات المصاحبة لهذه الحالة وجود تَقَيُّح الجِلْد الغنغريني pyoderma gangrenosum الذي يتظاهر باندفاعات جلدية صغيرة ومؤلمة يتلوها تقرّح وتقيح مع تنخر في قاعدة الآفة الجلدية. وتُظهر الدراسات المجهرية ارتشاحاً بالخلايا اللمفاوية أو العدلات وترافق الأورام الجلدية القاعدية أو شائكة الخلايا وكذلك الأورام اللمفاوية الجلدية من النمط ت.

الحمامَيات:

الحُمامَى المُلَفَّفَةُ الدائِمَة erythema gyratum repens:

تتظاهر بتطور سريع لحلقات حمامية حول مركز واحد يرافقها تقشر، تظهر على مناطق الجذع والأطراف، وتسبق الخباثات في نحو ٨٠٪ من الحالات ولاسيما سرطانات الرئة

والثدي والرحم والجهاز الهضمي.

الحمامى المتنقلة المتنخرة necrolytic migratory erythema: تمتاز بحدوثها مترافقة وأورام الغلوكاغون glucagonoma على شكل بُقْعيٍ حَطَاطِيٍ وتتطور نحو التقشر وتنخر البشرة على الوجه وأسفل البطن والعجان والأليَة، وتزول هذه التظاهرات بعد استئصال الورم، ولكن في حالات الأورام الانتقالية يتميز سير الآفات الجلدية بالاشتداد والهجوع، ويفيد استخدام الـ somatostatin في تثبيطه لإفراز الغلُوكاغون.

سادساً- التظاهرات العصبية للسرطان

تعد الأمراض العصبية جزءاً من المتلازمة نظيرة الورمية حين تحدث في المصابين بالأورام ولا تكون ناجمة عن تأثير مباشر للورم أو خمج أو اضطرابات استقلابية أو سمية دوائية.

وقد عرفت بعض الأضداد الذاتية ضد مُسْتَضِدات العَصَبُونات والدبْق العصبي والخلايا العضلية في العديد من المتلازمات العصبية نظيرة الورمية. وتعد الأضداد الذاتية جزءاً من الآلية الإمراضية ولذلك يستخدم التثبيط المناعي بنجاح في علاج بعض هذه الحالات.

١- اعتلال الأعصاب الحسية تحت الحاد واعتلال الدماغ والنخاع والأعصاب subacute sensory neuropathy and encephalomyeloneuritis:

يحدث على نحو وثيق مع سرطانات الرئة صغيرة الخلايا ويصيب عدة مناطق في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي ويترافق والأضداد المسماة anti- Hu التي توجد في مصل المرضى المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا من دون غيرها من الأورام، وقد توجد هذه الأضداد بكميات ضئيلة في هؤلاء المرضى من دون أن ترافقها التظاهرات العصبية ويفسر وجودها على أنه استجابة مناعية لكبح النمو الورمي.

تختلف التظاهرات العصبية من مريض إلى آخر فقد تكون بشكل اعتلال عصبي حسي مع فقد جهد الفعل action potential للأعصاب الحسية، ويظهر في السائل الدماغي الشوكي ارتفاع نسبة البروتين والخلايا اللمفاوية مع ارتشاح الخلايا اللمفاوية في عُقد الجذور الظهرية dorsal root ganglia وفقد في العصبونات. يبدو أن مثبطات المناعة غير مجدية في هذه الحالات ولكن الهجوع التلقائي أمر ممكن. وكذلك قد يخفف علاج الأورام المسببة من حدة الإصابة العصبية.

٢- التهاب الدماغ الحوفي limbic encephalitis:

ترافقه أعراض عصبية مثل اضطراب الذاكرة والتهيج والاختلاجات ويشابه في ذلك التهابات الدماغ الفيروسية. يفيد التصوير بالمرنان (MRI) في إظهار المنطقة الصدغية الإنْسِيَة mesial temporal المصابة وينفي وجود انتقالات ورمية. يلاحظ ارتفاع كمية البروتين وعدد الخلايا اللمفاوية في السائل الدماغي الشوكي، وتبدي خزعة المنطقة المصابة في الفص الصدغي ارتشاحاً بالخلايا اللمفاوية حول الأوعية الدموية.

وقد يرافق التهاب الدماغ الحوفي سرطان الرئة صغيرة الخلايا وسرطانات الخصية وبعض حالات سرطان الثدي.

٣- اعتلال الجهاز العصبي المُسْتَقِلّ autonomic neuropathy:

يتظاهر باضطرابات المثانة والخزل المعوي وهبوط الضغط الانتصابي ويترافق وأورام الرئة صغير الخلايا ووجود أضداد للضفائر العصبية مثل أضداد مستقبلات الاستيل كولين النيكوتينية وقد تتحسن وظيفة الحركة المعوية باستخدام مثبطات مضادات الكولين استراز

٤- تنكس المخيخ المُتَرَقّي progressive cerebellar degeneration:

يشكو المريض صعوبة المشي على مدى أسابيع إلى أشهر مع ازدواج الرؤية والدُوار والرَأرَأة nystagmus وعسر التلفّظ. وقد تظهر الدراسات الشعاعية ضموراً مخيخياً منتشراً وعدم وجود نقائل ورمية، ويبدي تحري السائل الدماغي الشوكي ارتفاع البروتين والخلايا اللمفاوية في المراحل الأولية للمرض، ويعد فقد خلايا بوركينج Purkinje في المخيخ من أكثر الموجودات التشريحية المرضية شيوعاً.

قد يحدث المرض في الشباب المصابين بداء هودجكن وقد يتظاهر بعد علاج المرض الأساسي، وقد يحدث في المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا والمصاحب للأضداد anti- Hu.

٥- فقد الرؤية نظير الورمي paraneoplastic vision loss:

يغلب في حالات المتلازمات نظيرة الورمية المرافقة لفقد الرؤية إصابة الشبكية واستحالة في مستقبلات الضوء؛ إذ يشكو المريض من عمى ليلي أو تشوش الرؤية. وقد تترافق هذه الإصابات ووجود الأضداد مثل anti- CAR (carcinoma- associated retinal antigen)، وقد تكون الإصابة على مستوى العصب البصري مع دلائل شحوب العصب البصري من دون اضطرابات تصبغية في الشبكية.

٦- الرَمَع العضلي- رَمَعُ العَين opsoclonia - myoclonus:

اضطراب في حركية العين يرافق أورام الأرومَة العصبية neuroblastoma لذلك ينصح بالبحث عن هذه الأورام في

الأطفال المصابين - معدل الأعمار عند الإصابة ١٨ شهراً - وتصيب الإناث بنسبة أكبر من الذكور، ويقدر أن ٥٪ فقط من الحالات ترافق السرطان.

٧- اضطرابات الأعصاب الحركية نظيرة الورمية:

تحدث الإصابات العصبية الحركية للأعصاب في المصابين بالأورام اللمفاوية والأورام الصلبة، وقد تُعبِّر الإصابة العصبية عن إصابة فيروسية في الأعصاب المحركة السفلية lower motor neuron مؤدية إلى ضمور عضلي. وتتظاهر الإصابة العصبية بضعف حركي متعدد البؤر وبعض الشكاوى الحسية، ويلاحظ ارتفاع البروتين في السائل الدماغي الشوكي من دون وجود خلايا.

قد تتحسن الأعراض تحسناً مؤقتاً باستخدام الغلوبيولينات المناعية IgG وريدياً والجرعات العالية من الـ methylprednisolone.

٨- اعتلال الأعصاب المحيطية نظير الورمي paraneoplasia peripheral neuropathies:

يتظاهر اعتلال الأعصاب الحسي الحركي تحت الحاد بضعف أو فقد حسي متناظر ومترقٍ تدريجياً ولاسيما في الأطراف السفلية، ويرافق سرطانات الرئة على نحو أساسي. تظهر الدراسات الفيزيولوجية العصبية تغيرات في المِحْوار axon وتبدي الخزعة خليطاً من الأذية المحوارية مع زوال النُخاعين demyelination. وهناك شكل خاص يصيب المصابين بداء هودجكن يسمى اعتلال جذور الأعصاب العديد الحاد acute polyradiculoneuropathy وهو يشابه متلازمة غيلان باريه Guillain- Barré الذاتية، ويعالج بفصادة البلازما أو الغلوبيولينات المناعية عن طريق الوريد.

ترافق اعتلالات الأعصاب الحسية الحركية المصابين بالورم النقوي المتعدد multiple myeloma، وكذلك قد يسبب الداء النَشَواني amyloidosis المرافق اعتلال أعصاب حسياً حركياً مؤلماً. ونادراً ما تستجيب هذه الاعتلالات للعلاج بمثبطات المناعة، وقد تكون الإصابة العصبية جزءاً من متلازمة تدعى متلازمة (POEMS) التي تتزامن فيها الإصابة باعتلال أعصاب عديد مع ضخامة كبدية وطحالية واعتلالات غدية وتغيرات جلدية.

من المتلازمات المرافقة لداء هودجكن التهاب أعصاب الضفيرة العضدية الذي يجب تفريقه عن الارتشاح الورمي للضفيرة، وتتميز المتلازمة بالألم عند بدء الهجمة بعكس الإصابة الناجمة عن المعالجة الشعاعية.

سابعاً- الاعتلال المفصلي العظمي الضخامي hypertrophic osteoarthropathy:

هو تَعَجُّر الأصابع clubbing وتعظُّم سمحاقيٌ، يتظاهر بتمَدّد الأنسجة الرخوة حول الأظافر مع فقد الانحناء الخطي الطبيعي الموجود عادةً ما بين الأظافر والجلد المحيط مع تعظم سمحاقي في عظام الظنبوب والفخذ على نحو خاص. قد تحدث هذه المتلازمة مع سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا والانتقالات إلى الرئتين وسرطانات المنصف كأورام المريء والتوتة thymus وأورام الخلايا المنتشة germ cell والانتقالات الورمية للمنصف. وتفيد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في تسكين الألم إضافة إلى علاج الأورام المسببة لهذه المتلازمة.

ثامناً- الحمى:

من الأعراض الشائعة التي تحدث في ٣٠٪ من المرضى المصابين بالأورام، وغالباً ما تكون من مصدر خمجي أو قد تنجم عن الأورام أو الأدوية أو نتيجة نقل الدم أو الاضطرابات المناعية الذاتية، والأمر الذي يجب الانتباه له هو قلة العَدلات neutropenia المرافق؛ إذ تنجم الحمى في ثلثي الحالات عن الخمج وبوجود عدد جيد من العدلات، فيؤلف الخمج ٢٠٪ من أسباب الحمى ويبقى ٤٥٪ من الحالات غير مفسر. تشكل الأورام نفسها سبباً مهماً لارتفاع الحرارة نتيجة إفراز السيتوكين (IL-1) والعامل الورمي النخري (TNF). ومن أهم الأورام سرطان الكلية الذي يرافق ٥٠٪ من الحالات ويتلوه سرطان الكبد في ٣٠٪ منها.

وترافق الحمى داء هودجكن وكذلك الأورام اللمفاوية الأخرى Pell - Epstein fever إضافة إلى العديد من الأورام الصلبة.

ويعد الانتباه لقلة العدلات المرافقة للحمى وعلاجها المناسب بالمضادات الحيوية واسعة الطيف حجر الأساس في التدبير، أما الحالات غير المرافقة لقلة العدلات - وبعد نفي المصدر الخمجي - فيفيد فيها إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الـ naproxen وindomethacin، وكذلك تستخدم الستيروئيدات علاجاً عرضياً للحمى بفعل تثبيط البروستاغلاندين E2 وتثبيط إنتاج IL-I.

الأورام مجهولة المنشأ

شادي بشلاوي

الأورام مجهولة المنشأ أورام انتقالية منشؤها الأولي وقت التشخيص غير معروف، وهي تقدّر بنحو ٢٪-٦٪ من كل الأورام الغازية. يمكن لبعض هذه الأورام أن تكون قابلة للشفاء مثل أورام الخلايا المنتشة germ cell tumours أو اللمفومات، لذلك فإن تقييم المرضى المصابين بهذه الأورام يجب أن يتضمن الخزعة والتلوينات المناعية لتحديد النمط الخلوي.

وتجري الاستقصاءات الراضة - مثل الخزعة الموجهة بالاستقصاءات الشعاعية والتنظير- لموقع الورم والأعراض والحالة العامة للمريض، ولا تعد الاستقصاءات المكثفة مفيدة في كل الأحوال؛ لأنها قد لا تؤثر في خطة المعالجة.

توضع خطة معالجة المرضى الذين عرف فيهم منشأ الورم الأولي تبعاً لموقع هذا الورم، أما المرضى الذين لم يحدد لديهم موقع الورم الأولي فتكون معالجتهم تجريبية تبنى على الأبحاث التي أجريت على مرضى النقائل مجهولة المنشأ.

نشر في المقالات الطبية عدد من هذه الحالات، منها مثلاً ثبوت وجود خباثة معيّنة بالخزعة من مكان لا يمكن أن يكون هو الموقع الأولي لهذه الخباثة، ولم يعثر على موقع أولي للورم استناداً إلى القصة السريرية والفحص السريري الذي تضمن فحص الثدي والحوض عند الأنثى؛ وفحص الخصيتين والموثة عند الذكر، وكانت النتائج المخبرية طبيعية تضمنت التعداد العام وتحاليل الدم الكيميائية وكذلك كانت صورة الصدر البسيطة والتصوير المقطعي المحوسب للبطن والحوض وتصوير الثدي واختبار PSA (prostate- specific antigen).

الوقوع والوبائيات:

تقدّر الأورام مجهولة المنشأ بنحو ٢٪- ٦٪ من كل الأورام الغازية، وإن نسبة الوقوع الدقيقة غير معروفة تماماً؛ ولكنها تعادل نحو ٨٠,٠٠٠-٩٠,٠٠٠ إصابة جديدة عالمياً في السنة، وهي تقارب نسبة الحالات الجديدة من أحد الأورام التالية: لمفومة لاهودجكن، أو الميلانوما، أو الابيضاضات، أو أورام الرأس والعنق، أو أورام المريء، أو أورام المعثكلة، أو أورام المبيض، أو أورام الكلية، إن عدد الوفيات السنوية غير معروف بدقة، ولكن بعد معرفة أن أورام المعثكلة والرئة هي الأورام الأولية الأكثر شيوعاً في المصابين بالأورام الانتقالية مجهولة المنشأ الذين حدد الموقع الأولي لمرضهم؛ فإن العدد هو نحو ٦٠٠٠ وفاة سنوياً.

وقد أسهم تطور تقنيات التشريح المرضي والاستقصاءات الشعاعية والتنظير في إنقاص نسبة الوقوع في العقد الماضي.

متوسط عمر الإصابة بهذه الحالات هو نحو ٥٨ سنة، يحدد الموقع الأولي للمرض بالاستقصاءات التي تجرى قبل الوفاة في نحو ١٠-٢٠٪ من المرضى، وبإضافة الدراسات التي تجرى بعد الوفاة ترتفع النسبة حتى ٥٠٪.

تبين بالاستقصاءات قبل الوفاة وبعدها أن الأماكن البدئية الأكثر شيوعاً لهذه الأورام هي المعثكلة ٢٠٪، والرئة ١٨٪، والكبد ١١٪، والقولون ١٠٪، والمعدة ٨٪، والكلية ٦٪، والمبيض ٣٪، والموثة ٣٪.

الأسباب:

تشرح بعض النظريات آلية حدوث النقائل المجهولة المنشأ، وتتضمن:

- الاستئصال الجراحي السابق للورم الأولي من دون أن تحدد طبيعته النسيجية.
- التراجع التلقائي للورم الأولي بعد أن يعطي النقائل.
- عدم القدرة على تحديد المنشأ الأولي للورم بسبب صغر حجمه.
- تغطية المنشأ الأولي للورم بالكتل النقائلية الكبيرة.

الأعراض السريرية:

تختلف الأعراض السريرية تبعاً لموقع النقائل وقد يرافقها أعراض بنيوية مثل نقص الوزن، والوسن والدعث؛ وتتضمن الأعراض الأكثر شيوعاً الألم (٦٠٪)، وكتلة كبدية مع أعراض بطنية (٤٠٪)؛ ومرضاً عقدياً (٢٠٪)، وألماً عظمياً أو كسوراً (١٥٪)، وأعراضاً صدرية (١٥٪)، وأعراضاً عصبية مركزية (٥٪).

قد يوجه موقع النقائل في الأورام مجهولة المنشأ إلى المنشأ الأولي للورم فوق الحجاب الحاجز أو تحته، فالنقائل الرئوية يحتمل - على نحو أكبر- أن تكون من منشأ فوق الحجاب الحاجز (الدرق أو الثدي أو الرئة)، في حين تنشأ النقائل الكبدية على نحو أكثر شيوعاً من موقع تحت الحجاب الحاجز (المعثكلة أو الكبد أو القولون أو المستقيم أو الكلية أو المبيض أو الموثة أو المعدة).

ويحتاج تشخيص المرض الأولي دائماً إلى فحص دقيق يتضمن: الرأس والعنق والثدي والمستقيم والحوض.

الاستقصاءات:

الخزعة: يجب أن تجرى الخزعة لكل المصابين بالأورام مجهولة المنشأ إن أمكن، وقد وجد أن الأنماط النسيجية الأكثر شيوعاً في هذه الحالات هي الأورام الغدية (٦٠٪) والأورام حرشفية الخلايا (٥٪) والأنماط سيئة التمايز (٣٥٪). أما الميلانوما والساركومة فغير شائعة.

ومن الضروري إجراء التلوينات المناعية ولاسيما في الأورام سيئة التمايز إذ إن ٢٠٪ -٧٠٪ من المصابين بها قد يكونون مصابين بلمفومة لاهودجكن التي تعدّ قابلة للعلاج الشافي.

ومن المفيد توقع وجود الأورام المنتشة والأورام الغدية العصبية التي يعدّ علاجها شافياً أو ذا فائدة كبيرة في تحسين نوعية الحياة.

وحين لا تفيد التلوينات المناعية يمكن إجراء التحليل الصبغي (الكروموزومي) الذي قد يحدد وجود إزفاء مثل (١١,٢٢) في ساركومة ايونغ والـ (PNET).

والعمل المشترك بين طبيب الأورام والمشرح المرضي مهم جداً في هذه الحالات للوصول إلى أكثر طريقة دقة في التشخيص.

الاستقصاءات الأخرى:

يجب إجراء تحليل الدم المنوالي وتقييم وظائف الكلية والكبد. وتفيد الواسمات الورمية في بعض الحالات؛ إذ إن الرجال المصابين بأورام مجهولة المنشأ يجب أن يجرى لهم PSA لنفي احتمال وجود سرطان الموثة، والقيم الطبيعية لـ ألفا - فيتوبروتين (aFP وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية β- human chorionic gonadotropin (βhCG) تستبعد وجود أورام خلايا منتشة خارج الأقناد. وقد يفيد عيار CA15-3 في النساء المصابات بنقائل معزولة إلى العقد الإبطية، ويفيد عيار CA125 في النساء المصابات بسرطان غدي حليمي في الصفاق، والنساء المصابات بأورام اغتذائية يمكن أن يرتفع لديهم βhCG.

من الطرائق الشائعة في مقاربة المصابين بالأورام مجهولة المنشأ إجراء مراجعة للتشريح المرضي وفحص سريري وصورة بسيطة للصدر، وصورة الثدي، وهو ما يُجنى منه معظم المعلومات. ويزيد إجراء CT احتمال تحديد المنشأ الأولي للورم (مثل أورام الرئة صغيرة الخلايا وأورام المعثكلة)، ويعدّ التصوير الطبقي المحوسب متعدد الشرائح - multiple (CT) slice للصدر والبطن والحوض إجراءً سريعاً وغير راضٍ نسبياً ومفيداً في كشف الأورام ذات الحجم الصغير، وقد يساعد على تحديد المنشأ الأولي للورم؛ وبالتالي الإنذار وخطة المعالجة.

وتفيد معايرة ثيروغلوبيولين المصل إضافة إلى الخزعة بالإبرة الدقيقة من النسيج الدرقي في تحديد المنشأ الأولي للورم في بعض المرضى الذين لديهم عقيدات درقية باردة ونقائل مجهولة المنشأ.

لا يستطب التنظير الهضمي وتنظير البطن إلا حين وجود أعراض سريرية تتطلب إجراءه.

يجب إجراء تنظير علوي شامل panendoscopy وخزعات عمياء من البلعوم الأنفي والفموي واللوزتين حين توقع وجود أورام الرأس والعنق (مثال: وجود عقيدات ورمية خبيثة).

والقياسات المنوالية للواسمات الورمية CA15-3,9 -، CA19-، CA125، CEA لا تفيد في تحديد المنشأ الأولي للورم؛ لأنها لا تعدّ نوعية لتوضع ورمي معيَن.

المعالجة:

١- **الجراحة:** تعدّ الجراحة خياراً علاجياً مهماً في المصابين بالنقائل مجهولة المنشأ مثل وجود نقيلة دماغية معزولة، أو خياراً تلطيفياً مثل الجراحة الوقائية في النقائل العظمية في حالات انضغاط النخاع الشوكي. ويعدّ اشتراك الجراح والمعالج الكيميائي الطريقة المثالية للوصول إلى خيار علاجي صحيح.

٢- **المعالجة الشعاعية:** تستطب المعالجة الشعاعية في الحالات التالية:

- الأورام حرشفية الخلايا التي تصيب العقد اللمفية الرقبية أو ضخامة عقدة لمفية مغبنية معزولة.
- حين وجود نقيلة وحيدة ومعزولة.
- وتعدّ علاجاً تلطيفياً في (الألم العظمي، وانضغاط النخاع الشوكي).

٣- **العلاج الكيميائي:** هناك مجموعة متنوعة من برامج (بروتوكولات) العلاج الكيميائي استخدمت لعلاج الأورام مجهولة المنشأ، ونسبة الاستجابة لها نحو٣٠٪.

وفي العدد القليل من الدراسات العشوائية التي أجريت على المصابين بالأورام مجهولة المنشأ أظهرت إحداها فائدة إشراك ثلاثة أدوية في المصابين بالأورام الغدية مجهولة المنشأ وهي: epirubicin، cisplatin، mitomycin C. في حين رأت دراسة أخرى أن المعالجة يجب أن تتبع التوجه السريري في كل مريض.

المرضى المصابون بأورام مجهولة المنشأ، وتعدّ حالتهم جيدة الإنذار نسبياً تكون المعالجة محددة، والخيارات العلاجية بحسب الجدول (١).

العلاج المعتمد للحالات جيدة الإنذار من الأورام مجهولة المنشأ	
الأورام مجهولة المنشأ	**العلاج**
الأورام سيئة التمايز المتوضعة على الخط الناصف (الأورام المنتشة خارج الأقناد)	**البروتوكولات المعتمدة على مركبات البلاتين**
- النساء المصابات بأورام حليمية مصلية أو غدية مصلية في جوف الصفاق	- تعالج مثل علاج المرحلة الثالثة stageIII من سرطان المبيض
- النساء المصابات بأورام غدية تصيب العقد الإبطية	- تعالج مثل علاج سرطان الثدي
- السرطان حرشفي الخلايا الذي يصيب العقد الرقبية	- علاج شعاعي /علاج جراحي/ علاج كيميائي متمم
- عقد مغبنية معزولة (حرشفي الخلايا)	- استئصال جراحي ± علاج شعاعي
- الأورام العصبية الغدية سيئة التمايز	- البروتوكولات المعتمدة على مركبات البلاتين والأيتوبوسايد
- الرجال الذين لديهم نقائل عظمية مع ارتفاع في قيم الـ PSA	- علاج هرموني كما في أورام الموثة.
- في حال وجود نقيلة واحدة معزولة	- علاج موضعي (جراحي أو شعاعي)
الجدول (١)	

أما المرضى الذين يعدَ الإنذار فيهم سيئاً؛ فالمعالجة تكون تلطيفية، وتتضمن العلاج الكيميائي إذا كانت حالة المريض جيدة.

وليس هناك دليل واضح على أفضلية بروتوكول علاجي محدد في هذه الحالات، ويكون الخيار بحسب الخبرة في كل مركز معالجة والاحتمال المتوقع للمنشأ الأولي للورم.

تتضمن البروتوكولات الشائعة في هذه الحالات: cisplatin، epirubicin، SFU (ECF) أو المشاركات الأخرى المحتوية على الفلوروبوراسيل.

تتضمن المشاركات الأحدث أدوية أحدث مثل: gemcitabine، capecitabine، taxanes.

ويقسم هؤلاء المرضى ذوو الإنذار السيئ والذين فيهم PS " 1 إلى أربع مجموعات:

أ- المرضى المصابون بنقائل رئوية متعددة فقط يمكن معالجتهم بالبروتوكولات المعتمدة على البلاتين (بافتراض أن أورام الثدي والدرق غير محتملة).

ب- والمصابون بالنقائل الدماغية يمكن معالجتهم بتشعيع كامل الدماغ مع stereotactic boost للمرضى الذين لديهم نقيلتان أو ثلاث أو من دون ذلك.

ج- والمصابون بالنقائل العظمية يمكن معالجة النقائل المؤلمة شعاعياً وتجريب العلاج الهرموني (ثدي أو موثة) أو مشاركات العلاج الكيميائي، ويفيد الـ bisphosphonates في تلطيف الألم العظمي المعمم.

د- والمصابون بالنقائل الكبدية أو الحبن الورمي يمكن علاجهم ببروتوكولات معتمدة على الفلوروبوراسيل.

٤- العلاج التلطيفي: لسوء الحظ أن الأورام مجهولة المنشأ تكون في معظم المصابين بها غير قابلة للشفاء حين تشخيصها، ويجب أن يركز فيها على العلاج التلطيفي المفيد وبأقل سمية لهذا العلاج.

والمصابون بالأورام مجهولة المنشأ وسيئة الإنذار مع سلم الحالة العامة performance status PS ≥ 2/5 ونقائل كبدية في أكثر من ثلاثة مواقع مختلفة؛ يفضل إعطاؤهم علاجاً داعماً best supportive care فقط مع الاحتفاظ بالعلاج الشعاعي للسيطرة على الأعراض.

البقيا:

كان متوسط البقيا- في دراسة على ٦٥٧ مريضاً ٥٠٪ منهم فقط تلقى علاجاً كيميائياً - نحو ١١ شهراً مع نسبة ١,٥٪ فقط بقوا أحياء لمدة ٥ سنوات.

كان متوسط البقيا في مرضى الإنذار الجيد (PS ≤ 1 ، دون وجود نقائل دماغية)، ومرضى الإنذار الجيد (PS >1 أو

نقائل كبدية)، ومرضى الإنذار السيئ (PS >1 مع نقائل كبدية) ٨,١٠ و٦ و٢,٤ شهراً بالترتيب.

الإنذار:

تتضمن عوامل سوء الإنذار ما يلي:

- أكثر من ثلاثة مواقع للنقائل.
- نقائل كبدية.
- PS (سلم الحالة العامة) ≥ 2/5
- الذكور.
- النقائل غير العقدية.
- ارتفاع LDH.

الموسوعة الطبية المتخصصة

شكر وعرفان لكل من أسهم في إصدار المجلد الثامن
من الموسوعة الطبية المتخصصة

رئيس التحرير: الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي

نائب رئيس التحرير:الأستاذ الدكتور زياد درويش

الاستشارة العلمية: الأستاذ الدكتور عدنان سومان والأستاذ الدكتور مروان بشور

الباحثون الأساتذة بحسب الترتيب الهجائي

أحمد علي باشا - آصف ديوب - أمين سليمان - إياد نصار - إيمان الخطيب - تهاني العلي - حسان مؤذن - حميد سليمان - حنان السابق - رجاء منا - رندا عوامة - زاهرة فهد - زياد عبد الهادي - زياد معراوي - سعد الدين جاويش - سمير الحفار - سهام سليمان - سهيل سمعان - شادي بشلاوي - شريف السالم - صادق فرعون - عبد القادر آغا - عبير قدار - عدنان سومان - غسان عزيز - فائقة عجلاني - فواز ديروان - فيصل أبو النعاج - قصي حسين - ليلى سلوم - ماهر سلمون - مجدي زين - محمد القادري - محمد كلتا - محمد نبيل راجح - مروان بشور - مشير العمار - منال قهوجي - مها مناشي - موفق نوفل - ميخائيل جرجس - نزار مصاصاتي - نضال اسطفان - نعمت أديب - الهادي السعودي - هالة حديش - هيثم ندور - وسمة عشاوي - وعد الشيخ - وفاء الطير.

امينتا سر الموسوعة الطبية المتخصصة : مسرة الفهد وسناء العقاد

امينة سر المدير العام : اعتدال مصباح شمًا

مدير مكتب المدير العام : محمد هدى الشاش

الجهاز الفني

غسان مُنيف عيسى (رئيس القسم) - رجاء محمد الزحيلي (معاونة رئيس القسم) - خولة البديري - رنا قصاب - هيا السليم.

امينات سر الأقسام العلمية

راما المعدني - هدى عيسى - منى الحسن- مرح الخياط - دانة العرقسوسي.

إدارة الوثائق والاتصالات العلمية

ريما الزين (مديرة الإدارة) - هند العلي - معالي الفيل - بحرية علي - وائل شيا.

التدقيق اللغوي

مها المبارك (رئيسة القسم) - فاتنة الحفار - محمد عصام قره بلا - مهند علي - محمود الشاعر.

التقانة والمعلوماتية

م. سندس الحلبي (رئيسة القسم) - محمد ماهر الأيوبي - خزامى الجباعي - ميادة بشير - محمد زياد الزعبي.

المدير العام لهيئة الموسوعة العربية
الأستاذ الدكتور محمد عزيز شكري

البحث **الصفحة**

أمراض الدم

البحث	الصفحة

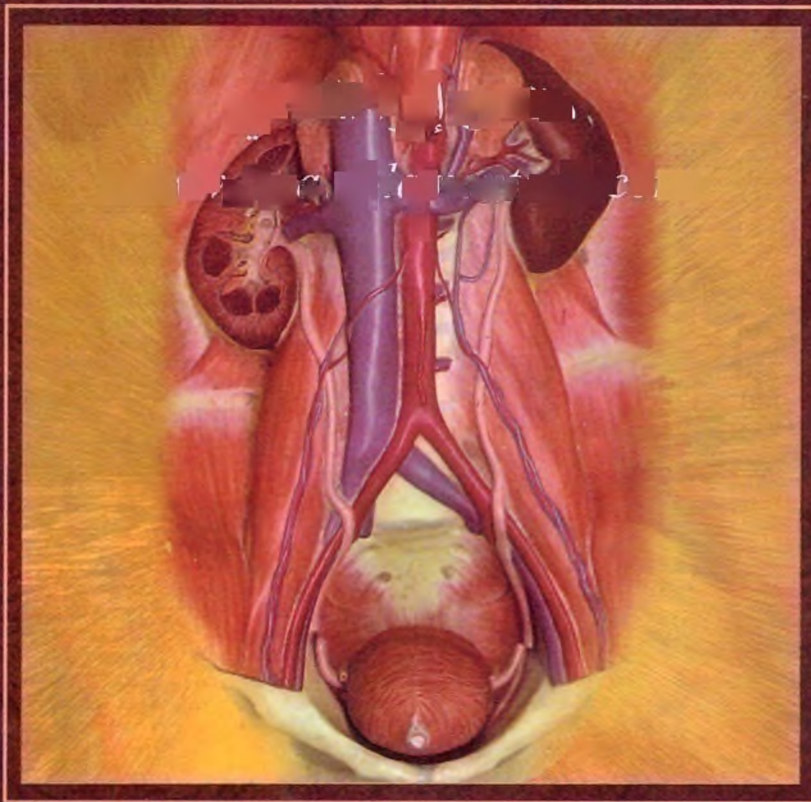
الأورام

البحث	الصفحة



الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

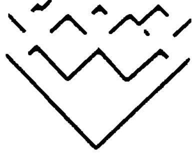
الموسوعة الطبية المتخصصة



المجلد التاسع

أمراض الكلية والجهاز البولي التناسلي في الذكور

الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية



الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد التاسع

أمراض الكلية والجهاز البولي التناسلي في الذكور

لمحة تشريحية وظيفية للجهاز البولي

مرهف ميشيل خزام

قبل الدخول في متن أمراض السبيل البولي لا بد من ذكر لمحة تشريحية ووظيفية عن الكلية الطبيعية.

أولاً- المظهر العياني للكلية:

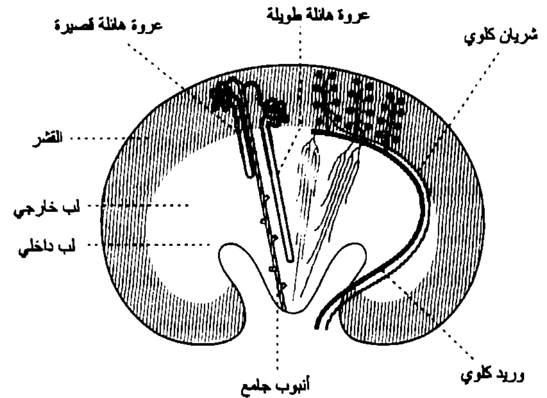
الكلية عضو مزدوج أحمر اللون قاتم متوضع في الحيز خلف الصفاق في الجزء الخلفي للبطن من كل جهة على جانبي العمود الفقري، يقابل القطبُ العلوي لكل كلية الفقرة الظهرية الثانية عشرة من العمود الفقري أما القطب السفلي فيقابل الفقرة القطنية الثالثة، وتكون الكلية اليمنى دائماً منزحلة للأسفل.

تزن الكلية عند الرجل البالغ ما بين ١٢٥-١٧٠غ، وعند الأنثى البالغة من ١١٥-١٥٥غ.

وطول الكلية عند الإنسان على نحو تقريبي من ١١-١٢سم، وعرضها من ٥ -٧,٥سم، وثخنها من ٢,٥-٣سم.

سطحها الخارجي محدب أملس ووجهها الداخلي مقعر يطلق عليه اسم سرة الكلية، وعند هذه السرة يجتمع شريان الكلية ووريد الكلية والأوعية اللمفاوية والضفيرة العصبية plexus مع حويضة الكلية. تحاط الكلية بطبقة ليفية قليلة القساوة تسمى محفظة الكلية، هذه الطبقة ملساء متحركة بسهولة في الحالات الطبيعية.

تميز - بقطع الكلية طولانياً- منطقتان: منطقة خارجية شاحبة تدعى قشر الكلية cortex ومنطقة غامقة اللون داخلية تدعى لب الكلية medulla، ويقسم اللب بخطوط إلى ٧-٨ أقسام مخروطية تدعى أهرامات الكلية، تطل قاعدة كل



الشكل (١) مقطع لقشر الكلية عبر إحدى الحليمات.

هرم على قشر الكلية، أما قمة الهرم فتمتد لتصل إلى حويضة الكلية؛ لتشكل قبل وصولها ما يدعى بالحليمة papilla. وفي قمة كل حليمة ١٠-١٥ فتحة تمثل النهاية القاصية للنبيبات الجامعة، يطلق على هذه القنوات قنوات بيلّيني Bellini، وتوجد في منطقة تسمى منطقة كريبروزا cribrosa.

يبلغ ثخن القشر في الكلية البشرية نحو ١سم، ويمتد القشر بين قواعد الأهرامات المطلة على القشر نزولاً بينها؛ ليشكل ما يشبه الأعمدة تدعى أعمدة Bertin، وهي صلة وصل قشرية لبية يمتد عبرها كل ما هو ضروري من أنسجة وأوعية وقنوات جامعة.

تجتمع حليمات الكلية في مصب واحد هو حويضة الكلية المؤلفة من نسيج ظهاري انتقالي يمثل امتداداً لقطعة النسيج في الجهاز البولي المفرغ. تحتوي جدر الكؤيسات والحويضة والحالبين على عضلات ملس تتقبض على نحو منتظم متناوب لإيصال البول للمثانة.

ثانياً- النفرون (الكليون)

نظرة عامة:

تدعى الوحدة الوظيفية في الكلية الكليون (نفرون) nephron تحوي كل كلية عند الإنسان من ١ مليون كليون إلى ١,٢ مليون كليون، طول كل منها ٥٠ مكرومتر، وعرضها ٢٠ - ٥٠ مكرومتر.

يتألف النفرون على نحو أساسي من كبيبة كلوية محاطة بمحفظة بومان Bowman's capsule والنبيب المعوج الداني وعروة هانله والنبيب المعوج القاصي والقطعة الجامعة.

تقسم النفرونات إلى مجموعتين: الأولى هي النفرونات القشرية أو السطحية، وتشكل نحو ٧٠٪ من مجموع النفرونات، وتتميز بقصر عروة هانله، حيث تكون الكبة متوضعة في القشر، وتلتف عروة هانله، وتعود دون الوصول إلى لب الكلية، وظيفة هذه النفرونات هي التنقية اعتماداً على الترشيح. أما المجموعة الثانية فتسمى النفرونات اللبية أو العميقة، وتشكل ٢٨٪ من مجموع النفرونات، تتميز المجموعة الثانية بطول عروة هانله حيث تتوضع الكبيبات في منطقة الوصل القشري اللبي، وتغوص العروة في اللب، وهذه المجموعة مسؤولة عن التمديد والتركيز على نحو رئيسي.

لعروة هانله بجزأيها شأن رئيسي في عودة امتصاص الماء والصوديوم والكلوريد، والجزء النازل منها مسؤول عن امتصاص الماء؛ ولذلك يزداد الضغط الحلولي التناضحي للبول الأولي في أثناء مروره بها على نحو مطرد لازدياد الصوديوم والكلوريد فيه، في حين يعدّ الجزء الصاعد للعروة مسؤولاً على نحو رئيسي عن تركيز البول وتمديده عن طريق عودة امتصاص الصوديوم فقط، ويتلوه الكلوريد.

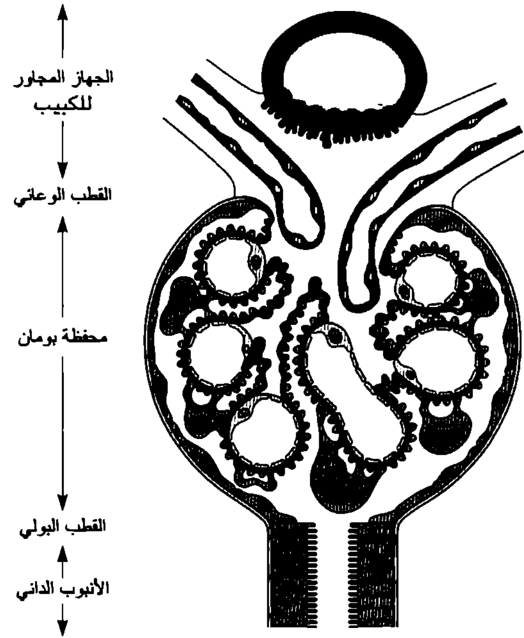
الكبيبة الكلوية glomerulus:

١- محفظة بومان:

تتشكل محفظة بومان في بدء الحياة الجنينية، ولا تلبث أن تأتيها عناصر من العروق الدموية؛ لتدفع بها إلى مركزها معطية إياها شكل الهلال حاضنة في داخلها هذه الشعيرات الدموية التي تدعى كبيبة مالبيكي. يسمى المكان الذي تدخل منه هذه العروق القطب الدموي vascular pole، وتدعى المنطقة التي تتصل بها المحفظة الكلوية بالأنبوب البولي الداني القطب البولي urinary pole.

تتألف المحفظة من وريقتين، الأولى جدارية والثانية

مقطع للكبيبة الكلوية مع الجهاز المجاور للكبيب



الشكل (٢) المحفظة الكبيبة والجهاز المجاور للكبيب.

حشوية تفصل بينهما مسافة تدعى المسافة المحفظية أو مسافة بومان أو الحيز البولي.

٢- الشعيرات الكبيبية glomerular capillaries:

تدعى كبيبة مالبيكي، وتتألف من تفرعات الشرين الوارد afferent arteriole داخل المحفظة إلى أربعة أفرع أو خمسة رئيسة لا تلبث أن تتفرع بدورها إلى فروع أخرى يجتمع بعضها ببعض لتأخذ أشكالاً فصيصية.

تعود الفروع للتجمع من جديد؛ لتخرج من القطب الدموي على شكل شرين صادر efferent arteriole بقطر أقل من الشرين الوارد؛ نظراً لأن كمية المصورة الدموية في الكبيبة تذهب في المسافة المحفظية. وعبر هذه الكبيبات الكلوية يمر نحو ٢٠٪ من نتاج القلب. وتمتلك الجدران الشعيرية في الكبيبة الكلوية خاصتين مهمتين جداً:

أ- ناقلية مائية hydraulic مهمة؛ ومن هنا تأتي أهمية تمتع الكلية بحصيل ترشيح كبيبي يعادل ١٢٠ مل/د/١,٧٣م٢ من سطح الجسم.

ب- تحديد مرور الجزيئات العالية الوزن الجزيئي ومراقبته؛ إذ من الصعب مرور الجزيئات التي يزيد وزنها على ٦٨ ك د.

يرشح من الأوعية الشعرية الكبيبية ١٢٠مل/د أي ما يعادل ١٨٠ لتراً في اليوم، وهو ما يدعى البول الأولي. ويعاد امتصاص reabsorption ما يعادل ٩٩٪ من هذه الرشاحة في مجمل النبيبات الكلوية؛ ولاسيما الدانية منها.

٣- البطانة الوعائية endothelium:

تؤلف الخلايا البطانية أكثر من نصف خلايا الكبيبة، وهي خلايا ذات سيتوبلازما (هيولى) مسطحة خيطية تفرش كامل الوجه الباطن للشعيرات الدموية، تثخن هذه الخلايا في قسمها المطل على المسراق mesangium (وهو مجموعة من الخلايا المميزة مع مادة خلوية (المطرق) matrix تصل بين التفافات الشعيرات الدموية في الكبيبة). وبين هذه الخلايا توجد مسافات تدعى النوافذ fenestrate تقيس ٥٠٠ أنغستروم، وهي نفوذة للبلازما.

لهذه الخلايا البطانية شأن فيزيولوجي مهم، بعض مهامه مدروس لكنه غير مؤكد، منها:

أ- يعتقد أن هذه الخلايا تقوم بتنظيم النفوذية عبر الشعيرات، وذلك بتحكمها بقطر النوافذ.

ب- تقوم الخلايا البطانية بالمحافظة على تنظيم الحالة الخثرية؛ إذ تعدّ عاملاً مضاداً للتخثر لتركيبها بعض المواد (مواد ما قبل التخثر مثل عامل ويلبراند Willebrand

وthrombosponoline و fibrinicitine و thrombosolidine).

ج- تطلق الخلايا البطانية بعض الهرمونات الموضعية التأثير التي تتحكم بالمقوية الوعائية.

د- لها شأن مهم في التظاهرات الالتهابية المناعية وغير المناعية.

٤- الغشاء القاعدي:

يتألف الغشاء القاعدي **basement membrane** من ٣ صفائح: صفيحة متوسطة كثيفة lamina densa central، وهي أثخن الطبقات، وصفيحتان رقيقتان داخلية (الصفيحة الباطنة) lamina rara interna، وخارجية lamina rara externa.

هذا الغشاء القاعدي نصف نفوذ يسمح بمرور الماء والكهارل والمواد صغيرة الوزن الجزيئي (أقل من ٧٠٠٠٠ ك د)، ويحول دون مرور الجزيئات البروتينية الكبيرة بما فيها الألبومين، ويدعى هذا الترشيح الترشيح الفائق ultrafiltration، وتدعى الرشاحة التي تعبره، وتصل إلى الحيز البولي الرشاحة البولية أو البول الأولي.

٥- الخلايا القدمية (الخلايا الرجلاء) (خلايا ظهارية عملاقة) podocytes:

الخلايا القدمية هي خلايا عرطلة مطلة على الحيز البولي، وتفرش السطح الخارجي على طول الغشاء القاعدي، ترتكز الخلايا القدمية على الصفيحة الرقيقة الخارجية lamina rara externa، وبين كل خليتين طبقة رقيقة جداً تشكل الحاجز الأخير الذي تعبره الرشاحة البولية إلى الحيز البولي، وتسمى هذه الفتحة النافذة.

للخلايا القدمية نويات كبيرة غير منتظمة وهيولى غنية وغزيرة، وتنفرد بخاصية الانقباض والحركة لتنظيف سطح الغشاء القاعدي، ولكن حقيقة الوظيفة النهائية للخلايا القدمية غير معروفة تماماً.

٦- الميزانجيوم (الخلايا المسراقية والمطرق) mesangial cell and matrix:

تؤلف الخلايا المسراقية (الميزانجيالية) أكثر من ثلث خلايا الكبيبة الكلوية، وتعدّ صلة وصل بين العرى الشعيرية داخل الكبيبة، تقوم هذه الخلايا بإفراز المادة المسراقية (الدور الحقيقي للمادة المسراقية غير معروف حتى الآن) الداعمة لوظيفة الغشاء القاعدي في الترشيح.

وهناك ممر تشريحي يصل بين لمعة الشعيرات والمسراق عبر ما يسمى النوافذ الواصلة بين الوسط الخارجي وسيتوبلازما الخلايا البطانية الفارشة والمطلة على الحيز المسراقي. للمسراق عمل مهم في عملية الرشح الكبي والتحكم بالترشيح، وله وظائف أخرى منها ترشيح البلازما، كما يقوم بلقط الجزيئات الكبيرة المرتشحة مثل البلاعم phagocytes.

ومرضياً قد يزداد حجم الخلايا المسراقية، أو قد تترسب فوقها بعض المعقدات المناعية مؤدية إلى تصلب الكبيبية الكلوية كما يحدث في الداء السكري والتهابات الكبيبات والكلية.

٧- الجهاز المجاور للكبيبات juxtaglomerular apparatus:

يتوضع الجهاز المجاور للكبيبات في القطب الوعائي للكبيبة بين الشرين الصادر والشرين الوارد، والميزانجيوم الخارج شعيري، وهو مكون من البقعة الكثيفة macula densa (وهي مجموعة من ٧-٨ خلايا متمايزة جداً) وخلايا ظهارية ضيقة مقارنة بباقي الخلايا الظهارية. تحتوي هذه الخلايا على حبيبات غنية بالرينين، وظيفتها الإفرازية تتبع تركيز الصوديوم والكلور البلازمي. وقد دعا تجاور اللطخة الكثيفة والكبيبة لتسميتها الجهاز المجاور للكبيبات. ولهذا الجهاز المجاور للكبيبات شأن مهم في تنظيم جريان الدم عبر شرينات الكبيبة وتشكيل الرشاحة البولية.

٨- النبيبات الكلوية renal tubules:

أ- النبيب الملفف (المعوج) الداني proximal convoluted tubule: يعد هذا النبيب من أطول النبيبات الكلوية وأعرضها، ويتألف من ٣ قطع، وسمي الداني لقربه من الكبيبة، والملفف لتعرجه في أثناء مساره، وتتميز خلاياه الظهارية العالية الموقع (القريبة من محفظة بومان) بحواف ذات أهداب تشبه الفرشاة brush border مطلة على لمعة النبيب. وظيفة هذه الهديبات زيادة سطح التبادل وعود الامتصاص من الخلايا الظهارية. تحتوي هذه الخلايا على إنزيم كاربونيك أنهايدريز، ونويات مركزية، وجسيمات غولجي، وحويصلات غنية بالفوسفاتاز الحامض تعد مبدئياً جسيمات حالّة لبعض البروتينات الهاربة من الكبيبة ليعاد امتصاصها عبر الخلايا الظهارية. أما الهيولى فتحتوي على نظام خيوط ليفية تعطي هذه الخلايا ميزة التقبض.

تقوم هذه القطعة من النبيب بإعادة امتصاص القسم الأعظم من الرشاحة الكبيبية (٩٩٪) إلى الجريان الدموي.

ب- النبيب المستقيم الداني: وهو القطعة الثانية من النبيبات الكلوية، وتختلف عن سابقتها بأن عدد الهديبات فيها أقل. والخلايا الظهارية هنا أقل تعقيداً من القطعة الأولى، وتحوي بعض القطيرات الدهنية والمتقدرات القليلة العدد وكذلك الجسيمات الحالة، أما أجهزة غولجي فأقل تطوراً.

ج- **النبيب الأوسط:** وهو القطعة الثالثة من النبيب وهي حد الانتقال من القسم الخارجي إلى القسم الداخلي من اللب. الخلايا الظهارية مسطحة ذات هدبيات أقل على نحو عام وقليلة التمايز وغير معقدة.

د- **عروة هانله loop of Henle:** يغوص الأنبوب الداني في لب الكلية ملتفاً بشكل حرف U ؛ ليشكل ما يسمى عروة هانله. لهذه العروة شأن مهم في تشكيل ما يسمى الرشاحة العالية التوتر hypertonic، وتعود هذه الرشاحة إلى توترها العادي بدخول الماء في النبيبات الجامعة.

تتشكل عروة هانله **من:** فرع نازل (طرف) descending limb ثخين وعريض وقصير، خلايا هذه القطعة ظهارية مكعبة تشبه في تركيبها النبيب الملفف الداني، وفرع نازل رفيع خلاياه بسيطة وغير معقدة، وفرع صاعد رفيع ascending thin limb، وأخيراً الفرع الثخين الصاعد ascending thick limb خلاياه تشبه الخلايا الظهارية في النبيب الملفف القاصي.

لعروة هانله شأن مهم في عود امتصاص الماء والصوديوم؛ إذ يكون الضغط الحلولي للرشاحة الكبيبية في النبيب المعوج الداني ٣٠٠ مل أوسمول؛ ليصبح ١٢٠٠ في نهاية القطعة النازلة من العروة، لذلك تدعى بقطعة التكثيف. أما الجزء الصاعد من العروة فهو نفوذ للصوديوم فقط؛ مما يؤدي إلى نقص الأوسموزية؛ ويطلق عليها إذاً قطعة التمديد.

هـ- **النبيب المستقيم القاصي distal rectal tubule:** تتميز خلايا هذا النبيب باستطالات بلازمية متداخلة مع جاراتها من الخلايا. تحوي هذه الخلايا كمية كبيرة من المتقدرات، وهو أمر مهم لتوفير الطاقة لضخ الشوارد والجزيئات. يتميز الغشاء البلازمي في الجهة المطلة على اللمعة (القمة) بأنه مغلف ومغطى ببروتينات Tamm- Horsfall. لخلايا هذا القسم من النبيب هديبات لازمة لزيادة سطح عود الامتصاص والتبادل.

و- **النبيب الملفف القاصي distal convoluted tubule:** يعدّ أقصر النبيبات طولاً، سمي القاصي ؛لأنه بعيد عن الكبيبة، خلاياه أصغر من خلايا النبيب الملفف الداني. الخلايا الفارشة للثلثين السفليين من النبيب تحوي استطالات بلازمية ومتقدرات. الهديبات موجودة أيضاً على سطح الخلايا من دون تشكيل مظهر الفرشاة. هذه الخلايا غنية بإنزيم ATPase اللازم لمضخة Na، K.

تعود النبيبات القاصية بعد مسيرها إلى القطب الوعائي للكبيبة في منطقة القشر بعد أن يودّع النبيب المستقيم القاصي منطقة لب الكلية. في نقطة الالتقاء هذه تتشكل البقعة الكثيفة (أحد أقسام الجهاز المجاور للكبب).

ز- **النبيب الجامع:** يصل النبيب الجامع بين النبيب الملفف القاصي والقنوات الجامعة collecting ducts، وهذا النبيب قصير بالنسبة إلى بقية النبيبات السطحية.

يتألف النبيب الجامع من خليط من بعض الخلايا التي لها خاصية خلايا النبيب المعوج القاصي والمتوسط والقنوات الجامعة، حيث تلتقي هذه الأخيرة لتصبح قنوات ثخينة نوعاً ما وتعود لتغوص في لب الكلية.

لهذه القنوات فعل فيزيولوجي مهم؛ إذ إن خلاياها الظهارية تتمتع بنفوذية خاصة للماء تحت تأثير الغدة النخامية المفرزة للهرمون المضاد للإدرار، فإذا كانت النفوذية للماء كبيرة يتجمع الماء ماراً بالقنوات الجامعة معدلاً بذلك تركيز الرشاحة البولية العالية التركيز.

ثالثاً- توعية الكليتين renal vasculature:

ينبعث الشريان الكلوي renal artery آتياً من الشريان الأبهر، وينقسم إلى فرعين رئيسين: الأول أمامي (ما قبل حويضي)، والثاني خلفي (خلف حويضي). يروّي الشريان الأمامي القطب العلوي والقسم العلوي والمتوسط من الوجه الأمامي والقطب السفلي للكلية. أما الشريان الخلفي فيغذي القسم الخلفي من الكلية.

الدوران الشعيري الكبيبي microvasculature:

يمكن تمييز **ثلاثة أوعية شعرية** مهمة يختلف كلّ واحد بوظيفته:

الشرين الوارد afferent arteriole: تستقبل الكبيبة الكلوية الدم عبر هذا الشرين الوارد الذي يحتوي جداره على خلايا ملس ناعمة خاصة تجتمع مع البقعة الكثيفة للنبيب المعوج القاصي لتشكيل الجهاز المجاور للكبيبات.

الشرين الصادر efferent arteriole: يترك الدم الكبيبة الكلوية عبر هذا الشرين الصادر ليدخل من جديد الأوعية ما حول النبيبة peritubular capillaries أو ما يدعى الأوعية المستقيمة vasa recta، وتتماشى هذه الأوعية مع جميع نبيبات الكلية حاملة معها الغذاء، والماء، والشوارد. ومن المعروف فيزيولوجياً أن اتجاه الجريان في الأوعية المستقيمة يعاكس جريان الرشاحة البولية في النبيبات counter -current exchange؛ مما يخلق فرقاً في الكمون للمساعدة على عملية انتقال الشوارد والماء والغذاء من الأوعية المستقيمة وإليها.

رابعاً- الأنسجة الخلالية interstitial tissue:

توافر الأنسجة الخلالية في القشر قليل، وهي غنية

بالكولاجين I وIII. وتحوي بعض الليفات المختلفة الأطوال.

أما في عمق اللب فالأنسجة الخلالية متوافرة على نحو كبير حاوية عدة أشكال من الخلايا.

خامساً- تعصيب الكليتين innervation:

تحوي الكلية أليافاً عصبية كولينيرجية، أدرينيرجية، ولا كولينيرجية ولا أدرينيرجية. تتبع في مسارها الحزم الوعائية في القشر وفي القسم الخارجي من اللب السطحي؛ لتصل في تغذيتها أيضاً إلى الجهاز المجاور للكبيبات.

سادساً- وظائف الكلية:

١- الإطراح أو التصفية.

٢- تنظيم إعادة الامتصاص والإفراز.

٣- الوظيفة الغدية الصماوية.

٤- الاستقلاب.

١- الإطراح أو الرشح الكبيبي:

يرشح عند الإنسان الطبيعي ما قدره ١٨٠ لتراً يومياً عبر الكبيبات الكلوية باتجاه الأنابيب البولية؛ لتشكل ما يسمى البول الأولي الذي يعاد امتصاص جزء كبير منه عبر الأنابيب الكلوية.

يتشكل البول الأولي من الرشاحة الكبيبية بعد مرورها **بثلاثة حواجز:**

أ- الخلايا البطانية:

ب- الغشاء القاعدي.

ج- غشاء يصل بين الأستطالات القدمية للخلايا الظهارية.

يعتمد الرشح الكبيبي على ضغط محفظة بومان = ١٠ ملم ز والضغط الجرمي (الغرواني = ٣٥ ملم ز)، الضغط الشرياني داخل الشعيرات (٦٠ملم ز فقط مقابل الضغط الشرياني الأساسي ١٢٠ ملم ز) بحسب القانون التالي:

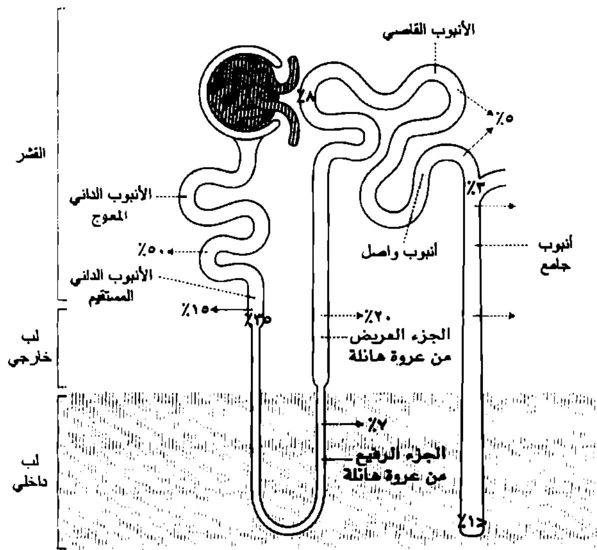
ضغط الرشح = الضغط الشرياني داخل الشعيرات - (الضغط ضمن المحفظة + الضغط الجرمي).

لذلك يحدث في حالة الصدمة هبوط الضغط الشرياني بدرجة كبيرة؛ ما يؤدي إلى خلل في القانون لمصلحة بقية العناصر مؤدياً إلى قصور كلوي حاد وشح بول.

٢- إعادة الامتصاص والإفراز:

يعود امتصاص البول الأولي أو الرشاحة في النبيب المعوج الداني، حيث يفصل ما بين هذه الخلايا مسافات تقوم أحياناً بنقل مباشر بين اللمعة والأوعية الشعرية، ويكون عود الامتصاص فاعلاً.

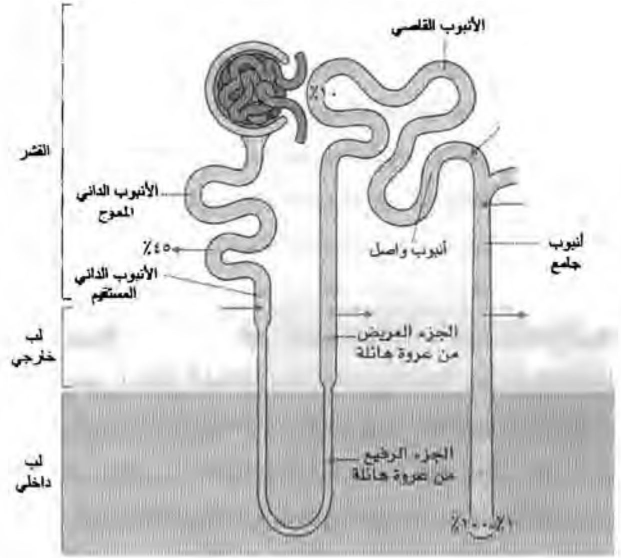
الماء والصوديوم: يعاد امتصاص ٧٠-٨٠٪ من الماء المرتشح عبر الكبيبية في الأنبوب الداني على نحو منفعل. أما المتبقي فيعاد امتصاصه من الشعبة النازلة لعروة هانله والقسم الأول من الأنبوب الجامع تحت تأثير ADH. أما أملاح الصوديوم فتعدّ من الذوائب الرئيسة خارج الخلوية، وتطرح عن طريق البول (١٥٠-٢٥٠ مل مكافئ/اليوم). يرشح ٢٠٠٠٠مل مكافئ من الصوديوم يومياً، ويعاد امتصاص ٦٩٪ منه في النبيبات المعوجة الدانية. و ٢٠-٣٠٪ منها في الجزء الصاعد من عروة هانله حيث يعاد امتصاص الصوديوم بآلية منفعلة تالية لامتصاص الكلور الفاعل، يجب التنويه أنه لا يعاد امتصاص الصوديوم في الشعبة النازلة من عروة هانله، بل يحدث امتصاص للماء؛ مما يؤدي إلى تكثيف البول. يعاد امتصاص ٥-١٠٪ من الصوديوم الراشح في النبيبات الملففة القاصية بالتوازي مع عود امتصاص الكلور أو بالتبادل مع شوارد K أو H ولا يحدث عود امتصاص للماء، ويعدّ النبيب القاصي مع الجامع المكان الأخير الذي يضبط عود امتصاص الصوديوم بمساعدة الألدوستيرون.



الشكل (٣) النقل الكلوي للصوديوم.

البوتاسيوم: تعدّ شاردة البوتاسيوم داخل خلوية، ويعاد امتصاصها كاملاً في النبيبات الدانية وعروة هانله، ويتبادل البوتاسيوم مع الصوديوم في النبيبات القاصية. لا تزيد كمية البوتاسيوم المطروحة على ١٠٠ ملي مكافئ/اليوم. وهذه الكمية تأتي من الإفراز الأنبوبي؛ وليس من الرشح الكبي.

الكلور: الكلور هو الهابطة cation الرئيسة في البلازما، يعاد امتصاصها بآلية منفعلة في النبيبات الدانية حيث يمتص ١لتر من الماء مع كل ٩غ من كلور الصوديوم، أما في



الشكل (٤) النقل الكلوي للبوتاسيوم.

الشعبة الصاعدة لعروة هانله فيكون امتصاص الكلور بآلية فاعلة، والصوديوم بآلية منفعلة.

البيكربونات: لشاردة البيكربونات شأن مهم في الحفاظ على pH الدم ضمن الحدود الطبيعية. يعاد امتصاص ٩٠٪ من البيكربونات الراشحة عبر النبيب الداني: والمتبقي عبر عروة هانله والنبيب القاصي، ولإنزيم الأنهيدراز كاربونيك شأن كبير في عود امتصاص البيكربونات، يوجد هذا الإنزيم في الأنبوب الداني على نحو أساسي كما يوجد في باقي النبيبات، حيث يتم اتحاد غاز ثاني أكسيد الكربون بالماء ضمن الخلية النبيبية، وبوجود هذا الإنزيم يتشرد الحمض الضعيف إلى جذر بيكربونات وهدروجين. والهدروجين يتم طرحه وتبادله مع شاردة الصوديوم الآتية من الرشح الكبي على شكل بيكربونات الصوديوم. وهكذا يدخل الصوديوم إلى الخلايا، ثم ينتقل إلى الدوران حول الخلية، أما شاردة الهدروجين التي تم طرحها نحو لمعة الأنبوب فإنها تتحد مع جذر البيكربونات المتبقي بفعل إنزيم C.A: لتشكل حمض الكربون الضعيف الذي لا يلبث أن يتفكك إلى ماء يتم طرحه مع البول.

٣- الوظيفة الغدية والصماوية:

تفرز الكلية بوصفها غدة صماء العديد من الهرمونات منها ما يكون له تأثير ذاتي داخل الكلية، ومنها ما يطلق للدوران، ويكون له أثر في تنظيم عمل العضوية.

أ- مجموعة الهرمونات التي تؤثر في المقوية الوعائية: جملة الرينين - الأنجيوتنسين ومجموعة البروستاغلاندينات والكاليكرين - كينين.

تتألف جملة الرينين - أنجيوتنسين من إنزيم الرينين المفرز من الحبيبات في الجهاز المجاور للكبيبات، ويتم تقويضه في الكبد، ومن الأنجيوتنسيوجين الذي يركبه الكبد، ويتحول بفعل إنزيم الرينين إلى أنجيوتنسين I.

يؤثر في إفراز الرينين:

- تبدلات الضغط في الشرين الوارد.
- المقوية الودية.
- تركيز الكلور والضغط الحلولي في النبيب القاصي عن طريق البقعة الكثيفة.
- تحرير البروستاغلاندين الموضعي.

يتولد الأنجيوتنسين II من الأنجيوتنسين I بوساطة الإنزيم القالب (ACE). للأنجيوتنسين II فعل مقبض وعائي شعري، ويحرض قشر الكظر على إفراز الألدوستيرون، ويعدل الجريان داخل الكبيبة.

يتعاكس عمل الأنجيوتنسين المقبض للأوعية بجملتين:

- **البروستاغلاندينات:** إذ تقع أمكنة تأثيرها بجوار مكان إنتاجها، وإن خرجت للدوران فإنها تتخرب. أهم البروستاغلاندينات التي تصنع في الكلية هي PGE2، PGD2، PGI1، والترومبوكسان. لهذه الهرمونات تأثير مدر للصوديوم في النبيب الكلوي، وتعاكس تأثير الـ ADH.
- **جملة الكاليكرين - كينين:** الكاليكرين هو إنزيم يؤثر في الكينينوجين، ويحوله إلى ليزيل براديكينين، ويتحول هذا الأخير إلى براديكينين الذي له تأثير موسع للأوعية.

ب- مجموعة الهرمونات التي لا تؤثر في المقوية الوعائية:

- **الإرثروبويتين erythropoietin:** ينتج على نحو رئيسي من الخلايا المشابهة لمولدات الليف في النسيج الخلالي الكلوي، ويعدّ المحرض الأساسي لاصطناع الكريات الحمر. ينقص إنتاجه في الفشل الكلوي المزمن، ويزداد إنتاجه في داء الكلية عديدة الكيسات وكيسات الكلية السليمة وكارسينوما الكلية.
- **الفيتامين D الفعال:** يتشكل فيتامين D في الجلد بتأثير الأشعة فوق البنفسجية؛ ولكنه يكون غير فعال، ويذهب المركّب الأخير إلى الكبد ليضاف إليه جذر الهدروكسيل في الموقع ٢٥، ومن ثم إلى الكلية ليتم ربط جذر هدروكسيل آخر في الموقع ١؛ ليصبح ١-٢٥ دي هدروكسي كالسيفرول وهو الشكل الفعال.

يتركب الشكل الفعال من الفيتامين D على مستوى الخلايا النبيبية في القشر؛ وذلك بفعل إنزيم ألفا ١هدروكسيلاز (يزداد إفراز هذا الإنزيم بالهرمون PTH ونقص

الفسفور، وينقص إفرازه بالكالسيتونين وزيادة الفسفور).

الهرمونات التي تؤثر في الكلية:

١- **الهرمون المضاد للإدرار:** يعمل على زيادة النفوذية في النبيب القاصي والجامع.

٢- **الألدستيرون:** يفرز من المنطقة اللبية لقشر الكظر، يعمل على مستوى النبيب الجامع والقاصي، يزيد امتصاص الصوديوم، ويطرح البوتاسيوم.

٣- **هرمون جارات الدرق:** له تأثير مباشر في النبيبات الكلوية، ويزيد من إطراح الكلسيوم والصوديوم على مستوى النبيب الداني كما يزيد من عود امتصاص الكلسيوم على مستوى النبيب القاصي؛ مما يؤدي إلى زيادة عود امتصاص الكلسيوم.

٤- **الببتيد الأذيني المدر للصوديوم ANP:** مركّب ببتيدي يفرز على نحو رئيس من الألياف العضلية للأذينة اليمنى، ويفرز بدرجة أقل من ألياف البطينات القلبية. يزداد إفرازه في جميع حالات زيادة الحجم (قصور القلب الاحتقاني والقصور الكلوي المزمن وتشمع الكبد)، يعمل على مستوى النبيبات الجامعة في الكلية بزيادة طرح الصوديوم كما له تأثير موسع للأوعية المحيطية يؤدي إلى خفض الضغط الشرياني.

الفحوص المتممة لأمراض الكلية والجهاز البولي التناسلي في الذكور

- الفحوص المخبرية لأمراض الكلية والجهاز البولي التناسلي في الذكور
- الفحوص الشعاعية
- الفحوص النسيجية
- استخدام الأدوات بالطريق الرجوعي في السبيل البولي
- تنظير الكلية عبر الجلد وتنظير الحالب وتفتيت الحصيات

الفحوص المخبرية لأمراض الكلية والجهاز البولي التناسلي في الذكور

ربيعة النحاس

يوجه فحص عينات البول والدم، ومفرزات الجهاز البولي التناسلي ونضحاته نحو تقييم أمراض الجهاز البولي، وغالباً ما يساعد على الوصول إلى التشخيص.

أولاً- اختبارات وظائف الكلية renal function tests:

هناك مجموعة من الاختبارات تهدف إلى تقييم وظائف الكلية المختلفة، يُذكر منها:

١- اختبارات التصفية الكلوية.

٢- اختبارات تحري قدرة الكلية على التركيز والتمديد.

٣- اختبارات التحميض.

٤- الاختبارات الدموية الخاصة بتقييم وظائف الكبيبات.

١- اختبارات التصفية الكلوية:

تهدف هذه الاختبارات إلى تقييم سرعة الرشح الكبي أو معدله glomerular filtration rate (GFR)، وتعرف التصفية الكلوية renal clearance بأنها حجم المصورة الذي تستطيع الكلية أن تخلصه من مادة ما في الدقيقة الواحدة مقدراً بالميليلتر.

اختبار تصفية الكرياتينين لا يزال اختبار تصفية الكرياتينين creatinine clearance إلى هذا اليوم الاختبار الأول المعتمد عليه في دراسة وظائف الكلى، وإعطاء رقم التصفية النهائية المصححة نسبة إلى سطح الجسم المرجعي وهو ١,٧٣ م²، حيث يجرى اختبار التصفية على بول ٢٤ ساعة ويبزل الدم في الوقت نفسه لقياس الكرياتينين في المصل.

حساب تصفية الكرياتينين:

تحسب تصفية الكرياتينين وفق العلاقة التالية:

تصفية الكرياتينين (مل/ د/ سطح جسم المريض م²) = $\frac{U \times V}{S \times 1440}$

U = عيار الكرياتينين في البول (ملغ/د ل).

V = حجم البول المقدم خلال ٢٤ ساعة (مل).

S = عيار الكرياتينين في المصل (ملغ/دل).

١٤٤٠= زمن جمع عينة البول بالدقائق (٢٤ساعة ×٦٠).

يجب أن تكون وحدة قياس الكرياتينين في المصل والبول متماثلة (ملغ/دل).

القيم المتوقعة لتصفية الكرياتينين: (مقدرة بالـ مل/ دقيقة):

الرجال: ٩٠- ١٣٩.

النساء: ٨٠- ١٢٥.

الأطفال دون الـ ١٢ سنة: ٥٠ -٩٠.

٢- اختبار قدرة الكلية على التركيز renal concentration test:

المبدأ: تحديد قدرة الكلية على إفراغ بول مكثف استجابة للحرمانdeprivation من السوائل، أو استجابة لمنبه خارجي مناسب بديل، ويطبق هذا الاختبار في المرضى الذين يعانون البوال polyuria (تعدد البيلات)، أو العطاشpolydipsia (النهم للماء)، للتفريق بين الآفات النبيبية الكلوية والآفات الغدية النخامية.

ولا ضرورة لهذا الاختبار إذا كانت كثافة البول عند المريض > ١,٠٢٢ أي الأوسمولية > ٨٠٠ ممول/كغ إذ يدل هذا على وظيفة تكثيف جيدة لنبيبات الكلية.

أما إذا كانت الكثافة أقل من ١,٠١٠ فإن ذلك يدل على ضعف وظيفة التركيز الكلوية بسبب كلوي نبيبي، أو نخامي.

٣- اختبار قدرة الكلية على التمديد renal dilution test:

اختبار بسيط تقاس بوساطته سرعة إفراغ حمل كبير من الماء، وهذا الاختبار غير نوعي وذو حساسية ضعيفة بوصفه تعبيراً لوظيفة النبيبات الكلوية. إذ يستطيع الشخص السوي طرح ٧٠٪ من الحمل المائي - الذي يعادل ٢٪ من وزن الجسم - خلال الساعات الخمس التالية لتناول الماء، كما تنقص أوسمولالية البول إلى ٥٠ ميلي اوسمول/ كغ أيضاً.

٤- اختبارات التحميض البولي acidification:

يفيد هذا الاختبار لمعرفة قدرة نبيبات الكلية على تشكيل بول حمضي وإفراغ الأمونيا عند المرضى المصابين بالحماض acidosis. يصل pH البول في الشخص السوي إلى ٥,٣ أو أقل.

٥- الاختبارات الدموية لتحري وظيفة الكلية (وظيفة الكبيبات الكلوية) glomerular function:

يؤدي انخفاض سرعة الرشح الكبيبي لأي سبب إلى ارتفاع نواتج استقلاب المواد الآزوتية غير البروتينية مثل اليوريا الدموية والكرياتينين والأمونيا وحمض البول، متجاوزة قيمها الطبيعية، ولكن لا يمكن مع ذلك الكشف عن أذية كلوية حقيقية إلا إذا انخفضت التصفية الكلوية (تصفية الكرياتينين) إلى ٥٠٪.

أ- عيار اليوريا الدموية: تزداد قيم اليوريا بازدياد الوارد البروتيني الغذائي أو بتخرب البروتينات الزائد، أو بتقدم

العمر، أو في حالات التجفاف لأي سبب كالداء السكري أو القصور الكلوي الحاد أو المزمن، وقصور القلب، وانسداد المسالك البولية بعد الكلوية. وتبلغ القيم الطبيعية لليوريا الدموية عند البالغين ١٠-٤٠ ملغ/دل وتصل إلى ٥٠ ملغ/دل بتقدم العمر.

ب- عيار الكرياتينين: يرتبط تركيز الكرياتينين creatinine بالاستقلاب الحيوي للعضلات ومجموع كتلة العضلات، ولا يتعلق بنوعية الوارد الغذائي أو كميته، ويدل ارتفاع الكرياتينين على نحو عام على قصور كلوي، وهو يرتفع ارتفاعاً طفيفاً في بعض الأمراض الأخرى مثل القصور القلبي المعاوض وضخامة النهايات، وينخفض في الضمور العضلي ونقص الكتلة العضلية: ولهذا يلاحظ انخفاض الكرياتينين في النساء والأطفال عما هو في الرجال.

ثانياً- الفحص المنوالي للبول والراسب البولي:

١- عينات البول، شروطها، أنواعها، طرق حفظها:

أ- شروط جمع عينات البول: لابد حين جمع عينات البول من التقيد بشروط خاصة في جميع المرضى: يجب الالتزام بشروط النظافة في الجنسين ولاسيما عند النساء بتنظيف المنطقة التناسلية الخارجية بالماء والصابون، أو مسح المنطقة بمطهر لطيف، ثم الانتظار حتى تمام الجفاف ثم البدء بالتبول وذلك لمنع التماس المباشر بين دفق البول والمفرزات المهبلية، ويجب أن يكون الوعاء الذي يجمع فيه البول جافاً ونظيفاً، كما يجب أن تفحص عينة البول قبل مرور ساعتين على جمعها.

ب- أنواع عيّنات البول:

- **عينة البول الصباحي:** يفضل أول بول صباحي: لأنه الأكثف تركيزاً، وهو المفضل أيضاً للفحص الجرثومي (البكتيري) والمجهري وكذلك لمعرفة رقم الكثافة.
- **عينة البول العشوائية:** تؤخذ في أي وقت من اليوم، وترسل للفحص المنوالي لوظائف الجهاز البولي.
- **عينة بول ٢٤ ساعة:** يجمع البول في وعاء كبير (٢ لتر) ذي غطاء محكم، ويرسل إلى المختبر بأسرع وقت ممكن، تطلب هذه العينة لإجراء الاختبارات الكيميائية.
- **عينة منتصف التبول:** يتبول المريض بعض البول خارج وعاء العينة أولاً، ثم يضع بعض البول فى وعاء العينة الذي يغلق مباشرة، وهى أفضل عينة للفحص المجهري والبكتيري.
- **عينة نهاية البول:** يضع المريض آخر جزء من البول فقط فى وعاء العينة.
- **عينة البول بوساطة القثطرة البولية:** تجمع بوساطة الطبيب أو المتخصص في تركيب قثطرة البول. تطلب لبعض الفحوص البكتيرية الخاصة - وعادة للنساء - ولكن يجب الانتباه لعدم جمع عينة البول من كيس جمع بول المريض المقثطر لتلوثها الجرثومي، بل يجب أن تجمع طازجة من فوهة القثطرة مباشرة قطرة قطرة توخياً لتجنب التلوث.
- **عينات بول الأطفال:** تجمع في كيس من اللدائن (بلاستيكي) معقم خاص لهذه الغاية، يطبق حول الأعضاء التناسلية ويترك حتى يتم جمع العينة، ويراعى تطبيق شروط النظافة.

يجرى فحص البول المنوالي مباشرة على البول الطازج (بعد ٣٠-١٢٠ دقيقة من وضع العينة في العبوة)، أو تحفظ في البراد ريثما يتم فحصها مدة لا تتجاوز الـ ١٢ ساعة.

٢- الفحص الفيزيائي physical examination: ويشمل:

أ- اللون: اللون الطبيعي للبول أصفر، تراوح شدته بين الأصفر الشاحب في البول الممدد (بول قليل الكثافة) والأصفر العفصي الغامق في عينات الصباح أو عقب الامتناع عن تناول السوائل فترة طويلة أو خسارتها بالجهد أو الحمى. يكتسب البول لونه الأصفر المعروف لاحتوائه أصبغة الأوروكروم urochrome وأهمها اليوروبيلينوجين.

ب- الحجم: الحجم مهم في بول ٢٤ ساعة فقط، يراوح حجم البول الطبيعى بين لتر ولتر ونصف في الأشخاص البالغين.

ج- التفاعل: البول الطازج السوي حمضي خفيف درجة الـ pH فيه نحو ٦،٠.

د- الرائحة: للبول رائحة خاصة خفيفة تشتد مع الزمن، وتتغير الرائحة في بعض الحالات، تدل الرائحة النشادرية النفاذة في بول مطروح حديثاً على وجود آفة بولية ما، أما الرائحة الكريهة فتدل على وجود خمج بولي، وتظهر في بول المصابين بالداء السكري غير المسيطر عليه رائحة التفاح الفاسد أو الأسيتون.

هـ- المظهر: يبدو البول السوي الطازج بمظهر رائق، **ويكون البول عكراً للأسباب التالية:**

- ترسب أملاح اليورات والفوسفات.
- وجود بعض الخلايا التوسفية أو الكريات البيض أو الحمر قد يسبب تغيماً لا يزول بإضافة الحمض إلى البول أو تسخينه.
- وقد يحدث العكر بسبب تلوث عينة البول بالبراز ولاسيما عند المقعدين وكبار السن والأطفال، أو بالمساحيق والأدوية الموضعية.

و- **الثقل النوعي:** يُقاس ثقل البول النوعي specific gravity بوساطة مِكثاف البول urinometer، وتراوح الكثافة النوعية الطبيعية للبول بين (١,١٥- ١,٢٥) في درجة حرارة ١٥ مئوية. ويختلف هذا الثقل النوعي مع اختلاف وظيفة الكلية.

٣- الفحص الكيميائي:

يتضمن بالدرجة الأولى البحث عن البروتين والغلوكوز، كذلك يتضمن البحث عن الأسيتون (الخلون) والخضاب والأصبغة والأملاح الصفراوية والنتريت.

يستعمل حالياً من أجل إجراء الاختبارات الكيميائية ما يدعى بالشريط الكاشف المتعدد الاختبارات multi-test strip.

كيفية التعبير عن نتيجة الفحص الكيميائي:

● يعبر عن **نتائج الفحص الكيميائي** كما يلي:

pH: 5 - 9

الثقل النوعي 1,010- 1,030

الغلوكوز neg , +, ++ or +++

البروتين neg , +, ++ or +++

الكيتون neg , +, ++ or +++

البيليروبين neg , +, ++ or +++

الدم neg , +, ++ or +++

النتريت negative or positive

الكريات البيض negative or positive

● **كشف البروتين:** لا يكشف البروتين في البول الطبيعي، وإذا وجد فإن كميته لا تتعدى ١٥٠ملغ/٢٤ ساعة بول أي ما يعادل ٢٠ ملغ/دل، وإلا عُدَّ الشخص مصاباً ببيلة بروتينية proteinuria.

تصنف البيلة البروتينية بحسب كمية البروتين المطروح يومياً **إلى:**

أ- بيلة بروتينية **خفيفة:** أقل من ٠,٥غ/بول ٢٤ ساعة.

ب- بيلة بروتينية **متوسطة:** بين ٠,٥-٤غ/بول ٢٤ ساعة.

ج- بيلة بروتينية **شديدة:** أكثر من ٤غ/بول ٢٤ ساعة.

● **بيلة الحموض الأمينية بيلة حمضمينية aminoaciduria:** لا تشاهد الحموض الأمينية في البول إلا بكميات زهيدة، ويمكن تقدير الكمية الإجمالية المطروحة من الحموض الأمينية بالبول بقياس آزوت الحمض الأميني الحر بالبول، إذ يطرح البالغ ٥٠- ٢٠٠ ملغ/يوم من الآزوت الحر.

● **الغلوكوز:** يخلو البول عادة من الغلوكوز والغالاكتوز والفركتوز والمانوز عند البالغين الأسوياء، ولا تتجاوز نسبة الغلوكوز ٠,٢ ملغ/دل، ولا يظهر الغلوكوز في البول إلا إذا تجاوز عياره في الدم ١٦٥- ١٧٥ملغ/دل، حيث تعجز الكلية عن عود امتصاص الراشح منه عبر الكبيبات فيفيض وينطرح مع البول.

● **الأجسام الكيتونية (الخلونية) ketones bodies:** لا يحتوي البول السوي على أجسام كيتونية (تدعى زيادة تركيز الأجسام الكيتونية في الدم فرط كيتون الجسم "الخلال" ketosis)، ولا تلبث أن تطرح في البول لتسبب البيلة الكيتونية ketonuria، ويبلغ مجمل مايطرح من الأجسام الكيتونية ٥- ٤٥ ملغ/بول ٢٤ ساعة.

● **الأصبغة الصفراوية واليوروبيلينوجين urobilinogen:** هي نواتج انحلال الكريات الحمر الطبيعي الفيزيولوجي في الجسم، وهي التي تعطي البول لونه الطبيعي.

● **الدم في البول:** يطلق مصطلح البيلة الدموية على وجود كريات حمر سليمة في البول بمقدار > ٣-٤ كرية/ ميكرولتر وتصبح البيلة الدموية عيانية عندما يكون تركيز الدم في البول > ٠,٥ مل دم/لتر بول. كما أن وجود ٤-٥ كريات حمر/ساحة مجهرية يدل على بيلة دموية مجهرية.

● أما مصطلح **البيلة الخضابية hemoglobinuria:** فيطلق على وجود الخضاب الحر منحلاً في الدم. وتظهر البيلة الخضابية عند حدوث انحلال دموي داخل الأوعية الدموية.

● **النتريت nitrite:** يحوي البول الطبيعي النترات NO_3^-، وتزداد كميتها فيزيولوجياً عند الإكثار من تناول الخضار، وتتمتع جراثيم عائلة الأمعائيات Enterobacteriaceae كالإيشريكيات القولونية E. coli والأمعائية Enterobacter والمتقلبات Proteus والكليبسيلا Klebsiella بالقدرة على إرجاع النترات إلى نتريت الذي يعد وجوده دلالة على وجود بيلة جرثومية.

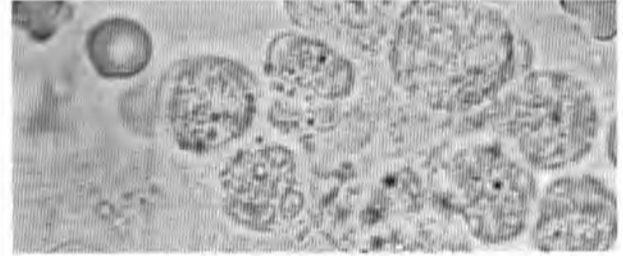
● **بيلة الكريات البيض leukocyturia:** يعد وجود بيلة الكريات البيض العلامة الأساسية في أي التهاب كلوي أو بولي سفلي، ويغلب أن تكون الكريات البيض من نوع العدلات neutrophil التي تتمتع بفعالية إنزيم الاستراز.

ثالثاً- الفحص المجهري للراسب البولي:

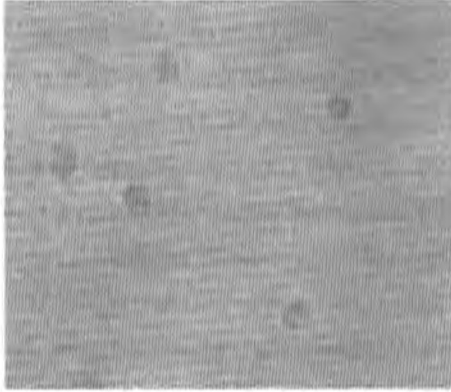
١- قد تشاهد في الراسب البولي العناصر التالية:

أ- الخلايا: الكريات البيض والكريات الحمر والخلايا التوسفية (الشكل ١) التي تتباين بحسب منشئها، منها الخلايا الظهارية لنبيبات الكلية والخلايا الكلوية والخلايا المثانية.

ب- الأسطوانات البولية: التي تتكون في نبيبات الكلية



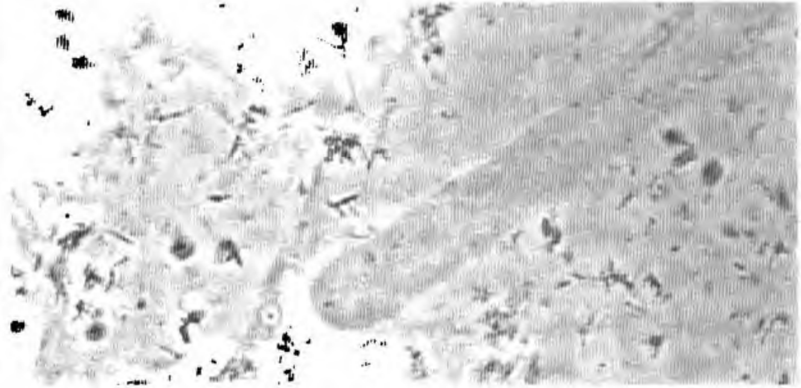
الشكل (١ - أ) كريات بيض



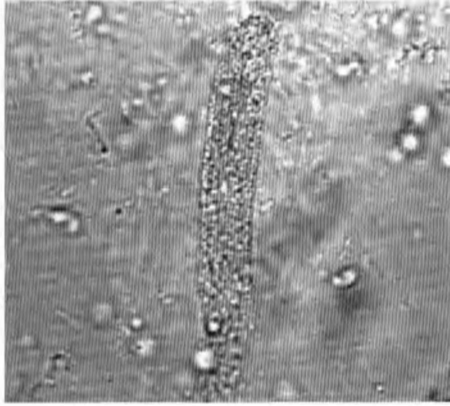
الشكل (١ - ب) كريات حمر



الشكل (١ - ج) خلايا توسفية.



الشكل (٢ - أ) أسطوانات هيالين



الشكل (٢ - ب) أسطوانات حبيبية



الشكل (٢ - ج) أسطوانات الكريات الحمر



الشكل (٢ - د) أسطوانات شمعية

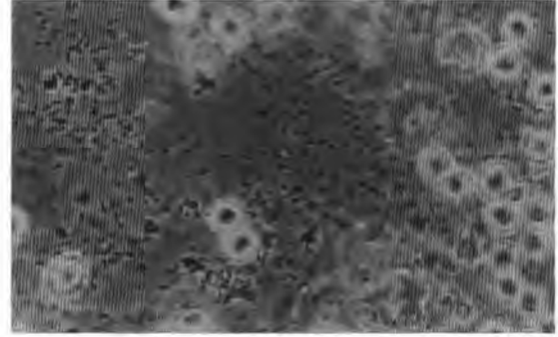


الشكل (٢ - هـ) أسطوانات الكريات البيض

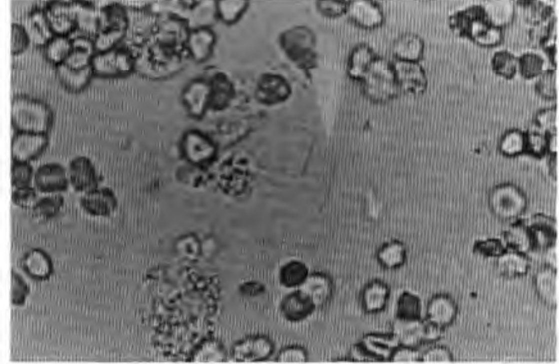
(الشكل ٢)، منها الأسطوانات الشفافة الهَيالينية، والأسطوانات الحبيبية granular والأسطوانات الدموية RBC casts والأسطوانات القيحية WBC casts والأسطوانات المختلطة والأسطوانات الشحمية والأسطوانات الشمعية والأسطوانات البشروية.

ج- الأحياء الدقيقة:

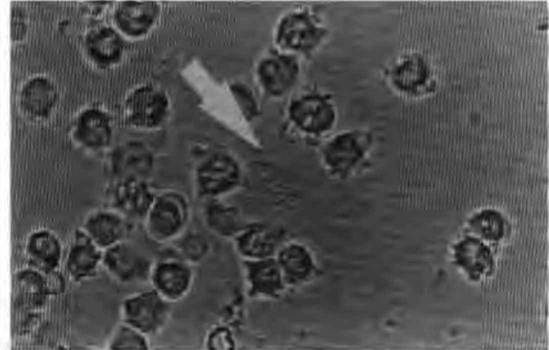
- **الجراثيم:** ليس لوجود كميات قليلة ومتنوعة من



الشكل (٣ - أ) جراثيم سلبية الغرام



الشكل (٣ - ب) مكورات عقدية

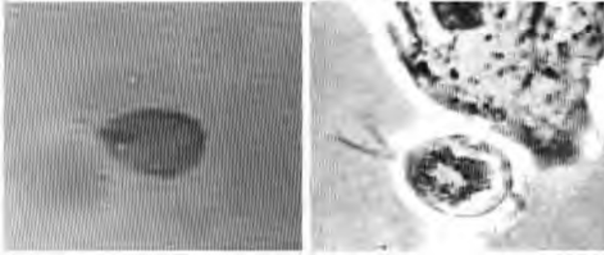


الشكل (٣ - ج) مكورات عنقودية مذهبة

الجراثيم أهمية سريرية؛ إذ يمكن أن تشاهد هذه الجراثيم في البول الملوث بالمحيط في أثناء التبول خاصة عند الأطفال والمقعدين، وعند النساء ولاسيما عند أخذ العينة من دون الالتزام بتطبيق شروط الطهارة والنظافة قبيل التبول.

تتصف البيلات الجرثومية بوجود أعداد متوسطة إلى غزيرة من الجراثيم، وهي من نوع واحد سائد، قد ترافقها بيلة قيحية أو دموية أو بروتينية أو كلها معاً. يمكن تشخيص خمج السبيل البولي الجرثومي بفحص الراسب البولي وحده (الشكل ٣)، ويؤكد التشخيص بإجراء الزرع الجرثومي لعينة البول مع عد المستعمرات البولية في الميليمتر الواحد من البول، والزرع الجرثومي مهم لتحديد تحسس الجرثوم للصادات وتحديد الصاد الحيوي الأنجع.

● **الطفيليات:** قليلة المشاهدة في البول، أهمها المشعرات المهبلية Trichomonas vaginalis (الشكل ٤)، وقد تشاهد بيوض الحرقص (الأقصورات) Oxyuris، أو وحيدات الخلية العيوشة بالأمعاء كشفوية السياط المنيلية Chilomastix mesnili أو المشعرات المعوية البشرية Trichomonas hominis، وهي دليل التلوث البرازي والعادات الصحية الشخصية السيئة. كما قد تشاهد بيوض البلهارزيا (المنشقات الدموية) ذات القيمة التشخيصية المهمة ترافق بيلة الكريات الحمر.



الشكل (٤) مشعرات مهبلية

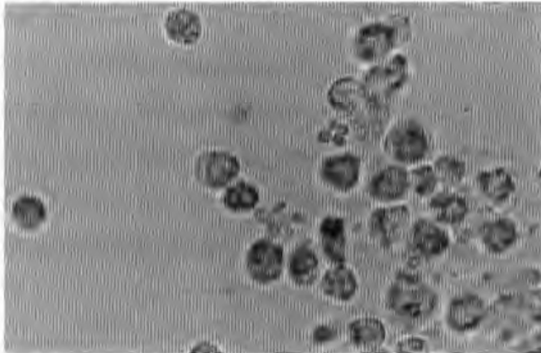
● **الفطور:** أهمها المبيضات البيض Candida albicans (**الشكل ٥**) التي تشاهد في سياق الأخماج الفطرية للقناة البولية وذلك عند المرضى السكريين أو مثبطي المناعة، أو الذين يتناولون الصادات الحيوية فترات طويلة. قد توجد الفطريات أحياناً في البول المحتوي على الغلوكوز، ويجب التحقق عندها من أن البول طازج.

● **النطاف** (الشكل ٦).

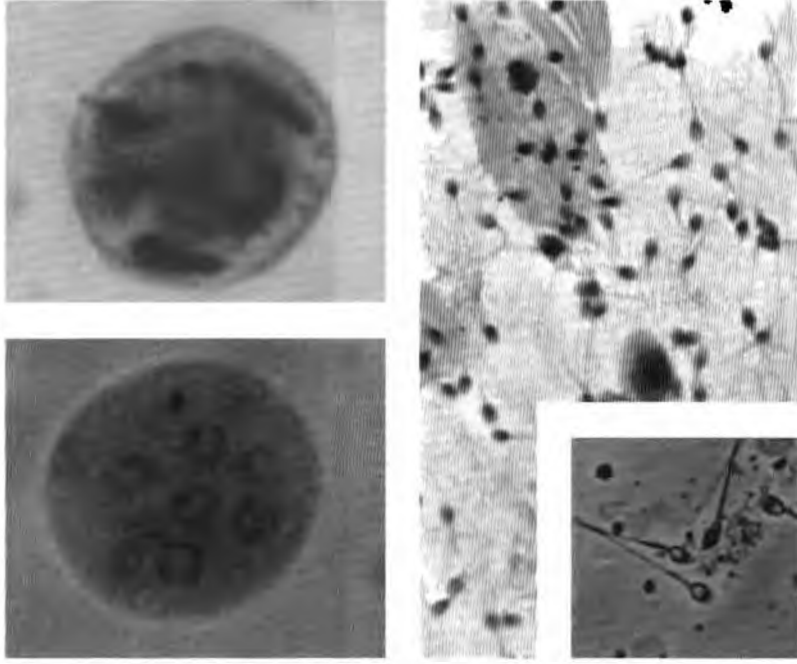
٢- الرواسب البلورية urinary crystals أو البِلَّوْرات:

للبلورات أشكال هندسية منتظمة، ولا أهمية تشخيصية للبلورات في البول إلا في أمراض نادرة جداً، ولمعرفة باهاء pH البول شأن في التشخيص الصحيح لنوع البلورات. إذ تُلاحظ الأنواع التالية من البلورات في البول الحمضي ($pH < ٥$).

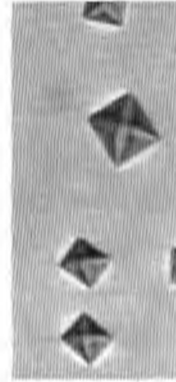
● بلورات أوكسالات الكلسيوم ca. oxalate (الشكل ٧).

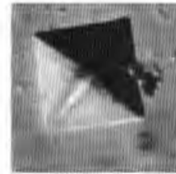


الشكل (٥) المبيضات البيض

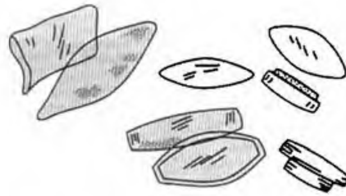


الشكل (٦) حيوانات منوية.

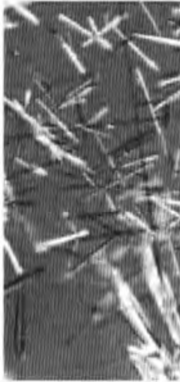


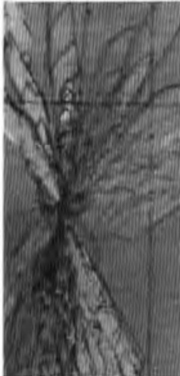


الشكل (٧) بلورات أوكسالات الكلسيوم.



الشكل (٨) بلورات حمض اليوريك.



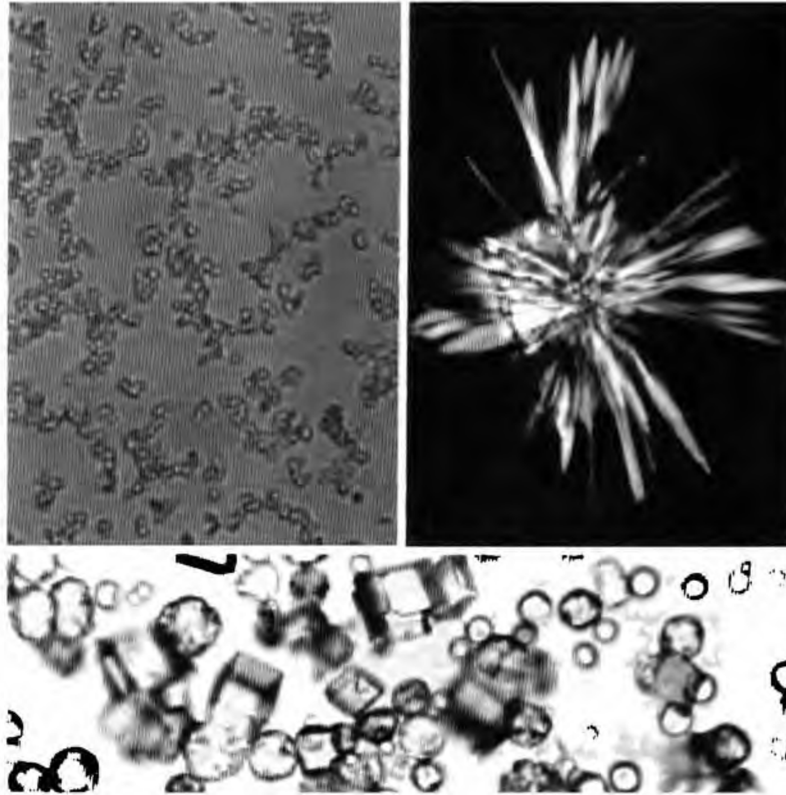


الشكل (٩) بلورات فوسفات الكلسيوم.

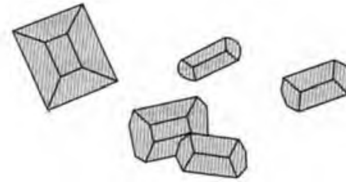
- بلورات حمض اليوريك uric acid واليورات عديمة الشكل (الشكل ٨).
- بلورات سَلْفات الكلسيوم.

أما في البول القلوي فنشاهد:

- فُوسْفات الكلسيوم (في البول المتعادل أو القلوي) (الشكل ٩).
- كَرْبونات الكلسيوم (في البول المتعادل أو القلوي) (الشكل ١٠).
- الفوسفات الثلاثية (في البول المُتَعادِل أو القلوي) (الشكل ١١).



الشكل (١٠) بلورات كَربونات الكلسيوم.



الشكل (١١) الفوسفات الثلاثية.

● اليورات (في البول القلوي) التي توجد غالباً مع الفوسْفات.

وهناك رواسب بلورية أخرى نادرة المصادفة مثل:

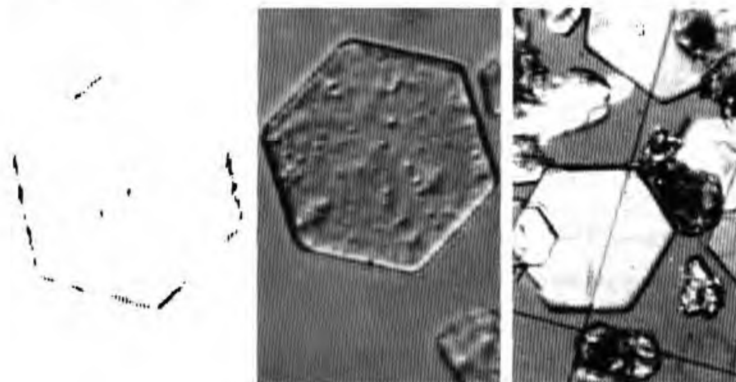
● بلورات الحموض الأمينية: بلورات اللوسين والسيستين (الشكل ١٢) والتيروزين.

● بلورات الكولستيرول.

● بلورات مركبات أسيتيل السَّلفوناميد: التي توجد في البول بعد المعالجة بالأدوية السلفوناميدية. ويكون معظمها بشكل حزم من الإبر.

رابعاً- الفحص الجرثومي bacteriology test:

لا يحتوي البول عملياً في الأشخاص الأصحاء على أي كائن حي organism، ويمكن أن توجد الجراثيم في المرضى المصابين بخمج في أحد أجزاء السبيل البولي (مثل: التهاب الإحليل، أو التهاب المثانة، أو التهاب الكلية).



الشكل (١٢) بلورات السيستين

١- أخذ نماذج البول من أجل الزرع الجرثومي:

عينة البول المفضلة للزرع البولي هي عينة البول الصباحي التي تجمع في عبوة معقمة مع الانتباه إلى ما يلي:

أ- أن يتوقف المريض عن تناول الصادات الحيوية مدة لا تقل عن ٤ أيام قبل إجراء الزرع.

ب- تنظيف الأعضاء التناسلية قبل كل شيء باستعمال الماء والصابون.

ج- الحرص على عدم تلوث العبوة المعقمة حين فتحها سواء بالأيدي أم بمنطقة التبول.

د- رمي الدفقة الأولى من البول ثم جمع البول من الدفقة الثانية بحيث يؤخذ نموذج منتصف الجريان (منتصف البيلة)، مع مراعاة عدم ملامسة فوهة العبوة بالأيدي أو منطقة التبول.

هـ- إغلاق العبوة جيداً.

و- إرسالها إلى المخبر بالسرعة الممكنة وفحصها بأسرع ما يمكن.

ز- يثفل البول بسرعة عالية ويُفحص الراسب الناتج بالمجهر.

ح- يمكن استعمال الراسب لعمل لطاخات تُجَفَّف وتُثَبَّت؛ ثم تُلَوَّن بملوني غرام وتسيل - نلسن؛ وتُفحص بالمجهر.

النتائج: يُذْكَر في النتيجة وجود كريات بيض أو قيح أو عدم وجودهما، ويُعْطى وصف دقيق للجراثيم الموجودة كالمكورات البنية. لا يجوز تشخيص عدوى بالمكورات البنية بالاستناد إلى فحص الراسب البولي، وإنما يُبْحَث عنها في قيح الإحليل (فحص القطرة الصباحية).

يمكن أن تُكشف الجراثيم في البول أيضاً باستعمال شريط فحص البول لكشف النَتْريت (التي تُنْتِجُها بعض الجراثيم المُمْرِضَة) وإستيراز الكرية البيضاء، وقد أبدى هذا الشريط نوعيةً وحساسيةً مرتفعتين لكشف الجراثيم في البول.

٢- زرع البول والتحسس للصادات الحيوية:

يبقى الزرع ضرورياً دائماً لتعيين هوية الجراثيم المكتشفة بدقة وتقدير الكمية الموجودة منها.

يجرى الزرع حين تُكشف كميات مرتفعة من الجراثيم بالفحص المجهري مع بيلة قيحية أو بيلة كريات بيض أو من دون ذلك، وفي مثل هذه الحالات يجب إرسال نموذج البول إلى المختبر من دون تأخير من أجل الزرع.

خامساً- اختبارات إضافية:

١- الخلايا الورمية والخلايا المندخلة بالفيروسات:

تحضر لطاخة من الثفالة المركزة لتلوينها بطريقة بابانيكولا لتحري الخلايا الورمية الخبيثة الصادرة من الحويضة أو الكلية أو الحالب أو المثانة. ويمكن كذلك بوساطة تلوينات خاصة تحري المشتملات inclusion bodies المميزة لبعض الفيروسات كالحصبة والفيروس المضخم للخلايا.

٢- هناك بعض الاختبارات التي تجرى على البول لفحص بعض المكونات الخاصة مثل:

أ- تحري قطرات الدسم وتحري الهيموسيدرين في الراسب البولي.

ب- تحري إنزيم البيروكسيداز في الكريات البيض في الراسب البولي لتمييزها من الخلايا الظهارية الكلوية.

سادساً- الحصيات البولية urinary stones:

تبدو الحصيات بألوان مختلفة، بيضاً أو صفراً أو محمرة داكنة، تراوح قساوتها من الشديدة القاسية إلى الهشة بحسب منشئها وتركيبها الكيميائي، وإذا ما قطعت عرضياً بدت كدوائر متحدة المركز وسطها نواة (لب الحصاة)، مؤلفة من علقة دموية أو كتلة جرثومية أو حمض اليوريك أو مادة بروتينية تجمعت فوقها أوكسالات الكلسيوم أو الفوسفات مثلاً، وأغلب الحصيات مركبة، أي إنها تتكون من أكثر من مكون، وهو ما يفسر عدم تجانس مظهرها ومقطعها.

التشخيص المخبري للحصيات البولية:

يفيد تحليل الحصاة البولية في كشف سبب تشكلها، ووضع الحمية المساعدة للوقاية من تشكل حصيات جديدة إن أمكن.

تشاهد أوكسالات الكلسيوم ca. oxalate وحدها أو مزيج أوكسالات الكلسيوم وفوسفات الكلسيوم واليولات وحمض اليوريك في الحصيات البولية بنسبة ٩٠٪ من مجمل الحصيات البولية.

أما المزيج الآخر وهو: فوسفات الكلسيوم وفوسفات المغنزيوم والأمونيوم وحمض اليوريك فتقدر بـ(٣-١٠٪)، وتقدر حصيات السيستين بأقل من ١-٢٪ من مجمل الحصيات البولية.

- تعد أوكسلات الكلسيوم الأكثر مصادفة، تترسب في وسط حمضي، ذات قوام قاسٍ، سطحها شئز مدمى وبلون بني قاتم.
- أما فوسفات الكلسيوم والفوسفات الثلاثية فهي حصيات تترسب في وسط قلوي كما في الأخماج البولية، وهي بيض مصفرة شاحبة، هشة، سهلة التفتت.
- وتتشكل حصيات فوسفات الأمونيوم والمغنزيوم الثلاثية في سياق أخماج الجهاز البولي الناجمة عن الجراثيم التي

تحلل اليوريا وتشطرها، كالمتقلبات Proteus والزوائف Pseudomonas مسببة قلونة البول.

● أما حصيات حمض اليوريك فتترسب في وسط حمضي، وتكون ملونة ذات ظلال بنية وقساوة متوسطة وسطح ناعم، وقد تتكون بوصفها مضاعفة في المصابين بفرط حمض اليوريك في الدم.

● وقد يكون منشأ الكربونات carbonate التي تشاهد ضمن بعض الحصيات البولية من جراء ادمصاص adsorption غاز CO_2 على سطوح بلورات فوسفات الكلسيوم وهي ذات قوام صلب.

● حصيات السيستين النادرة، تترسب في البول الحامضي، تشاهد في بيلة السيستين، وهي ذات قوام شمعي ناعم رطب طري، ويلون أصفر باهت أو بني.

● وهناك نوع نادر جداً هو حصيات الكزانتين xanthin ذات اللون البني المصفر، وتترسب في البول الحمضي.

الفحوص الشعاعية

حسان بسام الصواف

أولاً- الفحوص الشعاعية radiography:

١- صورة الجهاز البولي البسيطة:

هي صورة شعاعية للبطن في وضعية الاضطجاع (الشكل ١).

الاستطبابات: البحث عن حصيات متكلسة ظليلة شعاعياً.

التحضير: لا بد من تحضير الأمعاء جيداً بإعطاء المريض مادة مسهلة عن طريق الفم في اليوم السابق للفحص، والامتناع عن تناول الطعام والشراب قبيل الفحص.

يمكن بوساطتها تقييم حجم الكليتين ومكانهما ورؤية الحصيات في الجهاز البولي إن كانت متكلسة، وكذلك يمكن رؤية تكلسات خارج الجهاز البولي قد تلتبس مع الحصيات البولية مثل الحصيات المرارية المتكلسة والتكلسات الشريانية العصيدية والتكلسات في المعثكلة والتكلسات الوريدية في الحوض، وقد يرى في بعض الأحيان غاز في المثانة في حالات الأخماج المثانية، (وقد يكون الغاز تالياً لوضع قثطرة داخل



الشكل (١) صورة بسيطة للجهاز البولي تظهر حصاة في المكان المتوقع للحالب الأيسر.

المثانة). ومن المفيد البحث عن ظل عضلة البسواس الذي قد يدل غيابه على آفات خلف الصفاق، وتجدر الإشارة إلى أن ظل البسواس يغيب على نحو طبيعي عند ٥٠٪ من المرضى.

وكذلك من المفيد تقييم الظلال العظمية على الصورة، إذ يمكن رؤية شوك مشقوق قد يدل على وجود آفة عصبية خلقية مثل القيلة السحائية التي تؤدي إلى المثانة العصبية، أخيراً يمكن في بعض الأحيان رؤية نقائل عظمية مصلبة من تنشؤ في الموثة.

٢- الصورة الظليلة للجهاز البولي excretory urography:

يقيِّم الجهاز البولي بوساطتها على نحو جيد من الناحية التشريحية ومن الناحية الوظيفية.

الاستطبابات: الاشتباه بحصاة أو كتلة في الجهاز البولي، أو لتقييم تشوه خلقي فيه.

سيئات الفحص:

- لا يمكن إجراء الدراسة حين وجود قصور كلوي.
- أقل دقة من التصوير المقطعي المحوسب في كشف الحصيات والأورام الكلوية.
- لا يمكن إجراء الدراسة في الحمل بسبب استخدامها الأشعة السينية.

التحضير: لابد من تحضير جيد قبل التصوير بهدف إفراغ القولونات من المواد البرازية التي قد يعوق دراسة الكليتين، ولابد من التوقف عن الطعام عدة ساعات قبل الفحص.

الطريقة: يصور البطن أولاً بصورة شعاعية بسيطة قبل الحقن لتقييم تحضير المريض وللبحث عن حصيات متكلسة في الجهاز البولي، وبعد حقن كمية كافية من مادة ظليلة يودية غير شاردية في الوريد (تقدر عادة بنحو ١٠٠سم³ لمريض بالغ وزنه نحو ٧٠كغ) يعاد تصوير البطن شعاعياً بعد ٣٠ ثانية إلى دقيقة من الحقن، ثم بعد ٥ دقائق و ١٥ دقيقة، ثم تقيَّم الصور من قبل الشعاعي الذي قد يطلب صوراً إضافية ومنها صور متأخرة وبالوضعيات المائلة والاضطجاع البطني ووضعية الوقوف.

دراسة الصورة: (**الشكل ٢**) يُقيَم أولاً حجم الكليتين وموقعهما مع تقييم محيط الكليتين بهدف البحث عن كتل كلوية، ثم تُقَيَّم الكؤيسات والحويضة الكلوية للبحث عن توسع في الجهاز المفرغ وظلال فراغية قد تكون حصيات غير



الشكل (٢) صورة ظليلة للجهاز البولي مأخوذة بعد ١٥ دقيقة من الحقن.

متكلسة أو أوراماً أو علقات دموية. كما يبحث عن كتل قد تضغط الجهاز المفرغ وتؤدي إلى تغير شكل الكؤيسات، أو عدم ارتسام إحدى المجموعات الكؤيسية.

ثم يدرس الحالبان للبحث عن توسع فيهما قد يكون ناجماً عن عائق أسفل الحالب، وكذلك يبحث عن ظلال فراغية قد تكون حصيات غير متكلسة أو أوراماً. ثم يقيّم مكان الحالبين؛ إذ يمكن للكتل خلف الصفاق والتليف خلف الصفاق أن تغير مسار الحالبين.

بعد ذلك تُقيَّم المثانة من حيث الحجم والمحيط والبحث عن ظلال فراغية فيها وآفات حوضية قد تضغط جدارها.

٣- تصوير جهاز الكليتين المفرغ بالطريق الراجع retrograde pyelography:

الاستطبابات: تقييم انسداد حالبي حين تعذر الحقن الوريدي بسبب قصور كلوي أو عدم وجود إفراز كلوي في الكلية المصابة، وتقييم الجهاز المفرغ للبحث عن ظلال فراغية حين تعذر تصوير الحالب والحويضة جيداً على صور جهاز البول الظليل (الشكل ٣).

الطريقة: تحقن المادة الظليلة في الحالب عبر الوصل الحالبي المثاني بعد إدخال قثطرة في المثانة، ولابد من تنظير



الشكل (٣) صورة لجهاز الكلية اليمنى مأخوذة بعد حقن مادة ظليلة بالطريق الراجع، ويظهر فيها عيب امتلاء في القطب السفلي بسبب كارسينوما انتقالية.

المثانة وإدخال قثطرة عبر الفوهة الحالبية حتى تتم الصورة، وكذلك لابد من الاستعانة بالتنظير الشعاعي في أثناء الحقن. وحين وجود شبهة بورم في الحالب يمكن أخذ عينات للدراسة الخلوية في الوقت نفسه.

المضاعفات: قد تؤدي هذه العملية إلى وذمة في فوهة الحالب وانسداد الحالب انسداداً مؤقتاً، وقد تدخل الجراثيم في جهاز الكلية المفرغ عبر القثطرة.

٤- تصوير جهاز الكليتين المفرغ بالطريق النازل antegrade pyelography:

الطريقة: يصور في هذه الدراسة جهاز الكلية المفرغ والحالب بعد حقن المادة الظليلة مباشرة في الحويضة أو الكؤيسات الكلوية باستخدام إبرة طويلة (الشكل ٤).

الاستطبابات:

◆ يستطب إجراء هذه الدراسة حين تعذر دراسة جهاز الكلية المفرغ والحالب بالتصوير الظليل، وتعذر الوصول إلى فوهة الحالب بعد تنظير المثانة.

◆ كما يجرى هذا النوع من التصوير مباشرة قبل وضع قثطرة تفجير كلوية عبر الجلد percutaneous nephrostomy.

المضاعفات: من المضاعفات الممكن حدوثها بعد هذا النوع من التصوير النزف والخمج والريح الصدرية، إضافة إلى احتمال إصابة عضو مجاور بالإبرة قبل الدخول إلى الكلية.



الشكل (٤) تصوير جهاز الكلية اليمنى المفرغ بالطريق النازل بعد حقن مادة ظليلة في قثطرة عبر الجلد ذروتها موجودة في الحويضة الكلوية.

٥- تصوير المثانة بالطريق الراجع retrograde cystography:

الاستطبابات:

- البحث عن تمزق في المثانة في حالات الرضوض.
- دراسة حجم المثانة والثمالة البولية.
- البحث عن جزر مثاني حالبي vesicoureteric reflux (الشكل ٥).
- البحث عن النواسير المثانية مع الأحشاء المجاورة مثل المهبل والأمعاء.

الطريقة: تحقن كمية من مادة ظليلة مائية داخل المثانة عبر قثطرة مثانية مع مراقبة الامتلاء المثاني بوساطة التنظير الشعاعي على نحو متقطع، ثم تؤخذ عدة صور شعاعية للحوض في وضعيات مختلفة مع إجراء صور بعد الإفراغ. وفي البحث عن جزر مثاني حالبي لابد من إجراء صور في أثناء التبويل؛ إذ يكون الضغط داخل المثانة مرتفعاً في تلك اللحظة مما يساعد على إظهار جزر مثاني حالبي ربما لا يظهر في أثناء الامتلاء.

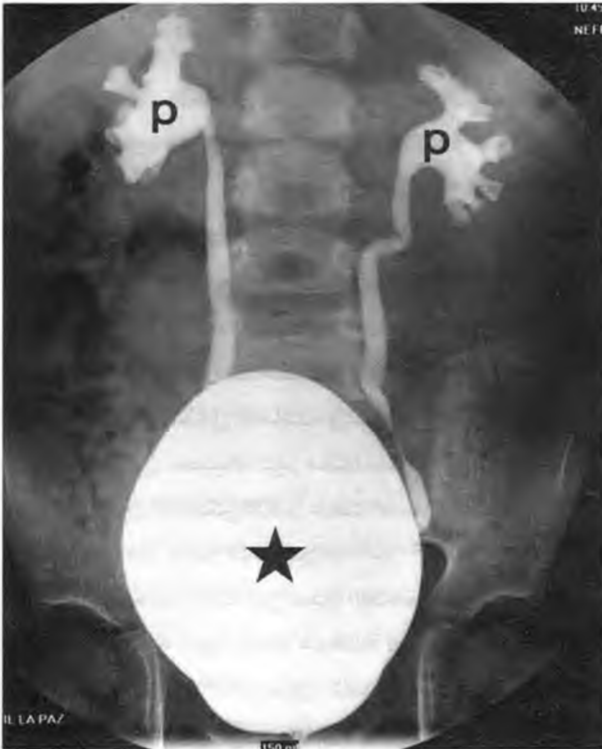
٦- تصوير المثانة والإحليل في أثناء التبويل voiding cystourethrography:

الاستطباب: تفيد هذه الصورة في تقييم الإحليل والبحث عن تضيقات الإحليل ودسام الإحليل الخلفي.

الطريقة: تصور المثانة أولاً كما سبق، ثم تؤخذ صور



(أ)



(ب)

الشكل (٥): أ- صورة طبيعية للمثانة بالطريق الراجع، ب- صورة مثانة بالطريق الراجع تظهر جزراً مثانياً حالبياً مضاعفاً.

للإحليل في أثناء التبويل مع صورة للمثانة بعد الإفراغ.

٧- تصوير الإحليل بالطريق الراجع retrograde urethrography:

يعد الفحص الأمثل لدراسة الإحليل عند الرجال.

الطريقة: تحقن مادة ظليلة في صماخ الإحليل وتحت التنظير الشعاعي مع أخذ صور للإحليل بأقسامه المختلفة (الشكل ٦).

الاستطبابات: تفيد هذه الصورة في تقييم تضيقات الإحليل والنواسير والرتوج والبحث عن أورام أو حصيات في الإحليل. كما تستخدم هذه الصورة لتقييم رضوض الإحليل وتمزقاته. وتجدر الإشارة إلى أن هذه الصورة ليست مفيدة في تقييم دسام الإحليل الخلفي ودراسته عند الأطفال، ولا بد في هذه الحالة من دراسة الإحليل في أثناء التبويل كي يتم إظهار الدسام.

ثانياً- التصوير بالأمواج فوق الصوت ultrasound:

١- تصوير الجهاز البولي بالأمواج فوق الصوت (تخطيط الصدى):

الميزات: يمتاز تصوير الجهاز البولي بالأمواج فوق الصوت بقدرته على تقييم الجهاز البولي والأنسجة الرخوة في البطن من دون استعمال الأشعة السينية المؤينة ionizing radiation، وهو نسبياً سريع وسهل الإجراء، وليس له أي تأثير جانبي. ويعد التصوير بالأمواج فوق الصوت الطريقة المثلى



الشكل (٦) صورة للإحليل بالطريق الراجع تظهر فيها أقسام الإحليل المختلفة الأمامي والغشائي والموثي.

للتفريق بين الكيسات المملوءة بسائل والكتل النسيجية، وقد أصبحت هذه التقنية أول دراسة تجرى لتقييم الجهاز البولي.

الاستطبابات:

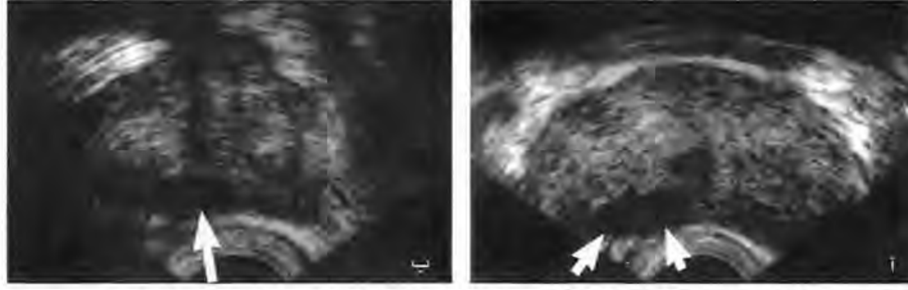
- تقييم الكتل الكلوية للتفريق بين الكيسات المملوءة بسائل والكتل النسيجية.
- دراسة الكلية المزروعة والبحث عن التجمعات السائلة حول الكلية.
- تقييم المريض المصاب بقصور كلوي، والبحث عن آفات البارانشيم الكلوي بسبب مرض عام جهازي.
- دراسة الكتل البطنية عند الأطفال.
- تقييم المريض المصاب بقولنج كلوي colic، والبحث عن استسقاء كلوي، ويمكن بوساطة التصوير بالأمواج فوق الصوت كشف الحصيات الظليلة وغير الظليلة شعاعياً (الشكل ٧).
- يمكن استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوت لتوجيه الإبرة حين إجراء تصوير بالطريق النازل، وحين وضع مفجر كلوي nephrostomy وتوجيه الخزعة الكلوية.
- دراسة حجم المثانة قبل الإفراغ وبعده لتقدير الثمالة البولية عند المرضى المصابين بضخامة الموثة.
- تقييم الجهاز البولي عند المريضة الحامل، والتفريق بين الاتساع الخفيف في جهاز الكلية المفرغ الذي قد يشاهد عند الحامل من دون إنسداد حالبي والاستسقاء الناجم عن انسداد باستخدام الدوبلر، وقياس منسب المقاومة resistive index في الشرينات داخل الكلية إضافة إلى استخدام الدوبلر لدراسة تدفق البول عبر الموصل الحالبي المثاني.
- يمكن باستخدام الدوبلر تقييم الشرايين الكلوية للبحث عن تضيق شرياني كلوي في المصابين بفرط الضغط الشرياني.

السيئات: يعتمد على نحو كبير على خبرة الفاحص وعلى





الشكل (٧) صورة بالأمواج فوق الصوت تظهر حصيات في الكلية مع استسقاء كلوي.



الشكل (٨) صورة للموثة بالأمواج فوق الصوت عبر المستقيم: تلاحظ بؤرة مشتبهة ناقصة الصدى في المنطقة المحيطية ملامسة للمحفظة ثبت بالتشريح المرضي أنها كارسينوما موثة.

دقة الجهاز، ويمكن للغازات المعوية أن تحجب رؤية الكلية جزئياً أو كلياً في بعض الأحيان، كما أن هذه التقنية محدودة الفائدة في المريض البدين بسبب امتصاص النسيج الشحمي للأمواج فوق الصوت وعدم قدرة الموجة على اختراق الأنسجة العميقة في هؤلاء المرضى. كما أن التصوير بالأمواج فوق الصوت غير قادر على رؤية الحالب مباشرة إلا إذا كان متسعاً على نحو واضح، ودقته في كشف الحصيات الكلوية أقل مقارنة مع التصوير المقطعي المحوسب، وكذلك دقة الدوبلر في تشخيص التضيق الشرياني الكلوي أقل على نحو واضح مقارنة بالتصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي.

٢- تصوير الموثة بالأمواج فوق الصوت:

الطريقة: يمكن في البدء استخدام مسبار (مجس) البطن abdominal probe بتوتر 3 MHZ لدراسة الموثة عن طريق جدار البطن عبر المثانة الممتلئة، ويمكن بهذه الطريقة دراسة حجم الموثة والبحث عن انضغاط قاعدة المثانة بالموثة الضخمة، ثم المتابعة بالتصوير بالأمواج فوق الصوت بالمجس عبر المستقيم 7.5 MHZ لتقييم نسيج الموثة وحوافها.

الاستطبابات:

- دراسة المريض المصاب بكارسينوما الموثة (الشكل ٨) للبحث عن امتداد الورم خارج المحفظة والبحث عن غزو ورمي خارج الموثة إلى الحويصلات المنوية، وتجدر الإشارة إلى أن دقة هذا الفحص في الكشف المبكر عن الأورام الموثية ضعيفة نسبياً.
- المساعدة على توجيه إبرة خزع الموثة.
- البحث عن اتساع القنوات الدافقة عند مريض مصاب بالعقم مع انعدام النطاف في السائل المنوي؛ مما يدل على انسدادها.

٣- تصوير الصفن بالأمواج فوق الصوت:

الطريقة: يتم تصوير الصفن بالأمواج فوق الصوت باستخدام المجس السطحي عالي الدقة ٧,٥- ١٠ MHZ.

الاستطبابات:

- البحث عن أورام خصوية (**الشكل ٩**).
- تقييم رضوض الصفن.
- تقييم القيلات الصفنية.
- التفريق بين الانفتال الخصوي والتهاب البربخ والخصية بمساعدة الدوبلر (**الشكل ١٠**).
- دوالي الحبل المنوي.

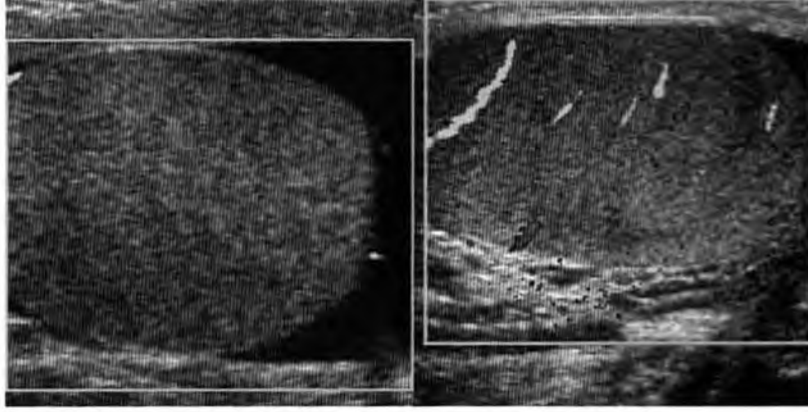
ثالثاً- التصوير المقطعي المحوسب CT scan:

الاستطبابات ذات العلاقة بالجهاز البولي:

١- البحث عن حصيات كلوية: تبدو جميع الحصيات البولية زائدة الكثافة على الصور المقطعية سواء كانت ظليلة شعاعياً أم غير ظليلة (**الشكل ١١**)، وهو الفحص الأكثر دقة في هذه الحالة مقارنة بجميع التقنيات الأخرى، وقد يحل مستقبلاً محل التصوير الظليل في البحث عن الحصيات الكلوية لأنه أدق من التصوير الظليل وأسرع على النقيض من التصوير الظليل الذي قد يدوم ساعات حين وجود انسداد حالبي مما يوفر وقتاً ثميناً للمريض والطبيب ويلغي الحاجة إلى إجراء صور متأخرة بعد الحقن للبحث عن مكان



الشكل (٩) صورة بالأمواج فوق الصوت للخصية تظهر ورماً خصوياً



الشكل (١٠) تصوير الخصيتين بالأمواج فوق الصوت مع الاستعانة بالدوبلر يظهر غياب إشارة الدوبلر في الخصية اليسرى مما يتماشى مع انفتال خصوي أيسر .



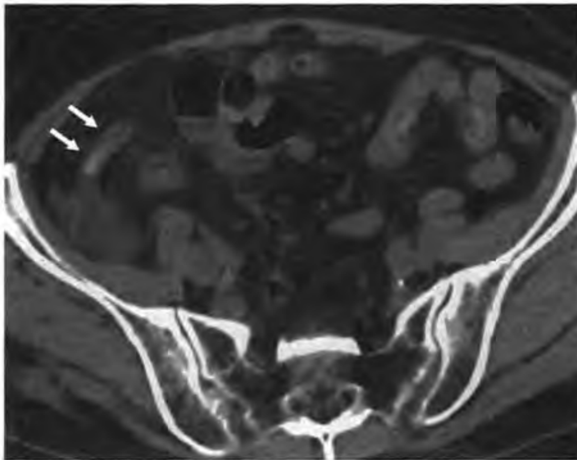


الشكل (١١) تصوير مقطعي محوسب للبطن من دون حقن تلاحظ حصاة في الثلث البعيد للحالب الأيسر مع استسقاء كلوي أيسر وارتشاحات خطية وذمية حول الكلية اليسرى

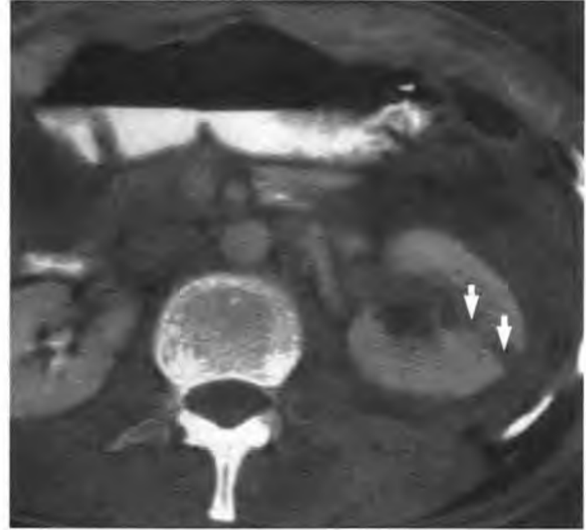
الانسداد الحالبي، ويلغي أيضاً الحاجة إلى حقن مادة ظليلة إضافة إلى إمكانية العثور على آفات أخرى خارج الجهاز البولي قد تلتبس سريرياً بالقولنج الكلوي مثل التهاب الزائدة الدودية والتهاب الرتوج (**الشكل ١٢**). ولكن نسبة التعرض للأشعة في أثناء التصوير المقطعي المحوسب أكبر بقليل مقارنة بالصور المتوالية الأربع للجهاز البولي، وهو أكثر كلفةً حالياً مقارنةً بالصورة الظليلة للجهاز البولي.

٢- **تقييم رضوض الكلية**، والبحث عن نزف حول الكلية وتمزق الكلية وتسلخ الشريان الكلوي (**الشكل ١٣**).

٣- **تقييم الكتل الكلوية قبل الحقن وبعده**، ودراسة كثافتها وتوهجها بعد الحقن وعلاقتها بالجوار والبحث عن غزو ورمي للوريد الكلوي والأجوف السفلي وضخامات عقدية خلف الصفاق (**الشكل ١٤**) والبحث عن نقائل كبدية أو رئوية.



الشكل (١٢) صورة مقطعية محوسبة للحوض عند مريض يشكو من آلام خاصرة يمنى تظهر التهاب زائدة دودية حاداً مع حصاة زائدية.



الشكل (١٣) تصوير مقطعي محوسب يظهر تمزقاً في الكلية اليسرى مع نزف حول الكلية عند مريض مصاب برض.



الشكل (١٤) تصوير مقطعي محوسب يظهر كتلة نسيجية في القطب السفلي للكلية اليسرى (كارسينوما خلايا كلوية) مع امتداد إلى الوريد الكلوي الأيسر والوريد الأجوف السفلي.

٤- **دراسة الحالب** وجهاز الكليتين المفرغ (الشكل ١٥).

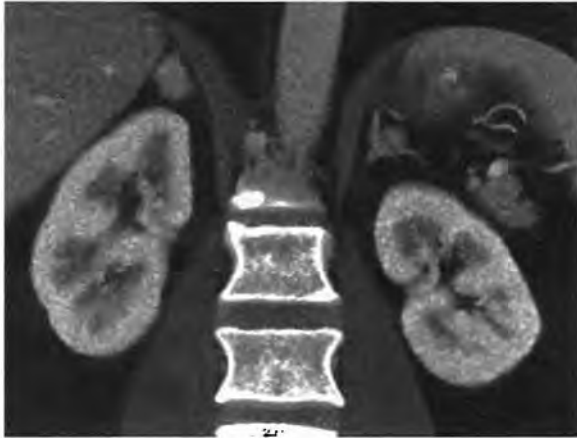
٥- **تقييم الأورام المثانية**، والبحث عن الامتداد الورمي للنسيج الشحمي حول المثانة.

٦- تقييم أورام الكظر قبل الحقن وبعده؛ إذ من المعروف أن الأورام الكظرية السليمة تكون عادة منخفضة الكثافة قبل الحقن مقارنة بالأورام الخبيثة والنقائل، ويزول توهجها بعد الحقن على نحو أسرع مقارنة بالأورام الخبيثة (الشكل ١٦).

٧- **تصوير الأبهر والشرايين الكلوية**، والبحث عن تضيقات الشرايين الكلوية والشذوذات الوعائية مثل الشرايين الكلوية الإضافية (**الشكل١٧**).



الشكل (١٥) تصوير مقطعي محوسب للبطن بعد الحقن مع إجراء إعادة تشكيل إكليلية تظهر كتلة ورم خلايا انتقالية في الثلث السفلي من الحالب الأيسر مع استسقاء الحالب وجهاز الكلية اليسرى المفرغ.



الشكل (١٦) تصوير مقطعي محوسب للبطن مع الحقن مع إجراء إعادة تشكيل إكليلية تظهر كتلة صغيرة في كل غدة كظرية، وكانت نسبة زوال التوهج بعد الحقن (washout) أكثر من ٥٠٪ مما يتماشى مع ورم غدي كظري سليم.

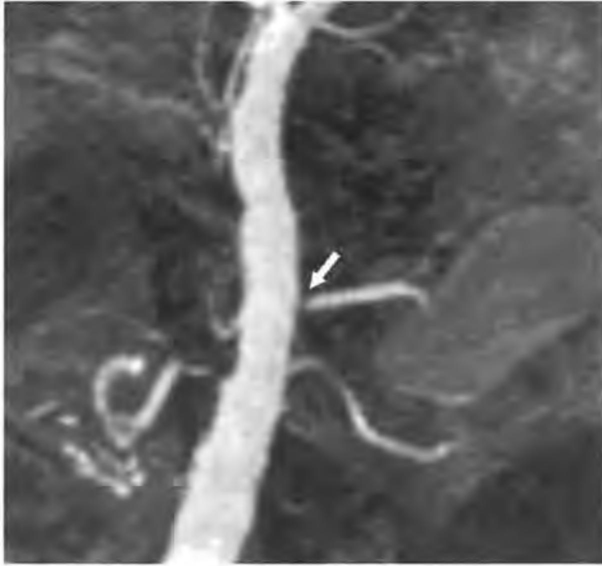
رابعاً- التصوير بالرنين المغنطيسي magnetic resonance imaging:

الاستطبابات ذات العلاقة بالجهاز البولي:

١- **دراسة أورام الكظر**، والتفريق بين الأورام السليمة والخبيثة عن طريق إجراء تقنيات حذف الشحم in and out of phase imaging.



(الشكل ١٧) تصوير مقطعي محوسب متعدد الشرائح مع الحقن يظهر شرياناً كلوياً أيسر إضافياً يغذي القطب السفلي للكلية.



(الشكل ١٨) تصوير الأبهر والشرايين الكلوية بالرنين المغنطيسي مع الحقن يظهر تضيقاً في الشريان الكلوي الأيمن.

٢- دراسة الأبهر البطني والشرايين الكلوية: والأفضل أن يتم التصوير مع حقن مادة ظليلة في الوريد (الشكل ١٨). ويمكن تصوير شرايين الكليتين من دون حقن إلا أنه أقل دقة.

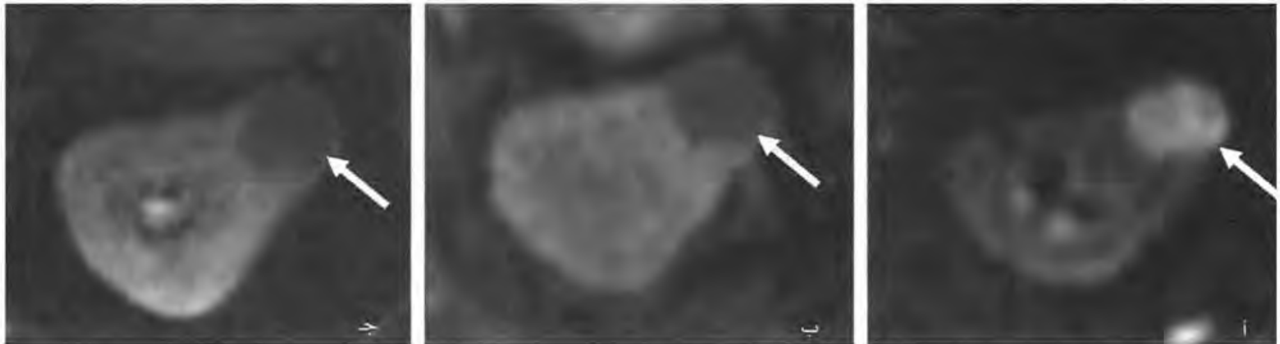
٣- دراسة الكتل الكلوية: ويجرى كالتصوير المقطعي المحوسب بإجراء دراسة قبل الحقن وبعده. وهناك تقنية واعدة مستقبلاً في تقييم أورام الكلية باستخدام تقنية الانتشار diffusion weighted imaging من دون حقن للتفريق بين الأورام السليمة والخبيثة، ولكن تبقى دقة هذه التقنية أقل بقليل مقارنة بتصوير الكليتين بالرنين قبل الحقن وبعده (الشكل ١٩).

٤- رسم جهاز الكليتين المفرغ باستخدام تقنيات خاصة من دون حقن، يتم فيها إظهار السائل على نحو زائد الإشارة، في حين تبدو بقية أحشاء البطن منخفضة الإشارة MR urography (الشكل٢٠).

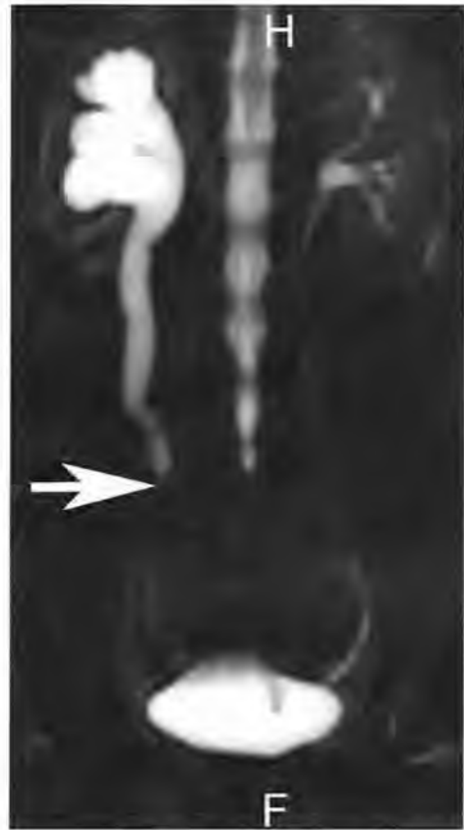
ميزات الرنين:

لا يستخدم الأشعة السينية المؤينة، كما أن نسب التحسس للمادة الظليلة المستخدمة في الرنين والحاوية على الغادولينيوم أقل بكثير مقارنة بتلك الحاوية على اليود والمستخدمة في التصوير المقطعي المحوسب، ولكن لابد أيضاً من التأكد من سلامة الوظيفة الكلوية؛ إذ تبين مؤخراً أن المصاب بالقصور الكلوي قد يصاب بمرض جلدي وجهازي خطر إذا حقن له الغادولينيوم إذا كانت نسبة تصفية الكرياتينين GFR أقل من ٣٠مل/دقيقة/١,٧٣م٢، ويسمى هذا المرض التليف الجهازي الكلوي المنشأ nephrogenic systemic fibrosis.

وحين وجود قصور كلوي يعد الرنين من دون حقن أدق من التصوير المقطعي المحوسب من دون حقن في تقييم أورام



الشكل (١٩) تصوير بالرنين المغنطيسي لكتلة كارسينوما خلية كلوية يلاحظ وجود تحدد انتشار diffusion restriction على الصور المأخوذة في تقنية الانتشار (DWI &ADC)، وتبدو الكتلة ناقصة الإشارة نسبة للقشر الكلوي على الصورة المتأخرة في الزمن الأول بعد الحقن (الصورة ج؟).



الشكل (٢٠) صورة مرنان مأخوذة في الزمن الثاني في متوالية خاصة لإظهار السائل بشكل مرتفع الإشارة من دون حقن، ويلاحظ فيها انسداد الحالب الأيمن بكتلة إضافة إلى كتلة أخرى في المثانة، وكلاهما كارسينوما خلية انتقالية.

الكلية وكيسات وأورام المثانة وأوعية البطن.

سيئات الرنين المغنطيسي:

١- أقل دقة من التصوير المقطعي المحوسب في الكشف عن الحصيات إذ تبدو معدومة الإشارة على صور الرنين.

٢- كلفته المرتفعة.

٣- طول فترة الفحص (تقريباً ٣٠ دقيقة)، وعدم قدرة بعض المرضى على الدخول في الجهاز بسبب رهاب الأماكن المغلقة.

خامساً- التصوير الطبي في أورام الموثة medical imaging of prostate cancer:

مع التطور الكبير في مجال تصوير الموثة بالأمواج فوق الصوت عن طريق المستقيم لا يعد هذا الفحص دقيقاً للاعتماد عليه في الكشف المبكر عن أورام الموثة، ويمكن استخدامه في توجيه إبرة الخزع سواء حين رؤية آفة مشتبهة ناقصة الصدى في المنطقة المحيطية أم حين إجراء الخزعات الست التقليدية من جانبي الموثة، كما يمكن استخدامه لتوجيه الإبرة حين تطبيق علاج موضعي شعاعي على أورام الموثة، وتستخدم أيضاً هذه التقنية في دراسة سلامة المحفظة والحويصلات المنوية ولو أنها أقل دقة مقارنة ببقية التقنيات.

أما التصوير المقطعي المحوسب فهو فحص جيد للبحث عن ضخامات عقدية؛ ولذلك يفضل عدم إجراء هذا الفحص إلا حين ارتفاع مستوى PSA فوق ٢٠ نانوغرام/مل، [درجة غليسون فوق ٧ أو مرحلة الورم السريرية T3 فما فوق]. ومن المتفق عليه أن العقدة اللمفاوية الضخمة هي العقدة التي يتجاوز قطرها ١سم (**الشكل٢١**). ومن المعروف أن الضخامات العقدية تظهر في المراحل المتأخرة من كارسينوما الموثة، ولا يمكن حالياً بوساطة التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغنطيسي التقليدي كشف النقائل الورمية المجهرية إلى العقد اللمفاوية.

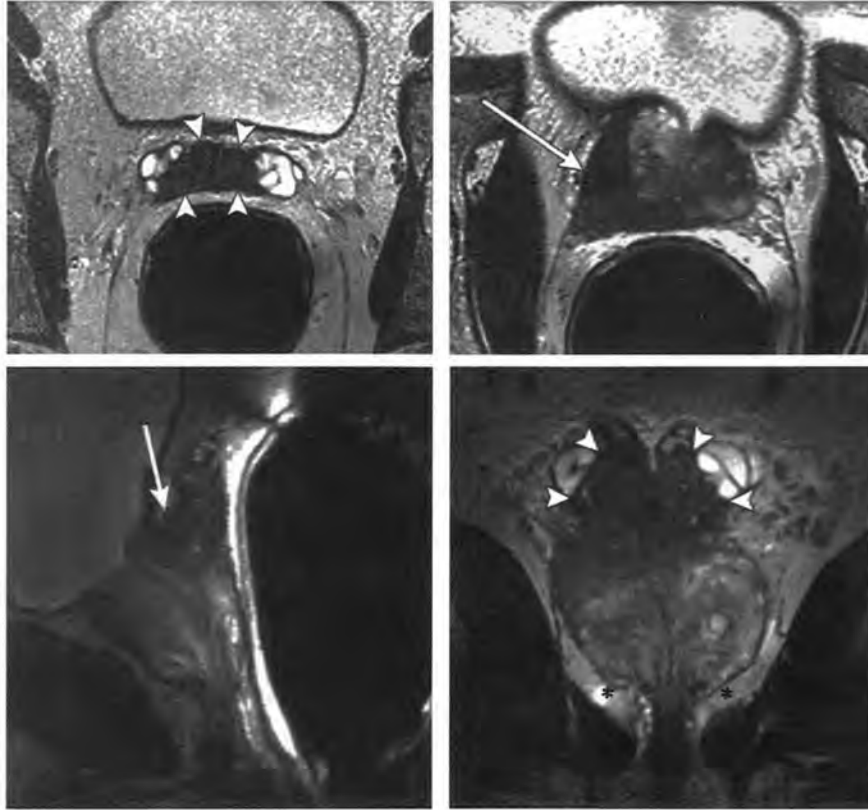
أما **دراسة محفظة الموثة والامتداد** إلى الجوار فيعد الرنين أكثر دقة من التصوير المقطعي المحوسب (الشكل٢٢).

من التقنيات الواعدة في المستقبل التي سوف تساهم في زيادة دقة الرنين في الكشف المبكر عن الأورام الموثية يذكر **التحليل الطيفي المغنطيسي** MR spectroscopy، وتصوير الموثة مع الحقن الديناميكي.

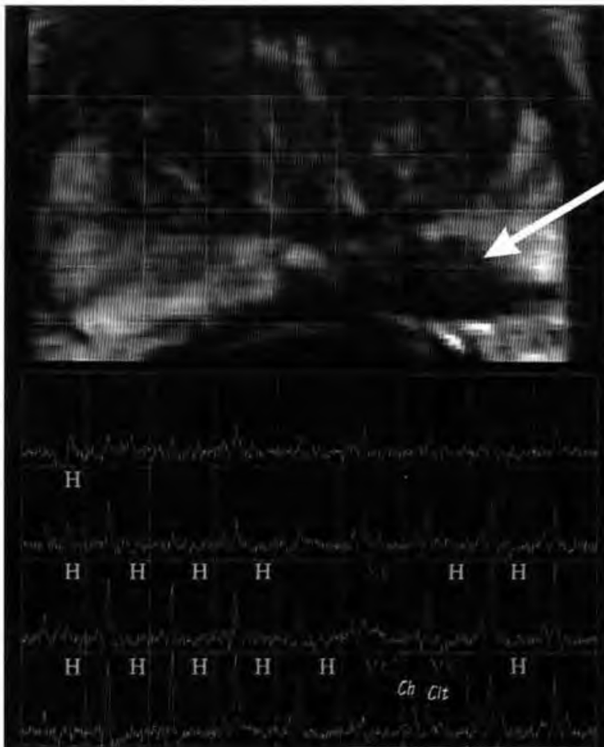
ويمكن بوساطة التحليل الطيفي المغنطيسي دراسة تركيز المستقلبات metabolites مثل السيترات citrate والكرياتين creatine والكولين choline، حيث يلاحظ انخفاض مستوى السيترات وارتفاع مستوى الكولين في كارسينوما الموثة (الشكل ٢٣).



الشكل (٢١) صورة مقطعية محوسبة للحوض عند مريض مصاب بكارسينوما موثة ومستوى PSA لديه يتجاوز ٤٥ نانوغرام/مل، يظهر عقدة لمفاوية ضخمة قليلاً قطرها ١,٣سم على مسير الأوعية الحرقفية الظاهرة اليسرى.



الشكل (٢٢) صور بالرنين المغنطيسي باستخدام الوشيعة coil عبر المستقيم: الصور مأخوذة في الزمن الثاني وتظهر كارسينوما الموثة على شكل آفة ناقصة الإشارة في المنطقة المحيطية ممتدة خارج محفظة الموثة (a) مع امتداد واضح إلى الحويصلات المنوية على صور (b-d).



وكذلك من الطرق الواعدة في دراسة الموثة بالرنين المغنطيسي للكشف المبكر عن الأورام تصوير الموثة في أثناء الحقن الديناميكي، حيث تتوهج الآفات الخبيثة على نحو أبكر مقارنة بنسيج الموثة الطبيعي، ويزول هذا التوهج باكراً مقارنة بنسيج الموثة الطبيعي، ونمط التوهج هذا يتماشى مع كارسينوما موثة في معظم الحالات (الشكل ٢٤).

سادساً- تصوير الشرايين الظليل angiography:

الاستطبابات:

- البحث عن تضيق في الشرايين الكلوية في المصابين بفرط الضغط الشرياني (الشكل ٢٥).
- البحث عن التهابات الأوعية.

الشكل (٢٣) ◄

مرنان للموثة، مقاطع محورية في الزمن الثاني. تلاحظ بؤرة مشتبهة أيسر المنطقة المحيطية، ويلاحظ انخفاض نسبة السيترات وارتفاع نسبة الكولين في المنطقة نفسها على صور التحليل الطيفي المغنطيسي مما يتماشى مع آفة ورمية خبيثة. H = نسيج سليم. VC= مشتبه جداً. SC = مشتبهة.



الشكل(٢٤) أ- صورة رنين مغنطيسي محورية في الزمن الثاني تظهر فيها منطقة ناقصة الإشارة مشتبهة في المنطقة المحيطية ب- مخطط ملون يظهر فيه نمط توهج الموثة في أثناء الحقن الديناميكي. ج- مخطط ملون للتحليل الطيفي المغنطيسي يظهر ارتفاع نسبة الكولين وانخفاض السيترات في الجهة اليسرى من الموثة مكان البؤرة المتوهجة بعد الحقن، وتبين بالخزعة وجود كارسينوما في هذا المكان.



الشكل (٢٥) تصوير ظليل للأبهر والشرايين الكلوية يظهر تضيقًا في الشريان الكلوي الأيسر.

- تقييم توعية الكتل الكلوية.
- يمكن باستعمال تقنية التوسيع بالبالون معالجة تضيقات الشرايين الكلوية، وكذلك يمكن حقن مواد داخل الشرايين المغذية للكتل الكلوية (اصمام)، وذلك قبل إجراء استئصال جراحي حين يكون هذا مستطباً.

الطريقة: يتم الدخول إلى الأبهر البطني بالقثطرة عبر الشريان الفخذي، ثم تحقن المادة الظليلة في الأبهر البطني، ومن ثم يمكن الدخول إلى كل شريان كلوي على حدة عند اللزوم.

سابعاً- تصوير الأوردة الظليل venography:

تستخدم هذا التقنية في الجهاز البولي بهدف رسم الأوردة الكلوية وأخذ عينات دم من كل وريد كلوي على حدة لتقييم مستوى الرنين renin في المصابين بفرط الضغط الشرياني الناجم عن تضيق شرياني كلوي، ولتقييم الأورام الكظرية الفعالة هرمونياً. وفي هذه الحالة يتم الوصول إلى الأجوف السفلي بوساطة قثطرة تدخل في الوريد الفخذي.

الفحوص النسيجية

رفيق بيضون

أولاً- آفات الكلية:

تقسم الأمراض الكلوية إلى أربع مجموعات تبعاً للمكونات التشريحية الأساسية التي تصاب في الكلية وهي:

١- الكبيبات glomeruli.

٢- النبيبات tubules.

٣- النسيج الخلالي interstitium.

٤- الأوعية الدموية.

وبسبب الترابط التشريحي بين هذه المكونات فإن إصابة أي منها في الأمراض الكلوية المزمنة يؤثر في المكونات الأخرى ويؤدي في النهاية إلى تخريب جميع المكونات وما ينجم عنه من فشل كلوي مزمن chronic renal failure.

ويضاف إلى هذه المجموعات الأربع من الأمراض:

١- انسدادات السبيل البولي.

٢- أورام الكلية.

١- أمراض الكبيبات:

تؤلف أذية الكبيبات جزءاً أساسياً من أمراض الكلية. تكون الكلية العضو الأساسي المصاب في التهاب كبيبات الكلى الأولي primary glomerulonephritis، في حين تكون واحدةً من الأعضاء المتعددة المصابة بالمرض الجهازي systemic disease في التهاب كبيبات الكلى الثانوي. والتهاب كبيبات الكلى المزمن هو السبب الرئيس للفشل الكلوي المزمن.

آلية إمراض الكبيبات:

أهمها الآليات المناعية، إضافة إلى عوامل أخرى كغياب الشحنة السلبية من الغشاء القاعدي كما في الكلاء الدهني القليل التبدلات، أو زيادة الترشيح hyperfiltration الناجمة عن إصابة الغشاء القاعدي بأذيات عدة منها مناعية أو استقلابية.

هناك عدة أنواع من الآليات المناعية (الشكل ١):

أ- توضع معقد مناعي في المكان in situ immune complex deposition:

● مستضد نسيجي ذو منشأ داخلي fixed intrinsic tissue antigens كما في مستضدات الكولاجين من النوع الرابع IV المثبتة بالغشاء القاعدي.

● مستضدات داخلية المنشأ مثل الغلوبينات المناعية أو الحَمْضُ الرِّيْبِي النَّوَوِي المَنْزُوع الأكسجين أو الغلوبولين المناعي A (مثال داء برجر أو اعتلال الكلية بـ IgA) أو مستضدات مزروعة خارجية المنشأ مثل فيروسات التهاب الكبد أو مكونات جراثيم.

ب- توضع معقدات مناعية جوالة في الدوران تتكون من ضد ومستضد وقد تكون داخلية المنشأ أو خارجية المنشأ.

ج- تفعيل المتممة بالطريق البديل alternative pathway.

د- تفعيل المناعة الخلوية cell-mediated.

طراز استجابة الكبيبات للأذية:

أ- تكاثر خلوي يصيب الخلايا البطانية والظهارية ومِسْراقِ الكُبَيْبَة، وقد يكون تكاثر الخلايا الظاهرية في محفظة بومان بشكل كِفَافِيّ يسمى هلالي crescent.

ب- ارتشاح الكريات البيض بالكبيبات وقد تكون من معتدلات أو وحيدات أو لمفاويات.

ج- ثخانة العرى الشعيرية الكبيبية وتنشأ إما من ترسب المعقدات المناعية، وإما من زيادة المواد المكونة للغشاء القاعدي.

د- تتظاهر أذيات الغشاء القاعدي ببروز فوقَ الغِشائِيّ المسمى حَسَكَة spike، أو شطر الغشاء القاعدي المسمى عَلامَة الكفاف المُزْدَوج double contour.

هـ- تنكس زجاجي hyalinosis: هو تجمع مواد متجانسة إيوزينية لا بلورية غالباً ما تمثل تجمع البروتينات البلازمية، وتؤدي إلى زيادة مطرس المسراق mesangial matrix.

و- تليف قد يصيب أي جزء من الكبيبة، وهو تحول غير قابل للعكس يؤدي بالنهاية إلى أن تفقد الكلية وظيفتها.

ز- أذية خلايا الظِهارَة الحَشَوِيَّة visceral epithelium: تتمثل بتورم أجسام الخلايا مع إمحاء النواتئ القدمية، ويتظاهر بغياب الشحنات السلبية الموجودة في الغشاء القاعدي وفي الغشاء الذي يصل بين استطالات الخلايا البشروية.

تقييم أمراض الكبيبات:

أ- أذية منتشرة diffuse تصيب جميع الكبيبات.

ب- أذية بؤرية focal تصيب بعض الكبيبات.

ج- أذية قطعية segmental تصيب جزءاً من الكبيبة.

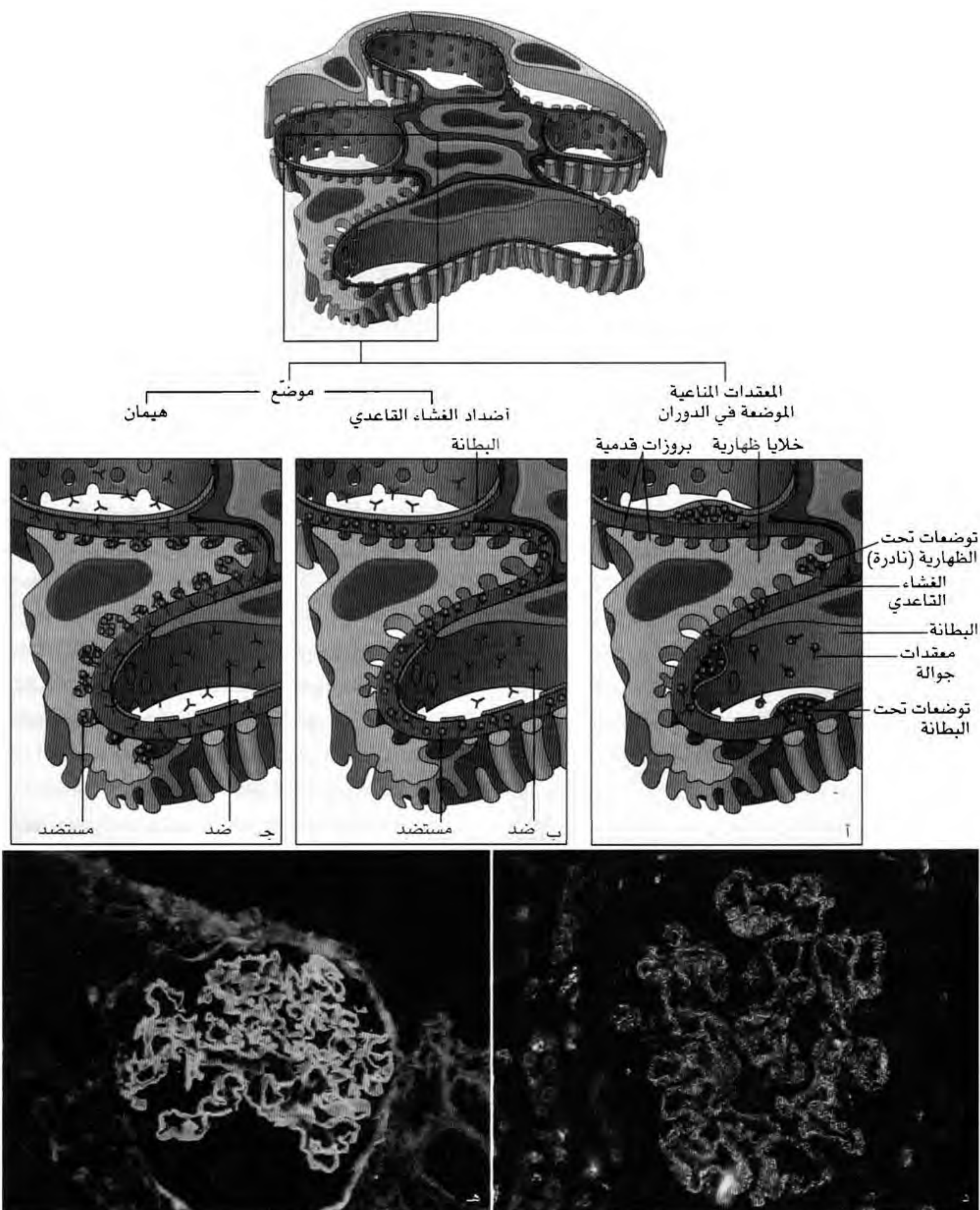
د- أذية شاملة global تصيب كل الكبيبة.

طرق الدراسة:

أ- المجهر الضوئي الذي يوضح التبدلات النسيجية.

ب- الومضان المناعي الذي يوضح توضع المواد المتفاعلة مناعياً.

ج- التلوينات المناعية التي تمكّن من تحديد أنواع الأضداد



الشكل (١) آلية إمراض الكبيبات

وتوضعها.

د- المجهر الإلكتروني وبه يتم تحديد مكان المعقدات المناعية وأذية الغشاء القاعدي وشكله وتغيرات الخلايا الظهارية وأنواع الخلايا الأخرى.

التظاهرات السريرية:

أ- المتلازمة الكلائية nephrotic syndrome: تتظاهر ببيلة

بروتينية معزولة تزيد على ٣,٥ غرام في اليوم، وبوذمة، ونقص ألبومين الدم الشديد، وفرط شحوم الدم. غالباً ما تكون الأذية على شكل اعتلال كبيبي مصلب sclerosing glomerulopathies أكثر من كونها تكاثراً أو التهاباً في الكبيبات، وتظهر البيلة البروتينية بسبب زيادة نفوذية الكبيبات للبروتينات كبيرة الجزيئات.

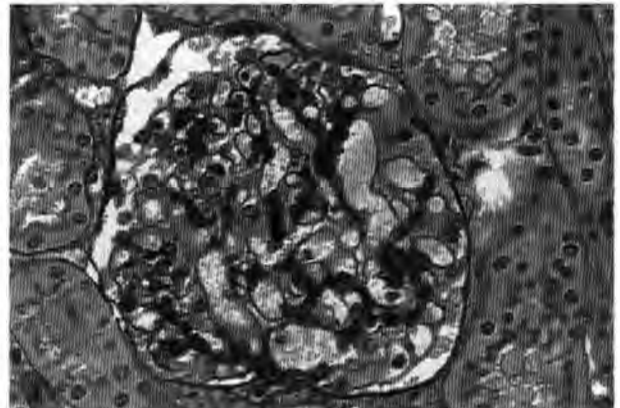
ب- متلازمة التهاب الكُلْيَة nephritis syndrome: تتظاهر ببيلة دموية مع أسطوانات cast مؤلفة من كريات حمر وقلة بول oliguria، وبارتفاع الضغط الشرياني، وببيلة بروتينية متوسطة. وغالباً ما تكون أذية الكبيبات بسبب تكاثري والتهابي.

ج- تظاهرات من كلا المتلازمتين السابقتين معاً.

أنواع أمراض الكبيبات:

أ- مرض التغيرات الصغرى minimal change disease (الشكل ٢) أو الكُلاء الشَحْمانِيّ lipoid nephrosis: هو أكثر سبب لحدوث متلازمة الْتِهاب الكُلْيَة الألْبومينيّ عند الأطفال. سبب هذا المرض غير معروف ويبدو أن للأمور المناعية شأناً كبيراً إذا أُخذت بالحسبان علاقته بالتلقيح immunization وبالأمراض التَأتُّبِية atopic disease، وانتشاره prevalence عند الأطفال ذوي الزمر النسيجية مثل HLA-B12وHLA-DR7؛ وكذلك الاستجابة للكورتيزون. غالباً ما يتلو التهاب المجاري التنفسية العلوية أو أخذ اللقاحات، ويتظاهر ببيلة بروتينية انتقائية مع بقاء وظيفة الكلية طبيعية.

تظهر الكلية والكبيبات بالمجهر العادي بشكل طبيعي، والتغير الأساسي الذي يظهر بالمجهر الإلكتروني هو التحام النواتئ القدمية من دون وجود أي معقد مناعي. هناك قطيرات شحمانية lipoid droplets في الأنابيب وأجسام



الشكل (٢) مرض التغيرات الصغرى يلاحظ انتباج ضعيف في الخلايا القدمية

شحمانية في البول، ومن هنا جاء اسم الكلاء الشحماني. يستجيب المرض للعلاج بالستيروئيدات، ومن النادر أن يؤدي إلى الفشل الكلوي.

ب- تصلب الكبيبات المقطعي البؤري focal segmental glomerulosclerosis: (**الشكل ٣**) يصيب الأطفال والبالغين، ويكون مجهول السبب أو قد ينجم عن أحد الأسباب التالية:

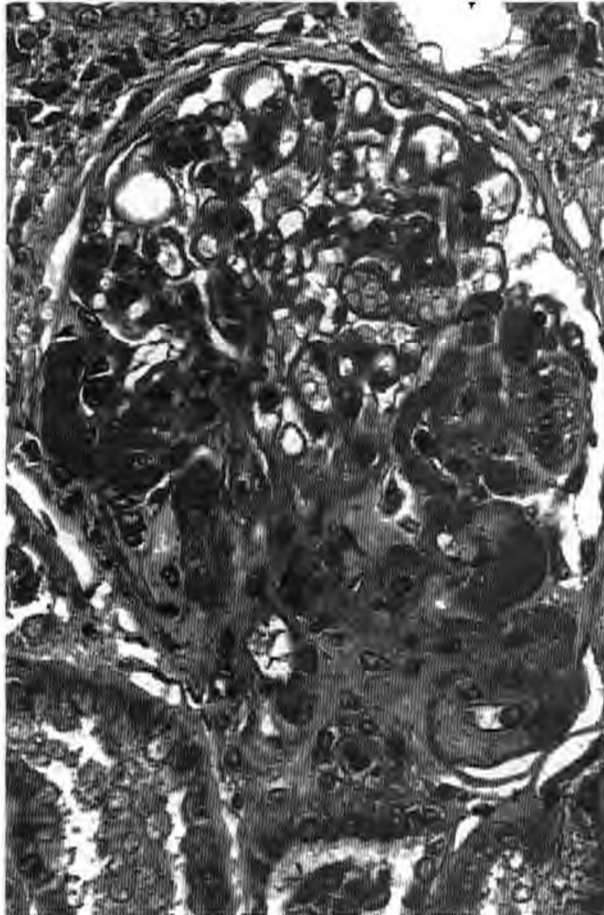
(١)- تندب الكبيبات التالي لأذية كبيبية أولية مثل اعتلال الكلية بـ IgA أو داء برغر Berger disease.

(٢)- نقص حجم الكلية أو الجزر reflux المثاني الحالبي، أو تناول المسكنات بمقادير كبيرة.

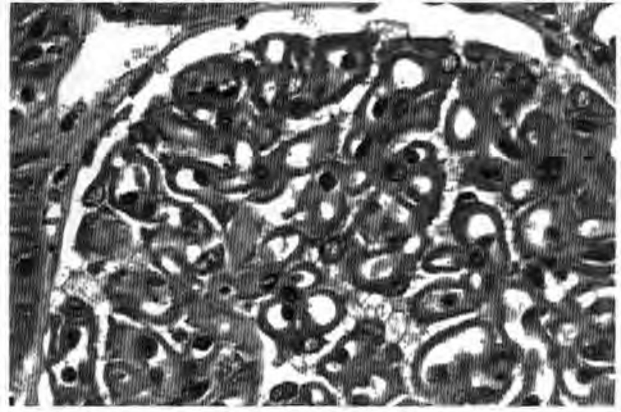
(٣)- وقد يتلو اضطراباً معروفاً مثل تناول المخدرات، أو مرض نقص المناعة الذاتية والبدانة.

(٤)- وقد يكون وراثياً ينشأ من خلل البروتين في الاستطالات القدمية للخلايا البشروية.

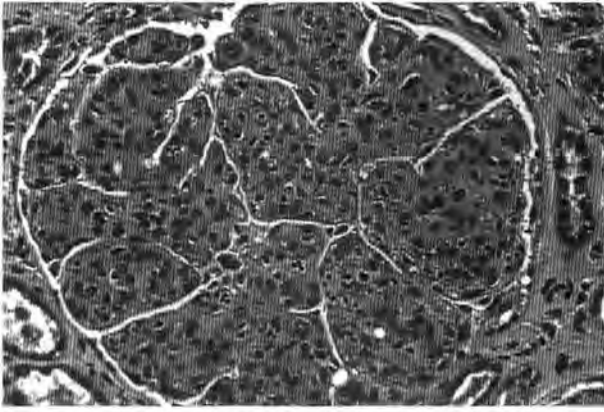
تبدأ الإصابة بالكبيبات القريبة من اللب مع انهيار الغشاء القاعدي للعرى الشعيرية وزيادة في مطرس المسراق وتصلبه؛ إذ تتجمع مواد هيالينية hyaline في هذه المناطق المصلبة



الشكل (٣) التهاب كبب وكلية بؤري مقطعي بدئي.



الشكل (٤) التهاب كبب وكلية غشائي.



الشكل (٥) التهاب كبب وكلية منمى غشائي

وفي جدار الأوعية الصغيرة.

يظهر بالمجهر الومضاني توضع الـ Ig M والمتممة C 3 في المناطق المصلبة.

يظهر المجهر الإلكتروني التحام النواتئ القدمية للخلايا الظهارية في العرى الشعيرية.

ج- التهاب الكبيبات والكلية الغشائي membranous glomerulonephritis: هو أكثر سبب لحدوث الْتِهاب الكُلْيَةِ الألْبوميني في البالغين. يكون أولياً في ٨٥٪ من الحالات وتالياً لسبب معروف في ١٥٪ (مثل التهابات الكبد والملاريا والبلهارزيا والزهري) أو الأورام الخبيثة أو الأدوية (أملاح الذهب أو بنسيلامين) أو أمراض مناعية (مثل الذئبة الحمامية lupus) (الشكل ٤).

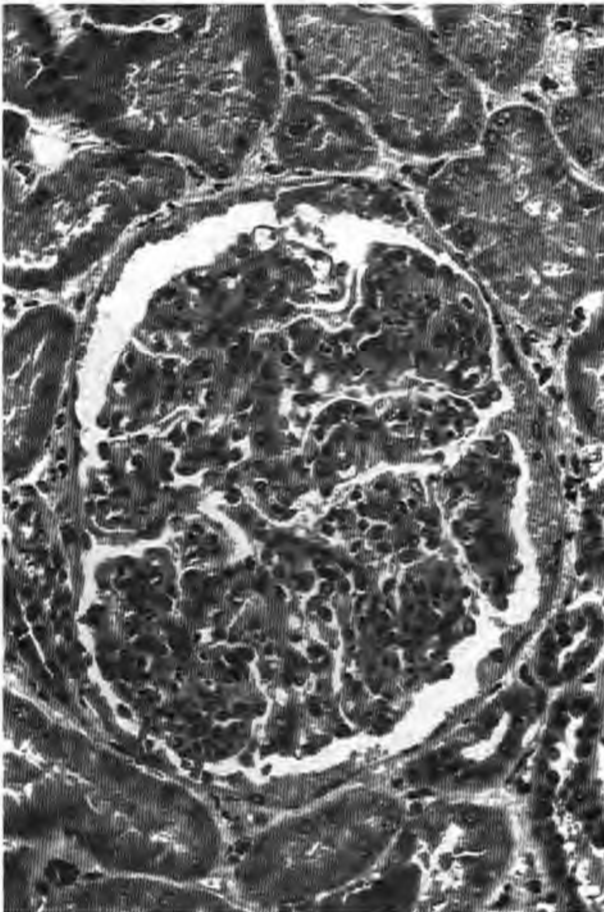
يُظهر المجهر الضوئي ثخانة معممة في جدران الأوعية الشعرية، في حين يُظهر المجهر الإلكتروني معقدات مناعية متوضعة بشكل قبيبي dome على السطح الخارجي للغشاء القاعدي للكبيبات وتحت الخلايا الظهارية subepithelial deposits، وقد تحدث نواتئ spikes من الغشاء القاعدي تمتد ما بين القبيبات، أو يحدث انشطار split الغشاء القاعدي. ويُظهر الومضان المناعي رواسب معممة حبيبية مؤلفة من غلوبينات مناعية ومتممة متوضعة على الغشاء القاعدي للكبيبات.

د- التهاب الكبيبات والكلية الغشائي التكاثري membranoproliferative glomerulonephritis: حالة مرضية تتظاهر بتبدلات نسيجية على هيئة ثخانة الغشاء القاعدي ثخانة غير منتظمة مع تكاثر خليوي؛ ونقص المتممة في الدم مع ترسب بارز للمتممة في الكبيبات.

تحدث متلازمة كلائية في ٦٠٪ من المرضى، وهناك بعض المرضى يعانون بيلة دموية أو أعراضاً مشتركة من متلازمة كلائية والتهاب كلية.

يظهر المجهر الضوئي زيادة خلوية في الكبيبات مع ثخن في العروة الشعرية الكبيبية بسبب تطاول مطْرِس مِسْراقِ الكُبَيبَة. ويظهر المجهر الإلكتروني ترسبات كثيفة تحت الخلايا البطانية؛ مع وجود مكونات المتممة في هذه الترسبات.

يتطور المرض في ٥٠٪ من المرضى ليصل إلى الفشل الكلوي المزمن.



الشكل (٦) التهاب كبب وكلية حاد منتشر تالٍ للإنتان.

هـ- التهاب الكبيبات والكلية التالي لخمج بالعقديات acute post infectious glomerulonephritis: (الشكل ٦).

● يحدث بعد أسبوعين من الإصابة بالتهاب البلعوم بالعقديات وأحياناً بعد التهاب الجلد، وهو يصيب الأطفال على نحو أساسي ويشفى تلقائياً في ٩٥٪ من الحالات. سببه معقدات مناعية، والمستضد فيها هو أحد مستضدات المجموعة A من العقديات B الحالة للدم.

● يظهر المجهر الضوئي تكاثراً خلوياً معمماً مع ارتشاح بالكريات البيض.

● يظهر المجهر الإلكتروني توضع معقدات مناعية بشكل حدبات تحت الخلايا الظهارية وعلى السطح الخارجي للغشاء القاعدي.

● يظهر الومضان المناعي ترسبات حبيبية من IgG والمتممة C 3 في الغشاء القاعدي والمِسْراق الكُبَيْبي.

و- التهاب الكبيبات والكلية سريع الترقي (الهلالي) rapidly progressive glomerulonephritis (الشكل ٧).

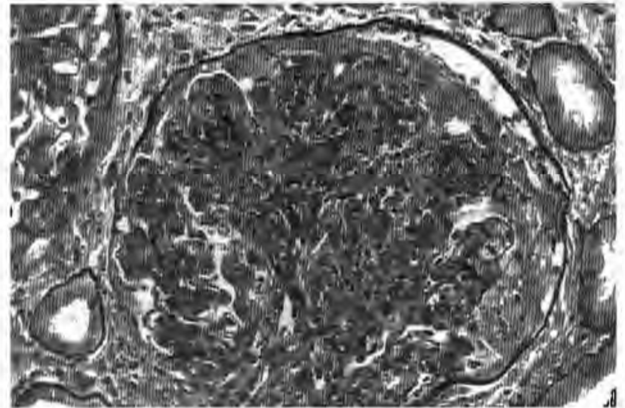
● يكون أولياً أو تالياً لمرض معين مثل Goodpasture disease والتهاب الأوعية.

● يظهر تشكل هلالي في الكبيبات يتألف من تكاثر الخلايا الظهارية مع وجود خلايا التهابية ضمن محفظة بومان.

● تختلف الموجودات في المجهر الإلكتروني والومضان المناعي بحسب مسببات المرض.

ز- اعتلال الكلية بـ Ig A:

● يصيب الأطفال واليافعين وغالباً بعد إصابة الأغشية المخاطية إصابة خمجية. يشكو المريض بيلة دموية تستمر عدة أيام مع احتمال عودتها، ويؤدي المرض إلى فشل كلوي مزمن.



الشكل (٧) التهاب كبب وكلية حاد تالٍ لالتهاب مع أهلة.

● يشاهد بالمجهر الضوئي تكاثر خلايا مسراق الكبيبات مع نخر في الكبيبات وتشكل الأهلة.

● ويظهر الومضان المناعي ترسبات حبيبية للـ IgA والـ C3.

● أما المجهر الإلكتروني فيظهر ترسبات معقدات مناعية في خلايا مسراق الكبيبات.

● يمكن أن تعد فرفرية هنوخ شونلاين Henoch-Schonlein purpura ضمن السياق نفسه وتعبيراً مختلفاً للمرض نفسه.

ح- متلازمة غود باستشر Goodpasture syndrome:

● تحدث بسبب دوران أضداد من نوع Ig G ومتممة C3 موجهة ضد الغشاء القاعدي، ولا يوجد سبب محدد لإنتاج هذه الأضداد.

● تكون الإصابة في البداية موضعة وقطعية ثم يحدث التهاب كبيبات وكلية مترقٍ مع تشكل هلالي.

● يظهر الومضان المناعي توضعات مناعية بشكل خيطي متواصل continuous linear.

الأمراض الجهازية المترافقة مع إصابات في الكبيبات:

أ- التهاب الكبيبات والكلية المرافق لالتهاب الأوعية glomerulonephritis associated with vasculitis مثل الورم الحبيبي لويغنر Wegner granulomatosis، والتهاب الشرايين العقد، والتهاب الأوعية الصغيرة ايجابية الـ (pauci-immune) ANCA.

ب- تصلب الكبيبات السكري diabetic glomerulosclerosis.

ج- الداء النشواني amyloidosis.

د- الذئبة الحمامية.

هـ- التهاب شغاف القلب الجرثومي.

و- خلل في الخلايا البلازمية.

التهاب الكبيبات والكلية المزمن:

هو نهاية نسبة معينة من أنواع التهابات الكبيبات والكلية، ويرافقه تنكس زجاجي لأغلب الكبيبات مما يجعل معرفة السبب الأولي مستحيلاً.

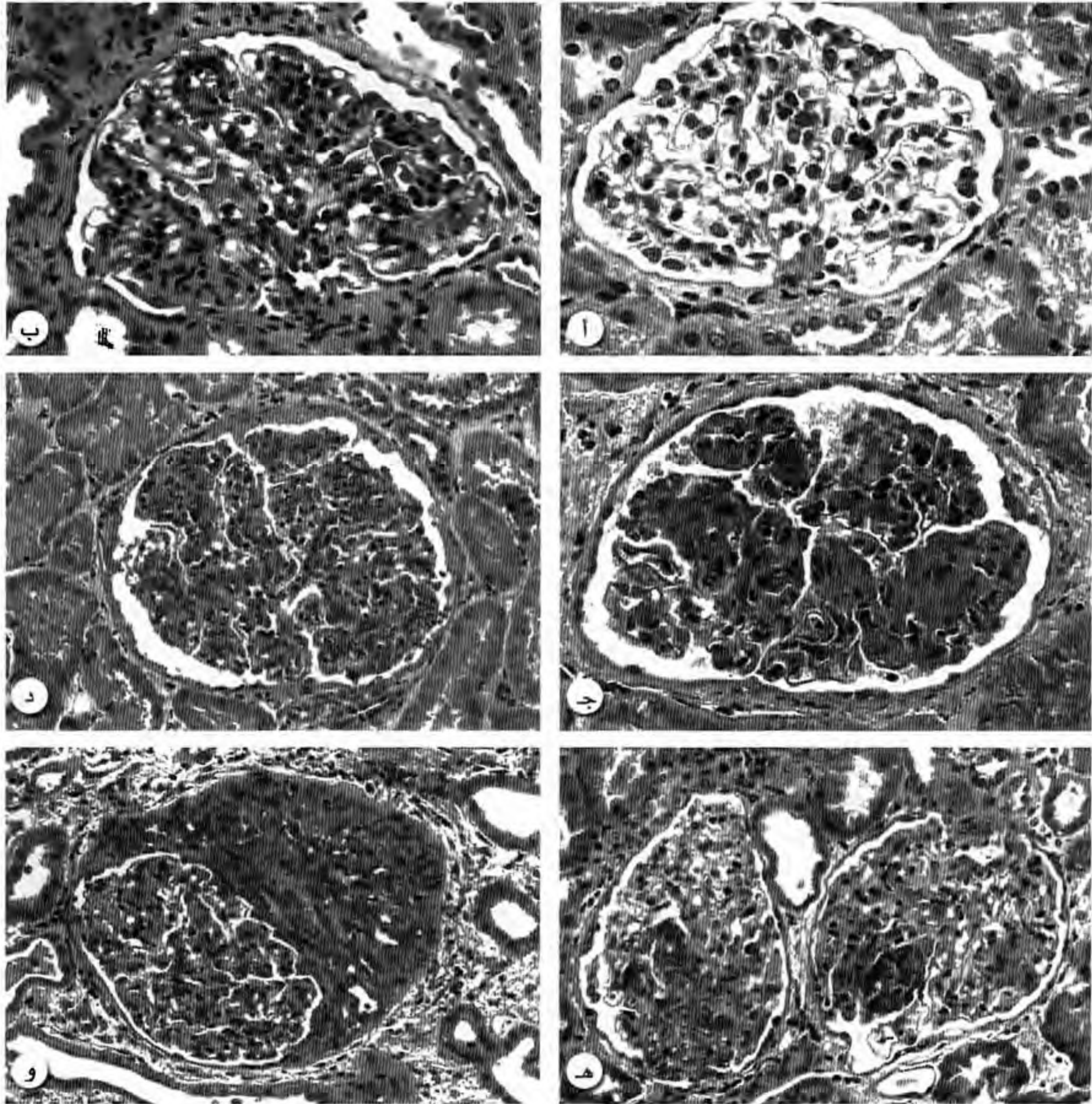
٢- أمراض النبيبات البولية:

تنخر النبيبات البولية الحاد acute tubular necrosis.

أ- يكون بسبب نقص تروية أو ذيفانات.

ب- تبدأ بأذية الخلايا الظهارية للنبيبات التي تكون بقعية patchy في نقص التروية وتصيب النبيبات القاصية وعروة هانله Henle، وتكون منتشرة في الإصابة بالذيفانات وتصيب النبيبات الدانية.

ج- تتظاهر بنقص حجم البول مع احتباس الماء والأملاح



الشكل (٨) المظاهر التشريحية المرضية لجميع أنواع التهابات الكبب والكلية كما تظهر بالتلوين بالهيما توكسيلين -إيوزين.
أ : كبيبة سليمة بالمجهر الضوئي ب: التهاب كبيبة وكلية لحمي منم ج: التهاب كبيبة وكلية منم
د : التهاب كبيبة وكلية حاد هـ: التهاب كبيبة وكلية نخري و: التهاب كبيبة وكلية ذو الأهلة

وارتفاع اليوريا والبوتاسيوم وحماض استقلابي في الدم.

٣- أمراض النسيج الخلالي:

أ- التهاب الكلية والحويضة الحاد:

(١)- غالباً ما ينشأ بسبب التهاب صاعد من الجهاز البولي السفلي.

(٢)- يتظاهر بارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي والنبيبات حيث يمكن أن تتشكل أسطوانات الكريات البيض، وقد يتطور إلى تشكل خراجات أو تنخر أو خمج معمم.

(٣)- قد يكون صامتاً أو يتظاهر بآلام شديدة في الخاصرة.

ب- التهاب الكلية والحويضة المزمن:

(١)- يحدث بسبب التهابات متكررة، ناتجة من جزر حالبي حويضي أو انسداد في الطرق البولية.

(٢)- يتظاهر بارتشاح الخلايا الالتهابية المزمنة في النسيج الخلالي مع ضمور في النبيبات، وقد يحدث أن تتسع أحياناً وتمتلئ بمواد بروتينية إيوزينية يرافقها تليف النسيج الكلوي وتندبه.

(٣)- هناك الْتِهاب الحُوَيضَة والكُلْيَة الوَرَمِيُّ الحُبَيبِيُّ الأَصْفَر xanthogranulomatous pyelonephritis سببه العصيات سلبية الغرام، تبدو فيه رشاحة التهابية مختلطة مع وفرة المنسجات الرغوية foamy histiocytes تؤدي إلى

تشكل عقيدات صفر وقد تلتبس بأورام الكلية.

(٤)- السل الكلوي: ما زال يشاهد، ويحدث غالباً بسبب انزراع العصيات في الكلية عن طريق الدوران الدموي أو اللمفاوي.

ج- التهاب الكلية بسبب الأدوية والذيفانات: يحدث بآلية فرط التحسس لعدد من الأدوية، ويظهر بعد ٢-٤٠ يوماً من التعرض للعامل. تتحد مستقلبات الأدوية التي تطرح عبر النبيبات ببعض المكونات البلازمية أو خارج الخلوية لتصبح محرضة لتشكل المستضدات immunogenic.

تظهر بالمجهر الضوئي وذمة مع تنخر نبيبات لطخي ورشاحة التهابية تتألف من لمفاويات وخلايا منسجات histiocytes وايوزينيات وعدلات مع تشكل أوَرَام حُبَيبية أحياناً.

د- اعتلال الكلية بسبب إدمان المسكنات: يحدث بسبب الإفراط بتناول المسكنات التي تحوي فيناسيتن phenacetin مع عناصر أخرى. ويؤدي إلى نخر حليمي في الكلية renal papillary necrosis يمكن تشخيصه شعاعياً، ثم يحدث التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي tubulointerstitial nephritis، وقد يؤدي إلى فشل كلوي مزمن ويزيد نسبة الإصابة بأورام الظهارة البولية urothelial cell carcinoma للحويضة.

٤- أمراض الأوعية الدموية:

أ- تصلب الكلية الحميد benign nephrosclerosis: هناك تصلب في الشرينات arterioles والشرايين الصغير تتظاهر بتضيق اللمعة بسبب ثخانة الجدار أو فرط التنسج والتنكس الزجاجي. تكون الكلية صغيرة الحجم. يغلب ألا تسبب الآفة فشلاً كلوياً مزمناً ولكن المصابين بالسكري وارتفاع الضغط الشرياني يكونون عرضة للإصابة بالفشل الكلوي.

ب- تصلب الكلية الخبيث malignant nephrosclerosis: يحدث فيه فرط الضغط الشرياني الخبيث الذي يبدو غالباً عند أشخاص يعانون سابقاً فرط الضغط الشرياني أو أمراضاً كلوية مزمنة، وفي حالات قليلة عند أشخاص طبيعيي الضغط الشرياني.

يتظاهر بالتهاب الشرينات التنخري، وفيه تصبح الطبقة المتوسطة من الشرينات متنخرة ويستعاض عنها بالفيبرين fibrin، مما يؤدي إلى تضيق اللمعة أو انسدادها ومن ثم إفراز الرنين renin والأنجيوتنسين angiotensin والألدستيرون. يكون الضغط الشرياني الانبساطي أكثر من ١٣٠ملغ زئبقي مع بيلة بروتينية ودموية ووذمة حليمة العصب البصري وغالباً ما تنتهي بفشل كلوي مزمن والوفاة.

ج- تضيق الشريان الكلوي renal artery stenosis: يؤلف تضيق الشريان الكلوي وحيد الجانب نحو ٥٪ من أسباب فرط الضغط الشرياني ويزداد إفراز الرنين في الكلية المصابة. سبب التضيق عصيدة شريانية أو خلل تنسج dysplasia في الطبقة العضلية الليفية للشريان الكلوي الذي يصيب الشباب في العقد الثالث والرابع من العمر، وتشفي المعالجة الجراحية ٦٠٪ من المصابين بالعصيدة الشريانية، و٨٠٪ من حالات خلل التنسج في الطبقة العضلية الليفية.

د- اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري thrombotic microangiopathy هو مجموعة من الأمراض التي تتظاهر بتشكل خثار في الأوعية الدقيقة مع فشل كلوي حاد ونقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia وفقر دم، وتتضمن هذه المجموعة مُتَلازِمَة انْحِلاَل الدَّم - اليوريمية hemolytic-uremic syndrome والفُرْفُرِيَّةُ القَليلَة الصُّفَيحات الخُثارِيَّة thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). كما يحدث الاعتلال بسبب خمجي أو بعد الولادة أو بسبب أمراض الأوعية الكلوية والمعالجات السرطانية ومثبطات المناعة.

٥- انسدادات السبيل البولي urinary tract obstruction:

يؤدي الانسداد إلى الأخماج وتشكل الحصيات، وإذا لم يعالج يؤدي إلى ضمور الكلية ومَوه الكُلية hydronephrosis وهو توسع الحويضة والكؤيسات مع ضمور الكلية.

أسباب الانسداد عديدة مثل الجزر الحالبي الحويضي، وتضيق عنق المثانة أو الإحليل، والحمل، وضخامة الموثة، والمثانة العصبية.

٦- أورام الكلية:

تقسم إلى أورام سليمة وأورام خبيثة:

أ- الأورام السليمة:

(١)- الورم الغدي الحليمي الكلوي papillary renal adenoma هو ورم صغير يتألف من خلايا بشروية فجوية مع تشكيل أنابيب وبنية حليمية غالباً ما يكون قطرها أقل من ٠,٥ ملم، يشاهد في نحو ٢٢٪ من حالات فتح الجثث.

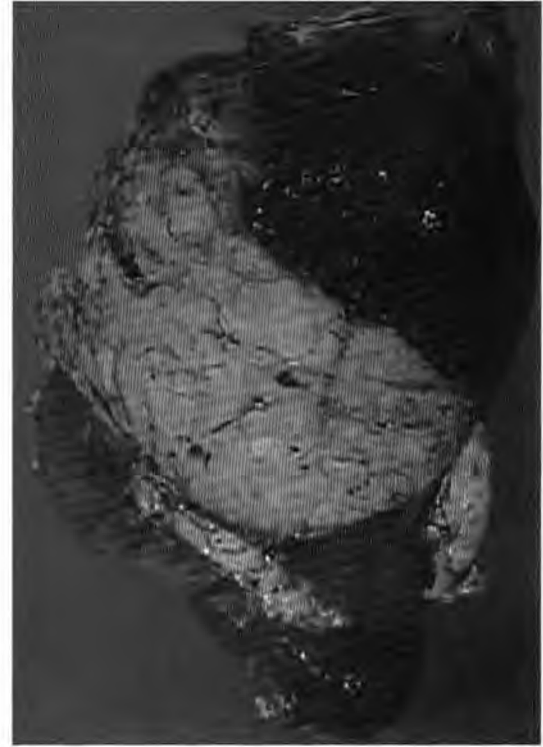
(٢)- الأورام الليفية الكلوية renal fibroma تكون بحجم ١سم في اللب، وتتألف من تكاثر الأرومات الليفية.

(٣)- الورم الوعائي العضلي الشحمي angiomyolipoma يشاهد في نحو٥٠٪ من المصابين بالتصلب المحدوب tuberous sclerosing، ويعد وَرَماً عابِياً (الشكل ٩).

ب- الأورام الخبيثة:

(١)- ورم ويلمز Wilms أو الورم الأرومي الكلويnephroblastoma وهو شائع عند الأطفال، ويتألف





الشكل (٩) ورم وعائي عضلي شحمي



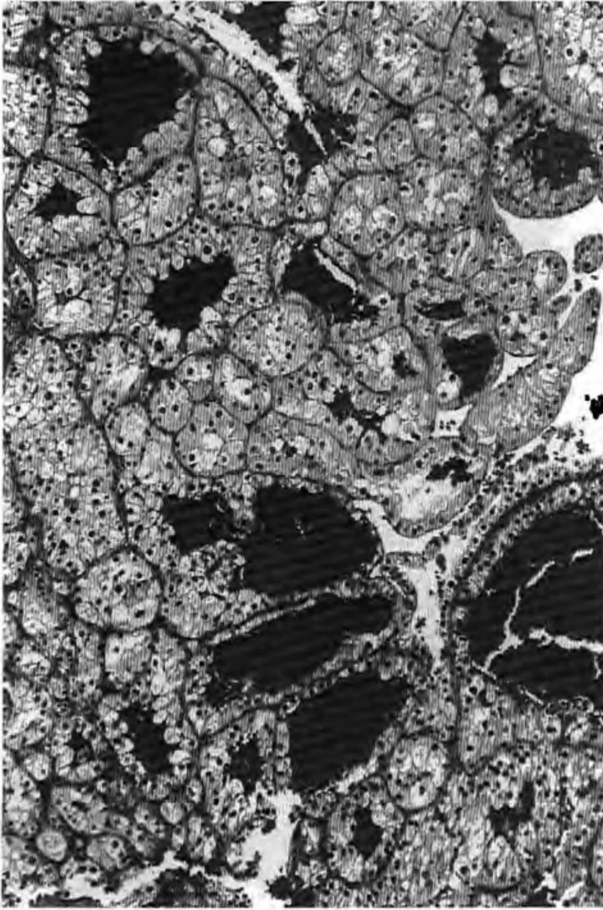
الشكل ١٠) ورم ويلمز

من أنابيب ولحمة متوسطة mesenchyme وأرومات blast (الشكل ١٠).

(٢)- سرطان الخلية الكلوية الرائق الخلايا renal cell carcinoma (clear cell). يؤلف نحو ٧٠-٨٠٪ من أورام الكلية (الشكل ١١).

(٣)- السرطان الحليمي الكلوي papillary renal cell carcinoma: يؤلف نحو ١٠-١٥٪ من أورام الكلية (الشكل ١٢).

(٤)- السرطان الكلوي الكاره للون chromophobe renal carcinoma: يؤلف نحو ٥٪ من أورام الكلية، وتكون الخلايا



الشكل (١١) سرطان كلية رائق الخلايا

ذات هيولى إيوزينية مع وجود هالة حول النواة، وإنذاره أفضل من السابقين.

(٥)- أورام خلايا الظهارة البولية urothelial carcinoma تنشأ نحو ٥-١٠٪ من أورام الكلية من الحويضة وتكون لذلك مركزية. وهي تشبه أورام المثانة وتكون ذات درجة منخفضة low- grade أو درجة مرتفعة high- grade، وترافقها أورام مثانة في نحو ٥٠٪ من الحالات على نحو متزامن أو غير متزامن.

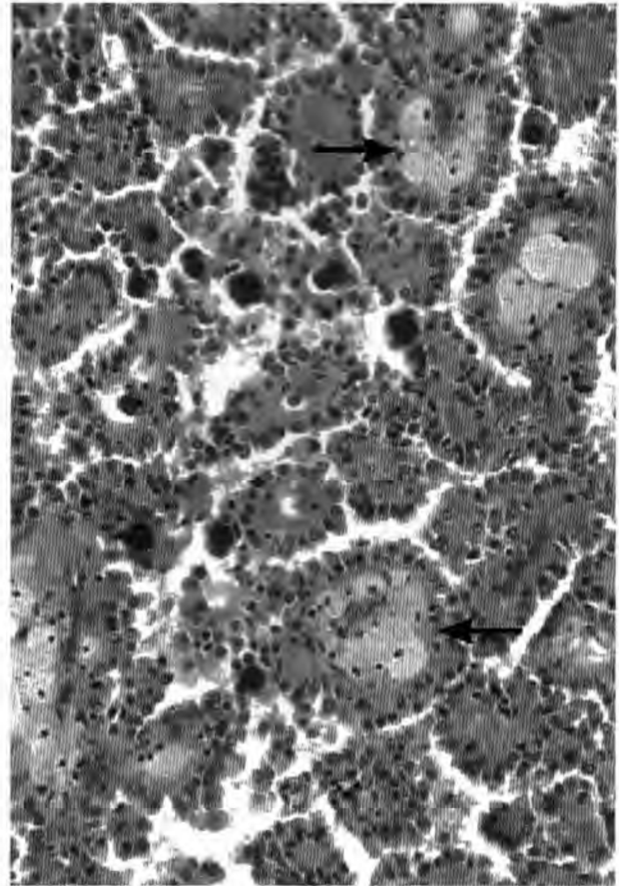
ثانياً- آفات الحالب ureter:

١- منها آفات سليمة مثل تضيق الموصل الحالبي الحوضي أو انسداده، ويكون خلقياً أو مكتسباً أو بسبب انضغاط خارجي مثل شريان كلوي زائغ aberrant.

٢- ومنها الأورام، وتقسم أورام الحالب إلى: أورام الخلية الظهارية البولية أو أورام تنشأ من الأنسجة الضامة وتشبه مثيلاتها في الأماكن الأخرى.

ثالثاً- آفات المثانة:

١- الشذوات الخلقية وأهمها: الرتوج وقد تكون خلقية ولكنها في أغلب الأحيان مكتسبة بسبب انسداد الأحليل



الشكل (١٢) سرطان حليمي كلوي

المستمر.

٢- الالتهابات:

أ- التهابات المثانة الحادة والمزمنة، ومنها التهاب المثانة السلي، وداء البلهارزيات schistosomiasis الذي يؤهب لسرطانات المثانة.

ب- التهابات المثانة سليلية الشكل polypoid cystitis التي قد تلتبس بأورام المثانة الحليمية.

ج- التهابات المثانة الخلالية interstitial cystitis تحدث عند النساء، وتُشاهد في البداية بنزوف تحت المخاطية، ثم تظهر قرحة موضعة تسمى قرحة هنر Hunner's ulcer مع رشاحة التهابية وتليف في طبقات جدار المثانة.

د- التَلَيُّن اللُوَيحِيّ يحدث بسبب التهابات جرثومية ويكون على شكل لويحات مخاطية مرتفعة قليلاً بقطر ٣-٤سم تتألف من خلايا لمفاوية. وتشاهد إصابات مماثلة في الكلية والقولونات والموثة والإحليل، وغالباً ما تكون بسبب الإشريكيَّة القولونيَّة E. Coli وقد تظهر في المرضى المثبطين مناعياً.

٣- آفات الحؤول metaplasia:

أ- التهاب المثانة الغدي cystitis glandularis والكيسي cystic cystitis، ولكن هذه الإصابة لا تزيد من الإصابة بالسرطان الغدي adenocarcinoma.

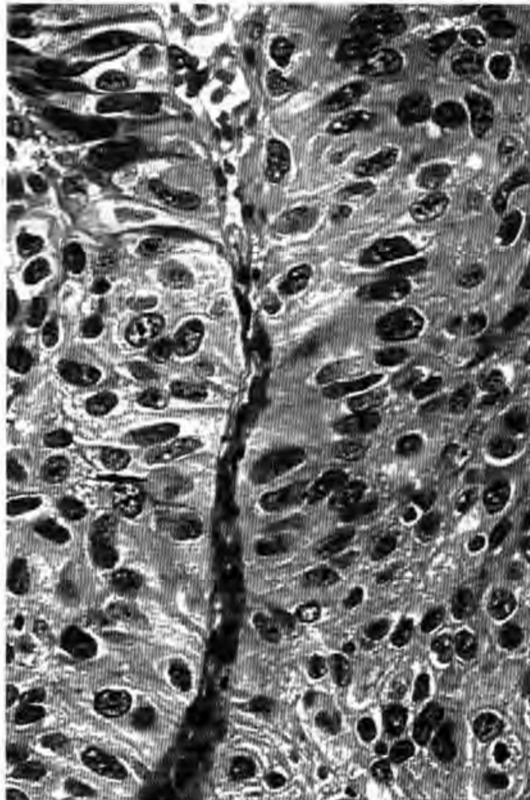
ب- حؤول كلوي أو ورم غدي كلوي nephrogenic metaplasia/adenoma: هو رد فعل للظهارة البولية على الأذية ويستعاض عن الظهارة البولية بخلايا ظهارية عمودية، ويحدث تكاثر أنبوبي في الصَّفيحَة المَخْصوصَة والعضلة النافضة detrusor muscle، وبسبب ذلك قد تلتبس بالأورام الخبيثة.

٤- الأورام:

تؤلف أورام الخلايا الظهارية نحو ٩٥٪ من أورام المثانة ويتعلق الباقي باللُّحْمَةِ المُتَوَسِّطَة.

أ- أورام الخلايا الظهارية البولية (الانتقالية): وتتدرج من أورام سليمة إلى أورام شديدة الخباثة، وغالباً ما تكون متعددة البؤر، وهناك نوعان من الآفات التي تشكل طلائع precursors لأورام خلايا الظهارة البولية invasive urothelial carcinoma: النوع الأول الأكثر حدوثاً هو الأورام الحليمية غير الغازية non-invasive papillary tumor والنوع الثاني هو السَرَطانة اللابِدَة carcinoma in situ (الشكل ١٣).

قسمت الأورام الحليمية بحسب تصنيف منظمة الصحة



الشكل (١٣) ورم خلايا الظهارية البولية عالي الدرجة

العالمية WHO إلى أورام حليمية سليمة papilloma، وأورام قليلة الخبث low malignant potential، وأورام ذات درجة منخفضة low- grade (ويحدث الغزو في ١٠٪ من حالاتها)، وأورام عالية الدرجة high-grade (ويحدث الغزو في ٨٠٪ من حالاتها).

السرطانات اللابدة تعرف بوجود خلايا خبيثة ضمن الظهارة البولية وتكون الخلايا غير متماسكة، مما يؤدي إلى طرحها في البول، ومن ثم يمكن كشف الورم بفحص البول الخلوي cytology. لا توجد في هذه الأورام كتلة متبارزة داخل اللمعة وتكون متعددة في أغلب الأحيان، وتتطور إلى أورام غازية في ٥٠-٧٥٪ من الحالات.

ب- أورام اللحمة المتوسطة: منها أورام عضلية سليمة أو خبيثة مع أورام القواتم pheochromocytoma.

وغالباً ما يكون الورم وحيداً ومحصوراً في المثانة، ويغلب أن يعاود الظهور في أماكن مختلفة مع تطور الورم وارتفاع درجته. ولدرجة الورم ومرحلته stage شأن كبير في الإنذار.

رابعاً- آفات الإحليل urethra:

١- الالتهابات: وسببها المكورات البنية gonococci، أو الإشْرِيكيَّةُ القولونِيَّة، أو المتدثرات Chlamydia، أو المفطورات Mycoplasm.

٢- اللحيمة caruncle: وتصيب النساء، وهي التهاب سليلي الشكل، أحمر اللون، بقطر ١- ١,٥سم، يصيب الفتحة الخارجية للإحليل meatus.

٣- الأورام: وهي نادرة، وغالباً ما تكون من نوع سَرَطانَات حَرْشَفيَّة الخَلايا.

خامساً- الجهاز التناسلي الذكري:

١- القضيب penis:

يتألف من جسمين كهفيين جانبيين وجسم إسفنجي متوسط. يحوي الإحليل هذه الأجسام الثلاثة؛ مرتبطاً بعضها ببعض بمحفظة من الألياف الضامة تسمى الغِلاَلَة البَيضاء، وتتشكل حشفة القضيب glans من التحام الأجسام الثلاثة في القسم القاصي.

أ- الشذوذات الخلقية:

- المبال التحتاني hypospadias: وفيه تكون فتحة الإحليل في الوجه البطني (التحتي) للقضيب.
- المبال الفوقاني epispadias: وفيه تكون فتحة الإحليل في الوجه الظهري (الفوقاني) للقضيب.
- تضيق القلفة phimosis: وهو تضيق فوهة القلفة لا تستطيع معه أن تنكمش لتظهر الحشفة.

ب- الالتهابات: أسبابها متعددة، منها الفيروسات واللولبيات الشاحبة (الزهري).

ج- الأورام: تقسم إلى سليمة وخبيثة:

(١)- الأورام السليمة: مثل الوَرَم اللُقْمِي المُؤَنَّف condyloma acuminatum الذي يحدث في الحشفة أو القلفة، وقد يحدث في الإحليل والمثانة والحالب. ويظهر بشكل نتوءات حليمية تشبه القُنَّبيط، تشاهد فيها تبدلات خلوية تسمى تَقَعُّر الخَلاَيا koilocytosis مع بقاء الغشاء القاعدي سليماً، ونضج الخلايا نضجاً منتظماً.

(٢)- الأورام الخبيثة:

- **داءُ بُوين** (السَّرَطانَةُ الوَسفيَّة دَاخِلَ البَشَرَة) **Bowen disease:** يظهر بشكل ثخانة بيضاء رمادية أو حمراء، وحيدة أو متعددة؛ تصيب غالباً الرجال فوق عمر ٣٥ سنة. يظهر المجهر الضوئي فيه تبدلات لا نمطية atypia مع غياب نضج الخلايا ولكن من دون اختراق الغشاء القاعدي.
- **سرطانٌ حَرْشَفي الخلايا squamous cell carcinoma:** يمثل نحو ١٪ من أورام الجهاز التناسلي الذكري، ويحدث بعمر ما بين ٤٠-٧٠. لفَيروس الوَرَم الحُلَيمِيُّ البَشَرِيّ واللخن smegma المتجمع تحت القلفة شأن مهم في حدوث المرض. يظهر بشكل قرحة أو تنبت مع مظهر مجهري مماثل لنظيره في أماكن الجلد الأخرى ويتطور على نحو بطيء (الشكل ١٤).

السرطان الثؤلولي verruca carcinoma: وهو نوع من سرطان حَرْشَفي الخَلايا، ويكون جيد التمايز مع خباثة منخفضة.

٢- الخصية testis:

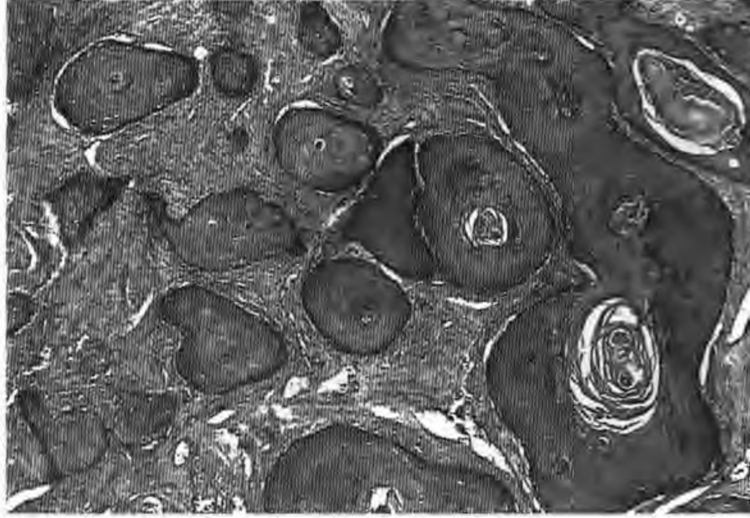
أ- الشذوذات الخلقية:

- انعدام الخصية anorchism.
- اختفاء الخصية cryptorchism.

ب- ضمور الخصية: يكون بسبب اختفاء الخصية، أو أمراض وعائية، أو الأخماج، أو قصور الغدة النخامية hypopituitarism، أو سوء التغذية، أو انسداد تدفق النطاف، أو ارتفاع مستوى الهرمونات الأنثوية، أو بقاء الهُرْمون المُنَبه للجُرَيب مرتفعاً على نحو دائم، أو تناول هرمونات الذكورة androgenic hormone، أو المعالجة الشعاعية والكيميائية. ويشاهد في شذوذات النماء الأولية developmental anomaly primary مثل متلازِمَة كلاينفيلتر Klinefelter syndrome.

ج- الالتهابات: تصيب البربخ أكثر من الخصية.

هناك التهابات غير نوعية مثل التهاب الخصية المناعي الذاتي autoimmune orchitis والتهابات نوعية مثل داء السيلان gonorrhea أو النكاف mumps أو السل أو الزهري.



الشكل (١٤) سرطان حرشفي الخلايا

د- **الاضطربات الوعائية:** أهمها الانفتال.

هـ- **الأورام: تقسم إلى** أورام الخلايا المنتشة germ cell tumor، وغير المنتشة.

(١)- أورام الخلايا المنتشة: تتشكل هذه الأورام من نموذج نسيجي واحد في ٤٠٪ من الحالات، أو من نموذج نسيجي مختلط في ٦٠٪.

تقسم الأورام المنتشة على نحو رئيسي **إلى** أورام منوية seminoma، أو غير منوية non seminomatous.

• **الورم المنوي:** ويؤلف نحو ٥٠٪ من أورام الخلايا المنتشة، يتألف من نمط نسيجي واحد. تظهر المقاطع ورماً مفصصاً متجانساً رمادياً أبيض مع غياب النزف والنخر، ويتألف الورم من خلايا كثيرة السطوح مع هيولى غزيرة ونواة كبيرة. هناك لحمة ليفية تقسم الورم إلى فصوص غير متساوية مع رشاحة لمفاوية في اللحمة الليفية وخلايا عملاقة هي الأرومَةُ الغاذيَةُ المَخْلَوِيَة syncytiotrophoblast، وهي سبب الارتفاع البسيط لمُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّنَاسُلِيَّةِ المَشيمائيَّةُ البَشَرِيَّةَ human chorionic gonadotropin في حين يبقى البروتين الجنيني alpha-fetoprotein (AFP) طبيعياً (الشكلان ١٥ و١٦).

• **ورم الخلية النطفية المنوي:** وهو نادر، ويتألف من خلايا صغيرة ومتوسطة وبعض الخلايا العملاقة.

• **السرطان المضغي embryonal carcinoma:** ذروة الحدوث ما بين ٢٠-٣٠ سنة، وهو أكثر خباثة من الورم المنوي، وغالباً ما يكون صغير الحجم رمادياً أبيض مع مناطق نزف ونخر، وغالباً ما يمتد إلى الغِلالَة البَيضاء للخُصيَة والبربخ والحبل المنوي. يتألف من خلايا بشروية أولية غير واضحة الحدود مع تشكل صفائح غير منتظمة أو أسناخ أو تشكلات حليمية مع درجة انقسام عالية، وتوجد خلايا عملاقة مَخْلَوِية giant syncytial cell ويكون hCG وAFP إيجابيين.

• **ورم الكيس المحي yolk sac tumor:** أكثر أورام الخصية مشاهدة عند الرضع والأطفال الصغار. يتكون الورم من خلايا منتشة مختلطة. مقاطع الورم بيض أو صفر، متجانسة مع كريات هيالينية hyaline globules.

• **السرطانة المشيمية choriocarcinoma:** هي ورم شديد الخباثة، يتألف من خلايا الأرومَة الغاذيَة الخَلَويَّة cytotrophoblast، وخلايا الأرومة الغاذيَّة المَخْلَويَة syncytiotrophoblast، وهي خلايا منتشة مختلطة. يكون الورم صغير الحجم ونازفاً مع انتقالات بعيدة، وقد يظهر بشكل تليف في الخصية.

• **الأورام العجائبية teratoma:** تحدث في كل الأعمار، وتكون ناضجة أو غير ناضجة، وغالباً ما تكون ذات إنذار جيد عند الأطفال إذا كانت ناضجة، أما عند البالغين فغالباً ما تكون خبيثة سواء أكانت ناضجة أم غير ناضجة.

قد يحدث تحول خبيث في الأورام العجائبية تنجم عنها أورام خبيثة غير منتشة.

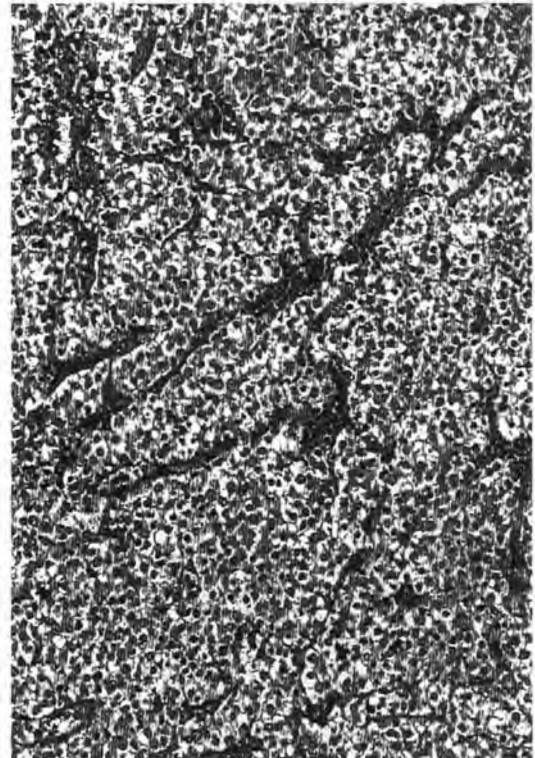
• **الأورام المختلطة:** تمثل نحو ٥٠٪ من الأورام، وقد تحتوي مكونات مختلفة من الأورام مثل السرطان المسخي teratocarcinoma، وفيه يجتمع السرطان المضغي مع الأورام العجائبية.

(٢)- أورام الحبال الجنسية والسدوية التناسلية sex cord-gonadal stroma tumor

• وَرَمُ خلايا لايديغ Leydig cell tumor غير شائع. يفرز غالباً الإندروجين أو خليطاً من الإندروجين والستيروئيدات،



الشكل (١٥) ورم منوي (مظهر عياني)



الشكل (١٦) ورم منوي (مظهر مجهري)

ويتظاهر بكتلة في الخصية أو بتثدٍ أو ببلوغ باكر. وهو بشكل عقد محددة، لونها بني مع خلايا ذات هيولى إيوزينية.

● ورم خلايا سرتولي (وَرَم مُذَكِّر) Sertoli cell tumor/ androblastoma غير شائع، ويفرز الإندروجين أو الإستروجين بكيمات قليلة ومن دون حدوث استِئْنَاث feminization أو بلوغ مبكر. يأخذ الورم لوناً رمادياً أبيض أو أصفر مع خلايا عمودية تشكل حبالاً تشبة الأنابيب المنوية غير الناضجة. تحدث نحو ١٠٪ من هذه الأورام انتقالات بعيدة.

● الأورام اللمفاوية: تؤلف نحو ٥٪ من أورام الخصية، ويحدث أكثرها في عمر بعد الستين، وتكون غالباً ذات خلايا كبيرة وانذار سيئ.

٣- الموثة prostate:

أ- الالتهابات: تترافق مع التهابات بولية سببها الإِشْرِيكِيَّة القولونيَّة والمكورات المعوية enterococcus.

ب- فرط التنسج العقيدي (الضخامة الحميدة للموثة) nodular hyperplasia/ benign prostatic hyperplasia: تكون على حساب المنطقة المركزية وحول الإحليل. يتظاهر فرط

التنسج العقيدي بأعراض انسداد بولية سفلية.

ج- سرطان الموثة: ينشأ نحو ٧٠٪ من الأورام في المنطقة المحيطية ولاسيما الخلفية مما يسهل كشفها بالمس الشرجي. يكون الورم بشكل عقد صفر ذات حدود غير واضحة، وفي الحالات المتقدمة ينتشر الورم إلى المحفظة والنسيج حول الموثة والحويصلات المنوية والمثانة، ومن النادر أن ينتشر إلى المستقيم. ينتقل عبر اللمف إلى العقد اللمفاوية الناحية ويحدث الانتقال الدموي إلى العظم حيث يكون من النمط الباني للعظم osteoblastic.

يعد نظام غليسون Gleason system النظام الأساسي في تحديد درجة الورم، وتعتمد مرحلة الورم على مدى بقاء الورم في الموثة أو انتشاره خارجها مع انتقالات إلى العقد اللمفاوية.

استخدام الأدوات بالطريق الرجوعي في السبيل البولي

محمد عطفة

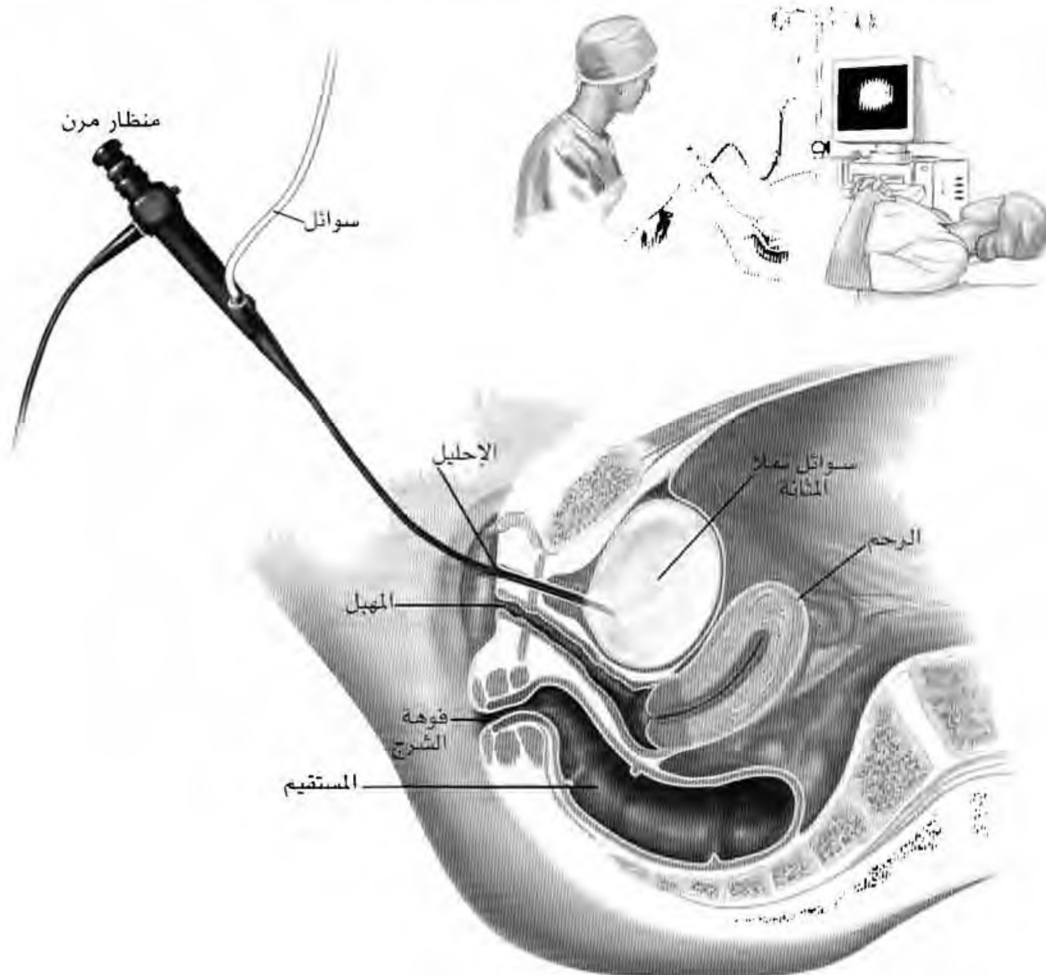
تتميز ممارسة الجراحة البولية من غيرها من المجالات الطبية الأخرى بإمكان إجراء المنابلات manipulations على السبيل البولي بالطريق التنظيري الرجوعي retrograde instrumentation؛ الأمر الذي قد يكون ضرورياً لأغراض تشخيصية أو علاجية أو لكليهما.

إن معرفة مختلف أنواع القثاطر catheters والأسلاك الدليلة guidewires والاستنتات stents والمناظير الداخلية endoscopes والأدوات الملحقة بها هو المفتاح الذي يساعد الجراح على إتمام الإجراء الطبي على نحو جيد.

ينفذ العديد من هذه الإجراءات تحت التخدير الموضعي. وبقدر ما يرتاح المريض ويُشرح له الإجراء ويُطمأن؛ بقدر ما يكون متعاوناً ومتحملاً للإجراء، كما أن الطبيب الذي يألف هذه الإجراءات، ويعرف حدودها وبدائلها وتدبير مضاعفاتها؛ سيحوز ثقة المريض.

تعدّ الأخماج من أكثر مضاعفات منابلة السبيل البولي، لذلك يجب تغطية المريض بالصادات وقائياً قبل كل إجراء تنظيري يتوقع أن يستغرق وقتاً طويلاً، كما أن استخدام المزلقات lubricant القابلة للانحلال في الماء والإرواء منخفض الضغط low-pressure irrigation ينقص احتمال حدوث الأخماج العلاجية المنشأ iatrogenic.

ووضعية المريض الصحيحة مهمة بقدر الاختيار المناسب للأدوات المستخدمة في هذه الإجراءات، ويجب تحديد النقاط التي تتعرض للضغط عند المريض؛ ولاسيما بالوضعية الظهرية لاستخراج الحصاة dorsal lithotomy



الشكل (١) وضعية إجراء التنظير

position، ووضع وسائد تحت هذه النقاط. كما يجب تثبيت الساقين على حمالتيهما لتجنب أي أذية عارضة قد تصيب الجراح بسبب تحركهما المفاجئ الناجم عن المنعكس السدادي obturator reflex في أثناء الجراحة التنظيرية (الشكل ١).

أولاً- القثطرة الإحليلية urethral catheterization:

قثطرة الإحليل هي المنابلة الرجوعية الأكثر استخداماً في السبيل البولي. وهي تستخدم لإفراغ (لنزح drain) المثانة في أثناء الإجراءات الجراحية الكبيرة وبعدها، وذلك لتقدير النتاج البولي urinary output عند المرضى ذوي الحالات الحرجة، أو لجمع عينات بولية موثوقة، أو لإجراء التقييم الدينمي البولي urodynamic evaluation أو لإجراء الدراسات الشعاعية (كتصوير المثانة) ولتقدير حجم الثمالة البولية residual urine.

وحين يراد ترك قثاطر كهذه مستقرة indwelling catheters يكون لها بالون يثبتها تثبيتاً ذاتياً كما في قثطار فولي Foley (**الشكل٢**)، في حين لا تحتاج القثاطر المفرِّغة (in-and-out) المستعملة لنزح المثانة إلى هذه الآلية. ويجب التشديد على المرضى الذين يجرون القثطرة الذاتية المتقطعة self-intermittent catheterization بأن يستخدموا التزليق المناسب مع تكرار الإجراء بتواتر كاف؛ وذلك بغرض إبقاء المثانة بحجم مقبول. وفي حين يعد التعقيم الجيد أمراً ثانوياً هنا؛ فإنه أمر مهم جداً حين وضع القثطار لفترة طويلة.

١- تقنية إجراء القثطرة:

أ- عند الرجال: يجب توجيه القضيب باتجاه السرة لإنقاص التزوي الحاد عند عبور القثطار للإحليل البصلي bulbar urethra. وفي معظم الحالات يمر القثطار بسهولة، لكن عند ظهور صعوبة ما؛ يجب أخذ قصة مفصلة حول وجود منابلة بولية سابقة. فالتضيقات ليست نادرة، ويمكن حدوثها بعد جراحة تنظيرية في أي منطقة في الإحليل بدءاً من الصماخ meatus حتى عنق المثانة bladder neck. كما أن قصة سقوط بوضعية الركوب straddle توحي وجود تضيق في الإحليل البصلي. وتزليق الإحليل الجيد وتوجيه المريض ليرخي أرضية الحوض قد يسهل مرور القثطار.

يجب استخدام قثاطر كبيرة يقارب قياسها ١٨ ف؛ لأن القثاطر الرفيعة الحادة يمكن أن تزيد احتمال حدوث الممرات الزائفة false passages وربما ثقب الإحليل. تساعد القثاطر المزوّاة coudé المؤنفة على تجاوز عنق المثانة العالي كما هو الحال في فرط التنسج الموثي الحميد. وعند استخدام قثطار فولي ذاتي التثبيت يجب دفع القثطار حتى يبلغ الصمام valve مستوى الصماخ أو حتى يخرج البول من لمعة القثطار. ويجب الانتباه إلى أن نفخ البالون وهو لا يزال في الإحليل قد يؤدي إلى ألم شديد وربما تمزق الإحليل urethral rupture. ويجب تزويد فريق التمريض بهذه المعلومات والتشديد عليها؛ ولاسيما حين التعامل مع مرضى غير قادرين على التواصل على نحو فعال؛ لأن تمزق الإحليل في ظروف كهذه قد لا يتظاهر إلا بعد حدوث خمج شديد.

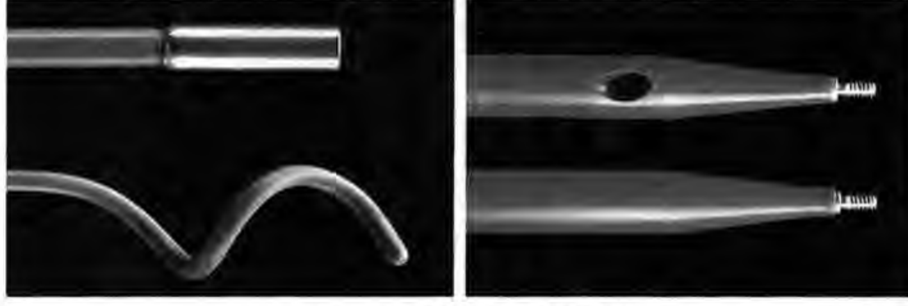
ب- عند النساء: قد تصعب رؤية الصماخ، ولاسيما حين تكون المريضة بدينة، أو حين يكون لديها مبال تحتاني hypospadias. وقد يفيد تبعيد الشفرين إلى الوحشي، وكذلك استخدام القطعة الخلفية من منظار المهبل.

قد تستطيع المريضة قثطرة نفسها إذا أعطيت التعليمات اللازمة، واستعانت بمرآة لرؤية الصماخ، وعند تكرر القثطرة يمكن إدخال الإصبع في المهبل لتوجيه القثطار.

ج- صعوبات تركيب القثطار وسحبه: حين لا يمكن وضع القثطار الإحليلي، يمكن استخدام القثاطر خيطية الشكل filiform مع توابعها لتوسيع الإحليل (الشكل ٣). إن الذرا الضيقة في القثاطر خيطية الشكل تكون حادة، وقد تثقب الإحليل إذا طبقت قوة شديدة في أثناء إدخالها، لذلك يجب التقدم بلطف والتوقف حين وجود أي مقاومة، فيترك القثطار خيطي الشكل في مكانه ويستخدم قثطار ثانٍ وثالث وربما أكثر إلى جانب القثاطر الموضوعة في البداية؛ كي يملأ أحد القثاطر الممر الزائف أو التعرجات، وسيمر أحد هذه القثاطر أخيراً، ويصل المثانة. ويمكن أن يركب لولب screw



الشكل (٢) قثطار فولي



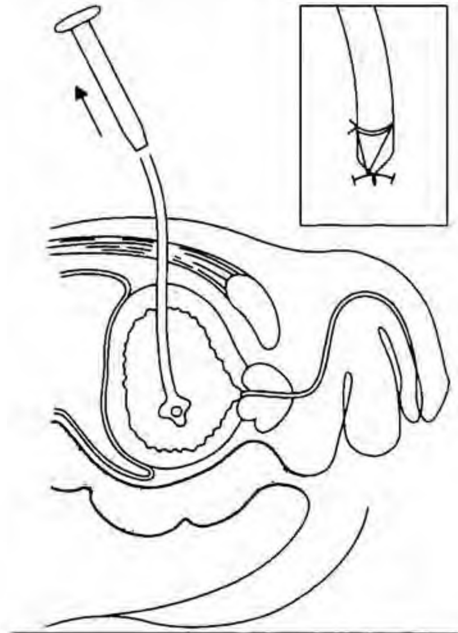
الشكل (٣) القثاطر الخيطية مع توابعها

على ذروة القثطار خيطي الشكل لتتطابق مع التوابع الكبرى وبالتدريج حتى يتم توسيع الإحليل المتضيق. ثم يوضع قثطار ذو نهاية مفتوحة فوق القثطار خيطي الشكل، ويدفع إلى المثانة.

إذا ما برزت - خلال أي من مراحل التوسيع - مقاومة لمرور القثطار في الإحليل دون القدرة على تجاوزها؛ يجب إيقاف العمل وإجراء فغر المثانة فوق العانة (الشكل ٤).

يجب وصل القثاطر المستقرة بنظام نزح مغلق، ووضع أنبوب النزح الموصول بالقثطار على نحو لا توجد فيه التفافات؛ كيلا يغلق الأنبوب ويتوقف إفراغ المثانة. وعند وضع قثطار إحليلي مدة طويلة عند الذكور؛ يجب تثبيته على جدار البطن لتقليل الشد على الإحليل مما يقلل احتمال تضيق الإحليل. كما يجب العناية بالصماخ لتوفير النزح الكافي لمفرزات الإحليل.

والصعوبات حين سحب القثطار الإحليلي المستقر أقل



الشكل (٤) فغر المثانة

بكثير؛ إذ يفرغ البالون بوساطة محقنة قبل سحب القثطار. لكن البالون قد لا يفرغ بسهولة، وهنا يجب فحص الصمام لرؤية أي مشكلة ظاهرة فيه. وقد يلجأ بعضهم إلى قص القثطار قريباً من الصمام لتفريغ محتويات البالون. ومن الحلول الأخرى ثقب البالون عبر العجان أو عبر البطن، أو حقن مادة عضوية كالإيتر في البالون (بعد إملاء المثانة لمنع حدوث التهاب المثانة الكيميائي) لتخريب جداره.

من المضاعفات الأخرى للقثاطر الإحليلية التجلب (التلبس) بقشرة خارجية incrustation؛ ولاسيما حين ترك القثطار مدة طويلة دون تبديله.

٢- تصميم القثطار:

تختلف القثاطر في القياس والشكل والمادة الأولية وعدد اللمعات وآلية التثبيت الذاتية. تعطى القياسات المعيارية للأقطار الخارجية للقثاطر ومعظم الأدوات التنظيرية بحسب مقياس شاريير الفرنسي Charrière's French scale المكون من وحدات، كل منها ١ شارييير أو ١ فرنش (ف) (F) = ٠,٣٣مم، وهكذا فإن ٣ ف تعادل ١مم قطراً، و٣٠ ف تعادل ١٠مم قطراً.

يعتمد اختيار قياس القثطار على الحالة المرضية وعلى الغاية من القثطرة، فالقثاطر كبيرة اللمعة تستخدم لإفراغ الجلطات الدموية أو الحطام debris، وهناك قثاطر أخرى تستخدم لتثبيت الطعوم grafts بعد عمليات تصنيع الإحليل بالجراحة المفتوحة، أو تستخدم استنت (دعامة) بعد العلاج التنظيري لتضيقات الإحليل، أو لدعم القثاطر الإحليلية أو لتقدير الناتج البولي.

إن لمعة القثطار الثلاثي (واحدة لنفخ البالون وإفراغه، والثانية لإدخال سوائل الغسل، والثالثة لإخراجها) أصغر من لمعة القثطار الثنائي.

كما تتضمن الاختلافات الأخرى بين القثاطر حجم البالون والمواد الداخلة في تركيب القثطار، فالقثاطر الصغرى لها بالون أصغر. والبالونات الكبيرة (مثلاً ٣٠ مل) يمكن

نفخها أكثر من ٥٠ مل لإنقاص احتمال هجرة البالون إلى داخل الحفرة الموثية؛ ولاسيما بعد تجريف الموثة عبر الإحليل، كما يستفاد منها للشد على عنق المثانة لإقلال النزف من الحفرة الموثية بعد تجريف الموثة عبر الإحليل transurethral resection of the prostate (TURP).

تعتمد قساوة القثطار والنسبة بين قطريه الداخلي والخارجي ومطاوعته الحيوية على المادة التي صنع منها. قد تسبب قثاطر اللاتكس النموذجية ارتكاسات تحسسية عند المرضى المتحسسين من اللاتكس، وهو ما يحدث في المصابين بالقيلات السحائية myelomeningocele أكثر من غيرهم، لذلك تعدّ القثاطر المصنعة من السيليكون بدائل جيدة في هذه الحالات؛ إذ يقل التخريش المخاطي باستخدام قثاطر ذات مُعامِل احتكاك منخفض low coefficient of friction مع تحقق مطاوعة حيوية أفضل.

ثانياً- تنظير الإحليل urethroscopy:

تفيد المعاينة التنظيرية الداخلية endoscopic inspection بمنظار الإحليل ذي العدسة من الدرجة ٠ urethroscope 0 (الشكل ٥) في تشخيص الأمراض الإحليلية وعلاجها. ويمكن تشخيص التضيق الإحليلي بالتصوير الشعاعي الذي يبدو بوجود منطقة متضيقة حلقية الشكل.

قد تؤدي القوة الناجمة عن التوسيع المتتابع للتضيق الإحليلي بإدخال قثاطر متزايدة القياس خلال جلسة واحدة إلى تمزق المخاطية الإحليلية، وقد تؤدي إلى تندب أكبر، لذلك يجب إجراء التوسيع الدوري للإحليل periodic urethral dilation للإقلال من احتمال نكس التضيق.

والقوة الناجمة عن توسيع تضيقات الإحليل بالموسعات ذات البالون قياس ٧-٩ ف لا تؤدي إلى التمزق؛ إذ تمر الموسعات على سلك دليل، وتنفخ حتى ٣٠ ف بضغط قد يصل حتى ١٥ ضغطاً جوياً، لكن النتائج ضعيفة على الأمد البعيد.

يمكن شق التضيق الإحليلي الحلقي المحدود تحت الرؤية المباشرة تنظيرياً، حيث يجرى الشق في موقع الساعة ١٢ (الشكل ٦) وعلى نحو يسمح بمرور المنظار حتى المثانة التي تفرغ، ثم يطبق الإرواء المناسب إذا حدث نزف. يفيد تخطيط صدى الإحليل urethral ultrasonography في تحديد امتداد التضيق وعمق التندب.

يمكن رؤية الرتج الإحليلي urethral diverticulum بتنظير الإحليل، ويمكن وضع قثطار عبر عنق الرتج للمساعدة على تحديد موضعه في أثناء الجراحة.

يفيد تنظير الإحليل لتوجيه حقن الصباغ في الحالات النادرة من بقاء كيسة قناة مولر retained Mullerian duct cysts؛ لرؤية الأجسام الأجنبية أو الحصى النادرة واستخراجها، ولأخذ خزعات من الآفات المشتبهة. كما يسمح



الشكل (٥) منظار الإحليل والمثانة



الشكل (٦) خزع باطن الإحليل

التنظير الإحليلي بالمعالجة التنظيرية للقمومات الإحليلية urethral condylomata.

ثالثاً- تنظير المثانة cystoscopy:

تتطلب معاينة السبيل البولي السفلي بالتنظير الداخلي إرواءً وإنارةً وعدسات جيدة، ولإتمام الفحص جيداً يجب تدوير المنظار الداخلي الصلب، وتكون العدسات من درجة ٠°، ٣٠°، ٧٠°، ١٢٠°، ويُسهّل الضغط فوق العانة معاينة قبة المثانة bladder dome التي تحوي عادة فقاعة هوائية.

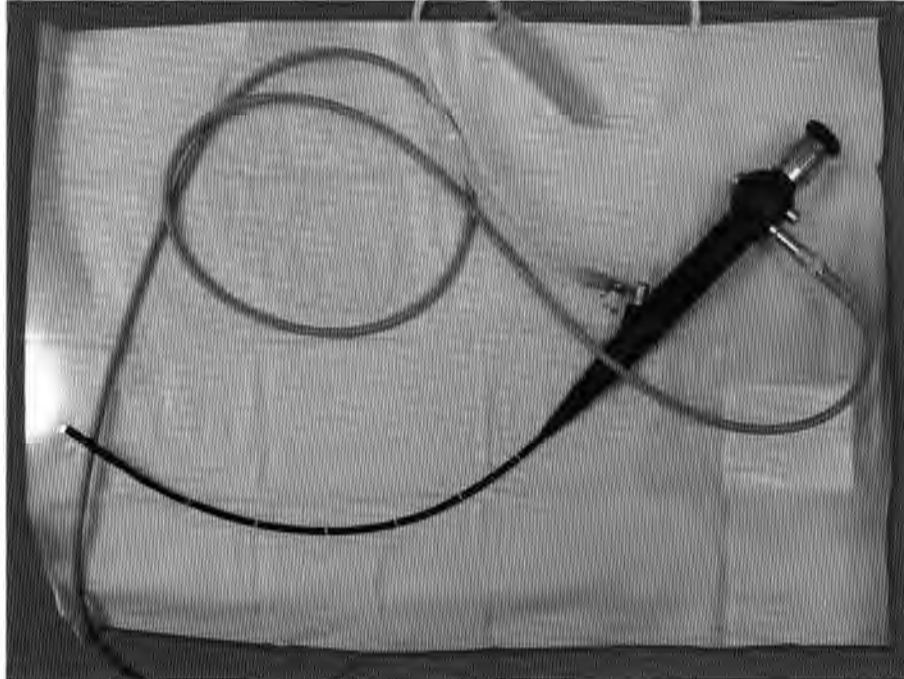
من الضروري أن تكون المقاربة منهجية؛ وذلك بتقييم الإحليل والموثة وجدران المثانة وقبة المثانة وعنق المثانة والفوهات الحالبية (بما فيها توضعها وعددها وشكلها وخواص الدفق البولي).

يجب تقييم المثانة بمستويات امتلاء مختلفة، إذ إن البنى الكبيبية glomerulations والكدمات المميزة في التهاب المثانة الخلالي interstitial cystitis تشاهد عند تمدد المثانة فقط.

يقدم المس الشرجي في أثناء التنظير الداخلي معلومات مهمة؛ ولاسيما عند تقييم حجم الموثة وطول الإحليل الموثي، كما يفيد المس المهبلي في أثناء التنظير عند النساء في تقييم القيلة المثانية cystocele.

إن اختيار سوائل الإرواء خلال المنابلات التنظيرية الداخلية مهم جداً، إذ إن هناك سوائل إرواء ناقلة و سوائل غير ناقلة. فالسوائل الناقلة - ومنها المحلول الملحي ومحلول رنغرلاكتات - غير مناسبة خلال الجراحة التنظيرية الكهربائية؛ لأن الشحنة الكهربائية تنتشر بوساطة سائل الإرواء. أما السوائل غير الناقلة ومنها الماء المقطر والغلايسين glycine؛ فهي التي تستخدم في الجراحات التنظيرية. للماء مزية نظرية، وهي زيادة مدى الرؤية، ولكنه لما كان ناقص التوتر فهو يستطيع حل الخلايا الورمية. وإذا وجد احتمال زيادة الامتصاص إلى داخل الأوعية intravascular absorption؛ فإن استعمال السوائل سوية التناضح iso-osmotic أو السوائل غير الحالة للدم أفضل من استعمال المحاليل ناقصة التوتر.

قد يسبب تنظير المثانة بالمنظار القاسي بعض الألم الذي يمكن تخفيفه بحقن محلول ليدوكائين ١٪ في الإحليل مخدراً موضعياً. أما المناظير اللينة (الشكل ٧) فأقل إيلاماً



الشكل (٧) منظار مرن

للمريض كما أنها تسمح باستخدام الأدوات بوضعية الاستلقاء، وهو غير ممكن باستخدام المناظير القاسية. لذلك شاع استعمال المناظير المرنة في العيادات من أجل حالات ترصد surveillance البيلة الدموية والأورام وكذلك حالات سحب القثاطر الحالبية DJ. لكن لهذه المناظير اللينة بعض المساوئ إذ إن فتحات الإرواء فيها أصغر، وليس لها غمد لإجراء الجراحة، ولذلك لا يمكن تبديل العدسات ولا تقييم حجم الثمالة البولية ولا الإفراغ المتكرر لسوائل الإرواء دون سحب كامل المنظار. في حين يسمح المنظار القاسي باستخدام أدوات أكثر وبرؤية أفضل ومتانة أكبر.

يمكن استخدام مناظير وأدوات تقييم الإحليل والمثانة لمعاينة المثانة المصنعة أو العرى اللفائفية ileal loops.

رابعاً- القثطرة الحالبية ureteral catheterization:

تتطلب بعض الإجراءات قثطرة الحالب كتصوير الحويضة الرجوعي، وجمع البول للدراسة الخلوية أو الزرع، ونزح الكلية المسدودة الناجم عن انضغاط داخلي أو خارجي. قد يكون إيجاد الفوهة الحالبية صعباً بسبب وجود قثطار لمدة طويلة في المثانة أو لوجود إعادة غرس حالب ureteral reimplantation. وفي هذه الحالات يُحاول في البداية تحديد الحرف (ridge) بين الفوهتين الحالبيتين، ثم يراقب الدفق البولي urinary efflux. وقد يفيد إملاء المثانة بحجوم مختلفة، واستخدام زرقة الميتيلين بالوريد، علماً بأن طرح المواد المحقونة بالوريد من الفوهات الحالبية قد يستغرق من ٥-٢٠ دقيقة. وحين تحدد الفوهة يوضع القثطار بحذر، وقد تعيق بعض الحالات المرضية إجراء القثطرة الحالبية مثل فرط التنسج الموثي الحميد، وجراحة سابقة خلف الصفاق retroperitoneal، وإعادة غرس الحالب، وتحدد حركة الطرفين السفليين أو وجود وذمة أو التواء بسبب حصاة حالبية منحشرة impacted لفترة طويلة.

هناك أشكال متعددة من القثاطر الحالبية بحسب شكل ذروتها، فالقثاطر المخروطية أو غير مؤنفة الذروة جيدة لتصوير الحويضة الرجوعي retrograde pyelography، لكن يجب تفريغ القثطار من الهواء قبل الحقن لتجنب الخلط بين الهواء وما يسببه من عيوب الامتلاء.

يساعد التنظير التألقي fluoroscopy على تحديد الحجم المناسب من مواد التباين الشعاعي radiocontrast material المحقونة لتقليل الجزر الحويضي اللمفي pyelolymphatic أو الحويضي الوريدي pyelovenous؛ إذ إن الحقن بضغط منخفض لا يسبب امتصاص مواد التباين جهازياً. ومن المفيد أن يُعلم أن سعة الجهاز الجامع collecting system تبلغ وسطياً ٧-٩مل. وإذا تم التصوير بالتخدير الموضعي؛ فإن فرط التمدد يتميز بألم شديد في الخاصرة.

تتمتع ذروة القثطار ذي النهاية المزواة coudé tipped بمجال حركة واسع؛ مما يقلل الحاجة إلى تحريك المنظار على نحو مفرط، وهذا القثطار مفيد في الفوهات الصعبة غير الواضحة بسبب الوذمة أو الارتشاح الورمي.

لتجاوز التزوي angulation الشديد يجب وضع سلك دليل في البداية، وهناك أسلاك دليلة أليفة للماء hydrophilic تفيد لتجاوز بعض الصعوبات في أثناء قثطرة الحالب. ومع تقدم السلك الدليل يمكن وضع قثطار فوقه لحقن مواد التباين، ثم يستبدل؛ ويوضع سلك دليل آخر أو قثطار double J (الشكل ٨) حالبي آخر مفتوح النهاية.

تستخدم قثاطر DJ لتسهيل النزح الداخلي التالي للانسداد بسبب التزوي أو الانضغاط الحالبي الداخلي أو الخارجي، كما تفيد في إنقاص احتمال حدوث الخمج حين وجود تحصي الحالب steinstrasse بعد تفتيت الحصى بالأمواج الصادمة من خارج الجسم (ESWL).



الشكل (٨) قثطار DJ.

يزيد القثطار DJ اللمعة lumen الداخلية للحالب، وهي ميزة في حالات الحالب المتضيق، كما أن وضع القثطار DJ وتأخير إجراء تنظير الحالب لعدة أيام يجعل التنظير أسهل.

عند وضع القثطار DJ على نحو صحيح تكون نهايته العليا في الحويضة بوضعية وحشية lateral عند مراقبتها بالتنظير التألقي أو بالأشعة السينية، وظهورها بوضعية أمامية خلفية يوحي وجودها في الحالب القريب وعدم وصولها إلى الحويضة.

يمكن التأكد من وضعية قثطارDJ عند المرأة الحامل بتخطيط الصدى الكلوي، وإذا كان القثطار طويلاً فقد تؤدي نهايته البعيدة في المثانة إلى أعراض تخريشية شديدة، أما إذا كان قصيراً فغالباً ما يهاجر داخل الحالب خلف الفوهة الحالبية وفي هذه الحالة لا يمكن ضمان النزح، ويجب إخراج القثطار بمنظار الحالب أو إمساكه بسلة الحصاة الحالبية.

يجب إعلام المريض بوضع القثطار، والمريض لا يشعر بالقثطار عادة، لكن إذا ترك فترة طويلة يزداد احتمال تجلبه بقشرة خارجية، كما يصعب استخراجه، ويقل النزح عبره، ومن المفيد التذكير بأنه ليس من المعروف تماماً ما إذا كان القثطار DJ يسهل النزح بسبب النزح عبر محيط القثطار أو عبر ثقوبه الجانبية مع لمعته الداخلية.

من المضاعفات الأخرى الهجرة القاصية داخل المثانة، والهجرة القاصية بعد عنق المثانة (مما يؤدي إلى سلس كامل) وألم في الخاصرة وهو ثانوي للجزر.

يمكن سحب القثطار بملاقط تدخل عبر منظار المثانة اللين أو القاسي أو بسحب الخيط الموصول بالنهاية القاصية للقثطار والمتروك ليخرج من الصماخ.

تستخدم الموسعات البالونية لتسهيل مرور المناظير الحالبية القاسية واللينة واستخراج الحصيات الكبيرة، وتمرر هذه الموسعات عادة فوق أسلاك دليلة. وقد يؤدي نفخ البالون بجانب حصاة الحالب القاصي إلى ثقب البالون أو بثق extrusion الحصاة خارج اللمعة الحالبية، لذلك فإن أفضل طريقة لنفخ البالون هي بوساطة محقنة مزودة بمقياس ضغط، كما يمكن وضع بعض الأغماد الحالبية المطلية بمادة أليفة للماء فوق سلك دليل، وهذه الأغماد توسع الحالب دون الحاجة إلى بالون حالبي، وتسهل المرور المتعدد لأعلى الحالب.

توجد مجموعة كبيرة من سلال التنظير الداخلي (الشكل ٩) لالتقاط الحصيات والحليمات المتخشرة sloughed papillae واستخراجها: والأورام والأجسام الأجنبية. وتصمم



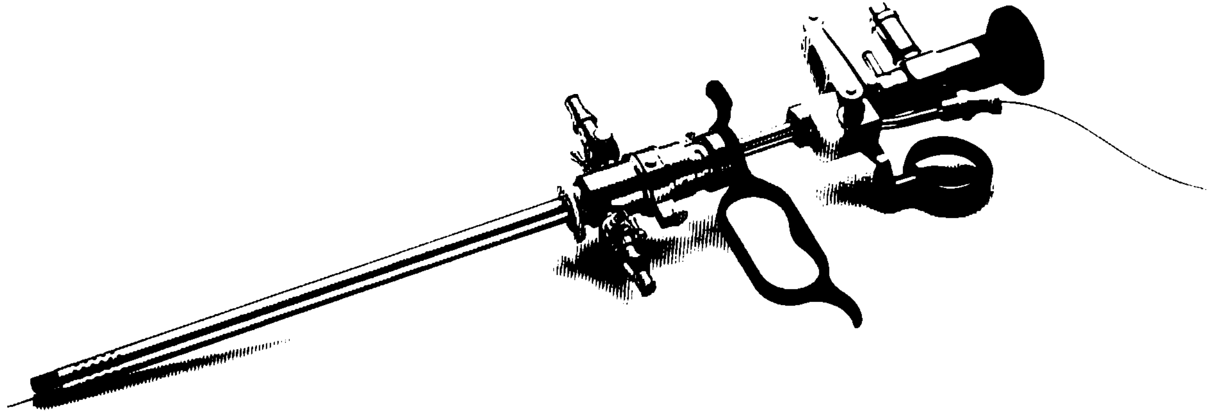
الشكل (٩) سلة استخراج الحصيات

هذه السلال مع موجهات خيطية الشكل filiform leaders أو من دونها، ويمكن دفعها عبر منظار الحالب اللين أو القاسي أو بجانبه، كما يمكن تدوير السلة ذات الأسلاك الدائرية للمساعدة على التقاط هذه الأجسام المستهدفة. وتستخدم السلة قليلة الأسلاك (٢-٣) للأجسام الكبيرة في حين تستخدم السلة متعددة الأسلاك (٤-٦) للأجسام الصغيرة أو المتعددة. ويجب جر السلة بلطف لاستخراج هذه الأجسام، كما يجب التأكد من أن البطانة endothelium غير مأخوذة بالسلة.

قد يصعب إخراج السلة التي أدخلت سابقاً، وعندها يُضطر إلى وضع منظار الحالب بجانب السلة لتسهيل إخراج كل من السلة والحصاة، وصممت لذلك بعض السلال برأس مدور؛ لتكون أقل رضاً للبطانة.

خامساً- الجراحة عبر الإحليل transurethral surgery:

المنظار القاطع resectoscope (الشكل ١٠) هو منظار داخلي مع غمد ١٠-٣٠ ف مصمم للجراحة عبر الإحليل، يسمح للجراح أن يقطع excise أو يصعق fulgurate أو يبخر vaporize النسج في الجهاز البولي. فاستعمال تيار عالي التواتر ينقص التقلصات العضلية، ويسمح بالقطع والتخثير فقط. والموجة الكهربائية الجيبية الصرفة مثالية للقطع في حين أن الموجة المتذبذبة المتخامدة أفضل للتخثير، وقد تشارك الموجتان للحصول على قطع وتخثير في آن واحد. كما يجب وضع صفيحة على الفخذ كمسرى كهربائي محايد indifferent electrode. ويؤدي التيار القاطع إلى تبخير النسيج سريعاً؛ مما يسمح للعروة loop القاطعة بالحركة بسهولة عبر النسيج وفصل الرقاقة chip بأقل مقاومة، وعلى العكس من ذلك



الشكل (١٠) منظار قاطع الإحليل.

يؤدي التيار المختر إلى تبخير أبطأ؛ مما ينقص القدرة على فصل النسيج، وإذا لم يقطع المنظار القاطع النسيج يجب استقصاء العروة القاطعة أو الأسلاك أو المولد أو وجود سائل إرواء ناقل ينثر التيار كالمحلول الملحي.

هناك مناظير قاطعة ثنائية القطب bipolar ترسل تياراً من إحدى حواف المنظار إلى الحافة الأخرى، ويمكن فيها استخدام سوائل الإرواء الناقلة.

قبل الجراحة التنظيرية، يفضل تعيير الإحليل urethral calibration بالمسابر sounds لضمان سهولة إدخال منظار القطع، وهناك نماذج متعددة من المسابر والمجسات probes الإحليلية. يمكن استخدام مبضع الإحليل «أوتيس» Otis urethrotome لشق الإحليل في موقع الساعة ١٢؛ مما يقلل احتمال حدوث تضيق الإحليل. ويجب استخدام كمية وافرة من المزلق القابل للانحلال بالماء، ومعاينة العروة قبل إدخال المنظار بحثاً عن عيب فيها، كما يجب تركيبها على نحو مناسب مع المنظار لضمان دخولها كاملة ضمن الغمد؛ مما يحرر القطع الصغيرة، ويفصلها على نحو تام عن النسيج المقطوع.

يمكن إدخال المنظار الداخلي تحت الرؤية المباشرة أو إدخاله على نحو أعمى باستخدام سدادة تيمبرليك Timberlake obturator.

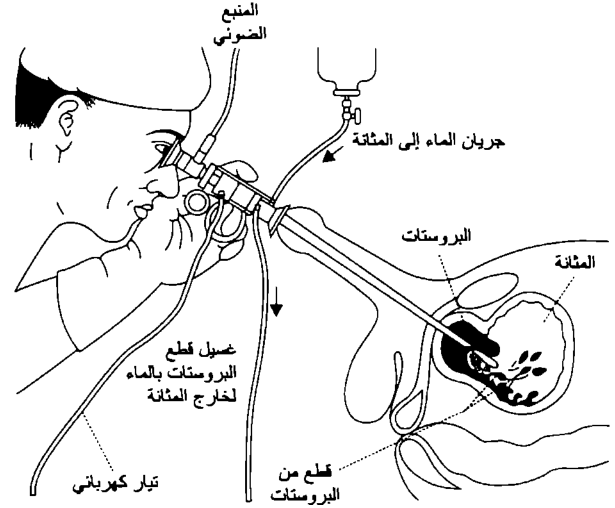
تتطلب معظم المناظير من الجراح إخراج أدوات القطع من وقت إلى آخر للسماح بتفريغ محتويات المثانة، بيد أن بعض المناظير لها قناة إضافية للحصول على جراحة مستمرة دون توقف. ومن الطرق البديلة وضع قثطار نزح فوق العانة؛ مما يوفر الجريان المستمر.

يمكن تقليل المضاعفات على نحو كبير بتحديد نقاط علام كالأُكَيْمَة المنوية verumontanum والفوهات الحالبية قبل بدء القطع.

يفضل قطع آفات المثانة حين يكون تمدد المثانة أصغر ما يمكن لإنقاص احتمال ثقبها، ويمكن استخدام الكرة المتدحرجة rollerball لتخثير السطوح النازفة الواسعة.

حين تستأصل الموثة عبر الإحليل transurethral prostatectomy (TURP) بأيدٍ خبيرة تكون المضاعفات قليلة. لكن هناك طرقاً بديلة تستخدم في المرضى عاليي الخطورة أو الذين يكون أمد الحياة المتوقع عندهم قصيراً أو الذين يرفضون إجراء TURP، ومنها: شق الموثة من نقطة تقع بعد الفوهة الحالبية مباشرة حتى الأكيمة المنوية transurethral incision of the prostate (TUIP)، كما يمكن إجراء توسيع الإحليل الموثي بالبالون تحت المراقبة بالتنظير التألقي، وهناك أيضاً الوشائع coils التي توضع للمرضى عالي الخطورة لتجنب القثطار الدائم، وأخيراً هناك المعالجة بالحرارة thermotherapy التي تتم بإصدار حرارة من ٤١-٤٤ درجة مئوية لمدة ساعة. ولا يُنسَ أن الفص الموثي المتوسط الساد لا يستأصل إلا بالطريقة التقليدية أو بالليزر الخلالي.

هناك عدة تقنيات لقطع غدة الموثة السادة باستخدام TURP (الشكل ١١)، وكلها تتطلب رؤية جيدة وراحة تامة للجراح وتحديداً جيداً للمحفظة الجراحية إضافة إلى الفهم الكامل للعمل الجراحي وما يمكن أن يواجه الجراح في أثنائه من صعوبات. يجب تخثير النزف الشرياني النابض ثم النزف الوريدي، وأحياناً لا يمكن التخثير دون قطع إضافي للنسيج الموثي. كما يجب توافر محقنة إليك Ellik bulb أو محقنة مزودة بمكبس لإخراج القطع الصغيرة المستأصلة. وقبل إخراج المنظار يجب التأكد من جودة القطع



الشكل (١١) قطع غدة الموثة عبر التنظير

والإرقاء ومن عدم وجود قطع منسية داخل المثانة.

وفي نهاية الإجراء يجب وضع قثطار فولي في المثانة وتطبيق إرواء مناسب لضمان عدم انسداد الجريان. وإذا وجد شك بالحفر تحت المثلث المثاني trigone؛ فإن استخدام قثطار معكز دقيق الذروة ووضع إصبع في المستقيم أو وضع مرود stylet داخل القثطار يساعد على وضع القثطار، ويجب نفخ البالون بمقدار ٢٠ مل إضافة إلى ١ مل لكل غرام مستأصل، ويمكن أن يساعد الشد اللطيف على القثطار على تحقيق الإرقاء.

يمكن وصل آلة تصوير فيديوي video camera بالمنظار: مما ينقص احتمال الداء القرصي الرقبي cervical disc disease عند الجراح، ويزيد ابتعاده عن المنتجات المدماة، وهذه الطريقة وسيلة ممتازة لتعليم الجراحة التنظيرية.

من المضاعفات الحادة للجراحة التنظيرية: تمزق المثانة داخل الصفاق أو خارجه، وثقب المستقيم، والسلس incontinence، وشق الفوهة الحالبية مع احتمال حدوث جزر أو تضيق، والنزف، وانفجار الغاز (عند قطع آفة مثانية في قبة المثانة بوجود غاز متراكم خاصة)، والتهاب البربخ epididymitis، والخمج، ومتلازمة القطع عبر الإحليل (TURP syndrome).

تتميز متلازمة القطع عبر الإحليل بنقص صوديوم الدم hyponatremia الذي يؤدي إلى التخليط confusion، وقصور القلب الاحتقاني congestive heart failure أو وذمة الرئة. وتنجم هذه المتلازمة عن امتصاص مقدار كبير من السوائل ناقصة التوتر عبر الجيوب الوريدية المفتوحة. وعند رؤية انفتاح الجيب الوريدي، يجب خفض ارتفاع سائل الإرواء والإرقاء وإنهاء الإجراء بسرعة.

من المضاعفات الأخرى: تضيق الإحليل، والعنانة impotence الناجمة عن فرط التخثير، كما أن القذف الرجوعي retrograde ejaculation مضاعفة شبه دائمة لإجراء TURP.

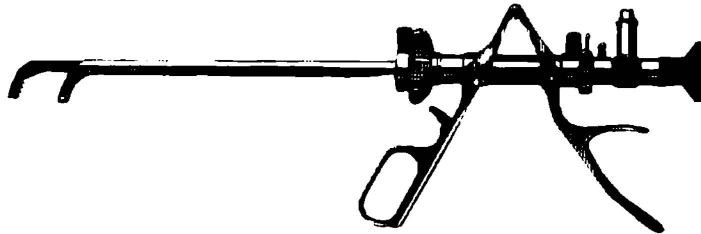
سادساً- حصى السبيل السفلي lower tract calculi:

تمر معظم حصيات المثانة الناشئة في الكلية تلقائياً عبر الإحليل. وبالمقابل، قد تحتاج حصيات المثانة الناجمة عن انسداد مخرج المثانة إلى الاستخراج بالوسائل التنظيرية (الشكل ١٢).

والحصى الكبيرة التي لا تمر عبر غمد المنظار يجب تفتيتها أولاً بمفتتات الحصيات، وهي مختلفة النماذج: فالآلية الميكانيكية منها فعالة، لكن إدخالها قد يحمل بعض الخطورة بسبب حجمها. يسهل تمدد المثانة التقاط الحصاة دون أذية جدارها، وفتل مفتت الحصاة قبل الهرس يؤكد أن جدار المثانة حر وغير ممسوك بالملقط.

من الوسائل الأخرى لتفتيت حصى المثانة المفتتات التي تعمل بالأمواج فوق الصوتية، والمفتتات الكهرومائية electrohydraulic، والليزرية والتي تعمل بضغط الهواء.

تستخدم المفتتات فوق الصوتية الطاقة الاهتزازية المتولدة عن ترجام transducer معدني قاس. والضغط اللطيف بالترجام على الحصاة يسهل تفتتها في حين قد يثقب الضغط المفرط جدار المثانة، وهذه المفتتات لها لب أجوف مزود بآلية لمص الفتات وإخراجه.



الشكل (١٢) مفتت الحصيات المثانية

تولد المفتتات الكهرومائية شرارة تؤدي إلى حدوث موجة صادمة تخرج من نهاية القثطار المرن، ويمكن تطبيقها كموجات وحيدة أو متكررة، كما يمكن إجراء هذا التفتيت بالمحلول الملحي العادي. وناظم التيار يتحكم بالقوة الناتجة، فالقوة الشديدة تشطر الحصاة، وتسبب تبعثرها في أماكن مختلفة من المثانة، في حين تؤدي القوة المنخفضة لتفتيت ناقص، يجب أن تكون ذروة المفتت على بعد عدة مليمترات من الحصاة، ويجب إبقاء المنظار على مسافة من المفتت؛ وذلك لحماية العدسة.

سابعاً- استخدام الأدوات المتطورة advanced instrumentation:

١- الليزر lasers: وهو اختصار لاسمه: light amplification by stimulated emission of radiation، ويستخدم عبر المناظير اللينة أو القاسية. يخثر ليزر Neodymium: YAG آفات متعددة تخثيراً مناسباً، أما holmium: YAG فهو ممتاز لتفتيت الحصيات وإزالة الأنسجة، وهو من أكثر الأجهزة استخداماً في الجراحة البولية. لكن من مساوئ الليزر عدم الحصول على عينات للتشريح المرضي، عدا كلفته العالية.

٢- تخطيط الصدى ultrasonography: له تطبيقات متعددة في الجراحة البولية، وذلك بسبب مزاياه الكثيرة، ومنها: قلة إزعاجه للمريض، قدرته على إعطاء تقدير ثلاثي الأبعاد لشكل الأعضاء والآفات وحجمها وقياسها إضافة إلى أنه يساعد على إجراء تداخلات مباشرة. تتوافر أنماط مختلفة من الترجامات: فهناك ترجامات عالية التواتر تفيد في البنى السطحية كالصفن ومحتوياته، وأخرى منخفضة التواتر للبنى العميقة كالكلية و المثانة.

يساعد تخطيط الصدى عبر المستقيم transrectal ultrasound على تقييم الموثة من حيث الحجم والقوام، ووجود الآفات الخبيثة وتحديد مرحلتها وأخذ خزعات سريعة وموثوقة منها، كما يساعد في وضع الغرسات المشعة (الفعالة شعاعياً) radioactive implants والوشائع المستخدمة في الجراحة البردية (القرية) ryosurgery للموثة.

يساعد تخطيط الصدى فوق العانة suprapubic ultrasonography في تقييم تشريح الموثة وشكلها وحجمها، وتقييم الثمالة البولية وحصى المثانة، وكشف حصيات الحالب القاصي عبر مثانة ممتلئة، وكشف قثاطر DJ، والرتوج والآفات الخبيثة.

ويساعد تخطيط الصدى الملون والدوبلر على تقييم الجريان الدموي المتعلق بخلل النعوظ erectile dysfunction، كما يعطي تخطيط الصدى الديناميكي dynamic ultrasound معلومات إضافية عن الموجودات الديناميكية البولية. وعموماً فتخطيط الصدى المجرى على السبيل البولي التناسلي قليل الإزعاج، لكنه وافر المعلومات.

تنظير الكلية عبر الجلد وتنظير الحالب وتفتيت الحصيات

عبدالله النحيل

تطورت جراحة استئصال الحصى البولية في العقدين الأخيرين من القرن العشرين تطوراً ملحوظاً؛ ولاسيما استئصال الحصى الكلوية عبر الجلد percutaneous nephrolithotripsy (PCNL)، وتمَّ بذلك الاستغناء عن الجراحة التقليدية المفتوحة لحصيات الكلية في معظم الحالات.

الاستطبابات الرئيسية:

- حصيات قرن الوعل (حصيات مرجانية) staghorn stone.
- الحصيات الكلوية التي يزيد قياسها على ٣سم.
- حصيات الرتوج الكؤيسية.
- حصيات كلية نعل الفرس والكلى المزروعة.
- تضيقات أعناق الكؤيسات التليفي، وهي حالات نادرة.
- حالات فشل العلاج بالتفتيت الخارجي extracorporeal shock waves lithotripsy (ESWL).

وتطورت مع الخبرة الطويلة بهذه الطريقة عدة تقنيات لاستئصال الحصى الحالبية العليا وشق تضيقات أعناق الكؤيسات الكلوية وتضيقات الوصل الحويضي الحالبي، سواء بالشق البارد أم الكهربائي أم حالياً بالليزر (الشكل ١). إضافة إلى علاج الأورام الظهارية الصغيرة في الحويضة أو الكؤيسات عن طريق الاستئصال أو التبخير الليزري وإلى إمكان استئصال الكيسات الكلوية القشرية (الشكل ٢).

وعموماً يمكن بهذه الطريقة معالجة كل حصيات الطرق البولية العليا بنجاح بيد خبيرة من دون مضاعفات تذكر.

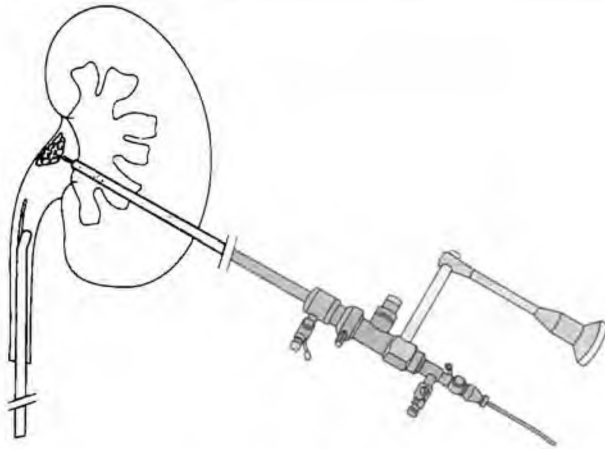


(أ)

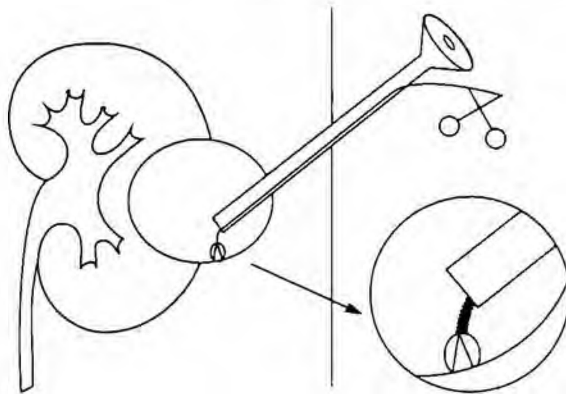


(ب)

الشكل (١): أ- تضيق وصل حويضي حالبي مع حصيات كلوية، ب- تضيق وصل حويضي حالبي بعد شق التضيق



(أ)



(ب)

الشكل (٢): أ- تبخير ورم حويضة صغير، ب- استئصال كيسة كلوية.

مضادات الاستطباب تتعلق بحالة المريض عموماً وليس بحالة الحصى الكلوية:

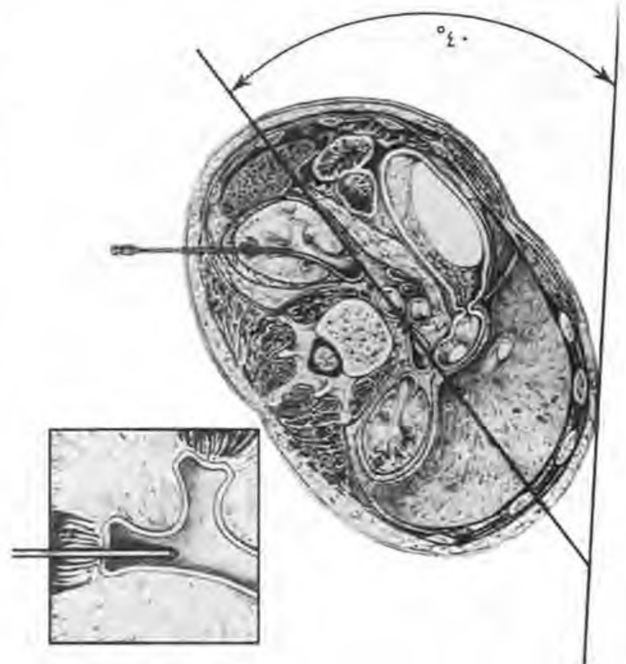
● فالاضطرابات النزفية تعدّ مضاد استطباب رئيسياً مطلقاً.

● مضادات الاستطباب والأخماج البولية نسبية، ويجب أن تعالج أولاً.

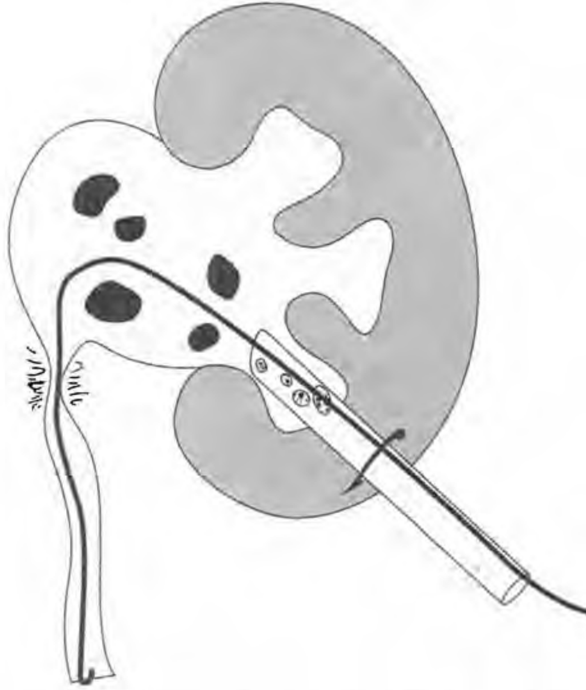
● وأقل من ذلك الاضطرابات القلبية والتنفسية، ولما كان من الممكن استعمال التخدير الموضعي والتهدئة sedoanalgesia؛ فيمكن تجنب حدوث هذه الاضطرابات.

التقنية:

يتطلب بزل الجوف البولي والكؤيسات معرفة دقيقة بالتشريح السطحي للكلية والكؤيسات والشرايين داخل الكلية، لذا ينصح بإجراء البزل من قبل جراح البولية بنفسه - وهو الأفضل - أو طبيب أشعة متمرس وخبير، ويجب أن يتم البزل بحدود جانبية خلفية posterolateral على مستوى الخط الإبطي الخلفي تحت الأضلاع مروراً بالنسيج الكلوي بقمة الكؤيس إلى الجوف البولي الكؤيسي؛ وليس إلى الحويضة مباشرة كما هو موضح بالشكل (٣)، وذلك لتجنب إصابة الأعضاء المجاورة أو شرايين الكلية الداخلية. ويتم ذلك بعد إملاء الجوف البولي للكلية بمادة ظليلة عبر قثطرة حالبية أو بطريق زرق المادة الظليلة في الوريد إن كان هناك مانع من وضع قثطرة حالبية، وذلك تحت التنظير الشعاعي،



الشكل (٣) طريقة بزل الجوف البولي والكؤيسات.



الشكل (٤) بزل الكلية وإجراء التوسيع ثم التفتيت وشفط الفتات.

أو التوجيه باستخدام الأمواج فوق الصوتية، ويفضل بالاثنين معاً: إذ يُبدأ بالتوجه بالصدى ويتابع بالأشعة، ثم يوضع السلك الموجه guide wire عبر إبرة البزل إلى جوف الكلية، والأفضل إلى الحالب نزولاً، ويتم توسيع قناة البزل بالموسعات الصلبة telescope bougie أو بالبالون، ولم يلاحظ أي فرق بالزمن أو المضاعفات بين الطريقتين (الشكل ٤).

وبعد التوسيع يوضع سلك موجه ثانٍ أو الأفضل قثطرة كلوية (فغر الكلية nephrostomy) احتياطاً ووقاية إلى جانب قناة البزل؛ ولكن بالطريق المبزول أصلاً نفسه. وبعد التوسيع اللازم يدخل منظار الكلية nephroscope، وينظّر الجوف الكلوي والحويضة، وبعد رشف الخثرات الدموية الناجمة عن البزل والتوسيع تسحب الحصيات الصغيرة غالباً بملقط ثلاثي الشعب أو بالشبكة أو الشفط المباشر (الشكل ٥).

وتفتت الحصيات الكبيرة بعدة طرائق:

١- الأمواج فوق الصوتية ultrasound lithotripsy، وهي الفضلى: إذ يتم فيها تفتيت الحصاة ورشفها مباشرة؛ لأن مسبار المفتت يحوي قناة داخلية موصولة بشافط يقوم بشفط الحصيات الناعمة المفتتة.

٢- الصدمات الميكانيكية الاهتزازية(pneumatic lithoclast، وبهذه الطريقة يتم كسر الحصيات إلى حصيات صغيرة تسحب بالملاقط العديدة المهيّأة لكل الحالات: سواء صغيرة كانت الحصيات أم كبيرة.



الشكل (٥) تنظير الجوف الكلوي والحويضة.

٣- الأمواج الكهربائية الهيدروليكية electrohydraulic، وهي فعالة ولكنها عادت غير مستعملة كثيراً لكثرة مضاعفاتها كما أنها تحتاج إلى خبرة ومهارة.

٤- أشعة الليزر holmium laser، وهي طريقة مكلفة، وتحتاج إلى وقت طويل لتفتيت حصاة حويضة قياسها ٣ سم مثلاً.

تسبر بعد ذلك أجواف الكلية كلها، وتنظر للتأكد من استئصال كل الحصيات، وقد يُضطر إلى استعمال المنظار المرن للدخول إلى الكؤيسات الجانبية إن كانت فيها حصى أو إدخال الشبكة basket تحت التنظير الشعاعي إلى الحالب أو الكؤيسات الجانبية لاستئصال فتات حصيات صغيرة. تبزل الكلية بحسب مكان الحصاة، ويفضل أن يبزل مباشرة الكؤيس الذي فيه الحصاة، أما إذا كان الكؤيس أمامياً يصعب توسيعه فيما بعد؛ فيجب أن يُدخل إلى الكؤيس المجاور له والمشترك معه بالمصب نفسه. وقد يُحتاج إلى بزل الكؤيس العلوي من مدخل بين الأضلاع ولا توجد هنا خطورة لإصابة الجنب. وقد يُحتاج إلى عدة مداخل في الجلسة نفسها أو في جلسة أخرى (الشكل ٦).

وهناك حالات خاصة لتداخلات أصعب يتم التعامل معها، مثلاً دفع حصاة حالب علوية إلى الحويضة أو شق عنق كؤيس متضيق ثم سحب الحصاة منه...إلخ.



(أ)



(ب)



(ج)

الشكل (٦): أ- حصاة قرن الوعل قبل التفتيت، ب- حصاة قرن الوعل بعد عملية التفتيت، ج- قثاطر الكلية بعد العملية.

المضاعفات:

هي عموماً أقل بكثير من المضاعفات في الجراحة المفتوحة.

١- أهم مضاعفة هي النزف ٥- ٨٪ من الحالات، ويجب علاجه على الفور وأخذه على محمل الجد، ويكون العلاج بإغلاق القثطرة الكلوية لإعطاء الفرصة بالتوقف التلقائي الناجم عن الضغط بسبب الخثرة المتشكلة، وإن لم يقف النزف تلقائياً يمكن إدخال مسبار عبر القثطرة الكلوية وتبديلها بقثطرة بالون توسيع، وينفخها يتم الضغط على المكان النازف، ويحتاج الأمر في حالات نادرة (في دراستنا ١,٠٪) إلى تصوير شرايين انتقائي selective angiography، وإصمام الوعاء النازف embolization بالمادة المخثرة histacryl. أما النزوف المتأخرة فتكون غالباً بسبب تشكل أم دم صغيرة، وتعالج أيضاً بالإصمام.

٢- تسرب السوائل إلى خارج الكلية extravasation، ويتم علاجها بترك القثطرة الكلوية عدة أيام.

٣- تأذي الحالب (وهو نادر) ويعالج بوضع قثطرة حالبية لفترة طويلة.

٤- إصابة الأعضاء المجاورة نادراً ١,٠٪ من الحالات، ولا تشاهد هذه المضاعفة عادة بعد تطبيق البزل بهداية الصدى ultrasound والأشعة.

٥- بزل الجنب في حالات البزل العلوي، ويعالج بترك مفجر جنب لعدة أيام، وهو على كل حال نادر.

٦- **احتشاء قلب** أو **صمة رئوية** نادرة.

٧- **الخمج البولي** في ٥٪ من الحالات.

الخاتمة:

أفاد تطور طريقة تفتيت الحصيات الكلوية واستئصالها بمنظار الكلية عبر الجلد PCNL في الآونة الأخيرة في توسيع مجال الاستطبابات، فإضافة إلى تفتيت الحصيات لدى البالغين تطورت الخبرات إلى مجال الأطفال بعمر السنة الأولى (الشكل ٧).

وكذلك الحال في تشوهات الكلية الخلقية وفي الكلية المزروعة.

كما تطورت طريقة شق أعناق الكؤيسات المتضيقة (متلازمة Ormond) والرتوج الكؤيسية وأخيراً شق التضيقات الحالبية الحويضية PUJ وكذلك تفتيت حصيات الحالب العلوية.

ومع الاضطرار إلى تداخلات أخرى كمنظار الحالب ووضع قثطرة حالبية وجلسات عدة للتفتيت، تبقى هذه الطريقة للتفتيت عبر الجلد PCNL هي الفضلى؛ مقارنة بتفتيت الحصيات بالصدمات الخارجية ESWL للحصيات الكبيرة فوق ٣سم وما ينجم عنها من مضاعفات كانسداد الحالب بالحصى أو ما يسمى شارع الحصيات ESWL & steinstrasse (الشكل ٨)

إن الخبرة الطويلة بهذه الطريقة قد أوصلت إلى القناعة بفائدتها وأمانها، وهي العلاج الأمثل حالياً للحصيات فوق ٣ سم مع تضيقات حالبية أو من دونها.

تنظير الحالب ureteroscopy وتنظير الحالب والكلية ureterorenoscopy:

تطور تنظير الحالب المباشر الضوئي في الآونة الأخيرة



(الشكل ٧) طفل بعمر سنة وشهرين.

يجرى التنظير باستخدام السائل الملحي وبضغوط مختلفة بحسب الحاجة وهي تراوح بين ٥٠ و٢٠٠سم/ماء، ويجب ألا يزيد على ذلك؛ إذ ترجع السوائل بذلك إلى الأنابيب الكلوية reflux، ويحدث تمزق كؤيسي fornix rupture؛ لذا ينصح تحديد ضغط السوائل بـ ٤٠سم/ماء فقط.



(أ)



(ب)

الشكل (١٠): أ- حصاة حالب قبل التفتيت ب- حصاة حالب بعد التفتيت.



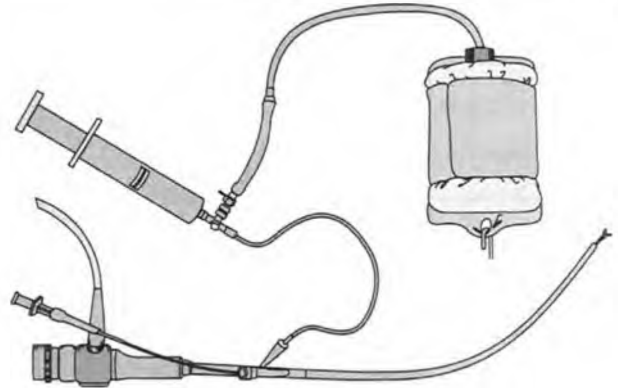
الشكل (٨) شارع الحصيات

تطوراً ملحوظاً سواء بالتقنية أم بالأدوات اللازمة، وتوسعت استطباباته كثيراً. ويجري التنظير تحت التخدير العام والإرخاء الجيد، ويتم عن طريق الإحليل والمثانة بالطريق الراجع retrograde أو نادراً عن طريق الكلية بالطريق النازل antegrade، ويتطلب مراقبة تنظيرية شعاعية مباشرة لتجنب المضاعفات.

يوضع المريض بوضعية ترندلانبورغ، ويستحسن أن يُخفض الساقان خلال إدخال المنظار في الحالب بحيث يستطيل الحالب على نحو مستقيم، ويسهل إدخال المنظار في الحالب الحوضي خاصة.

يكون المنظار الحالبي قاسياً أو نصف قاسٍ أو مرناً تماماً وبقياسات مختلفة، وكلما كان المنظار مرناً أو نصف قاسٍ وذا قطر أصغر؛ قلت نسبة المضاعفات والأضرار (الشكل ٩).

والمنظار نصف القاسي هو الأكثر استعمالاً بقياس بين ٦ إلى ١٠ فرينتش (حسب سلم فرينتش French scale) وله لمعتان واحدة للغسل، وواحدة لإدخال الملاقط والأدوات ومسبار التفتيت بقياسات ٤ فرينتش.



الشكل (٩) منظار حالب مرن.

يُنَظَّر الحالب بسهولة مع مراعاة بعض النقاط التقنية المهمة، مثلاً طريقة إدخال المنظار عبر الصماخ التي تجرى عادة بوجود سلك موجه، ويتم دوران المنظار ١٨٠ درجة ثم الضغط على قاعدة الصماخ والدخول للحالب، ثم التغلب على انعطافات الحالب بتقنيات متعددة، وإذا كان هناك تضيق شديد في الحالب لأي سبب من الأسباب يصبح من الصعب جداً الاستمرار في التنظير إلا إذا أمكن توسيع هذا التضيق ومتابعة التنظير، وينصح إجراء التنظير الحالبي تحت المراقبة الشعاعية وبعد وضع سلك موجه في الحالب.

وبعد الانتهاء من التنظير الحالبي ينصح وضع قثطرة حالبية مدة يوم أو يومين لمنع أي انسداد للحالب بسبب الوذمة الناجمة عن المنظار، وفي حالات التدخل المنظاري - سواء بعمل شق حالب منظاري أم تفتيت الحصيات الحالبية أم بأخذ خزع - يجب وضع قثطرة حالبية دائمة Stent DJ مدة عدة أيام إلى شهر بحسب كل حالة (الشكل ١٠).

المضاعفات:

١- **تأذي مخاطية الحالب** على نحو جزئي بسيط أو حتى إحداث طريق كاذب.

٢- **انثقاب الحالب** إما مباشرة من المنظار وإما حين وضع السلك الموجه من دون تصوير الحالب بالمادة الظليلة، وتصل نسبة هذه المضاعفة إلى ١٠٪ بحسب الجراح. والعلاج في كلتا الحالتين هو وضع قثطرة حالبية Dj لمدة ١٠ أيام. وحين تعذر وضع القثطرة الحالبية يجب وضع قثطرة لفغر الكلية nephrostomy عدة أيام ثم محاولة وضع قثطرة حالبية سواء بالطريق الصاعد أم النازل.

٣- **انقطاع الحالب** - وهو الأسوأ- ويحصل في حالات التداخلات الرضية الشديدة والخبرة القليلة - وهو نادر- ويتطلب تدخلاً جراحياً فورياً.

٤- **التهاب الكلية الجرثومي:** ويجب علاج الخمج البولي الموجود وإعطاء الصادات الحيوية قبل التنظير وبعده.

٥- **النزوف البسيطة،** ولا تحتاج إلى علاج سوى الإدرار البولي الجيد.

٦- **التضيقات الحالبية** كمضاعفة متأخرة بسبب الانثقاب والتليف الحاصل بعده أو في حالات توسيع الحالب، وفي حالات الحصيات المنحشرة وصعبة التفتيت يحدث تموت جزئي وتليف ثم حصول التضيق.

استطبابات التنظير الحالبي:

١- بيلة دموية غير مفسرة.

٢- تشخيص الأورام الحالبية بعد إجراء التصوير الراجع، وأخذ خزعة.

٣- تضيقات الحالب لإجراء توسيع سواء بالبالون أم بالشق المنظاري أم بالليزر.

٤- تشخيص أورام الحويضة والكؤيسات بالمنظار المرن.

٥- تفتيت الحصيات الحالبية .

٦- تفتيت الحصيات الكؤيسية باستخدام المنظار المرن والليزر وشق أعناق رتوج الكؤيسات إن وجدت.

تعالج حصيات الحالب بنسبة ٥٦٪ على نحو محافظ، أما الباقي فيحتاج إلى تدخل آخر سواء التفتيت الخارجي أم العلاج الجراحي، وحالياً التنظير البطني laparoscopy.

عموماً يمكن معالجة حصيات الحالب معالجة محافظة وانتظار خروج الحصاة تلقائياً أو دوائياً، بيد أن حدوث توسع الجهاز المفرغ توسعاً واضحاً لمدة أسبوعين يؤدي إلى حدوث ضرر واضح للنسيج الكلوي؛ ولاسيما مع وجود الخمج البولي، لذلك يجب إزالة الانسداد على الفور سواء ببزل الكلية أم بوضع قثطرة حالبية مع استئصال الحصاة إن أمكن. يتم تفتيت الحصيات الحالبية عادةً خارجياً ESWL، وإن فشلت هذه الطريقة يستطب المنظار الحالبي ureteroscopy.

يبقى التفتيت الخارجي الاستطباب الأول للحصيات في الحالب العلوي، أما الحصيات في الحالب الحوضي فيُفضل فيها استعمال المنظار الحالبي، وكذلك في حالات انسداد الحالب بفتات الحصيات بعد التفتيت الخارجي أو ما يسمى steinstrasse.

بدأ تنظير الحالب المباشر لتفتيت الحصيات على نحو علمي في عام ١٩٨٠. بُدئ فعلاً بتفتيت الحصيات بعد تطور أجهزة الأمواج فوق الصوتية ultrasound في عامي ١٩٨٣-١٩٨٤، كما يمكن إجراء التفتيت بالأمواج الكهروهيدروليكية electrohydraulic مع الحذر من حدوث انثقاب الحالب.

والأكثر شيوعاً في الوقت الحاضر التفتيت بمسحقة الحصاة lithoclasat (pneumatic) وكذلك بالليزر holmium laser. يمكن استخراج الحصاة المفتتة كلياً أو جزئياً بوساطة السلة basket أو تركها فتاتاً مع وضع قثطرة حالبية Dj مؤقتة والانتظار حتى تخرج كل بقايا الحصاة المفتتة، ثم تسحب هذه القثطرة منظارياً بعد عدة أيام.

يمكن تفتيت حصيات الحالب السفلي بنسبة ٩٨,٥٪ وحصيات الحالب المتوسط بنسبة ٨٨,٦٪ وحصيات الحالب العلوي بنسبة ٨٣,١٪. وتجنباً لحدوث المضاعفات ينصح وضع مسبار موجه معدني لين flexible guide wire في الحالب

تحت التنظير الشعاعي. نسبة حصول الانثقاب نحو ١١,٣٪، ويعالج بوضع قثطرة حالبية ١٠ فرينتش لمدة شهر.

والخلاصة: يعد تفتيت الحصيات عن طريق التنظير الحالبي قليل المضاعفات باستعمال المنظار المرن والمنظار نصف القاسي وبقطر منخفض؛ ولاسيما بعد تطور طرق التفتيت ولاسيما الليزر، كما أن له شأناً كبيراً في معالجة حصيات الحالب السفلية التي لا ينفع معها العلاج المحافظ أو التفتيت الخارجي. كما يمكن إجراء التنظير الحالبي لدى الأطفال.

اضطراب الماء والشوارد

- اضطراب الماء والصوديوم
- اضطراب البوتاسيوم
- اضطراب التوازن الحامضي القلوي
- اضطراب الكلسيوم والفوسفور
- اضطراب استتباب المغنزيوم
- القصور الكلوي الحاد (الأذية الكلوية الحادة)
- القصور الكلوي المزمن والمتلازمة اليوريمية

اضطراب الماء والصوديوم

محمد التيناوي

يعد اضطراب الماء والصوديوم disorders of water and sodium من أهم اضطرابات الشوارد في الجسم ومن أكثرها شيوعاً؛ ولاسيما في نزلاء المستشفيات. تقسم هذه الاضطرابات إلى نقص صوديوم المصل، ويُعرَّف بأنه انخفاض الصوديوم في المصل دون ١٣٥ملي مكافئ في اللتر، وإلى فرط صوديوم المصل، ويعرَّف بأنه ارتفاع صوديوم المصل فوق ١٤٥ملي مكافئ في اللتر.

معظم هذه الاضطرابات خفيفة؛ لكن أهميتها السريرية كبيرة؛ لأن هبوط الصوديوم الشديد والحاد يؤدي إلى الوفاة أحياناً، والهبوط الطفيف ترافقه أعراض سريرية لا نوعية، وقد يتطور بسرعة إلى هبوط شديد، ومن المعلوم أن تصحيح نقص الصوديوم على نحو سريع قد يؤدي إلى عواقب سريرية وخيمة كما أن فرط صوديوم الدم ترافقه نسبة وفيات عالية حتى لو تم تصحيحه.

أولاً- نقص صوديوم المصل hyponatremia:

يقصد بنقص صوديوم المصل النقص المترافق ونقص أسمولالية (حلولية) المصل hypoosmolality. والصوديوم - كما هو معلوم - هو الشاردة الرئيسة خارج الخلايا والمكون الرئيس لأسمولالية (حلولية) المصل. تقدر حلولية المصل من المعادلة الآتية:

أسمولالية المصل (ملي أسمول/كغ ماء) = ٢ × صوديوم المصل (ملي مول) + سكر الدم/١٨ (ملغ/دل) + اليوريا الدموية/٦ (ملغ/دل).

أما إذا قيس محتوى النيتروجين في اليوريا BUN؛ فتُقسم القيمة على ٢,٨.

يطلب من المخبر بعد معايرة الصوديوم في المصل قياس الأسمولالية، ولا يقبل حسابها من المعادلة السابقة؛ لأن هذا الحساب تقديري، وإنما يجب حسابها بالطرق المخبرية الحساسة. إذا تزامن نقص صوديوم المصل مع نقص اسمولاليته يصبح التشخيص مؤكداً.

يؤدي فرط الشحوم أو البروتينات في المصل إلى هبوط صوديوم المصل هبوطاً كاذباً pseudohyponatremia؛ ولا يرافق هذا النقص الكاذب نقص أسمولالية المصل.

يقاس صوديوم المصل أو البلازما في كثير من المخابر بطريقة المسرى الكهربائي الخاص بالشوارد (أيونات) ion-specific electrode، مما يجعل الأخطاء الناجمة عن فرط شحوم الدم أو بروتيناته قليلة الحدوث.

يجب تصحيح صوديوم المصل في حالة فرط سكر الدم وذلك بمقدار ١,٦ ميلي مكافئ لكل ارتفاع في سكر الدم مقداره ١٠٠(مئة) ملغ/دل فوق الحد الطبيعي؛ وهو ١٠٠ملغ/دل. فمثلاً إن كان صوديوم المصل ١٢٠ملي مكافئ/لتر وسكر الدم ٧٠٠ ملغ/دل يضاف ١,٦× ٦ = ٩,٦ إلى قيمة الصوديوم، فتصبح القيمة الحقيقية ١٢٩,٦ملي مكافئ/لتر.

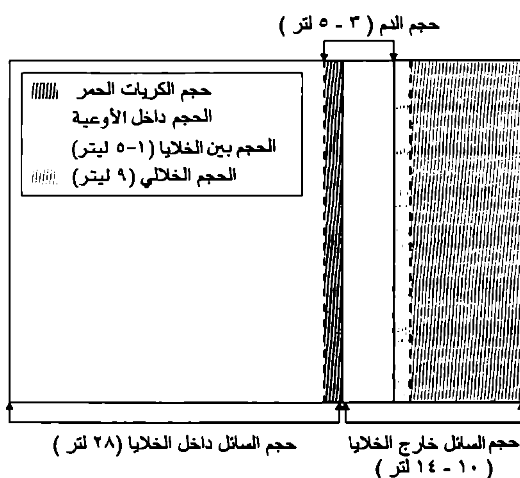
١- إمراض pathogenesis نقص الصوديوم:

ينجم نقص الصوديوم في المصل عن زيادة الماء في الجسم. يتحرك الماء بحرية بين السائل داخل الخلايا، والسائل خارج الخلايا، وبذلك يُحدث نقص الصوديوم اضطراباً في توازن

تركيز الشوارد في البلازما ، ماء البلازما ، السائل الخلالي			
	بلازما	ماء البلازما	السائل الخلالي
صوديوم	١٤٠	١٥١	١٤٨
بوتاسيوم	٤,٥	٥,٠	٥,٠
كالسيوم	٢,٥	٢,٨	٢,٠
مغنيزيوم	٠,٨٥	٠,٩	٠,٧٥
كلوريد	١٠٤	١١٢	١١٥
بيكربونات	٢٤	٢٦	٢٧
فوسفات	١,٠	١,٠٥	١,١٥

الشكل (١) توزع الماء داخل الجسم عند شخص وزنه ٧٠كغ

توزيع الماء الكلي داخل الجسم



الشكل (٢) توزع مجمل ماء الجسم في المواضع المختلفة. الحجوم منسوبة لشخص وزنه ٧٠ كغ.

الماء في الجسم؛ إذ تزيد كمية الماء الكلية في الجسم بالنسبة إلى كمية الأملاح الكلية فيه، وكما ذُكر فإن الصوديوم هو الشاردة الأساسية خارج الخلايا.

إن تصور نقص الصوديوم على أنه نقص في كمية شاردة الصوديوم في الجسم من دون خلل في توازن الماء خطأ شائع ذو نتائج سيئة. فلو أن مريضاً مصاباً بقصور قلب احتقاني غير معاوض، وكان الصوديوم فيه ناقصاً مثلاً ١٢٠ملي مكافئ/لتر؛ يكون سبب النقص هو فرط الماء في الجسم واختلال نسبة الصوديوم إلى الماء، أما محتوى الصوديوم الكلي؛ فيكون زائداً نسبة إلى الشخص الطبيعي، وبذلك يعالج نقص الصوديوم في مريض كهذا بالمدرات؛ ولاسيما مدرات العروة، وليس بزيادة الصوديوم في الغذاء.

ويمكن تلخيص ما سبق بالمعادلة التالية:

$$\text{صوديوم المصل يتناسب مع } \frac{\text{الصوديوم الكلي في الجسم}}{\text{الماء الكلي في الجسم}}$$

واستناداً إلى هذه المعادلة فإن نقص الصوديوم هو نتيجة زيادة الماء الكلي في الجسم، أو زيادة الماء بنسبة تزيد على زيادة الصوديوم، أما الاحتمال الثالث - وهو نقص الصوديوم الكلي في الجسم بالنسبة إلى الماء الكلي في الجسم - فقليل الحدوث.

إن الهرمون الرئيس المسؤول عن توازن الماء والصوديوم في الجسم هو الهرمون المضاد للإدرار ADH؛ ويسمى أيضاً ڤازوبرسين vasopressin الذي يفرز من الفص الخلفي للنخامية.

تؤدي زيادة اسمولية المصل - ولو بنسبة قليلة (مثلاً ١٪) - إلى زيادة إفراز ADH وبالتالي زيادة امتصاص الماء من الأنابيب الجامعة في الكلية وإعادة حلولية المصل إلى حدها الطبيعي؛ وهو ٢٧٥- ٢٨٥ ملي أسمول/كغ ماء. ويسمى تحريض إفراز ADH في هذه الحالات بالتنبيه التناضحي osmotic stimulation. أما السبب الآخر لزيادة إفراز ADH فهو نقص الحجم الدموي الفعال في الدوران effective circulating volume، ويحدث هذا حين حدوث نقص في تروية الأنسجة كما في المصابين بالنزوف أو التجفاف أو قصور القلب.

ولذلك يجب تحديد سبب زيادة إفراز ADH حين تزامنها ونقص الصوديوم في المصل. فتكون الزيادة مناسبة ومتوقعة في المصابين بالتجفاف وقصور القلب وتشمع الكبد، في حين تكون غير مناسبة في المصابين بمتلازمة ارتفاع ADH غير الملائم SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion).

٢- أسباب نقص الصوديوم:

تصنف أسباب نقص الصوديوم في **مجموعات ثلاث** تبعاً لحجم السائل خارج الخلايا.

أ- المجموعة الأولى: نقص الصوديوم المترافق ونقص حجم السائل خارج الخلايا: في هذه المجموعة المرضية تنقص الأملاح الكلية في الجسم، يتلو ذلك حبس السوائل بسبب زيادة إفراز الهرمون المضاد للإدرار. وأسباب نقص الحجم قد تكون كلوية كاستعمال المدرات ونقص الستيروئيدات المعدنية mineralocorticoid ، وقد تكون خارج الكلية كضياع السوائل عن طريق جهاز الهضم (إسهال أو قياء أو التهاب المعثكلة)، وعن طريق الجلد (تعرق أو حروق) أو النزف. حين فحص المريض يجب قياس الضغط الشرياني والنبض في وضعيات الاضطجاع والجلوس والوقوف لتحديد درجة هبوط الضغط في وضعية الانتصاب. من الدلائل الأخرى على نقص الحجم ارتفاع اليوريا الدموية.

قد يحدث نقص صوديوم المصل حتى لو كانت السوائل الضائعة زائدة الحلولية أو مساوية للمصل في الحلولية؛ إذا تم تعويضها بسوائل ناقصة الحلولية كالمحاليل السكرية الصرفة والمحاليل نصف الملحية. لذلك يجب قياس صوديوم البول في هذه الحالات. يكون صوديوم البول مرتفعاً إذا كان سبب ضياع السوائل كلوياً كاستخدام المدرات، ويكون منخفضاً دون ٢٠ ملي مكافئ في اللتر إذا كان السبب خارج الكلية كالإسهالات مثلاً.

قد تؤدي المدرات التيازيدية thiazides إلى نقص صوديوم المصل في حين يقل حدوث ذلك باستخدام مدرات العروة loop diuretics التي قد تسبب فرط صوديوم المصل. تسبب مدرات العروة فقد الماء بنسبة تزيد على فقد الصوديوم؛ مما يؤدي إلى فرط الصوديوم. يكون صوديوم البول منخفضاً أحياناً؛ إذا مرت فترة ساعات عديدة على آخر جرعة من المدر، لذلك لا ينفي صوديوم البول المنخفض أو الطبيعي استخدام المدرات سبباً لنقص الصوديوم.

ومن الأسباب الأخرى في هذه المجموعة ضياع الملح الدماغي cerebral salt wasting، في هذه الحالة يشاهد نقص صوديوم يرافقه تجفاف خلال عشرة أيام من التعرض لحادثة أو تداخل عصبي وعلى نحو خاص النزف تحت العنكبوتي.

يكون صوديوم المصل في ضياع الملح الدماغي دون ١٣٥ملي مكافئ في اللتر مع نقص حلولية المصل وارتفاع حلولية البول فوق ١٠٠ملي أسمول/كغ ماء (وعادة فوق ٣٠٠ ملي

أسمول/كغ ماء)، ويكون صوديوم البول مرتفعاً (فوق ٤٠ ملي مكافئ/لتر)؛ وحمض البول في المصل منخفضاً لضياعه في البول.

يتميز ضياع الملح الدماغي من SIADH بالتجفاف، في حين يكون مريض SIADH سوي الحجم بالتعريف. هناك حالة تعرف باعتلال الكلية المضيع للملح salt wasting nephropathy تؤدي إلى نقص صوديوم المصل مع ارتفاع صوديوم البول فوق ٤٠ ملي مكافئ/ل وعلامات نقص حجم، ويشاهد ذلك في بعض المصابين بالتهاب الكلية الخلالي المزمن chronic interstitial nephritis.

ب- المجموعة الثانية: نقص الصوديوم المترافق وزيادة حجم السائل خارج الخلايا: ترافق زيادة الحجم في هؤلاء المرضى علامات سريرية كالوذمات المحيطية والحبن.

من أهم الأمراض في هذه المجموعة قصور القلب الاحتقاني وتشمع الكبد. تؤدي هاتان الحالتان إلى نقص الحجم داخل الأوعية، وبالتالي نقص كمية النتاج القلبي الذاهب إلى الكليتين؛ مما يؤدي إلى فرط إفراز ADH من النخامية وزيادة احتباس الماء والأملاح من الكليتين، ويلاحظ هنا زيادة الماء والأملاح معاً في الجسم، لكن زيادة الماء أكبر؛ مما يؤدي إلى نقص صوديوم تمددي dilutional. كما تشاهد الوذمات والحبن، وهما بالتعريف حبس الماء والصوديوم معاً. ويكون صوديوم البول ناقصاً في هذه الحالات.

ينضوي القصور الكلوي الحاد والمزمن والمتلازمة الكلائية تحت هذه المجموعة، ويكون سبب احتباس الماء والأملاح كلوي المنشأ، ولا يكون ناجماً عن نقص الحجم داخل الأوعية. يؤدي إعطاء المحاليل الوريدية ناقصة الحلولية لنزلاء المستشفيات أحياناً إلى نقص صوديوم المصل المترافق وزيادة الحجم. ويشاهد ذلك خاصة بعد عمل جراحي أو أي كرب stress يؤدي إلى فرط إفراز ADH، ويحدث على نحو خاص في الشابات، وقد ذكرت حالات في الأدب الطبي أدت إلى وفيات. واستناداً إلى هذا لا مسوّغ إطلاقاً لإعطاء المحاليل السكرية الصرفة أو نصف الملحية لنزلاء المستشفيات؛ ما لم يوجد فرط صوديوم المصل، ويجب إعطاؤهم المحاليل الملحية مساوية التوتر 0.9% isotonic saline.

من الحالات الأخرى المؤدية إلى نقص صوديوم مترافق وزيادة حجم السائل خارج الخلايا الإسراف في شرب الجعة والعطاش الأولي primary polydipsia. ففي الحالة الأولى يقتصر وارد المريض على الجعة، وهي سائل قليل الحلولية يؤدي إلى احتباس الماء من الكلية؛ لأن أسمولالية البول لا يمكن أن تقل عن ١٠٠ملي أسمول/كغ ماء. أما العطاش الأولي فيرى في المرضى النفسيين؛ ولاسيما المصابون بالفصام. يستطيع الشخص الطبيعي طرح ١٠-١٥لتراً من البول يومياً بسبب القدرة على تثبيط ADH، وعلى هذا فإن كمية السوائل التي يتناولها المصابون بالعطاش الأولي تتجاوز هذه الكمية.

ج- المجموعة الثالثة: نقص الصوديوم المرافق لحجم سوي للسائل خارج الخلايا (Euvolemia) normal ECF volume:

أهم أمراض هذه المجموعة متلازمة ارتفاع الهرمون المضاد للإدرار غير الملائم SIADH وبدرجة أقل قصور الدرق وعوز الستيروئيدات القشرية السكرية الناجم عن قصور الكظر. ولذلك يجب نفي قصور الدرق والكظر في كل مريض يشك بأنه مصاب بـ SIADH.

إن معايرة TSH وFree T4 كافية لنفي قصور الدرق.

والفحص المفضل لنفي قصور الكظر هو اختبار تنبيه (تحريض) الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH stimulation test، وإجراء هذا الاختبار أمر سهل: يعاير كورتيزول المصل، ثم يعطى المريض ٢٥٠ مكروغراماً من cosyntropin حقناً وريدياً، ثم تعاد معايرة كورتيزول المصل بعد ٣٠-٦٠ دقيقة، وتعدّ الاستجابة طبيعية إن تجاوز كورتيزول المصل ١٨-٢٠ مكروغراماً/دل، أما إن قلّ عن ذلك فيجب استشارة اختصاصي الغدد لتوثيق التشخيص.

استناداً إلى ما تقدم فإن SIADH هو نقص صوديوم المصل المترافق وحجماً سوياً euvolemia، وبذلك لا يمكن أن يعزى نقص الصوديوم لمريض مصاب بوذمات محيطية أو حبن إلى SIADH؛ لأن SIADH لا ترافقه علامات فرط حجم كالوذمات المحيطية والحبن ووذمة الرئة.

مخبرياً يكون صوديوم المصل ناقصاً مع نقص أسمولالية المصل وزيادة أسمولالية البول. إن الاستجابة الطبيعية لنقص أسمولالية المصل هي نقص أسمولالية البول؛ أي طرح بول ممدد، أما في المصابين بـ SIADH فتكون أسمولالية البول زائدة زيادة تتناسب وأسمولالية المصل القليلة؛ وبالتالي تزيد على ١٠٠ملي أزمول/كغ ماء، وقد تبلغ بضع مئات في بعض المصابين بـ SIADH.

يكون صوديوم البول مرتفعاً (فوق ٤٠ ملي مكافئ في اللتر)، كما يكون حمض البول في البلازما منخفضاً (دون ٤ملغ/دل.

وكما هو متوقع يكون ADH مرتفعاً في البلازما قياساً بالأسمولالية المنخفضة للبلازما، لكن هذه المعايرة غير متوافرة في معظم المخابر، وليست ضرورية في معظم المرضى.

أسباب SIADH كثيرة ومن أهمها:

(١)- أمراض الجملة العصبية المركزية: كالأورام والخراجات والنزف تحت الجافية والتهاب الدماغ والتهاب السحايا والنزف تحت العنكبوتي ومتلازمة غيلان باريه Guillain-Barré والحوادث الوعائية الدماغية.

(٢)- الأورام: وفي مقدمتها سرطانة الرئة صغيرة الخلايا التي تفرز ADH من خارج النخامية ectopic، وأورام الرئة والمنصف الأخرى وأورام العفج والموثة والرحم والمعثكلة وابيضاضات الدم.

(٣)- الآفات الرئوية: كالسل وذات الرئة وتقيح الجنب.

(٤)- الأدوية: وفي مقدمتها مثبطات إعادة أخذ السيروتونين الانتقائية SSRI مثل: sertraline، fluoxetine، وكذلك النيكوتين والفنوتيازين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والكلوربروباميد والكاربامازبين والسيكلوفوسفاميد الوريدي.

(٥)- متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS **وخمج** HIV العرضي.

(٦)- SIADH الوراثي: وهو نادر الحدوث.

(٧)- SIADH المجهول السبب.

يبين الجدول (١) أهم أسباب نقص صوديوم المصل.

٣- أعراض نقص الصوديوم:

يتظاهر نقص الصوديوم بأعراض عصبية، قد تكون طفيفة كالصداع والغثيان أو شديدة كالتوهان disorientation والوهن والذهول والخبل والاختلاجات والسبات. تسمى هذه التظاهرات الشديدة اعتلال الدماغ بنقص الصوديوم hyponatremic encephalopathy؛ وسببه وذمة الدماغ الناجمة عن انتقال الماء لداخل خلايا الدماغ بسبب نقص حلولية المصل.

لا تحدث التظاهرات الشديدة عموماً ما دام صوديوم المصل فوق ١٢٥ ملي مكافئ/لتر، وتتناسب شدة التظاهرات ودرجة نقص الصوديوم. تختلف شدة الأعراض من شخص إلى آخر، لكن العامل الأهم هو الفترة الزمنية التي حدث خلالها نقص الصوديوم. فنقص الصوديوم الذي يحدث ببطء يمنح الدماغ فرصة للتأقلم مع نقص الأسمولالية. يتم هذا التأقلم

أولاً- نقص الصوديوم المترافق ونقص حجم السائل خارج الخلايا:
١- أسباب كلوية: - استعمال المدرات التيازيدية خاصة. - عوز الكورتيكوستيروئيدات المعدنية الناجم عن قصور الكظر. - ضياع الملح الدماغي. - اعتلال الكلية المضيع للملح. **٢- أسباب خارج الكلية:** - هضمية: قياء وإسهالات وانسداد أمعاء. - جلدية: (تعرق شديد وحروق). - نزوف.
ثانياً- نقص الصوديوم المرافق لحجم سوي للسائل خارج الخلايا:
١- متلازمة ارتفاع ADH غير المناسب أو syndrome of inappropriate ADH (SIADH). ٢- قصور الدرق. ٣- عوز الستيروئيدات السكرية الناجم عن قصور الكظر.
ثالثاً- نقص الصوديوم المترافق وفرط حجم السائل خارج الخلايا:
١- قصور القلب الاحتقاني. ٢- تشمع الكبد. ٣- المتلازمة الكلائية. ٤- قصور الكلية الحاد والمزمن. ٥- الإسراف في شرب الجعة. ٦- العطاش النفسي والسهاف anadipsia الأولي.
الجدول (١)

adaptation بطرح خلايا الدماغ أملاح الصوديوم والبوتاسيوم وبعض الأملاح العضوية المسماة الحلوليات osmolytes؛ مما يقلل الأسمولالية داخل الخلايا الدماغية، ويقلل من دخول الماء إليها، فيحميها من الوذمة الدماغية. أما نقص الصوديوم السريع فلا يتيح الفرصة للدماغ لهذا التأقلم، ويؤدي إلى وذمة دماغية؛ إذا كان النقص شديداً، ويتلو هذه الوذمة انفتاق دماغي يسبب الوفاة.

٤- مقاربة التشخيص:

تتم مقاربة مريض نقص الصوديوم كما يلي:

أ- القصة السريرية: يجب التركيز على وجود أمراض مسببة لنقص الحجم كالآفات الهضمية وعلى وجود أمراض كلوية أو غدية كنقص نشاط الدرق أو الكظر، ويجب معرفة الأدوية التي يتناولها المريض أو التي تناولها حديثاً، ومعرفة كمية الماء التي يتناولها المريض واستعماله المدرات والمشروبات الغولية (الكحولية)، ولا سيما الجعة، ويركز في حالة SIADH على الأمراض العصبية والرئوية والأورام. ويجب أن يسأل المريض عن أعراض نقص الصوديوم وعن وجود تحاليل مخبرية سابقة للصوديوم.

ب- الفحص السريري: مع التركيز على تقدير حجم السائل خارج الخلايا، يجب تحديد ما إذا كان المريض متجففاً أو سوي الحجم أو مصاباً بفرط الحجم كما في المصابين بالقصور القلبي مثلاً. ويجب قياس العلامات الحيوية وتحديد وجود هبوط ضغط انتصابي وفحص الجلد والأغشية المخاطية.

ج- التحاليل المخبرية: تتضمن شوارد المصل واليوريا والكرياتينين وحلولية المصل وحلولية البول وصوديوم البول. وفي SIADH يجب نفي قصور الدرق والكظر.

وحين الشك بنقص الصوديوم الكاذب pseudohyponatremia يجب معايرة الشحوم والبروتينات في الدم.

د- بعد معرفة هذه المعلومات يقارب المريض كما يلي:

بعد نفي نقص الصوديوم الكاذب وفرط سكر الدم تقاس حلولية المصل فإن كانت منخفضة أصبح التشخيص مؤكداً.

إذا أظهر الفحص السريري أن المريض سوي الحجم يُنفى قصور الدرق والكظر، وبعد ذلك يكون التشخيص SIADH إذا انطبقت المعايير المذكورة أعلاه على هذه الحالة.

إذا أظهر الفحص السريري أن المريض مصاب بفرط الحجم يُتجه إلى الحالات المؤدية إلى ذلك، كقصور القلب وتشمع الكبد والمتلازمة الكلائية والقصور الكلوي الحاد والمزمن.

أما إن أظهر الفحص السريري إصابة المريض بالتجفاف فيُبحث عن سبب ذلك كالقياء والإسهالات واستعمال المدرات.

يجب ألا ينسى أن إعطاء المحاليل ناقصة الحلولية هي أهم أسباب نقص الصوديوم في نزلاء المستشفيات، وهو أمر يجب تجنبه.

٥- تدبير نقص الصوديوم:

يحتاج تدبير نقص الصوديوم إلى خبرة ودراية واسعتين ويتطلب النقص دون ١٢٥ملي مكافئ في اللتر استشارة اختصاصي الكلية أو الغدد عموماً. عند تدبير نقص الصوديوم يجب مراعاة المبادئ العامة التالية:

أ- إن درهم وقاية خيرٌ من قنطار علاج، فيجب تفادي إعطاء المحاليل ناقصة الحلولية لنزلاء المستشفيات ومراقبة صوديوم المصل بعد إعطاء المدرات التيازيدية.

ب- إذا أمكن تحديد دواء مسؤول عن نقص الصوديوم؛ يجب إيقافه إن أمكن.

ج- يكفي في معظم الحالات تصحيح الصوديوم إلى ١٢٥ملي مكافئ/لتر لتحسين حالة المريض السريرية وتفادي المضاعفات الشديدة.

د- يجب تصحيح نقص الصوديوم ببطء، والقاعدة الذهبية هي أن يزداد الصوديوم بمقدار ٦-٨ ملي مكافئ/لتر يومياً، ومن المعلوم أن التصحيح السريع قد يؤدي إلى متلازمة إزالة الميالين التناضحي osmotic demyelination. وتحدث هذه المتلازمة بعد تصحيح الصوديوم السريع بيومين إلى ستة أيام، وسببها عدم تأقلم الدماغ مع الصوديوم المرتفع، وتشمل تظاهراتها السريرية عسر الكلام وعسر البلع واضطرابات السلوك والخزل الشقي أو الرباعي والسبات وبدرجة أقل الاختلاجات، ومعظم هذه التظاهرات غير عكوسة.

هـ- إذا كان نقص الصوديوم يرافق نقص حجم السائل خارج الخلايا؛ فيجب إعطاء المحاليل الملحية مساوية توتر البلازما isotonic saline ٠.٩٪ وينطبق هذا على نقص الصوديوم بسبب التجفاف أو أخذ المدرات التيازيدية.

و- إذا كان عيار صوديوم المصل دون ١٢٠ملي مكافئ/لتر، وترافقه أعراض مهمة كالوسن أو السبات أو الاختلاجات؛ فيجب إعطاء المحاليل الملحية المركزة، واستشارة اختصاصي الكلية أو الغدد في هذه الحالات. إن المحلول الملحي النظامي يحوي ١٥٤ ملي مكافئ صوديوم في اللتر، أما المحلول الملحي المركز بنسبة ٣٪ فيحوي ٥١٣ ملي مكافئ صوديوم في اللتر.

ز- إذا كان نقص الصوديوم مرافقاً زيادة حجم السائل خارج الخلايا كما في المصابين بقصور القلب وقصور الكلية الحاد والمزمن والمتلازمة الكلائية وتشمع الكبد؛ فتستخدم مدرات العروة مع حمية قليلة الملح وتحديد كمية السوائل التي يتناولها المريض.

ح- إذا كان نقص الصوديوم يرافق حجماً سوياً للسائل خارج الخلايا كما في SIADH، وكان النقص شديداً والأعراض واضحة والصوديوم دون ١٢٠ملي مكافئ/لتر؛ فيستخدم المحلول الملحي المركز ٣٪ تحت إشراف الاختصاصي. في هذه الحالات لا يكفي المحلول الملحي النظامي؛ لأن أسمولالية البول عالية؛ مما يؤدي إلى حبس الماء وطرح الملح. وقد تضاف مدرات العروة لأنها تزيد طرح الماء الحر في البول، وبالتالي تنقص من حلولية البول العالية.

ويلجأ بعضهم إلى حمية عالية الملح والبروتين لزيادة طرح الماء الحر في البول. ونظراً لصعوبة المعالجة في بعض الأحيان لجأ بعضهم إلى عقار دميكلوسيكلين demeclocycline، لكن فائدته محدودة بسبب السمية الكبدية والكلوية.

ط- هناك نوع جديد من الأدوية لمعالجة نقص الصوديوم المترافق وحجماً سوياً للسائل خارج الخلايا euvolemic hyponatremia يسمى المدرات المائية aquaretics، وهذه الأدوية تثبط مستقبلات ADH، وقد استخدمت بنجاح في الـ SIADH، ويجب حصر استخدامها بالاختصاصيين ولنزلاء المستشفيات فقط.

يتوافر منها الآن دواءان: الأول هو كونيفابتان conivaptan؛ وهو حاصر لمستقبلات ADH من نوع V1 وV2، ويستخدم وريدياً فقط لمدة لا تتجاوز أربعة أيام. والثاني هو تولفابتان tolvaptan، وهو حاصر لمستقبلات ADH من نوع V2 الموجودة في الكلية، ويستخدم بطريق الفم.

ي- حين معالجة نقص الصوديوم يجب معايرته في الدم كل ٤-٦ ساعات لتفادي التصحيح المفرط.

ك- معادلة نقص الصوديوم هي:

نقص الصوديوم = الماء الكلي في الجسم × (الصوديوم المرغوب - الصوديوم الفعلي).

الماء الكلي في الجسم هو ٥٠٪ من وزن المرأة و٦٠٪ من وزن الرجل.

مثلاً رجل يزن ٦٠ كغ عنده صوديوم مصل مقداره ١١٠ ملي مكافئ، لرفعه إلى مستوى مرغوب وهو ١٢٥ يتطلب ٦٠ × ٠,٦٠ × ١٢٥- ١١٠ = ٥٤٠ ملي مكافئ.

في هذا المثال يُلاحظ أن نقص الصوديوم شديد؛ مما يستلزم إعطاء محلول ملحي مركز ٣٪، وهو يحوي ٥١٣ ملي مكافئ في اللتر؛ فيلزم ٥٤٠ - ٥١٣ = ١ لتر تقريباً تعطى على مدة ٤٨ ساعة بمعدل ٢٠ مل/ساعة.

ثانياً- فرط صوديوم المصل hypernatremia:

يشاهد فرط صوديوم المصل في الأشخاص غير القادرين على تناول الماء الحر كالرضع والشيوخ والمراقَبين في العناية المشددة؛ ذلك لأن الشعور بالعطش وتوافر الماء يحول دون هذه المضاعفة عند الأشخاص الطبيعيين.

١- أسباب فرط صوديوم المصل:

أ- الإسهالات التناضحية osmotic لضياع الماء بنسبة أكبر من الأملاح.

ب- مدرات العروة.

ج- البيلة التفهة المركزية والكلوية حين عدم توافر الماء للمريض، ويظهر فرط الصوديوم حين وجود هؤلاء المرضى في المستشفى وحين عدم توافر الماء لديهم، ولا يظهر فرط الصوديوم ما توافر لهم الماء بسبب الشعور بالعطش الذي يمنع فرط الصوديوم.

د- الإدرار الحلولي بسبب السكر أو المانيتول.

هـ- آفات الوطاء التي تؤثر في وظيفة العطش.

و- إعطاء محاليل ملحية مركزة خاصة للرضع أو المرضى غير الواعين كما في وحدة العناية المشددة.

٢- تظاهرات فرط صوديوم المصل:

هي الخمول والضعف والتهيج، وقد تترقى الأعراض إلى الاختلاجات والسبات. ترافق صوديوم المصل الذي يتجاوز ١٨٠ ملي مكافئ/لتر نسبة وفيات عالية.

٣- تقدير نقص الماء:

لتقدير نقص الماء في الجسم المترافق وفرط الصوديوم يُحسب مقدار الماء الحالي في الجسم؛ وذلك بضرب الوزن بـ ٠,٥ في النساء و٠,٦ في الرجال ثم تُستخدم المعادلة الآتية:

$$\text{نقص الماء باللتر} = \text{مقدار الماء عند الشخص السليم} \times \left(\frac{\text{صوديوم المصل} - ١}{١٤٠}\right)$$

مثلاً رجل وزنه ٧٠ كغ: يكون مقدار الماء في جسمه في الحالة الطبيعية ٤٢ لتراً، فإذا كان صوديوم المصل ١٦٠ ملي مكافئ/لتر؛ كان مقدار نقص الماء ٦ لترات تقريباً.

٤- معالجة فرط الصوديوم:

يجب تصحيح فرط الصوديوم ببطء وبمعدل لا يتجاوز ١٢ملي مول في اليوم؛ وذلك باستخدام المحاليل ناقصة

الأسمولالية كالمحاليل السكرية ونصف الملحية، ويجب معايرة صوديوم المصل كل ٦ ساعات في أثناء التصحيح.

فإذا أخذ المثال السابق: وجب أن تعوض اللترات الستة خلال ٤٨ ساعة بمعدل ١٢٥مل/ساعة من محلول سكري ٥٪، ويجب أن يؤخذ بالحسبان فقد السوائل غير المحسوس الذي يتطلب زيادة هذا المعدل أحياناً.

اضطراب البوتاسيوم

سيف الدين فاكياني

شاردة البوتاسيوم هي الشاردة الإيجابية الأكثر وجوداً داخل الخلايا، وهي أساسية لحياة العضوية.

يقدر مخزون الجسم من البوتاسيوم بنحو ٥٠ ميك لكل ١كغ من الوزن. يتوضع ٩٨٪ منها في السائل داخل الخلايا حيث يبلغ تركيز البوتاسيوم ١٢٠-١٥٠ ميك/ل، ويتوضع ٢٪ منها فقط في السائل خارج الخلايا وفي البلازما حيث يبلغ تركيز البوتاسيوم ٣,٥-٥ ميك/ل. هذا التركيز مهم لعمل الخلايا ولاسيما الخلايا العضلية والعصبية؛ إذ ينتج عن اضطرابه تأثيرات فيزيولوجية مرضية خطيرة تُخل بعمل هذه الخلايا مما يهدد حياة العضوية. إن مستوى تركيز البوتاسيوم في المصل لا يعد مشعراً لكمية البوتاسيوم الكلي في الجسم.

تحافظ العضوية على ممال مناسب لنقل البوتاسيوم بين داخل الخلايا وخارجها بوساطة مضخة اتباز الصوديوم والبوتاسيوم (Na- K- ATPase).

استقلاب البوتاسيوم:

تشمل الأغذية الغنية بالبوتاسيوم اللحوم والبقول والفواكه والبطاطا. تراوح كمية الوارد اليومي من البوتاسيوم بين ٦٠-١٠٠ ميك؛ أي بما يعادل ١ ميك لكل ١كغ من الوزن. ويمتص معظم هذه الكمية في الأمعاء الدقيقة. يطرح الجسم كمية مساوية للوارد اليومي في الحالات المستقرة، تطرح الكلية ٩٠٪ من هذه الكمية ويطرح القولون ١٠٪، وتطرح كمية ضئيلة من البوتاسيوم عن طريق التعرق.

والكلية هي المنظم الرئيسي لتوازن البوتاسيوم في الجسم. تبلغ كمية البوتاسيوم في الرشح الكبيبي ٦٠٠-٨٠٠ ميك يومياً، ولا تنقص هذه الكمية في القصور الكلوي المزمن إلا حين يصبح معدل الرشح الكبيبي أقل من ١٥-٢٠ مل/د. يعاد امتصاص ٨٥-٩٠٪ من الكمية الراشحة في الأنابيب الدانية والجزء الصاعد الثخين من عروة هانلة. يصل ١٠-١٥٪ من كمية البوتاسيوم الراشحة إلى النفرون البعيد، حيث توجد مستقبلات الألدوسيترون التي تعمل بوساطته على عودة امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم. يتم إفراز البوتاسيوم عبر قنوات نوعية خاصة تدعى قنوات البوتاسيوم الكلوية اللبية الخارجية بتأثير الألدوستيرون.

تتدخل الكلية للحفاظ على مستوى تركيز بوتاسيوم المصل عند حدوث تغيرات حادة أو مزمنة على الوارد اليومي للبوتاسيوم حيث يزداد الطرح بزيادة الوارد وينقص بنقصه؛ حتى تصل كمية البوتاسيوم المطروح إلى ١٠-١٥ ميك يومياً، ولا تنقص أكثر بعد ذلك حتى مع انعدام الوارد كلياً.

تتدخل العوامل الآتية في تنظيم توزع البوتاسيوم بين داخل الخلايا وخارجها:

١- الهرمونات السكرية:

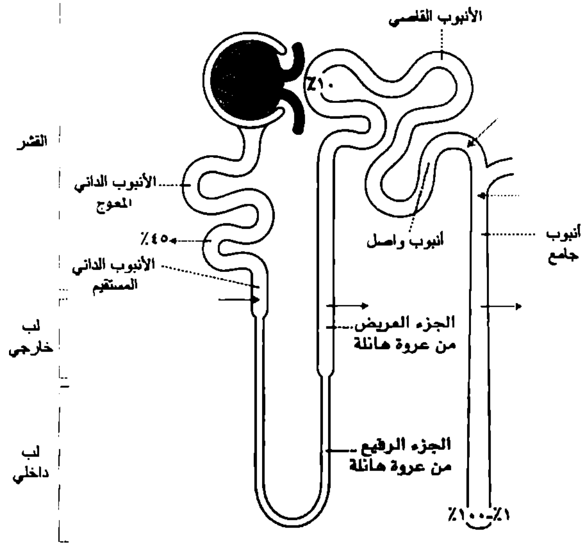
- يزيد الأنسولين من دخول البوتاسيوم في الخلايا.
- ينقص الغلوكانون من دخول البوتاسيوم في الخلايا.

٢- الحاثات الأدرنرجية:

- تزيد حاثات بتا الأدرنرجية من دخول البوتاسيوم في الخلايا، وتثبط حاصرات بيتا الأدرنرجية هذا الدخول.
- تنقص حاثات ألفا الأدرنرجية من دخول البوتاسيوم في الخلايا.

الغذاء	الحجم الجزئي	ممول K^+
أرضي شوكي	١ ، متوسط	٢٧
أفوكادو	١ ، متوسط	٣٨
عضلة ظهر الخروف	oz ٨	٢٣
همبرغر	oz ٨	١٨
قطع من البطيخ	cup ١	١٣
كريفون	oz ٨	١٠
حليب	oz ٨	١٠
عصير البرتقال	oz ٨	١٢
بطاطا	oz ٧	٢٢
خوخ	١٠	١٦
زبيب	cup ٣/٢	١٩
عصير فاكهة	cup ١	١٥-٢٠
رب البندورة	cup ٢/١	٣١
عصير البندورة	oz ٦	١٠
موز	حجم وسط	١٢

جدول يبين بعض الأغذية الغنية بالبوتاسيوم



الشكل (١) يبين توزع عود امتصاص البوتاسيوم والشوارد الأخرى والماء على مسير النفرون في الحالة الطبيعية

٣- تغيرات الباهاء pH:

- يزيد القلاء الاستقلابي من دخول البوتاسيوم في الخلايا.
- يسبب الحماض الاستقلابي خروج البوتاسيوم من الخلايا.

٤- عوامل تؤدي إلى نزوح شديد من داخل الخلايا:

- يزداد نزوح البوتاسيوم من داخل الخلايا إلى خارجها بفرط الحلولية كفرط سكر الدم.
- يزيد تحطم الأنسجة الحاد من بوتاسيوم المصل، كما يحدث في انحلال العضلات المخططة.

أولاً- فرط بوتاسيوم الدم:

يقال بوجود فرط بوتاسيوم الدم **hyperkalemia** حين يكون بوتاسيوم المصل أكثر من ٥,٣ ميك/ل.

الأسباب:

١- زيادة الوارد عن طريق الأغذية أو الأدوية: من غير الشائع أن تكون سبباً لفرط البوتاسيوم إلا إذا رافقه نقص الإطراح الكلوي.

٢- نقص الإطراح: هو السبب الأكثر مصادفة ولاسيما إذا رافقته زيادة الوارد، وتتضمن الأسباب الآتية:

أ- القصور الكلوي: لا تسبب الدرجات الخفيفة من القصور الكلوي زيادة في بوتاسيوم المصل بسبب آليات المعاوضة في الكلية والقولون، ولكن يحدث فرط بوتاسيوم شديد حين يهبط معدل الرشح الكبيبي إلى ١٥-٢٠ مل/ل.

ب- دوائياً: يؤثر الكثير من الأدوية في الإطراح الكلوي بحيث تؤدي إلى زيادة بوتاسيوم المصل (مثل المدرات الحافظة للبوتاسيوم ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين؛ ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين والسيكلوسبورين والتكرولاموس tacrolimus والسلفا والكيتونازول).

ج- أسباب أنبوبية: يزداد بوتاسيوم المصل في الأمراض التي تؤدي إلى نقص استجابة الأنابيب البعيدة للألدوستيرون (مثل الحماض الأنبوبي الكلوي النمط الرابع المصادف في الداء السكري وفقر الدم المنجلي وانسداد السبيل البولي الجزئي المزمن).

د- عوز الإنزيمات التي تؤدي إلى اضطرابات في استقلاب الستيروئيد (مثل عوز إنزيم ٢١- هدروكسيلاز، ١١ بتاهدروكسيلاز).

٣- نزوح البوتاسيوم من داخل الخلايا إلى خارجها: يندر أن يسبب هذا النزوح فرط البوتاسيوم؛ لأن المعاوضة الكلوية فعالة جداً، ولكنها تؤدي إلى تفاقم زيادة البوتاسيوم عند وجود أسباب أخرى كزيادة الوارد ونقص الطرح الكلوي، ويحدث النزوح بالأسباب التالية:

أ- فرط الحلولية خارج الخلايا.
ب- انحلال العضلات المخططة.
ج- الانحلال الورمي.
د- انحلال الدم الكتلي.
هـ- عوز الأنسولين أو المقاومة لعمله.
و- الحماض الاستقلابي الحاد.
ز- استعمال محصرات بتا الأدرنرجية.
ح- عوز الألدوستيرون.
ط- مثبطات مضخة الأتباز الصوديوم والبوتاسيوم كما يحدث في الانسمام الديجتالي.

سريرياً:

تبلغ نسبة الحدوث ٥٪ في عموم الناس. وتراوح بين ١-١٠٪ في نزلاء المستشفيات بحسب التعريف المتبع، والسبب دوائي عند ٧٥٪ منهم. قد تصل نسبة الوفاة إلى ٦٧٪ في الحالات الشديدة حين تأخر العلاج، ويرافق القصور الكلوي معظم حالات الوفاة. الأعراض والعلامات متشابهة بغض النظر عن السبب ويتعلق حدوثها بدرجة ارتفاع البوتاسيوم وبالسرعة التي حدث بها. الأعراض غير نوعية وترتبط بالعضلات والقلب، أكثرها شيوعاً التعب والوهن العام وقد يشكو المريض شللاً عضلياً صريحاً أو صعوبة تنفسية أو

خفقاناً أو ألماً صدرياً. تبقى العلامات الحيوية طبيعية وقد يظهر:

١- بطء قلب بسبب حصار القلب.

٢- زلة تنفسية.

٣- ضعف عضلي وشلل رخو.

٤- نقص المنعكسات الوترية العميقة أو غيابها.

وتجدر الإشارة إلى أن الأعراض القلبية هي الأبكر في الظهور، وهي الأخطر على حياة المريض.

عوامل الخطر:

١- طرفا العمر حيث تزداد الخطورة عند الولدان والرضع وفي الأعمار فوق الستين بسبب تدهور الوظيفة الكلوية الحادث مع تقدم العمر؛ إذ ينقص معدل الرشح الكبيبي بمعدل ١مل/د في السنة بدءاً من عمر ٣٠ سنة.

٢- نقص الوظيفة الكلوية لأي سبب.

٣- مرض فقر الدم المنجلي وخلّة الكرية المنجلية sickle cell trait.

٤- المصابون بالأورام.

٥- السكري عامل خطر مهم جداً لأسباب مختلفة منها ما يتعلق بالحمية الغنية بالبوتاسيوم والفقيرة بالصوديوم، ومنها ما يتعلق بعوز الأنسولين أو المقاومة لعمله ووجود إصابة كلوية غالباً، واستعمال أدوية تؤدي إلى فرط البوتاسيوم مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

المعالجة:

بحسب الخطوات التالية:

١- تحديد درجة التأثر القلبي والتهديد للحياة:

أ- إجراء تخطيط قلب كهربائي.

ب- إعطاء الكلسيوم وريدياً، وهو يعاكس تأثير البوتاسيوم على مستوى الغشاء الخلوي. التأثير سريع خلال ١٥د ولكنه قصير نسبياً.

ج- ناظمة قلبية عند وجود حصار معند.

٢- تحديد مصدر الوارد من البوتاسيوم وإزالته:

أ- تحديد الوارد من البوتاسيوم بـ ٢غ يومياً.

ب- وقف إعطاء المستحضرات الحاوية أملاح البوتاسيوم فموياً ووريدياً.

٣- زيادة النزوح إلى داخل الخلايا:

أ- بإعطاء الغلوكوز والأنسولين تسريباً وريدياً. التأثير سريع خلال ٢٠-٣٠/د ويستمر لمدة ٢-٦ ساعات. يجب عند التسريب المستمر معايرة الغلوكوز والبوتاسيوم كل ساعتين.

ب- تصحيح الحماض الاستقلابي بإعطاء بيكربونات الصوديوم بحسب المعادلة الآتية:

HCO_3 - mEq = O.5 × weight in Kg × (24 - serum HCO-3 in mEq/L)

الفعالية محدودة.

ج- إعطاء مقلدات أو مماثلات بتا الأدرنرجية.

٤- زيادة طرح البوتاسيوم:

أ- بإعطاء مصل ملحي مع مدرات العروة، وهي طريقة فعالة حين تكون الوظيفة الكلوية سوية.

ب- إيقاف إعطاء المدرات الحافظة للبوتاسيوم وجميع الأدوية المثبطة للإفراز.

ج- تحديد حالة الحجم الدوراني والمحافظة على حجم سوي.

د- زيادة الطرح الهضمي باستعمال الراتين المبادل مثل Kayexalate عن طريق الفم أو الشرج.

بدء التأثير سريع خلال ساعتين ويستمر ٢-١٢ ساعة، وهي طريقة فعالة تؤدي إلى نقص البوتاسيوم بمعدل ٢ميك/ل برحضة شرجية واحدة.

هـ- التحال الدموي الإسعافي هو الملاذ الأخير في حالات فرط البوتاسيوم المميت.

٥- تحديد السبب وعلاجه لمنع تكرار الحالة.

٦- العناية الجراحية يلجأ إليها في حالات خاصة:

أ- إزالة جراحية لأجزاء العضلات المتورمة وناقصة التروية في انحلال العضلات المخططة.

ب- استقصاء جراحي هضمي حين وجود حماض استقلابي مع فرط بوتاسيوم ناتج من نقص تروية هضمية.

ثانياً- نقص بوتاسيوم الدم:

يقال بوجود نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia حين يكون تركيز البوتاسيوم في المصل أقل من ٣,٥ ميك/ل ويصنف في:

١- خفيف ٣-٣,٥ ميك/ل.

٢- متوسط ٢,٥-٣ ميك/ل

٣- شديد أقل من ٢,٥ ميك/ل.

الأسباب:

١- النزوح إلى داخل الخلايا:

سبب مهم وعابر غالباً، ويجب معرفته لأن مخزون الجسم من البوتاسيوم يبقى ثابتاً حين وجوده، ويحدث بالأسباب التالية:

أ- الشلل الدوري بنقص البوتاسيوم.

ب- إعطاء مضاهيات بتا الأدرنرجية.

ج- التسمم بالتيوفيلين.

د- فرط نشاط الدرق ونقص الحرارة إذ تزداد فعالية مضاهيات بتا الأدرنرجية.

هـ- المعالجة بالأنسولين.

و- نمو ورمي سريع.

ز- القلاء الاستقلابي.

ح- عند معالجة فقر الدم الخبيث والشديد بالڤيتامين B12.

٢- الضياع الكلوي:

سبب شائع وينقص به مخزون الجسم من البوتاسيوم، وتكون كمية البوتاسيوم في بول ٢٤ ساعة أكثر من ٢٠-٣٠ ميك، ويحدث في الحالات التالية:

أ- حماض أنبوبي.

ب- فرط الالدوستيرونية.

ج- نقص مغنزيوم المصل.

د- ابيضاض الدم بآلية مجهولة.

هـ- استعمال المدرات التيازيدية ومدرات العروة، ويصادف بكثرة؛ إذ إنه يحدث في ٨٠٪ فيمن يتناولون المدرات.

و- الإدرار الحلولي شائع في نزيلي وحدات العناية المركزة، وينقص به البوتاسيوم والصوديوم.

٣- الضياع الهضمي:

سبب شائع أيضاً وينقص به مخزون الجسم من البوتاسيوم، وتكون كمية البوتاسيوم في البول أقل من ٢٠-٣٠ ميك يومياً، ويحدث في الحالات التالية:

أ- القياء.

ب- الإسهال.

ج- الأنبوب الأنفي المعدي.

د- استعمال الرحضات الشرجية أو الملينات.

هـ- العروة اللفائفية العمياء.

٤- اضطراب الوارد كسوء التغذية أو الحمية الفقيرة بالبوتاسيوم أو التغذية الوريدية.

سريرياً:

ترتبط شدة الأعراض بدرجة نقص البوتاسيوم وسرعة حدوثه، وتظهر حين هبوط البوتاسيوم إلى ما دون ٣ ميك/ل غالباً؛ ما لم يكن الهبوط سريعاً أو يرافقه سبب مؤهب حيث تظهر الأعراض مع تركيز أعلى. تزول الأعراض بالإعاضة عادة وهي:

١- ضعف عضلي شديد أو شلل: يبدأ الضعف في الطرفين السفليين ويترقى باتجاه الأعلى وقد يصل إلى درجة الشلل. قد تصاب عضلات التنفس فيحدث قصور تنفسي، أو عضلات جهاز الهضم فتظهر علامات شلل معوي.

٢- اضطرابات نظم قلبية وتبدلات تخطيطية: تظهر في الحالات الشديدة وتهدد الحياة وتتطلب علاجاً فورياً. تشتمل اضطرابات النظم على خوارج انقباض أذينية وبطينية، وبطء قلب جيبي، وتسرع اشتدادي أذيني أو وصلي، وحصار أذيني بطيني وتسرع أو رجفان بطيني، وتشمل التبدلات التخطيطية تزحل بوصلة ST إلى الأسفل ونقص بسعة موجة T وزيادة موجة U.

٣- تظاهرات كلوية: عكوسة عادة وتزول بالإعاضة، وتشمل نقص تكثيف البول مع بوال وسهاف وزيادة إنتاج الأمونيا وزيادة عودة امتصاص البيكربونات. ويحدث أخيراً اعتلال كلية بنضوب البوتاسيوم.

المعالجة:

١- الحالات الخفيفة البوتاسيوم ٣- ٣,٥ ميك/ل: هذه الحالات عادة لاعرضية باستثناء المصابين بأمراض القلب المعالجين بالديجتال أو المصابين بالتشمع المترقي.

والمعالجة بتعويض النقص ومعالجة السبب. يعطى عادة ٢٠-٨٠ ميك يومياً من كلور البوتاسيوم فموياً موزعة على دفعات بحسب شدة النقص حاداً هو أو مزمناً. يراقب القلب تخطيطياً لتقدير استمرار المعالجة.

٢- الحالات المتوسطة والشديدة البوتاسيوم (٢,٥-٣ ميك/ل) أو أقل من ٢,٥ ميك/ل: هذه الحالات عرضية غالباً، ويجب التعويض بسرعة مع الحذر حين معالجة الحالات التي تؤدي إلى دخول البوتاسيوم داخل الخلايا. عندما يكون تركيز بوتاسيوم المصل ٢ ميك/ل يبلغ نقص مخزون الجسم من البوتاسيوم ٤٠٠- ٨٠٠ ميك.

أ- الإعاضة الفموية: بإعطاء ٤٠-٦٠ ميك كلور البوتاسيوم ثلاث أو أربع مرات يومياً بحسب التحمل الهضمي، ويستمر الإعطاء حتى يصل تركيز البوتاسيوم في المصل إلى ٣- ٣,٥ ميك/ل مع زوال الأعراض ثم تنقص الجرعة لتخفيف التخريش الهضمي.

تراقب الحالة مخبرياً خلال الإعاضة الحادة للتأكد من تعويض النقص ولمنع حدوث فرط بوتاسيوم. يعاير البوتاسيوم كل ٣-٤ شهور أو بحسب الحالة السريرية في أثناء الإعاضة المزمنة.

ب- الإعاضة الوريدية: في الحالات العرضية الشديدة حيث يوصى بإعطاء ١٠-٢٠ ميك/بالساعة في وريد محيطي، وقد تصل الجرعة إلى ٤٠ ميك/بالساعة. ويمكن إعطاء ٤٠-

١٠٠ ميك بالساعة في وريد مركزي وبحالات انتقائية كوجود شلل أو اضطراب نظم مهدد للحياة. يجب المتابعة مخبرياً وتخطيطياً ويحذر شديد حين إعطاء كميات ٢٠ ميك في الساعة؛ إذ يزداد خطر حدوث فرط بوتاسيوم المصل.

نقص المغنزيوم: يحدث نقص بوتاسيوم في نحو نصف المرضى المصابين بنقص المغنزيوم، ولا يستجيب نقص البوتاسيوم في هذه الحالة لإعاضة البوتاسيوم فقط؛ بل يتطلب الأمر إصلاح نقص المغنزيوم في الوقت نفسه.

اضطراب التوازن الحامضي القلوي

رانية ديراني

أولاً- معلومات فيزيولوجية:

● يراوح باهاء pH الدم الشرياني والسائل الخلالي بين ٧,٣٨- ٧,٤٢ على الرغم من التأرجح الكبير في المتناول من الحموض والقلويات.

● مجال pH الدم الشرياني (الذي يتم ضمنه الحفاظ على الوظيفة القلبية والفعالية الاستقلابية ووظيفة الجهاز العصبي المركزي) محدود، والمجال المتفق مع الحياة بين ٦,٨- ٧,٨.

● يتألف جهاز الدوارئ الرئيسية في السائل خارج الخلوي من الثنائي بيكاربونات - حمض الكربون.

● يعبّر عن العلاقة بين pH الدم الشرياني وتراكيز البيكاربونات وحمض الكربون في السائل خارج الخلوي بمعادلة هندرسون - هاسلباخ:

$$PH = PK + Log \frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}$$

وفيها $P_aCO_2 = H_2CO_3$ ∝=، و Pk معامل افتراق حمض الكربون - H_2CO_3 تركيز حمض الكربون بالمصل - ∝ معامل انحلال CO_2 ويعادل ٠,٠٣ ($PaCO_2$ ∝= ٤٠ × ٠,٠٣ = ١,٢).

١- إنتاج غاز ثنائي أكسيد الكربون وإطراحه:

أ- حصيل الحمض الطيار: ينجم المصدر الأكبر لإنتاج الحمض الداخلي عن استقلاب الغلوكوز والحموض الدسمة إلى ثنائي أكسيد الكربون وماء، أو بعبارة أخرى إلى حمض طيار.

ب- المطروح من الحمض الطيار: تطرح التهوية الرئوية ثنائي أكسيد الكربون المتشكل عن التهوية الخلوية.

في أثناء مرور الدم في الرئتين تعود البيكاربونات لتدخل كريات الدم الحمر وتتحد مع البروتينات لتشكل حمض الكربون الذي ينشطر إلى ثنائي أكسيد الكربون وماء. ينتشر ثنائي أكسيد الكربون بشكل حر عبر الكريات الحمر والظهارة السنخية؛ لذلك فإن معدل طرح ثنائي أكسيد الكربون يحسب على نحو أساسي من معدل التهوية بالدقيقة.

٢- عملية تشكيل البيكاربونات كلوياً:

يقوم الاستقلاب الخلوي بإنتاج الحموض الطيارة نتيجة تشكل ثنائي أكسيد الكربون، كما يؤدي إلى تشكل عدد من الحموض غير الطيارة. والمصدر الرئيسي لإنتاج الحموض غير الطيارة هو استقلاب الحموض الأمينية الحاوية للكبريت كالسيستين والميثيونين اللذين يؤديان إلى تشكل حمض الكبريت. وبالتالي فإن المعدل اليومي لإنتاج الحموض غير الطيارة متعلق تعلقاً وثيقاً بمقدار الوارد البروتيني، وكذلك عملية الاستقلاب الداخلية للبروتين.

تشتق الحموض غير الطيارة أيضاً من أكسدة الفوسفوبروتينات والفوسفوليبيدات، وتؤدي إلى تشكل حمض الفوسفوريك، ويؤدي تَهدّم البروتينات النووية إلى تشكل حمض البول، كما ينجم عن احتراق السكريات والحموض الدسمة احتراقاً ناقصاً حمض اللبن (اللاكتيك) والحموض الخلونية.

يتشكل من الحموض غير الطيارة يومياً في الظروف العادية ما يعادل ١مك/كغ من وزن الجسم. وتطرح الكليتان هذه الحموض غير الطيارة، كما تعيد تشكيل البيكاربونات.

٣- عودة امتصاص البيكاربونات:

يعاد امتصاص كل الكمية الراشحة من البيكاربونات عن طريق الكلية في الأنبوب الداني، يرافقها امتصاص الصوديوم، وتتنازع عدة عوامل امتصاص البيكاربونات، أهمها الحجم الوعائي الفعال، $PaCO_2$ الشرياني ومستوى بوتاسيوم المصل.

٤- تشكيل بيكاربونات جديدة: يحدث طرح الحموض غير الطيارة وتشكيل بيكاربونات من قبل الكلية على نحو أساسي في الأقسام القاصية من النفرون، حيث تميه خلايا النبيبات القاصية ثنائي أكسيد الكربون محولة إياه إلى حمض الكربون الذي ينشطر بدوره إلى بروتونات (H^+) التي تطرح في البول إضافة إلى البيكاربونات التي يعاد امتصاصها إلى الدم.

ثانياً- أنماط الاضطرابات في التوازن الحامضي القلوي:

هناك **أربعة أنواع** من اضطرابات التوازن الحامضي القلوي:

١- الحماض الاستقلابي، ويحدث حين ينقص تركيز بيكاربونات المصل مما يؤدي إلى انخفاض pH.

٢- القلاء الاستقلابي، ويحدث حين يزداد تركيز بيكاربونات المصل مما يؤدي إلى ارتفاع pH.

٣- الحماض التنفسي، وينجم عن نقص التهوية، ويؤدي إلى انخفاض pH نتيجة ارتفاع $PaCO_2$.

٤- القلاء التنفسي، وينجم عن فرط التهوية، ويؤدي إلى ارتفاع pH نتيجة انخفاض $PaCO_2$.

ومن المفيد قبل الكلام عن هذه النماذج الأربعة الكلام عما يسمى:

فجوة الشوارد السلبية: يعد الصوديوم الشاردة الإيجابية الرئيسة في السائل خارج الخلوي. وحاصل مجموع كلور المصل مع البيكاربونات يكون أقل من تركيز صوديوم المصل. يسمى هذا الفارق غير المقيس من الشوارد السلبية، فجوة الشوارد السلبية ويحسب كما يلي:

$$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

تعبر فجوة الشوارد هذه على نحو أساسي عن الفوسفات والسلفات الناجمة عن الاستقلاب: وعن اللاكتات والحموض الخلونية الناجمة عن احتراق الكاربوهدرات والحموض الدسمة احتراقاً ناقصاً، وكذلك عن الجزيئات البروتينية سلبية الشاردة بالأخص الألبومين. إن القيمة الطبيعية للشوارد السلبية غير المقيسة أو ما يعرف بفجوة الشوارد السلبية هي بين ١٠-١٢ملك/ لتر، يشكل الألبومين والبروتينات الأخرى ما يعادل نصف قيمتها.

وتشير زيادة قيمة فجوة الشوارد السلبية إلى وجود حماض استقلابي.

١- الحماض الاستقلابي:

الآلية والإمراضية:

الطريقة الفضلى لتصنيف الحماض الاستقلابي هي بتقسيمه إلى مجموعتين: الأولى حماض استقلابي مع فجوة شوارد سلبية طبيعية والثانية حماض استقلابي مع فجوة شوارد سلبية زائدة. مع اختلاف الإمراضية بين المجموعتين.

أ- الحماض الاستقلابي مع فجوة شوارد سلبية طبيعية:

يطلق عليه أيضاً الحماض عالي الكلور، يحدث حين فقد البيكاربونات فقداً كبيراً وصافياً على نحوغير طبيعي. ويحدث ذلك حين تفشل الكلية بإعادة امتصاص البيكاربونات الراشحة أو بالعجز عن تشكيلها، أو بسبب ضياع البيكاربونات خارج الكلوي، أو بسبب وجود كميات كبيرة من مواد كحمض هدروكلوريك.

(١)- ضياع البيكاربونات: يحدث حين يفشل النبيب الداني في إعادة امتصاص كل البيكاربونات الراشحة كبيباً، وذلك عندما تنخفض عتبة عودة امتصاص البيكاربونات، فيحدث ضياع البيكاربونات حين ترتفع بيكاربونات المصل فوق هذه العتبة.

يحدث ضياع البيكاربونات كلوياً في حالة الحماض الأنبوبي الداني إما منعزلاً وإما جزءاً من متلازمة فانكوني.

(٢)- الفشل في تشكيل بيكاربونات جديدة: السبب الرئيسي الثاني للاضطرابات التي تؤدي إلى حماض عالي الكلور هو نقص قدرة الأجزاء البعيدة من النفرون على تشكيل البيكاربونات.

يشاهد ذلك في الإحمضاض الأنبوبي القاصي، وفي

فجوة شوارد سلبية عالية	فجوة شوارد سلبية طبيعية
١- نقص إطراح الحموض غير العضوية: - القصور الكلوي. **٢- تراكم الحموض العضوية:** - الحماض اللبني. - الحماض الخلوني: * الكحولي. * السكري. * المخمصة. - تناول: * ساليسلات. * بارالدهيد. * ميثانول. * ايتلين غليكول.	**١- ضياع البيكاربونات:** - الحماض الأنبوبي الكلوي القريب. - الحماض التمددي. - مثبطات الكربونيك انهدراز. - فرط جارات الدرق الأولي. - الإسهال. - متلازمة الأمعاء القصيرة. - مفاغرة حالبية سينية. **٢- فشل تصنيع البيكاربونات:** - حماض أنبوبي كلوي بعيد محدود المدروج. - نقص الألدوسترونية ناقص الرينين. - المدرات: تريامتيرين - سبيرونولاكتون. ٣- الأملاح المحمضة: - كلور الأمونيوم. - هدروكلور اللايسين. - هدروكلور الأرجنين. - التغذية الوريدية المفرطة.

الجدول (١) الأسباب الأساسية للحماض الاستقلابي

حالات نقص الألدوسترون منخفض الرنين المشاهد في كثير من الأمراض الخلالية الكلوية.

كما أن استعمال المدرات- كالتريامترين والسبيرنولاكتون والأميلوريد التي تتداخل في عود امتصاص الصوديوم من الأنبوب البعيد - وكذلك إطراح كل شوارد الهدروجين والبوتاسيوم تؤدي أيضاً لحماض استقلابي عالي الصوديوم عالي الكلور.

(٣)- الأملاح المحمضة: المجموعة الرئيسة الثالثة التي تؤدي إلى حماض عالي الكلور تتضمن إعطاء أملاح محمضة مثل هدروكلور الأمونيوم الذي يؤدي استقلابه إلى تشكل الأمونيوم أو الحموض الأمينية وكذلك تشكل حمض كلوريدريك.

(٤)- التغذية الوريدية المفرطة: من دون إعطاء كمية كافية من البيكاربونات أو المحاليل التي تسمح بتشكيل البيكاربونات (كاللاكتات والأسيتات) قد تؤدي إلى حدوث حماض استقلابي عالي الكلور، ويحدث الحماض هنا بسبب الحموض الأمينية التركيبية المستخدمة التي تملك شحنة إيجابية كالأرجنين واللايسين والهستيدين التي تشكل شوارد الهدروجين عندما تستقلب.

ب- الحماض الاستقلابي مع فجوة شوارد سلبية زائدة:

يعود سبب الحماض الاستقلابي عالي الفجوة إما إلى فشل الكلية بطرح الحموض غير العضوية كالفوسفات والسلفات وإما بسبب تجمع حموض عضوية.

(١)- نقص إطراح الحمض: يؤدي القصور الكلوي سواء كان حاداً أم مزمناً إلى حماض استقلابي عالي الفجوة بسبب احتباس السلفات والفوسفات. ويحدث الحماض الاستقلابي في القصور الكلوي المزمن بسبب انخفاض معدل الإطراح اليومي للأمونيوم الكلي لنقص الكتلة الوظيفية للكلية.

أما في النخر الأنبوبي الحاد فيحدث الحماض بسبب سوء عمل الأنابيب المعمم بما في ذلك الإطراح الصافي للحمض، ويبقى مستوى البيكاربونات في المصل فوق الـ ١٦ملك/لتر ما لم يكن هناك خمج أو نقص أكسجة أو نخر نسيجي واسع يُعقّد الاضطراب.

(٢)- تراكم الحموض العضوية: يعد تراكم الحموض العضوية السبب الرئيس الثاني لحدوث الحماض الاستقلابي مع فجوة عالية الشوارد السلبية، وهو السبب الأكثر شيوعاً للحماض الاستقلابي الحاد.

(٣)- الحماض اللبني: يحدث غالباً في الاضطرابات التي تؤدي إلى وصول كمية غير كافية من الأكسجين إلى النسج مثل: الصدمة وخمج الدم ونقص الأكسجة الدموية، كما قد يحدث الحماض اللبني باستعمال بعض الأدوية كالعلاج بالميتفورمين والانسمام بالأيزونيازيد، ويعتقد أنه ناجم عن نقص وصول الأكسجين إلى النسج. وقد يرافق الحماض اللبني أيضاً ابيضاض الدم والداء السكري.

(٤)- الحماض الخلوني الكحولي: يحدث عند الكحوليين المزمنين مع قصة حديثة لتناول الكحول مع عدم تناول الطعام أو تناول كمية قليلة منه وحدوث قياءات متكررة، في هذه الحالة قد يحدث نقص سكر الدم. والآلية الإمراضية تتمثل هنا بانحلال دسم متسارع مع تشكل (بيتا - هدروكسي - بوتريك أسيد) بسبب نقص إفراز الإنسولين، في هذا الاضطراب يكون اختبار الأسيتست acetest reaction إيجابياً بدرجات متفاوتة، وتكون نسبة بيتاهدروكسي بوتريك أسيد/ أسيتوأسيتات مرتفعة، تتشكل اللاكتات على نحو محدود في هذا الاضطراب؛ لذلك تكون كمية هذا الحمض غير الطيار أقل من البيتاهدروكسي بوتريك أسيد.

(٥)- الحماض الخلوني السكري: الأكثر شيوعاً لإحداث الحماض الاستقلابي مع فجوة شوارد سلبية عالية، وذلك بسبب زيادة تشكل الكيتون التالي لنقص الإنسولين واحتراق الكربوهدرات احتراقاً ناقصاً.

(٦)- المخمصة: تسبب أيضاً حماضاً استقلابياً بالآليات نفسها: زيادة تشكل الكيتون من الكبد مع نقص تناول السعرات الحرارية.

وإجمالاً يتظاهر الحماض الخلوني الكحولي أو السكري أو المخمصة بمظهر مشترك هو انحلال الدسم المتسارع مع تشكل الكيتون التالي لنقص الإنسولين.

التشخيص والعلاج:

يتطلب تشخيص الحماض الاستقلابي تحليل شوارد المصل وقياس باهاء pH و $PaCO_2$ الدم الشرياني حين يستطب ذلك.

والتظاهر الوصفي للحماض الاستقلابي هو فرط التهوية الذي يؤدي حين يكون شديداً إلى حدوث تنفس كوسماول، وقد يتعذر رصد فرط التهوية سريرياً في المصابين بالحماض الاستقلابي المزمن.

يترك الحماض الاستقلابي الشديد أثراً سيئاً في القلب؛ لأن الحماض يُنقص استجابة النسج للكاتيكولامينات.

لما كان الحماض الاستقلابي تظاهرة لعدد مختلف من الأمراض فإن معالجته تعتمد على معالجة المرض المسبب بحسب شدته وسيره حاداً كان أم مزمناً. وهناك مبادئ عامة

تعد دليلاً للعلاج:

● لا تستطب المعالجة بالمقلونات في القصور الكلوي المزمن ما لم يكن تركيز بيكاربونات المصل دون ١٦-١٨مك/لتر. أما إذا كان الحماض أكثر شدة فيستطب إعطاء البيكاربونات على شكل محلول شول الذي هو مزيج من ستيرات الصوديوم وحمض السيتريك، (كل ١مل من محلول "شول" يَعْدل ١ممول من بيكاربونات الصوديوم). مع الحذر من حدوث فرط حمل صوديومي أو حدوث تكزز بسبب الإفراط بالقلونة.

● يصلح الحماض في الحماض الأنبوبي الكلوي القاصي بإعطاء ٣٠-٦٠ مك من البيكاربونات يومياً. ويمكن إعطاؤها على نحو فعال على شكل محلول "شول". يستطب في هذا الاضطراب أيضاً إعطاء مركبات البوتاسيوم. والأطفال يجب إعطاؤهم كميات أكبر من البيكاربونات بمعدل ٥-١٤مك/كغ يومياً لتجنب حدوث نقص النمو.

● يختلف علاج المرضى المصابين بحماض استقلابي نتيجة فقد البيكاربونات الخارجي بحسب طبيعة الاضطراب. وتحديد الصوديوم والزيادة الحادثة في عتبة البيكاربونات الظاهرة قد تساعد على معالجة الحماض الأنبوبي الداني. وفي الحماض الاستقلابي الحاد التالي لضياع البيكاربونات هضمياً يجب حساب نقص البيكاربونات الصافي، وهو يحسب من نقص "وسط البيكاربونات" أو من القدرة الدارئة كما يلي:

مقدار نقص البيكاربونات = (٢٤ - بيكاربونات المصل المقاسة) × ٠,٦ وزن الجسم. والعلاج بالبيكاربونات يجب البدء به من أجل $pH < 7,1$.

يفضل إعطاء الكميات اللازمة من بيكاربونات الصوديوم وريدياً لرفع تركيز البيكاربونات إلى ١٦مك/لتر خلال فترة ١٢-٢٤ ساعة، وليس إصلاح نقص البيكاربونات بالكامل. يسمح بحساب نقص البيكاربونات بهذه الطريقة فقط ما لم يكن هناك ضياعات أخرى للبيكاربونات؛ إذ إن استمرار الضياع كما يحدث في الإصابة بالكوليرا أو الإسهالات الإفرازية الأخرى تجعل إعطاء الكميات اليومية من البيكاربونات- لتحفظ تركيز البيكاربونات في المصل عند ١٦مك/ لتر- أكبر من الكمية المحسوبة عملياً بطريقة وسط البيكاربونات.

● ويختلف علاج الحماضات التالية لتراكم الحموض العضوية بحسب السبب:

ففي الحماض اللبني يُوجه العلاج لتحسين الإرواء النسيجي؛ ولأن هذا الاضطراب ينجم عن الفشل في تحويل حمض اللبن والحموض العضوية الأخرى إلى ثنائي أكسيد الكربون وماء لذلك قد تستخدم كميات كبيرة من بيكاربونات الصوديوم تتجاوز أحياناً ١٠٠٠مك/٢٤ ساعة لتجنب حدوث الموت الناجم عن الحماض. إلا أن الاستجابة للعلاج بالقلونة لا يمكن التنبؤ بها.

● ومعالجة الحماض الخلوني الكحولي تحتاج فقط إلى إعطاء المحاليل الملحية والغلوكوز، أما المقلونات فيجب ألا تستخدم ما لم يكن الحماض بالدرجات المهددة للحياة. ويطبق الأمرنفسه على الحماض الاستقلابي في سياق المخمصة.

ويحرض إعطاء الغلوكوز إفراز الإنسولين فتثبيط انحلال الدسم ومنع تشكل الحموض الكيتونية.

● العلاج بالإنسولين في الحماض الخلوني السكري: يحرض استخدام الغلوكوز وبالتالي حدوث أكسدة كاملة للحموض الخلونية، ويحدث في الوقت نفسه نقص في تشكيل حموض خلونية جديدة؛ لذا لايستطب هنا العلاج بالمقلونات.

● وأخيراً لما كانت الساليسيلات والميثانول وايتلين غليكول سامة للنسج فإن العلاج الملائم لا يتضمن إعطاء البيكاربونات وحده، بل يجب إجراء التحال الدموي لإزالة العامل المسبب، إضافة إلى أن الإيتانول قد يعطى لتأخير استقلاب الميثانول إلى حمض الفورميك.

٢- القلاء الاستقلابي:

الآلية والإمراضية والأسباب:

يعتمد استتباب بيكربونات المصل على عودة امتصاص البيكربونات الكلوي وعلى إعادة تشكيل البيكربونات الكلوي. ونتيجة لذلك قد يبدأ القلاء الاستقلابي بسبب فقد شوارد الهدروجين من الجسم (خلال الرشف المعدي بوساطة الأنبوب الأنفي المعدي على سبيل المثال)، ويتطلب استمرار القلاء الاستقلابي أن يكون صافي عودة امتصاص البيكربونات الكلوي أو تشكيل البيكربونات أو كليهما أكثر من الطبيعي. وبمعنى آخر إن وجود حالة ثابتة من ارتفاع البيكربونات في المصل لأكثر من ٢٤مك/ل يتطلب زيادة فعالية إحدى الآليات المؤثرة والمنظمة للبيكربونات التي يتم معاملتها في الأنابيب الكلوية أو أكثر من آلية. ولذلك كان من الصعب حدوث قلاء استقلابي بسبب إعطاء قلوي بسيط عند الأفراد الطبيعيين.

يبين (الجدول ٢) الأسباب السريرية الرئيسة للقلاء الاستقلابي.

- نقص حجم السائل خارج الخلوي. - نقص البوتاسيوم. - زيادة طرح الملح إلى الأنبوب البعيد. - زيادة القشرانيات المعدنية (الكورتيكوسترويد). - متلازمة ليدل. - حمل البيكربونات bicarbonate loading (القلاء التالي لفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم). - تأخر تحويل الحموض العضوية المتكدسة.
الجدول (٢) الآليات الرئيسة للقلاء الاستقلابي.

التظاهرات السريرية والتشخيص:

لا توجد علامات نوعية للقلاء الاستقلابي،وقد يسبب اضطرابات في النظم القلبي، أو يسبب نقص تهوية شديداً ولاسيما في المرضى المصابين بتدني الوظيفة الكلوية. ومن الشائع كذلك حدوث التكزز وزيادة الاستثارة العضلية العصبية في القلاء الاستقلابي، كما يشاهد الضعف العضلي ونقص المنعكسات في القلاء الاستقلابي المزمن.

يستدل على التشخيص في معظم الحالات بتحاليل شوارد المصل المتوالية، ويؤكد التشخيص بتحليل غازات الدم الشرياني، وغالباً ما يشاهد نقص البوتاسيوم .

ووجود قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم غير مفسر قد يشير إلى وجود متلازمة كوشينغ بسبب ورم خلوي كظري.

يعد تركيز كلور البول مشعراً مفيداً لتمييز القلاء الاستقلابي التالي لنقص الحجم من القلاء الناجم عن فرط القشرانيات المعدنية الأولي. ففي حالات نقص الحجم يكون تركيز الكلور غالباً أقل من ١٠ملك/لتر، وغالباً ما يحدث في المصابين بمتلازمة "بارتر Bartter" ناقصي الحجم، أو في حالة نقص الحجم التالية لتناول المدرات.

يسبب اشتراك هبوط الضغط الانتصابي والقلاء ناقص البوتاسيوم ارتفاع تركيز كلور البول لأكثر من ٢٠ملك/لتر، وهو دليل على فرط استخدام المدرات أو على متلازمة بارتر.

العلاج:

أساس العلاج في القلاء الاستقلابي المرافق لنقص البوتاسيوم ونقص الحجم هو تمديد الحجم بالسوائل الملحية وتعويض البوتاسيوم (راجع مقطع اضطراب البوتاسيوم في توازن البوتاسيوم).

وإذا كان القلاء الاستقلابي شديداً لدرجة يحدث معها نقص التهوية نقصاً مهماً (PCO_2 > ٦٠ملمز) يجب إعطاء حمض كلور الماء أو إحدى الأملاح المحمضة مثل ليزين هدروكلوريد أو الأرجنين هدروكلوريد، وقد يكون لاستخدام هذه الأملاح الحمضية الأمينية خطر حدوث فرط البوتاسيوم الذي يكون زائداً عن المتوقع مقارنة بالتغير البسيط الحادث في pH الدم الشرياني، والتفسير المفترض لذلك هو أن هذه العوامل تحرض تدفق البوتاسيوم من الخلايا.

يجب ألا يستخدم كلور الأمونيوم والليزين هدروكلوريد والأرجنين هدروكلوريد في المرضى المصابين بمرض كبدي شديد.

وإذا كانت المدرات تستخدم بإفراط يجب إيقافها، وقد يصحح إعطاء الإندوميتاسين الشذوذات الحادثة في متلازمة "بارتر" على نحو جزئي، وغالباً ما يتطلب الأمر تعويض البوتاسيوم.

يفيد الترياميترين في الوقاية من ضياع البوتاسيوم في متلازمة ليدل، ويعالج نقص البوتاسيوم والقلاء الاستقلابي الناجم عن الألدسترونية الأولية بإعطاء كلور البوتاسيوم الذي يميل إلى تصحيح القلاء الاستقلابي جزئياً، وإن تحديد كمية الصوديوم في الوجبات في هذا الاضطراب يؤدي أيضاً إلى إنقاص ضياع البوتاسيوم الكلوي. وطبعاً لا تقدم كل هذه الإجراءات علاجاً واضحاً للألدوسترونية الأولية.

٣- الحماض التنفسي:

الآلية والإمراضية:

يحدث الحماض التنفسي حين وجود خلل في معدل التهوية السنخية. يتطلب إطراح ثنائي أكسيد الكربون الترتيب التالي:

- نقل ثنائي أكسيد الكربون من الأنسجة إلى الرئتين على شكل بيكربونات وريدية.
- تشكيل ثنائي أكسيد الكربون في الكريات الدموية الحمر عن طريق نقل الكلور العكسي بالاتصال بآليات الدرء النسيجي الموصوفة سابقاً.
- تروية الرئتين بالدم الوريدي الجهازي.

● انتشار ثنائي أكسيد الكربون من الشعيرات الرئوية إلى الحويصلات الرئوية، والتهوية الرئوية.

يحدث الحماض التنفسي الحاد حين حدوث تثبيط حاد في مركز التنفس البصلي كما في فرط جرعة المخدرات، أو حين حدوث شلل في عضلات التنفس كما في نقص البوتاسيوم الشديد، أو في الاضطرابات العصبية العضلية (الوهن العضلي الوبيل)، أو إعطاء العوامل التي تحدث خللاً في النقل العصبي العضلي (الصادات، الأمينوغليكوزيد)، أو حين انسداد الطريق الهوائي كما في استنشاق الجسم الأجنبي أو تشنج القصبات الشديد، أو حين حدوث رض شديد على الصدر، أو حين تكون هناك أذية حادة متراكبة على حالة فرط ثنائي أكسيد الكربون المزمن.

يحدث الحماض التنفسي المزمن غالباً في المصابين بالتهاب قصبات مزمن أو انتفاخ رئوي أو فقاعة هوائية رئوية، وفي المصابين بحدب جنفي شديد، وفي المصابين ببدانة شديدة (المتلازمة البيكويكية .pickwickian syn).

تختلف pH الدم الشرياني وتركيز بيكربونات المصل في الحماض التنفسي الحاد عنها في الحماض المزمن. وتكون المعاوضة استجابةً لاحتباس ثنائي أكسيد الكربون بزيادة العتبة الظاهرية لعودة امتصاص البيكربونات الكلوي.

إن فرط ثنائي أكسيد الكربون مرادف لنقص التهوية السنخية؛ لذلك فإن المصابين باحتباس ثنائي أكسيد الكربون تكون لديهم درجة معتدلة من نقص الأكسجة، ومن الشائع لذلك حدوث احمرار الدم المعاوض في فرط ثنائي أكسيد الكربون المزمن.

التظاهرات السريرية:

تتنوع التظاهرات السريرية للحماض التنفسي تبعاً لشدة الاضطراب ولمعدل احتباس ثنائي أكسيد الكربون.

يؤدي ارتفاع قيم $PaCO_2$ الحاد إلى وسن وتخليط، وينتهي بالسبات والاختناق.

تكون الأوعية الدموية في قعر العين متسعة غالباً ومحتقنة ومتعرجة، وذلك لأن ثنائي أكسيد الكربون موسع للأوعية الدماغية. وقد تحدث وذمة حليمة العصب البصري الصريحة في حالات فرط ثنائي أكسيد الكربون الشديدة.

العلاج:

يكون العلاج العملي الوحيد للحماض التنفسي الحاد علاج المرض المستبطن ودعم التهوية، ويجب دائماً الانتباه لاحتمال وجود سوء استخدام أدوية في المرضى الذين هم بحالة صحية جيدة ويصابون فجأة بقصور تنفسي حاد، ويجب لذلك استعمال النالوكسون لكل المرضى الذين يشاهدون في غرفة الطوارئ ولديهم قصور تنفسي حاد من دون سبب واضح لذلك.

يجب الانتباه في المرضى المصابين بارتفاع مزمن في ثنائي أكسيد الكربون- وتحدث لديهم زيادة مفاجئة في قيم الضغط الجزئي لثنائي أكسيد الكربون $PaCO_2$ - إلى وجود عوامل إضافية مفاقمة مثل ذات الرئة أو الصمة الرئوية التي قد تفاقم الاضطراب المستبطن.

ويجب تأكيد أن إعطاء الأكسجين للمصابين بفرط ثنائي أكسيد الكربون المزمن يجب أن يتم بحذر شديد؛ إذ أن نقص الأكسجة قد يكون هو المحرض الأولي للتنفس في هذه الحالة، ونتيجة لذلك قد يقف تنفس هؤلاء المرضى حين زيادة الضغط الجزئي لثنائي أكسيد الكربون Poco2 زيادة مفاجئة ناجمة عن إعطاء الأكسجين.

◆ أما الأملاح المقلونة فليس لها شأن في تدبير الحماض التنفسي المزمن.

٤- القلاء التنفسي:

يحدث القلاء التنفسي حين ينقص الضغط الجزئي لثنائي أكسيد الكربون $PaCO_2$ بسبب فرط التهوية، وترتفع الـ pH نتيجة لذلك.

◆ تعد متلازمة فرط التهوية المرافقة لحالات القلق السبب الأكثر شيوعاً للقلاء التنفسي الحاد.

◆ وقد يحدث فرط التهوية الحاد أيضاً بسبب أذية مركز التنفس، وفي التسمم الحاد بالساليسيلات، وفي الحمى والحالات الخمجية، كما يرافق ذات الرئة والصُمَّة الرئوية أو قصور القلب الاحتقاني.

◆ أو يحدث بسبب خطأ علاجي كما في استخدام التهوية غير الحكيم.

◆ ويحدث القلاء التنفسي المزمن استجابةً تكيفية للتعرض للمرتفعات العالية (نقص الأكسجين في الهواء المحيط)، وفي قصور الكبد المتقدم وفي الحمل.

خلال فرط التهوية الحاد تنقص بيكربونات المصل نحو ٣ مك/لتر حين ينخفض $PaCO_2$ إلى ٢٥ ملمز. ويعزى انخفاض مستوى البيكربونات هذا إلى انتقال البروتونات من السوائل داخل الخلوية إلى السوائل خارج الخلوية، وهو يميل إلى التقليل من التغيرات الحادة في pH الدم الشرياني.

◆ وتكون المعاوضة في فرط التهوية المزمن عن طريق طرح البيكربونات من الكلية استجابةً لنقص $PaCO_2$.

◆ قد يحدث فرط التهوية والقلاء التنفسي - كما ذكر

سابقاً - نتيجةً لتصحيح الحماض الاستقلابي ولاسيما في الحماض الخلوني السكري. وقد يستمر فرط التهوية في هذه الحالة لأنه حين تصحيح الحماض الاستقلابي قد يحدث تأخر في معدل ارتفاع تركيز البيكربونات المصلي ذي الصلة بتركيز البيكربونات في السائل خارج الخلوي.

التظاهرات السريرية والعلاج:

قد يكون فرط التهوية المزمن لاعرضياً، في حين يتظاهر فرط التهوية الحاد بالشعور بخفة الرأس والمذل paresthesia، وحس النمل حول الفم وحس الوخز في الأطراف، ويحدث التكزز في الحالات الشديدة.

يساهم كل من القلاء الاستقلابي الحاد ونقص الكلسيوم الشاردي في زيادة قابلية الاستثارة العصبية العضلية.

◆ **يعالج** القلاء الاستقلابي الحاد بتصحيح الاضطراب المستبطن، وحين تحدث متلازمة فرط التهوية الحاد بسبب القلق الشديد فغالباً ما ينهي الهجمة الحادة إعادة تنفس الهواء عن طريق كيس ورقي فوق الرأس، وإذا فشلت هذه المحاولة قد يستلزم الأمر استخدام المركنات.

اضطراب الكلسيوم والفسفور

بشار يارد

استقلاب الكلسيوم:

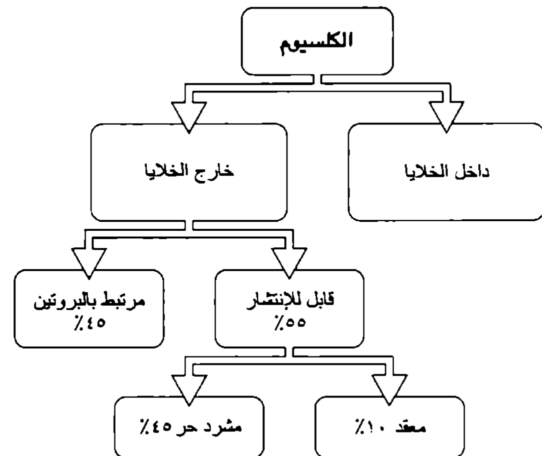
يُضبط تركيز الكلسيوم في المصل على نحو دقيق ضمن مجال ضيق بوساطة آليات معقدة. يتبدل تركيز الكلسيوم المصلي بأقل من ١٠٪ حول المعدل الوسطي، مما يجعل تركيز الكلسيوم المصلي واحداً من أكثر المتغيرات ضبطاً في الجسم؛ علماً أن القيمة الوسطى لكلسيوم الدم هي [٨,٤-٢,١٠ملغ/دل].

١- توزع الكلسيوم:

يعد الهيكل العظمي المستودع الأكبر للكلسيوم في الجسم؛ حيث يخزن أكثر من ٩٩٪ من الكلسيوم الإجمالي، ويتوضع الباقي في الأنسجة الرخوة وفي السائل خارج الخلوي إما بشكل مشرد وإما بشكل مرتبط ببروتينات البلازما.

يخزن الكلسيوم على نحو انتقائي ضمن جسيمات داخل خلوية خاصة مثل الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticula والمتقدرات mitochondria. ومن المعروف الآن أن الأغشية البلازمية تحوي غلوكوبروتينات (بروتينات سكرية) تدعى قنوات الكلسيوم هي التي تنقل الكلسيوم إلى داخل الخلية.

يؤلف الكلسيوم المشرد ٤٥٪ من مجموع كلسيوم البلازما، والشكل المرتبط ببروتينات البلازما ٤٤٪، وهناك شكل معقد يتحد مع شوارد أخرى مثل شاردة البيكربونات. وللكلسيوم المشرد في السائل خارج الخلوي وحده التأثيرات البيولوجية في عمل الخلايا.



مخطط يوضح توزع الكلسيوم في السائل خارج الخلايا وداخلها.

يحسب الكلسيوم المشرد من قياس كلسيوم المصل الإجمالي بالمعادلة التالية:

الكلسيوم المصحح (ملغ/دل) = الكلسيوم الإجمالي (ملغ/دل) + [٠,٨ × (٤ - ألبومين غ/دل)].

المجال الطبيعي لكلسيوم المصل [٢,١- ٢,٦ ممول/ل] أو [٨,٤- ٢,١٠ ملغ/دل].

٢- تركيز الكلسيوم في السائل خارج الخلوي:

أ- أهمية الحفاظ على تركيز الكلسيوم ثابتاً في المصل:

تؤثر تبدلات تراكيز كلسيوم السائل خارج الخلوي في عدة وظائف منها:

(١)- قابلية استثارة النسيج العصبي.

(٢)- النمو الخلوي.

(٣)- التخثر الدموي من خلال تشكيل شلال الكينين؛ لأن الكلسيوم هو تميمcofactor للإنزيمات الأساسية.

(٤)- تعديل الفاعلية الإنزيمية.

(٥)- تمعدن العظم.

(٦)- الإفراز بوساطة الخلايا.

ب- آليات التنظيم: تضبط تراكيز الكلسيوم ضمن المجال الطبيعي بوساطة آليات هرمونية وأخرى غير هرمونية.

(١)- تدفقات الكلسيوم الهيكليskeletal calcium fluxes: يحدث تبادل الكلسيوم بين السائل خارج الخلوي والهيكل العظمي على نحو مستمر وذلك بوساطة آليتين عامتين:

● **نظام إعادة القولبة remodeling system:** يضبط حجم العظم بالنشاط المتكامل للخلايا الناقضة للعظم osteoclasts والبانية للعظم osteoblasts. تبدأ عملية قولبة العظم بارتشاف resorption الكاسرات ويتمّم بتشكل البانيات؛ إذ تقوم الخلايا الناقضة للعظم بإنتاج المواد المسؤولة عن نزع تمعدن العظم وتفرز الإنزيمات الحالة للبروتين. وفي المرحلة التالية للارتشاف تُجذب بانيات العظم إلى مكان العطب defect حيث تنمو وتفرز بروتينات المادة العظمية؛ ليتمعدن بعدها النسيج العظمي المشكل حديثاً.

● **نظام التبادل العظمي bone exchange system:** يوجد سائل عظمي متخصص مفصول بغشاء عن السائل خارج الخلوي ويدور ضمن نظام قنوي يغلف بخلايا البطانة العظمية lining cells التي تغطي السطوح العظمية وتقوم بمنع الكلسيوم خارج الخلوي من دخول الهيكل العظمي وفقاً

لمدروج التركيز.

(٢)- الكلية: يرشح ١٠غ من الكلسيوم عبر الكبيبات يومياً في الأسوياء. يعود امتصاص أكثر من ٩٨٪ من الكلسيوم الراشح في مستويات مختلفة من النبيبات الكلوية. يحدث عود الامتصاص بوساطة آلية النقل الفاعل التي ترتبط بإعادة امتصاص الصوديوم. والمنظم الهرموني الرئيسي لذلك هو هرمون الدريقات.

(٣)- السبيل الهضمي: يعد "١، ٢٥ دي هيدروكسي فيتامين د" المنظم الهرموني الأكبر لامتصاص الكلسيوم؛ إذ ينشط نقل الكلسيوم في الأمعاء الدقيقة بتنشيط تصنيع البروتين الرابط للكلسيوم في الظهارة المعوية. ويدعى هذا النقل الامتصاص الفاعل، وهناك كمية قليلة من الكلسيوم تُمتص بشكل منفعل.

يساوي معدل امتصاص الكلسيوم الصافي من السبيل الهضمي معدل إطراح الكلسيوم في البول.

(٤)- الهرمونات الجهازية:

● **هرمون الدريقات:** يزيد هرمون الدريقات كلسيوم السائل خارج الخلوي وينقص فوسفات السائل خارج الخلوي؛ إذ ينشط عملية الارتشاف العظمي للناقضات. ويزيد عود امتصاص الكلسيوم في الأنبوب القاصي وينشط تركيب ١، ٢٥ دي هدروكسي فيتامين د.

● **١، ٢٥ دي هدروكسي فيتامين د:** يحفز الامتصاص الهضمي للكلسيوم بكلتا الآليتين: النقل الفاعل، وتعزيز الانتشار الميسّر.

● **الكالسيتونين:** يثبط الارتشاف العظمي للناقضات.

يصون PTH التبدلات الحادة في كلسيوم السائل خارج الخلوي، في حين يؤثر "١، ٢٥ دي هدروكسي فيتامين د" في التبدلات طويلة الأمد.

أولاً- نقص كلسيوم الدم hypocalcemia:

يقصد به انخفاض كلسيوم المصل الإجمالي إلى أقل من ٨،٨ ملغ/دل.

الأسباب:

١- قصور الدريقات الأولي:

أ- قصور الدريقات المجهول السبب الذي قد ينجم عن غياب الدريقات الخلقي أو متلازمة (دي جورج) التي تتميز بغياب التوتة إضافة إلى الدريقات، أو القصورات الغدية المتعددة.

ب- قصور الدريقات التالي للجراحة: يحدث مضاعفةً للعمليات الجراحية في الرأس والعنق.

٢- قصور الدريقات الكاذب: يشخص باستجابة الخلايا المستهدفة لـ PTH استجابة معيبة. في العديد من هؤلاء المرضى تشوهات جسدية تسمى عسر التصنع العظمي الموروث لألبرايت. ويكون لديهم مظاهر نقص كلسيوم الدم المزمن.

٣- نقص كلسيوم الدم المرافق للخباثات: يحدث مضاعفة لنقص ألبومين الدم، وقد يحدث مع الانحلال الورمي السريع.

٤- نقص مغنزيوم الدم: أكثر ما يحدث في الكحوليين حيث يلاحظ وجود نقص إفراز PTH من الدريقات.

٥- متلازمة الصدمة السمية.

٦- نقص كلسيوم الدم عند الوليد: وخاصة مواليد الأمهات السكريات، والذين يعانون متلازمة الكرب التنفسي، وكذلك مواليد أمهات مصابات بفرط نشاط الدريقات.

٧- التهاب المعثكلة الحاد.

٨- القصور الكلوي: القصور الكلوي الحاد والقصور الكلوي المزمن على نحو خاص. ويعزى إلى احتباس الفوسفات وتأذي إنتاج ١، ٢٥ دي هدروكسي فيتامين د، وللحمية المفروضة على المريض شأن في ذلك أيضاً.

٩- عوز فيتامين د الذي قد يكون سببه:

أ- نقص غذائي (قوتي): أكثر شيوعاً لدى الكهول والكحوليين.

ب- سوء الامتصاص: وما ينجم عنه من إسهال دهني.

ج- المعالجة بالأدوية المضادة للاختلاج: تؤدي إلى زيادة تحول الفيتامين د إلى منتجات غير فعالة، كما ينقص تصنيع الفيتامين د الفعال.

د- المرض الكبدي المزمن: يحدث على نحو شائع في التشمع الصفراوي الأولي.

هـ- المرض الكلوي المزمن.

و- الرخد المعتمد على الفيتامين د، أو تلين العظام Vit. D-dependent rickets or osteomalacia:

● **النمط الأول:** وفيه نقص موروث في الإنزيم "١ هدروكسيلاز".

● **النمط الثاني:** وفيه عجز موروث في استجابة الأعضاء الهدف للفيتامين د.

يرافق نقص الفيتامين د نقص كلسيوم الدم ونقص فوسفات الدم الشديد، وقد يحدث في المريض ما يسمى فرط نشاط الدريقات الثانوي الذي يتجلى سريرياً بأدواء وتشوهات عظمية، وضعف عضلي، ويبدو في الأطفال بتلين العظام والرخد.

١- قصور الدريقات الأولي: ● مجهول السبب. ● التالي للجراحة. ٢- قصور الدريقات الكاذب. ٣- نقص كلسيوم الدم المرافق للخباثات. ٤- نقص مغنزيوم الدم. ٥- متلازمة الصدمة السمية. ٦- نقص الكلسيوم الوليدي. ٧- التهاب المعثكلة الحاد. ٨- القصور الكلوي. ٩- عوز ڤيتامين د: ● غذائي. ● سوء امتصاص. ● المعالجة بمضادات الاختلاج. ● الداء الكبدي المزمن. ● الداء الكلوي المزمن. ● الرخد المعتمد على الڤيتامين د.
الجدول (١) أسباب نقص كلسيوم الدم.

التشخيص: يشخص بقياس كلسيوم المصل الإجمالي والمصحح.

التشخيص التفريقي: يبنى التشخيص التفريقي لسبب نقص كلسيوم الدم على عدة تحاليل مخبرية تشمل:

(١)- كلسيوم وفوسفات المصل: يرافق قصور الدريقات والقصور الكلوي فرط فوسفات الدم، في حين يرافق عوز ڤيتامين د ونقص المغنزيوم والنقائل البانية للعظم نقص فسفور المصل.

(٢)- PTH المصل: يكون PTH في قصور الدريقات ناقصاً أو بالحد الأدنى، في حين يزداد في قصور الدريقات الكاذب ونقص الكلسيوم المزمن.

(٣)- ١,٢٥ دي هدروكسي ڤيتامين "د" ومغنزيوم المصل: تركيزهما منخفض في المصابين بسوء الامتصاص وعوز الڤيتامين "د".

المظاهر السريرية:

١- المظاهر العصبية العضلية:

أ- التكزز tetany: ويتجلى بإيجابية علامة شفوستك وعلامة تروسو.

ب- النوب الاختلاجية: لا يرافقها غياب الوعي.

ج- تكلسات النويات القاعدية وجانب الهرمية basal ganglia and extrapyramidal calcification التي توجد في أنماط نقص كلسيوم الدم المزمن.

د- وذمة حليمة العصب البصري.

هـ- المظاهر العصبية النفسية.

٢- المظاهر القلبية:

● حدوث بطء قلبي وتطاول مسافة (QT corrected) QTc وهي معادلة تعبر عن اضطراب الحزم القلبية الناقلة.

● حدوث لا نظميات.

٣- شذوذات الأديم الظاهر ectodermal abnormalities.

٤- ساد عيني.

المعالجة:

تهدف إلى:

١- زيادة كلسيوم المصل إلى الحد الذي لا تظهر فيه الأعراض عادة.

٢- تجنب فرط كلسيوم الدم.

تستطب المعالجة:

● في المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات ناجمة عن نقص كلسيوم الدم.

● في المرضى العرضيين واللاعرضيين مع مستوى كلسيوم المصل أقل من ٧ ملغ/دل.

١- المعالجة الإسعافية:

المصابون بقصور الدريقات التالي للجراحة، المعالجة الأولية في هذه الحالة إعطاء أملاح الكلسيوم وريدياً.

٢- المعالجة المزمنة:

أ- الكلسيوم الفموي: الأكثر شيوعاً استخدام كربونات الكلسيوم.

ب- مستحضرات الڤيتامين د.

يجب مراقبة المعالجة بقياسات شهرية بحيث يكون إطراح الكلسيوم البولي أقل من ٣٥٠ ملغ في بول ٢٤ ساعة؛ ومستوى كلسيوم المصل ضمن المجال ٨- ٨,٥ ملغ/دل.

ج- التيازيد: هدروكلورتيازيد (٢٥-٥٠ ملغ مرتين باليوم) الذي يزيد من عود امتصاص الكلسيوم من النبيب الكلوي القاصي.

د- معالجة فرط الفوسفات.

هـ- زرع الدريقات.

ثانياً- فرط كلسيوم الدم hypercalcaemia:

يقصد به ارتفاع كلسيوم المصل الإجمالي المصحح إلى أكثر من ١٠,٢ مغ/دل.

الأسباب:

١- فرط نشاط الدريقات الأولي: هو السبب الأكثر شيوعاً في النساء. يرى في ٨٥٪ من المرضى ورم غدي سليم وحيد. ومعظم المرضى لا عرضيون، ويراجع المريض عادة بشكوى بولية سببها تشكُل حصيات كلوية ناكسة ناجمة عن فرط

كلسيوم البول وآلام عظمية منتشرة والتهاب العظم الليفي.

يعالج الورم الغدي الوحيد بالاستئصال، في حين يعالج فرط تنسج الغدد الأربع باستئصال ثلاث غدد ونصف. كما يشاهد فرط النشاط في الأورام الغدية المتعددة MENمن النمط الأول والثاني.

٢- فرط كلسيوم الدم المرافق للخباثات: يعد السبب الثاني الأكثر شيوعاً، وينجم عن أن بعض الأورام تنتج ببتيداً شبيهاً بهرمون الدريقات PTH ويرتبط بمستقبل هذا الهرمون. كما أن الخلايا السرطانية تستطيع هي نفسها ارتشاف العظم مباشرة.

٣- الانسمام الدرقي thyrotoxicosis: يكون فرط كلسيوم الدم فيه عادة خفيفاً وغير عرضي.

٤- عدم الحركة immobilization: فرط كلسيوم البول هنا أكثر شيوعاً من فرط كلسيوم الدم وقد يؤدي إلى تشكيل حصيات كلوية.

٥ - الساركوئيد والأدواء الحبيبومية الأخرى granulomatous diseases: والآلية فيها زيادة إنتاج "١,٢٥ دي هدروكسي فيتامين د".

٦- الانسمام بالفيتامين د.

٧- الانسمام بالفيتامين أ.

٨- فرط كلسيوم الدم مجهول السبب في الطفولة.

٩- المدرات التيازيدية.

١٠- متلازمة القلاء الحليبي milk- alkali syndrome.

١١- فرط كلسيوم الدم مع نقص كلسيوم البول العائلي: ينتقل هذا المرض وراثة جسدية سائدة ويتظاهر بفرط كلسيوم دم خفيف يرافقه نقص فوسفات الدم، وتكون مستويات PTH ضمن المجال الطبيعي.

١٢- داء أديسون: السبب فيه نضوب الحجم وربما نقص إنتاج الكورتيكوئيد.

١٣- داء باجيت.

١٤- القصور الكلوي: يحدث فرط كلسيوم الدم مضاعفة للقصور الكلوي الحاد في أثناء طور الإدرار وفي معظم المصابين بانحلال العضلات، وقد يحدث في القصور الكلوي المزمن نتيجة فرط نشاط الدريقات الثالثي أو الانسمام بالألمنيوم.

التظاهرات السريرية:

١- العصبية: تعب وذهول أو حتى سبات، وضعف عضلي، وضعف المنعكسات الوترية العميقة أو حتى غيابها، صمم عصبي، رنح ataxia.

٢- النفسية: اكتئاب، اضطرابات عاطفية ، توهمات.

٣- الهضمية: غثيان، قياء، إمساك، التهاب معثكلة حاد.

٤- القلبية والوعائية: زيادة قلوصية العضلة القلبية وقصر الفترة QTc وتسطح الموجة T.

٥- البولية: تعدد بيلات. ويحدث القلاء الاستقلابي في معظم المرضى في حين يحدث حماض مفرط الكلور في المصابين بفرط نشاط الدريقات الأولي نتيجة لتأثير PTH في النبيبات الدانية للكلية مسبباً ضياع البيكربونات. وقد يؤدي فرط الكلسيوم إلى تأذي وظيفة الرشح الكبيبي.

التقييم المخبري:

١- كلسيوم المصل: يكون كلسيوم المصل أقل من ١٣ملغ/دل عادة في معظم المصابين بفرط نشاط الدريقات الأولي أو الخباثات.

٢- فسفور المصل: يكون ناقصاً في المصابين بفرط نشاط الدريقات الأولي والخباثات؛ ومرتفعاً في الورم النقوي العديد والساركوئيد والانسمام بالفيتامين د.

٣- الفوسفاتاز القلوية في المصل: تزداد حين يزداد نشاط بانيات العظم وتشكل العظم.

٤- هرمون الدريقات: يكون مزداداً في المصابين بفرط نشاط الدريقات الأولي، في حين يكون ضمن المجال الطبيعي أو مثبطاً في الأسباب الأخرى.

٥- الفيتامين "د" ومستقلباته: يوحي ازدياد ٢٥ هدروكسي فيتامين د بالانسمام بالفيتامين د، في حين يزداد ١,٢٥ دي هدروكسي فيتامين د في الأدواء الحبيبومية ولمفوما الخلية التائية.

٦- صورة العظام: تبدي ارتشافاً تحت السمحاق في السلاميات، وآفات كيسية في الترقوة، ومنظر الملح والفلفل في الجمجمة.

المعالجة:

١- المعالجة الإسعافية لفرط كلسيوم الدم المرافق للخباثات: في المرضى العرضيين أو الذين يزيد كلسيوم المصل لديهم على١٣ ملغ/دل:

- تسريب سيروم ملحي نظامي ٣-٥ لتر في اليوم.
- إعطاء فيروسميد بجرعات ٤٠ ملغ وريدياً.
- إتيدرونات etidronate وريدياً بجرعة ٧,٥ ملغ/كغ من وزن الجسم باليوم.
- كالسيتونين بجرعة ٢٠٠ وحدة كل ٦ ساعات تحت الجلد.

٢- المعالجة المزمنة لفرط كلسيوم الدم المرافق للخباثات:

- البيسفوسفونات bisphosphonates (Zometa): تثبط هذه الأدوية الارتشاف العظمي للناقضات وتعالج الألم.

● اتيدرونات.

● الفوسفات الفموية: استعمالها خطر في المرضى الكلويين، وقد تسبب اسهالات.

● الكورتيكوئيدات corticoids.

● نترات الغاليوم.

استقلاب الفوسفات:

تؤلف الفوسفات ١٪ من وزن الجسم الإجمالي تقريباً يوجد في العظم ما نسبته ٨٥٪ منها، وفي الأنسجة الرخوة ١٤٪، وفي السوائل خارج الخلايا ١٪. الفسفور عنصر رئيسي لتمعدن العظم وله آثار عدة فهو:

● عنصر بنيوي في الأغشية (الفوسفولبيدات).

● عامل وسيط في الاستقلاب (ATP).

● عنصر مهم في المواد الجينية (الأحماض النووية).

وفوسفات الدم يوجد منها ٧٠٪ بالشكل العضوي و٣٠٪ بالشكل غير العضوي (و١٥٪ منها مرتبط بالبروتينات في الدوران). القيمة الطبيعية من ٢,٥-٤,٥ ملغ/دل.

استتباب الفوسفات phosphate homeostasis:

١- الامتصاص المعوي للفوسفات: يتم الامتصاص المعوي للفوسفات **بآليتين:**

الآلية الأولى: تعتمد على النقل الفعال المعتمد على مستوى الصوديوم في لمعة الأمعاء وخاصة العفج.

الآلية الثانية: تعتمد على تركيز الفوسفات في لمعة الأمعاء وخاصة على مستوى اللفائفي والصائم، ويتأثر الامتصاص المعوي بالفيتامين د والكلسيوم.

٢- قولبة وإعادة قولبة الهيكل العظمي skeletal modeling and remodeling.

٣- الطرح الكلوي للفوسفات: يرشح نحو ٨٥٪ من الفسفور عبر النفرون، وتحافظ آليات النقل عبر النبيبات الكلوية - وخاصة النبيب الداني - على استتباب الفسفور.

يُنقص هرمون الدريقات والكالسيتونين والحماض الاستقلابي نقل الفوسفات، في حين يزيده فيتامين د وهرمون النمو والستيروئيدات السكرية والقلاء الاستقلابي.

أولاً- نقص فوسفات الدم hypophosphatemia:

هو نقص شاذ في تركيز الفوسفات اللاعضوي في المصل.

الإمراضية: ينجم نقص فوسفات الدم عن:

١- نقص الامتصاص المعوي.

٢- زيادة الضياع البولي.

٣- انحراف الفوسفات إلى داخل الخلية.

يشاهد نقص الفوسفات في الحالات التالية:

١- الكحولية والانسحاب الكحولي alcohol withdrawal: يعزى إلى التغذية السيئة وتناول مضادات الحموضة الرابطة للفسفور والقياء والبيلة الفسفورية.

٢- التعويض الغذائي: إذ يؤدي تزويد المريض السيئ التغذية بالسعرات الحرورية والبروتينات الكافية إلى زيادة استخدام الفسفور من قبل الخلايا.

٣- داء السكري: ينجم عنه ضياع كميات كبيرة من الفسفور عن طريق البول.

٤- القلاء التنفسي: يعزى إلى مقدرة ثاني أكسيد الكربون على الانتشار عبر الأغشية الخلوية وإحداث قلاء داخل خلوي، مما يؤدي إلى انحراف فوسفور المصل إلى داخل الخلايا.

٥- زيادة الضياع البولي: يحدث نتيجة لعوامل عديدة منها الحماض النبيبي الكلوي، والنقرس الحاد، وقصور الدرقية، ونقص البوتاسيوم، وفي مرحلة الشفاء من الحروق الشديدة.

٦- خلل الامتصاص المعوي: نتيجة تناول كميات كبيرة من مضادات الحموضة أو نتيجة أسواء الامتصاص.

٧- ابيضاض الدم: يحدث نتيجة قبط الفسفور من قبل الخلايا المتضاعفة على نحو سريع.

التأثيرات السريرية لنقص الفوسفات:

١- الجهاز العصبي المركزي: تخليط واختلاجات وسبات وضعف وخدر.

٢- الجهاز الدموي: سوء وظيفة الكريات الحمر والبيض والصفيحات.

٣- الجهاز الهيكلي والعضلي: آلام عضلية، وضعف عضلي، وانحلال عضلي، وقصور تنفسي نتيجة ضعف عضلة الحجاب الحاجز، الرخد عند الأطفال وتلين العظام عند البالغين.

٤- الجهاز القلبي الوعائي: اعتلال العضلة القلبية، ونقص الاستجابة للمقبضات الوعائية.

٥- على مستوى الكليتين:

أ- نقص معدل الرشح الكبيبي.

ب- اضطرابات استقلابية منها المقاومة على الإنسولين.

١- الحليب ومشتقاته.
٢- بعض عصائر الفاكهة.
٣- الكبد، اللحوم.
٤- البقوليات.
٥- الجوز.
٦- الحبوب.
الجدول (٢) الأطعمة الغنية بالفسفور

ج- اضطرابات النقل عبر النبيبات تؤدي إلى فرط بيلة الكلسيوم وفرط بيلة المغنزيوم وبيلة البيكربونات والحماض الاستقلابي.

المعالجة:

١- نقص فوسفات المصل الخفيف أو المتوسط (< ٢ملغ/دل): تعاوض الفوسفات فموياً بتناول الحليب قليل الدسم أو المستحضرات المحتوية على الفوسفات.

٢- نقص الفوسفات الشديد (< ١ ملغ/دل): الحالات اللاعرضية: يعطى الفسفور بجرعة وريدية عبر التسريب ٢,٥ ملغ /كغ من وزن الجسم خلال ٦ ساعات.

الحالات العرضية: يعطى بجرعة ٥ ملغ /كغ من وزن الجسم تسريباً وريدياً خلال ٦ ساعات.

ثانياً- فرط فوسفات الدم hyperphosphatemia:

هو ارتفاع مستوى فوسفور المصل إلى أكثر من ٥ ملغ/دل.

الأسباب:

١- القصور الكلوي: يبدأ فوسفور الدم بالارتفاع في المصابين بالقصور الكلوي المزمن حين ينخفض معدل الرشح الكبيبي إلى أقل من ٢٥-٣٠مل/د، أما في القصور الحاد فيحدث نتيجة النقص المفاجئ في معدل الرشح الكبيبي مع زيادة كمية الفسفور اللاعضوي الوارد إلى الدوران.

٢- قصور الدريقات.

٣- ضخامة النهايات acromegaly: حيث يعزز هرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالإنسولين I من عود الامتصاص النبيبي للفوسفات.

٤- الأدوية والمصادر الخارجية للفوسفات.

٥- الكلاس الورمي tumor calcinosis.

٦- المعالجة بفيتامين د ومستقلباته.

٧- تحرير الفوسفات من الخلايا المتأذية: كما يحدث في سياق الأخماج الجهازية، والتهاب الكبد الصاعق، وأذيات الهرس، وانحلال العضلات، والمعالجة بالأدوية السامة للخلايا.

٨- الانحراف عبر الخلايا: يحدث في سياق الحماض.

٩- فرط فوسفات الدم الكاذب (بسبب خطأ مخبري).

التظاهرات السريرية:

١- **نقص كلسيوم الدم والتكزز:** يحدث في سياق الحالات المرافقة لزيادة سريعة في أرقام فوسفور المصل إلى ٦ ملغ/دل، وقد يحدث في القصور الكلوي الحاد الناجم عن بيلة

أولاً- نقص الإطراح الكلوي للفوسفات: ١- القصور الكلوي الحاد أو المزمن. ٢- قصور الدريقات. ٣- قصور الدريقات الكاذب. ٤- ضخامة النهايات. ٥- داي فوسفونات. ٦- داء الكلاس الورمي. ٧- الأطفال. **ثانياً- زيادة دخول الفوسفات إلى السائل خارج خلوي:** ١- إدخال أملاح الفوسفات عبر الطريق الوريدي أو الفموي أو الشرجي. ٢- الانحراف عبر الخلايا: ● حالة فرط التقريض. ● الأخماج. ● التهاب الكبد الصاعق. ● فرط حرارة الجسم. ● أذيات الهرس. ● انحلال العضلات الرضي. ● المعالجة بالأدوية السامة للخلايا. ● فقر الدم الانحلالي. ● ابيضاض الدم الحاد. ● الحماض الاستقلابي. ● الحماض التنفسي.
(الجدول ٣) أسباب فرط فوسفات الدم.

الميوغلوبين.

٢- **تكلس الأنسجة الرخوة:** يعزى إلى زيادة جداء (Ca × PO4) عن ٦٠، والأذية النسيجية الموضعية، وارتفاع الباهاء pH النسيجي والمستويات العالية لهرمون الدريقات.

٣- **فرط نشاط الدريقات الثانوي والحثل العظمي الكلوي** renal dystrophy.

المعالجة:

تهدف إلى إنقاص امتصاص الفوسفات من السبيل الهضمي وذلك باستعمال خالبات الفسفور الفموية مثل كربونات الكلسيوم، وأسيتات الكلسيوم، وهناك أدوية حديثة مثل sevelamer hydrochloride، lanthanum carbonate، وفي حالات قليلة قد يستخدم هدروكسيد الألمنيوم.

من المفضل معالجة فرط الفوسفات أولاً حتى يصل رقم فوسفور المصل إلى أقل من ٦ مغ/دل إذا أمكن وذلك قبل البدء بعلاج نقص الكلسيوم لتجنب المضاعفات الناجمة عن التكلسات الهاجرة.

اضطراب استتباب المغنزيوم

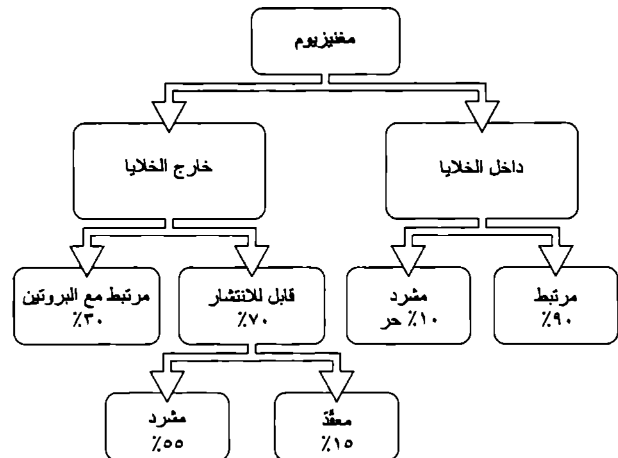
عبد الفتاح عباس

استقلاب المغنزيوم:

يحتوي جسم البالغ السليم كمية إجمالية من المغنزيوم تقدر بنحو ٢٥غراماً (تقريباً ١٥مل مول لكل كغ من وزن الجسم)، يتوزع ٦٠٪-٦٥٪ منها في العظام، أما المتبقي فمعظمه ضمن الحيز داخل الخلوي للعضلات والنسج الرخوة الأخرى.

يرتبط معظم المغنزيوم الموجود داخل الخلايا بالعديد من المكونات الخلوية كثُلاثِي فُوسْفاتِ الأَدِينُوزِين adenosine triphosphate، والبروتينات، والحموض النووية، أو يوجد ضمن المُتَقَدِّرات mitochondria، ويكون تبادله بطيئاً مع التَّجْمِيْعَة خارج الخلوية extracellular fluid (ECF) pool. ويوجد نحو ١٪ من إجمالي مغنزيوم الجسم في السَّائِل خَارج الخَلايا ECF.

التركيز الطبيعي للمغنزيوم الكلي في البلازما هو ١,٧-٢,٣ ملغ/دل، يرتبط ٣٠٪ من المغنزيوم في السائل خارج الخلايا بالبروتين، ويكون ٦٠٪-٦٥٪ منه بشكل مغنزيوم حر شاردي، و٥٪-١٠٪ منه مرتبطاً مع السِّيتْرات citrate، وغيرها من الأنيونات anions (الشوارد السالبة). وهناك فحوص لقياس كمية المغنزيوم الشاردي (الفعال بيولوجياً)؛ لكنها ليست قيد الاستعمال المنوالي بعد. يحتوي القوت النموذجي على نحو ٣٠٠-٤٠٠ ملغ/يوم من عنصر المغنزيوم. ومن المصادر الغذائية التي تحويه الحبوب والمكسرات والبقول والخضر الخضراء وبعض اللحوم والمأكولات البحرية ومياه الشرب (وخاصةً ما يدعى المياه القاسية hard water) يمتص في



مخطط توزع المغنزيوم داخل الخلايا وخارجها

الحالة الطبيعية نحو ٤٠٪-٥٠٪ من المغنزيوم الوارد مع الغذاء على نحو أساسي في الأمعاء الدقيقة عبر سبيل عابر للخلايا وفاعل. وهناك أيضاً امتصاص منفعل في اللفائفي وبقية أجزاء الأمعاء الدقيقة.

التنظيم الكلوي للمغنزيوم:

في الظروف الطبيعية يعاد امتصاص ٩٥٪-٩٧٪ من المغنزيوم الراشح في الكلية، ويظهر نحو ٣٪-٥٪ منه في البول. ويقوم القسم الثخين من الطرف الصاعد من عروة هانلة thick ascending limb of the loop of Henle (TALH) بإعادة امتصاص ٦٠٪-٧٠٪ من الكمية الراشحة من المغنزيوم بوساطة امتصاص منفعل جانب خلوي paracellular كما يعاد امتصاص ١٥-٢٠٪ من الكمية الراشحة على نحو فاعل في مستوى النبيب المُلَفَّف القاصي distal convoluted tubule (DCT).

يعدّ تركيز المغنزيوم في البلازما العامل الأهم المؤثر في طرحه الكلوي. يزيد نفاد المغنزيوم ونقص مغنزيوم الدم عود الامتصاص الأنبوبي له، ويثبط فرط مغنزيوم الدم عود الامتصاص الأنبوبي له.

تنقص مدرات العروة من عود الامتصاص الأنبوبي للمغنزيوم، ويزيد التعاطي الحاد للتيازيدات والأميلوريد amiloride من عود امتصاصه.

أولاً- نقص مغنزيوم الدم hypomagnesemia:

لا يعبر تركيز المغنزيوم في البلازما عن المحتوى الإجمالي للمغنزيوم في الجسم بدقة. ومن الصعب تقدير مدى عوز المغنزيوم بالاعتماد على قياس تركيزه في البلازما. فقد ينفد مخزونه داخل الخلوي؛ ومع ذلك تكون تراكيزه في الدم بالحد الأدنى الطبيعي.

أسباب نقص مغنزيوم الدم:

يعدّ سوء الامتصاص المعوي للمغنزيوم أحد الأسباب الشائعة التي تنقص مغنزيوم الدم؛ ولاسيما حين إصابة الأمعاء الدقيقة باضطرابات تسبب سوء الامتصاص، أو الإسهالات المزمنة، أو الإسهال الدهني، أو بعد عمليات التحويل الجراحي للأمعاء الدقيقة (انظر الجدول ١) ولما كان المغنزيوم يمتص قليلاً في مستوى القولون؛ فإن فغر اللفائفي ileostomy قد يسبب نقص مغنزيوم الدم. إن نقص مغنزيوم الدم العائلي مع نقص كلسيوم الدم الذي يتلوه

اضطراب وراثي نادر ينتقل بالوراثة الصبغية الجسدية المتنحية، ويرافقه خلل في امتصاص المغنزيوم المعوي والكلوي بسبب طفرة في الجين المسؤول عن القناة الشاردية المسماة TRPM6 التي تتداخل في امتصاص المغنزيوم على مستوى الأمعاء والنفرونات الكلوية.

تُرى في الجدول (١) الأسباب الكلوية لنقص مغنزيوم الدم. قد تسبب مدرات العروة والمدرات التناضحية طرح كمية كبيرة من المغنزيوم في البول، ويؤدي إلى نقصه في الدم. أما المدرات التيازيدية؛ فإن استعمالها المديد يسبب نقصاً في إعادة امتصاص المغنزيوم الأنبوبي، ويؤدي إلى نقص مغنزيوم الدم. كما تؤدي العديد من الأدوية السامة للكلية مثل amphotericin B، aminoglycosides، cisplatin، foscarnet إلى نقص عودة امتصاص المغنزيوم.

يشاهد ضياع المغنزيوم في البول ونقص مغنزيوم الدم - الذي قد يكون شديداً- في معظم المصابين بمتلازمة Gitelman التي تنجم عن طفرة في مورثة الناقل المشترك للصوديوم والكلور. كما يحدث ضياع المغنزيوم في البول ونقص كميته في الدم في قليل من المصابين بمتلازمة بارتر Bartter.

ينقص مغنزيوم الدم عند الكحوليين والأشخاص الموضوعين على حمية ناقصة المغنزيوم والموضوعين على التغذية الوريدية لفترة طويلة؛ وذلك من دون حدوث اضطراب الوظيفة الكلوية أو المعدية - المعوية. يوصى بإضافة ٤-١٢ملي مول من المغنزيوم يومياً للمرضى المعتمدين كلياً على التغذية الوريدية لتجنب نقص مغنزيوم الدم. ومع أن عوز المغنزيوم قد ينقص من إفرازه في البول إلى مستويات منخفضة جداً؛ فقد ينقص مغنزيوم الدم بسبب الضياع الدائم الإجباري للمغنزيوم في البول والبراز والعرق، قد يسبب تناول الكحول خللاً وظيفياً معمماً في النبيبات الكلوية مع ضياع المغنزيوم في البول حتى بوجود نقص مغنزيوم الدم. وقد يحدث نقص مغنزيوم الدم في التهاب المعثكلة الحاد، وقد ينجم هنا عن الآلية التي تسبب نقص كلسيوم الدم نفسها؛ وهي ترسب الهابطات ثنائية التكافؤ على الشحم المتنخر في سرير المعثكلة.

يشيع نقص مغنزيوم الدم في نزلاء وحدة العناية المركزة؛ ولاسيما المصابون منهم بخمج أو المعالجون بالمدرات البولية، ونسبة الوفيات فيه أعلى من نسبتها في المرضى غير المصابين بنقص مغنزيوم الدم بحسب بعض الدراسات، لكن تعويض المغنزيوم في هذه الحالات لم يحسن من النتائج. وقد يكون سبب نقص مغنزيوم الدم غير واضح في بعض الحالات.

نقص الوارد:
- الكحولية المزمنة. - سوء التغذية البروتيني الحروري. - تعويض غير كافٍ لمرضى التغذية الوريدية الكاملة.
ضياع معدي معوي:
- الداء المعوي الالتهابي. - الإسهالات المزمنة. - سوء استعمال الملينات. - سوء الامتصاص. - الاستئصال الجراحي. - نقص مغنزيوم الدم العائلي مع نقص كلسيوم الدم الثانوي.
الأسباب الكلوية:
- المدرات التناضحية. - مدرات العروة. - الاستعمال المديد للمدرات التيازيدية. - الأمفوتيريسين ب amphotericinB. - الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides. - سيسبلاتين cisplatin. - بنتاميدينpentamidine . - سيكلوسبورينcyclosporine . - فوسكارنيت foscarnet. - الإدرار التالي لزوال الانسداد البولي. - طور عودة الإدرار في النخر الأنبوبي الحاد. - الاضطرابات الوراثية الكلوية المضيعة للمغنزيوم: * فرط مغنزيوم البول الأساسي. * نقص مغنزيوم الدم العائلي مع نقص كلسيوم الدم الثانوي. * متلازمة جيتلمان . * متلازمة بارتر . - تناول الكحول. - فرط كلسيوم الدم.
أسباب متنوعة:
- التهاب المعثكلة الحاد. - متلازمة العظم المحروم (الجائع) hungry bone syndrome.
الجدول (١) أسباب نقص مغنزيوم الدم.

التظاهرات السريرية لنقص مغنزيوم الدم:

غالباً ما يرافق نقص مغنزيوم الدم نقص بوتاسيوم الدم ونقص كلسيوم الدم، وقد يعود ذلك إلى السبب الطبي نفسه (مدرات، إسهال،...إلخ). يعود نقص كلسيوم الدم المرافق لنقص مغنزيوم الدم إلى تثبيط إفراز هرمون الدريقات (PTH) والمقاومة الهيكلية لتأثيراته؛ وقد يكون لتثبيط تركيب الكالسيتريول أثر في ذلك. ويُعَنِّد نقص بوتاسيوم الدم ونقص كلسيوم الدم على العلاج حتى يصحح نقص المغنزيوم. تشبه التظاهرات العصبية العضلية لنقص مغنزيوم الدم أعراض نقص كلسيوم الدم، وتتضمن فرط عطف الأطراف، وتشنج الرسغ والقدم، والتكزز، والنوب الاختلاجية، وعلامة شفوستك وعلامة تروسو؛ وهي قد تحدث حتى مع غياب نقص الكلسيوم الشديد.

تشمل تغيرات تخطيط القلب الكهربائي تطاول مركّب QRS، وتطاول وصلة QT، كما قد توجد التغيرات التخطيطية المميزة لنقص الكلسيوم ونقص البوتاسيوم. وقد يحدث تسرع قلب من نمط torsade de pointes، وخوارج انقباض بطينية، وتسرع بطيني، ورجفان بطيني، وهي تستجيب لإعطاء سلفات المغنزيوم وريدياً. كما أن نقص مغنزيوم الدم يزيد من خطر التسمم بالديجيتال ومن السكتة الدماغية والداء القلبي الإكليلي الإقفاري، وارتفاع الضغط الشرياني، والربو، ولكن آلية ذلك غير واضحة. يجب التفكير بنفاد المغنزيوم سوي مغنزيوم الدم عند المرضى الذين يبدون ملامح سريرية تنسجم مع نفاد المغنزيوم مثل نقص بوتاسيوم الدم ونقص كلسيوم الدم غير المفسرين. يوضع التشخيص بانخفاض قيمة المغنزيوم في بول ٢٤ ساعة عن ١ملي مول، واحتباس أكثر من ٢٠٪ من جرعة المغنزيوم المقيسة (٢,٤ ملغ/كغ تسرب خلال ٤ ساعات) لأكثر من ٢٤ ساعة، أو استجابة للعلاج التجريبي بتعويض المغنزيوم.

علاج نقص مغنزيوم الدم:

من المفيد إعطاء المغنزيوم بطريق الفم للمرضى اللاعرضيين أو المصابين بنقص مغنزيوم مزمن غير مستجيب لزيادة الوارد الغذائي من المغنزيوم. تبلغ الجرعة البدئية ٣٠-٦٠ ملي مكافئ/اليوم موزعة على ثلاث جرعات أو أربع. قد يسبب إعطاء كمية كبيرة من أملاح المغنزيوم الإسهال، لذلك يوصى بإعطاء المستحضرات التي تحرر المغنزيوم ببطء. مثل المستحضرات المغلفة معوياً من كلور المغنزيوم المحتوية على ٦٤ ملغ (٥,٣ ملي مكافئ) في القرص الواحد، يعطى يومياً من ٦-١٢ قرصاً على عدة جرعات. يكفي إعطاء قرص وحيد من أكسيد المغنزيوم الحاوية على ٤٠٠ ملغ (٢٠ ملي مكافئ من المغنزيوم) مرتين أو ثلاث مرات يومياً؛ ولكن الإسهال يكون أشد. يستغرق ملء مخازن الجسم النافدة عادةً عدة أيام على الأقل. قد ينقص الأميلوريد وبقية المدرات الحافظة للبوتاسيوم من الضياع الكلوي للمغنزيوم الناجم عن المدرات البولية الأخرى والأمينوغليكوزيدات والأمفوتريسين ب ومتلازمة Gitelman وغيرها من الأسباب.

أما المرضى المصابون بنقص مغنزيوم أشد ولديهم أعراض سريرية واضحة فيجب أن يعالجوا بسلفات المغنزيوم عن طريق الوريد. ومع وجود وظيفة كلوية طبيعية يفرز ٥٠٪ من جرعة المغنزيوم المعطاة عن طريق البول حتى بوجود نقص مغنزيوم أساسي. يمكن إعطاء جرعة وريدية من المغنزيوم تعادل من ١-١,٥ ملي مكافئ/كغ خلال أول ٢٤ ساعة، ثم تُتابع بجرعة يومية بين ٠,٥-١ ملي مكافئ/كغ حتى تعود مستويات المغنزيوم البلازمية إلى القيم الطبيعية، ويستغرق هذا عدة أيام. وتتوافر في التجارة مستحضرات وريدية من سلفات المغنزيوم بتراكيز تراوح بين ١٠٪-٥٠٪؛ منها مستحضر شائع من كبريتات المغنزيوم ٥٠٪ ($MgSO4.H2O$) بشكل حبابات أو زجاجات تحوي ٢ مل؛ أي تحوي الحبابة ١غ، لذلك يجب تمديدها قبل الاستعمال. في الحالات الإسعافية يعطى ١-٢غ من سلفات المغنزيوم وريدياً ممددة بـ ٥٠ مل من السيروم الفيزيولوجي أو الديكستروز ٥٪ خلال ٥-١٠ دقائق. يجب مراقبة المرضى في أثناء تسريب المغنزيوم لتدبير انخفاض الضغط الشرياني وضعف المنعكسات الوترية العميقة. يدل توهج الوجه والشعور بالدفء على تسريب سريع. وإن إعطاء المغنزيوم حقناً عضلياً مؤلم، ويجب عدم إجرائه إلا إذا تعذر إعطاؤه وريدياً.

ثانياً- فرط مغنزيوم الدم:

الأسباب:

نادراً ما يحدث فرط مغنزيوم الدم -لأن زيادة تركيز المغنزيوم البلازمي يسبب نقصاً في عودة امتصاصه في TALH القشري وزيادة إفرازه البولي - إلا بوجود خلل في الوظيفة الكلوية (سرعة الترشيح الكبيبي أقل من ٣٠ مل/الدقيقة) أو فرط حمل البلازما بالمغنزيوم نتيجة إعطائه الفموي، أو الوريدي أو عبر المستقيم. وهو نادر الحدوث حتى عند مرضى التحال المزمنين.

ويوضح الجدول (٣) بعض الأسباب الشائعة لفرط مغنزيوم الدم.

يحدث فرط مغنزيوم الدم القصدي عند إعطاء المغنزيوم

ملح المغنزيوم	القرص الاعتيادي (ملغ)	محتوى المغنزيوم (ملغ/القرص)	محتوى المغنزيوم (مل مكافئ/القرص)
أكسيد			
Mg-Ox 400	٤٠٠	٢٤٢	٢٠
UroMag	١٤٠	٨٤	٧
غلوكونات			
Magtrate, Almora	٥٠٠	٢٧	٢,٣
كلوريد			
Slow-Magمغلفة معوياً	٥٣٥	٦٤	٥,٣
Mag-SR تحرر مديد	٥٣٥	٦٤	٥,٣
لاكتات			
Mag-Tab SR تحرر مديد	٨٤٠	٨٤	٧
أسبارتات			
Maginexمغلفة معوياً	٦١٥	٦١	٥
Maginexمغلفة معوياً	١٢٣٠	١٢٢	١٠

الجدول (٢) المستحضرات المتوافرة من أجل التعويض الفموي للمغنزيوم.

تسريب المغنزيوم: - علاجاً لحالة مُقَدِّمات الارْتِعاج والارْتِعاج. - لمرضى التغذية الوريدية الكاملة.
تناول المغنزيوم عن طريق الفم: - في المستحضرات الملينة. - مضادات الحموضة. - سلفات المغنزيوم (ملح إبسوم).
الحقن الشَرْجِيَّة المحتوية على المغنزيوم.
القصور الكلوي الحاد.
القصور الكلوي المزمن.
الجدول (٣) الأسباب الرئيسة لفرط مغنزيوم الدم.

وريدياً لعلاج ما قبل الارتعاج الشديد، وقد يحدث فرط المغنزيوم الشديد نتيجة استعمال الحقن الشرجية المحتوية على المغنزيوم، ومضادات الحموضة، والملينات، والمضافات الغذائية، أو ابتلاع للملح الإنكليزي العارض. يجب تجنب الحقن الشرجية والملينات المحتوية على المغنزيوم حين وجود اعتلال في الوظيفة الكلوية. كما يجب أن تستعمل مضادات الحموضة المحتوية على المغنزيوم بحذر في هؤلاء المرضى. وهناك أسباب غير شائعة لفرط مغنزيوم الدم مثل فرط كلسيوم الدم مع نقص كلسيوم البول العائلي الناجم عن طفرات معطلة لجينCaSR ، والتسمم بالتيوفيلين، وتناول الليثيوم، وفرط نشاط الدريقات، وقصور الكظر، وقصور الدرق، ومتلازمة الانحلال الورمي، ومتلازمة اللبن والقلوي، وتناول مياه البحر الميت.

التظاهرات السريرية لفرط مغنزيوم الدم:

من غير الشائع وجود عقابيل سريرية لفرط مغنزيوم الدم حين يقل تركيزه في البلازما عن ٤,٥-٥ ملغ/دل. وفوق هذا التركيز قد يشاهد تبيغ الجلد، والغثيان، والقياء، وانخفاض الضغط الشرياني المعتدل. يحدث فرط الثني إذا زاد التركيز على ٥ ملغ/دل. وقد يحدث غياب المنعكسات الوترية العميقة، والضعف العضلي الهيكلي، وانخفاض الضغط الشرياني مع تركيز يزيد على ٧ ملغ/دل. ويحدث شلل العضلات التنفسية نموذجياً مع تراكيز أعلى من ١٢-

١٥ ملغ/دل. تبدأ التغيرات على تخطيط القلب الكهربائي بالظهور حين يزيد تركيز المغنزيوم على ٥ ملغ/دل، وتتضمن تطاول الوصلة PR وزيادة مدة QRS، وزيادة الوصلة QT؛ يرافقها بطء القلب الذي قد يترقى إلى حصار قلبي تام حين يزيد تركيز المغنزيوم البلازمي على ١٠-١٥ ملغ/دل؛ وتوقف قلب عندما يتجاوز التركيز ١٥-٢٠ ملغ/دل. قد يحدث نقص كلسيوم الدم العَرَضي نتيجة تثبيط إفراز PTH الذي يحدث مضاعفة لحقن المغنزيوم لعلاج الارتعاج. ومع أن فرط مغنزيوم الدم قد ينقص فجوة الصواعد؛ فإن ذلك لا يظهر عند تسريب سلفات المغنزيوم؛ لأن احتباس صواعد السلفات يوازن الهوابط غير المقاسة.

علاج فرط مغنزيوم الدم:

لا يتطلب فرط مغنزيوم الدم العلاج عادةً؛ لأن وظيفة الكلية تكفي تقريباً لإعادته إلى الحد الطبيعي حين إيقاف الوارد العالي؛ أي إن الإفراز البولي ينقص من تركيز المغنزيوم في البلازما. وقد يخلص التحال الدموي - وأقل منه التحال الصفاقي- الجسم من المغنزيوم الزائد. يناهض إعطاء الكلسيوم الوريدي (١٠٠-٢٠٠ ملغ بمدة ٥-١٠ دقائق) تأثير فرط مغنزيوم الدم ولو مؤقَّتاً.

القصور الكلوي الحاد (الأذية الكلوية الحادة)

انس دياب

يعرف القصور (الفشل) الكلوي الحاد acute renal (ARF) failure – أو الأذية الكلوية الحادة acute kidney injury (AKI) – بأنه حدوث انخفاض مفاجئ في وظيفة الرشح الكبيبي glomerular filtration rate (GFR) يتمثل بزيادة تركيز الكرياتينين في مصل الدم serum creatinine، أو ارتفاع تركيز اليوريا في الدم azotemia urea. قد تكون مستويات الكرياتينين أو اليوريا طبيعية بعد حدوث الأذية الكلوية مباشرة، والعلامة الوحيدة على الأذية الكلوية هي انخفاض كمية الصادر البولي. وقد ينجم ارتفاع مستوى الكرياتينين عن تناول بعض الأدوية (كالسيميتيدين والميثوبريم) التي تثبط إفراز الكلى للكرياتينين على مستوى النبيبات الكلوية من دون أذية كلوية، كما يشاهد ارتفاع مستوى اليوريا من دون حدوث أذية كلوية حين حدوث نزف من الغشاء المخاطي في الجهاز الهضمي أو من استخدام الستيروئيدات القشرية، أو في التغذية الغنية بالبروتينات كالتغذية الوريدية وأخيراً في حالات فرط التقويض hypercatabolic state؛ لذا يجب التدقيق في كل حالة لتجنب الوقوع في خطأ تشخيص الأذية الكلوية الحادة.

تصنيف RIFLE:

في عام ٢٠٠٤م وضعت "مبادرة جودة العمل الجماعي لغسيل الكلية الحاد ADQI" نظاماً لتصنيف الفشل الكلوي الحاد يدعى اختصاراً RIFLE criteria (خطر حدوث أذية الكلى risk، أذية كلوية injury، فشل وظائف الكلى failure، القصور الكلوي النهائي ESKD)، واتفق منذ ذلك الحين على تطبيق نظام RIFLE للتقييم السريري.

الفيزيولوجيا المرضية:

تصنف الأذية الكلوية الحادة في ٣ فئات على النحو التالي:

١- **ما قبل كلوية prerenal:** استجابة تكيفية لنقص الحجم وانخفاض ضغط الدم، مع سلامة الكليون.

٢- **داخل الكلية intrinsic أو إصابة البرنشيم الكلوي:** سببها أذيات الخلايا السمية، أو نقص التروية، أو ارتكاس التهابي في الكلى، مع أذية عضوية ووظيفية.

٣- **ما بعد كلوية postrenal:** سببها عرقلة مرور البول على مستويات تمتد من حويضة الكلية حتى صماخ الإحليل.

تُصنف الأذية الكلوية الحادة بحسب الصادر البولي إلى أذية مع وجود شح بول oliguric وأذية من دون وجود شح بول nonoliguric، ولذلك أهمية في إنذار المرض. ويعرف شح البول بأنه قلة حجم الصادر البولي اليومي عن ٤٠٠مل/يوم، وإنذاره سيئ إلا في الفشل ما قبل الكلوي لأنه عكوس بزيادة الوارد من السوائل.

أما انقطاع البول anuria فيعرف بأنه قلة الصادر البولي عن ١٠٠مل/يوم، وظهوره المفاجئ يوجه إلى حالة انسدادية ثنائية الجانب أو إلى انسداد في عنق المثانة، أو إلى إصابات وعائية تشمل الكليتين معاً.

يساعد تصنيف القصور الكلوي ضمن هذه الخطوط العامة على اتخاذ القرار المناسب للعلاج (على سبيل المثال: توقيت التنقية الدموية الاصطناعية)، وقد يكون معياراً هاماً لاستجابة المريض للعلاج.

١- الأذية الكلوية الحادة ما قبل الكلوية:

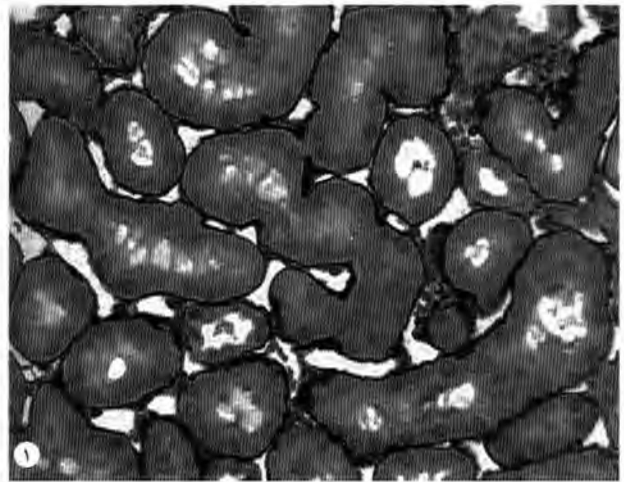
هي الشكل الأكثر شيوعاً للإصابة الكلوية، وغالباً ما تؤدي إلى إصابة المتن الكلوي (البارانشيم) إذا لم تصحح سريعاً، وتنجم عن فقد السوائل من الجهاز الهضمي أو من الكليتين أو من الجلد (كما في الحروق الجلدية الواسعة)، وقد تنجم كذلك عن النزف الداخلي أو الخارجي، كما قد تنجم عن نقص تروية الكلى في المرضى المصابين بقصور القلب أو الصدمة (كما في الإنتان أو التأق).

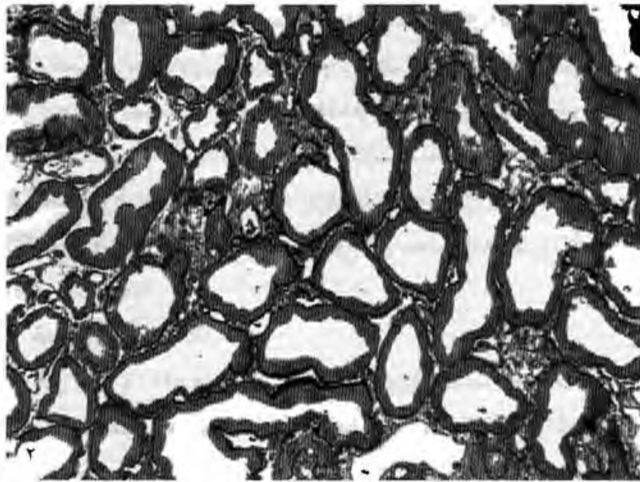
وقد تسبب بعض الأدوية أذية ما قبل كلوية AKI prerenal إذا رافق استعمالها حالات نقص الحجم مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs)، ومحصرات مستقبلات أنجيوتنسين (ARB)، وهي على النقيض من ذلك مفيدة في معظم المرضى الذين يعانون مرضاً مزمناً في الكلى. يؤدي تضيق الشريان الكلوي الثنائي الجانب إلى أذية ما قبل كلوية، وقد يحدث في حالات فرط كلسيوم الدم، أو من استخدام المواد الظليلة radiocontrast للتصوير الشعاعي، ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAID)، والأمفوتيريسين amphotericin، ومثبطات الكالسينورين calcineurin، والنورابينفرين، وغيرها من الأدوية المقبضة للأوعية pressor agents.

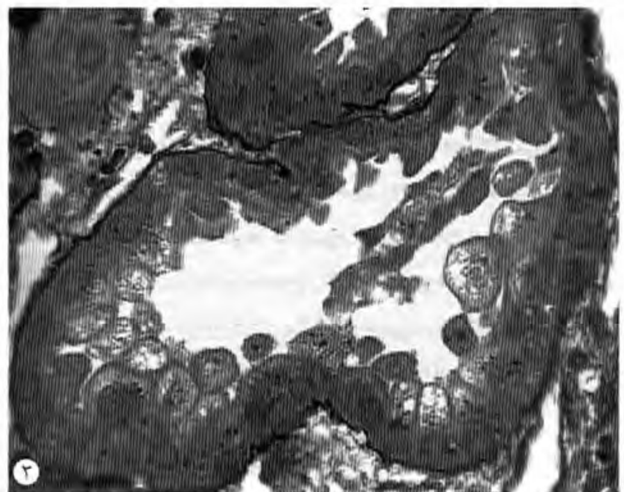
وتعد المتلازمة الكبدية الكلوية syndrome hepatorenal شكلاً من أشكال الأذية ما قبل الكلوية، وهي فشل كلوي وظيفي يحدث من انقباض وعائي منتشر في الأوعية الدموية التي تمد الكلى بالدم.

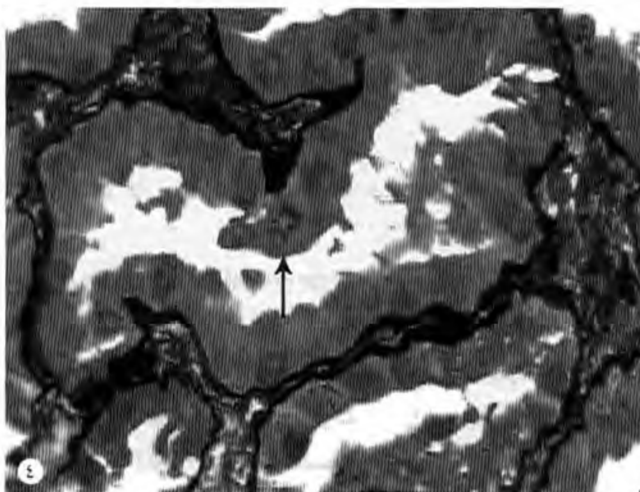
أسباب متفرقة	توسع الأوعية المحيطية	أسباب وعائية	نقص الحجم
- فرط كلسيوم الدم - دوائي: • مضادات الالتهاب اللاستروئيدية NSAID • أمفوتيريسين amphotericin B • مثبطات الكالسينيورين calcineurin inhi. • المواد الظليلة contrast media - توسع الشريان الكلوي الصادر efferent arteriolar dilatation - تضيق الشريان الكلوي الوارد afferent arteriolar narrowing	- الصدمة الخمجية - الصدمة التأقية - التخدير - الجرعات السمية من المخدرات - المتلازمة الكبدية الكلوية	- قصور القلب - صمة رئوية - احتشاء العضلة القلبية - آفات إكليلية - متلازمة تحجب البطن (حبن شديد)	- فقد عن طريق الكلية - فقد عن طريق أنبوب الهضم - فقد عن طريق الجلد: حروق، متلازمة ستيفن جونسون - نزف - التهابات المعثكلة

الجدول (١) يبين أسباب الأذية ما قبل الكلوية الحادة









الشكل (١) خزعات كلوية يبدو فيها:

١- نبيبات قشر كلية طبيعية ٢ و٣- التهاب نبيبات نخري ٤- التهاب نبيبات نخري شاف يشير السهم فيه إلى خلايا منفتلة

وعائي	كبيبي المنشأ	خلالي	اعتلال الأوعية الدقيقة	نخر أنبوبي حاد
- صمة الشريان الكلوي - تسلخ الأبهر - خثار الشريان الكلوي - خثار الوريد الكلوي - التهاب الأوعية vasculitis	- أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي Goodpasture syndrome - التهاب كبيبات وكلية بالـ ANCA : Wegner، Churg-Strauss، PAN - التهاب كبيبات وكلية بالـ IgA - التهاب كبيبات وكلية بالمعقدات المناعية: ذئبة، التالي للعقديات. - فرط إفراز الغلوبيلينات الشاذة أو الباردة. - التهاب الكبيبات والكلية الغشائي التكاثري الأولي	**- دوائي:** penicillins, cephalosporins, NSAIDs, **مثبطات مضخة البروتون** proton-pump inhibitors, allopurinol, rifampin, indinavir, mesalamine, sulfonamides **- خمجي:** × التهاب الحويضة والكلية pyelonephritis × التهابات الكلية الفيروسية viral nephritides **- جهازي:** × متلازمة جوغرن jogren syndrome × الذئبة الحمامية lupus × الساركوئيد sarcoid × اللمفومات lymphoma × ابيضاض الدم leukemia - الرفض المناعي بعد زرع الكلية	- الفرفرية قليلة الصفيحات الخثارية TTP - التخثر الوعائي المنتثر DIC - المتلازمة اليوريميائية الانحلالية hemolytic uremic syndrome - تصلب الجلد مع حدوث أزمة كلوية scleroderma crisis - الانسمام الحملي - ارتفاع الضغط الشرياني الخبيث	**- دوائي:** aminoglycosides, lithium, amphotericin B, pentamidine, cisplatin, ifosfamide, radiocontrast agents, acyclovir, indinavir, methotrxate - انحلال عضلي - الانحلال داخل الأوعية في أثناء نقل الدم غير المتوافق - البلورات: متلازمة الانحلال الورمي، التسمم بمادة غليكول الإتيلين، الجرعات الكبيرة من Vit C

الجدول (٢) يبين أسباب الأذية الكلوية الحادة البرنشيمية

٢- الأذية الكلوية الناجمة عن أذية داخل الكلية (إصابة البرنشيم الكلوي) intrinsic AKI:

الإصابة العضوية الكلوية هي السمة المميزة للأذية الكلوية البرنشيمية، والشكل الأكثر شيوعاً هو النخر الأنبوبي الحاد (ANT) الذي يحدث إما بنقص التروية وإما بإصابة البرنشيم الكلوي إصابة سمية. ولا يكون النخر الأنبوبي شاملاً في معظم الحالات وإنما يكون متناثراً وبقعياً، وقد تكون الإصابة أقل وضوحاً وتشمل الحواف المهدبة ضمن الخلايا البطانية فقط، مع تسطح الطبقة الظهارية، واقتلاع بعض الخلايا مع تشكل أسطوانات نبيبية casts intratubular، وتوسع لمعة النبيبات، ومع أن هذه التغيرات غالباً ما تلاحظ في النبيبات الدانية فإنها قد تلاحظ كذلك في النبيبات البعيدة. وفضلاً عن ذلك يصاب النيفرون البعيد بالانسداد بالخلايا المتوسفة desquamated cells التي تشكل الحطام الخلوي cellular debris.

يعد تقبض الأوعية داخل الكلوية الآلية الأساسية لانخفاض معدل الرشح الكبيبي في المرضى الذين يعانون النخرَ النبيبي الحاد، ومن الأسباب المهمة أيضاً الجزر المثاني الحالبي وانسداد النبيبات الكلوية (من الخلايا المتوسفة وحطام الخلايا).

ومما يزيد من الإصابة استعمال الأدوية المقبضة للأوعية؛ ذلك لأن أوعية الكلية المصابة تفقد القدرة على المعاوضة والتنظيم الذاتي autoregulation.

ومن السمات المميزة للنخر الكبيبي الحاد فقد القدرة

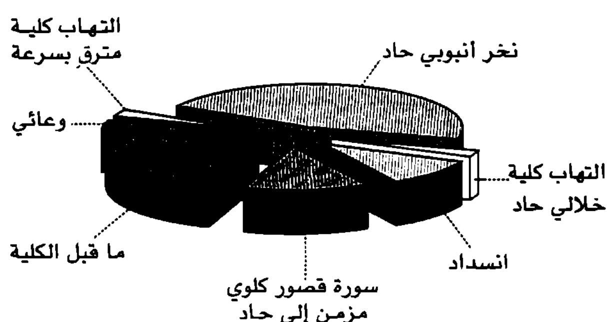
على التمديد والتركيز الكلوي (إفراز بول متسق الكثافة) isosthenuria، وفقد هذه الوظيفة يجعل الأنابيب الكلوية لا تستجيب للجرعات الدوائية من الفازوبريسين vasopressin. والعلامة المميزة هي وجود بول سوي التركيز أو ناقص التركيز حتى حين حصول شح بول مما يميز الأذية ما قبل الكلوية من النخر النبيبي الحاد، تكون حلولية (أوسمولالية) osmolality البول في الأذية ما قبل الكلوية أكثر من ٥٠٠ mOsm/كغ، في حين تكون في الأذية الكلوية - بسبب النخر النبيبي- أقل من ٣٠٠ mOsm/كغ.

قد يكون التهاب الكبيبات والكلية سبباً للأذية الكلوية الحادة، ويقع عادة ضمن فئة تسمى التهاب كبيبات وكلية مترقياً بسرعة (RPGN)، يتميز بوجود الأهلة الكبيبية cellular crescents، وهي الإصابة المميزة حين إجراء خزعة كلية في RPGN، وإذا احتوى أكثر من ٥٠٪ من الكبيبات الكلوية على أهلة انخفضت وظيفة الكلى انخفاضاً كبيراً. إن التهاب الكبيبات والكلية المترقي بسرعة نادر نسبياً لكن يجب أن يدخل في التشخيص التفريقي في كل حالات الأذية الكلوية الحادة.

٣- الأذية ما بعد الكلوية postrenal AKI:

هي انسداد الجهاز البولي المفرغ urinary collecting system انسداداً آلياً (ميكانيكياً) ابتداء من حويضة الكلية مروراً بالحالب والمثانة حتى نهاية مجرى البول، ينجم عنها اعتلال كلية انسداديobstructive uropathy أو ما يسمى الأذية ما بعد كلوية، يكون مستوى الكرياتينين في المصل طبيعياً إذا كان الانسداد وحيد الجانب، بسبب معاوضة الوظيفة الكلوية في الكلية الأخرى، ومع ذلك قد يفقد الرشح الكبيبي بشدة ولاسيما إذا لم يتم علاج الانسداد سريعاً.

تشمل أسباب الانسداد الحصيات البولية، التضيقات البولية ضمن اللمعة intraluminal ، أو من خارج اللمعة extraluminal.



الشكل (٢) أسباب القصور الكلوي الحاد في نزلاء المستشفيات

أما الانسداد البولي ثنائي الجانب فينجم عن تضخم الموثة أو عن أورام الجهاز التناسلي في النساء، أما انقطاع البول فيكون الانسداد فيه على مستوى المثانة أو على مستوى الإحليل.

نسبة الوقوع:

يعاني نحو ١٪ من المرضى المقبولين في المستشفيات أذية كلوية حادة حين دخولهم المستشفى، ونسبة حدوث الأذية الكلوية الحادة في أثناء وجود المرضى في المستشفى نحو ٢-٥٪، أما حالات الأذية الكلوية الحادة بعد العمل الجراحي فهي نحو ١٪، وتصل إلى ٦٧٪ في نزلاء العناية المشددة.

الإنذار:

تراوح نسبة الوفيات من الأذية الكلوية الحادة بين ٢٥ و٩٠٪ من الحالات، أما الوفيات الإجمالية ضمن المستشفيات فتبلغ ٤٠-٥٠٪، وضمن العناية المشددة ٧٠-٨٠٪، وتدل زيادة الكرياتينين بمقدار ٠,٣ ملغ/دل يومياً على سوء الإنذار.

أما الإنذار طويل الأمد (١-١٠ سنوات) فإن نحو ١٢,٥٪ من المصابين بالأذية الكلوية الحادة يعتمدون على التنقية الدموية، ويعاني نحو ١٩-٣١٪ منهم قصوراً كلوياً مزمناً فيما بعد.

انسداد حالبي	انسداد عنق المثانة	انسداد إحليلي
- الحصيات - الأورام البولية - تليف ما خلف الصفاق - ربط الحالبين خطأً في أثناء جراحة الحوض	ضخامة الموثة السليمة - سرطان الموثة - المثانة العصبية - الأدوية ثلاثية الحلقة ومحصرات العقد ganglion blockers - أورام المثانة - نزوف المثانة المسببة للخثرات	- تضيقات الإحليل - أورام الإحليل - تضيق القلفة phimosis

الجدول (٣) أسباب الأذية ما بعد الكلوية

القصة المرضية:

القصة المرضية المفصلة وإجراء الاختبارات المناسبة هما الأساس للوصول إلى تشخيص في حالة الأذية الكلوية الحادة وتحديد طريقة المعالجة.

من المهم جداً تمييز الأذية الكلوية الحادة من القصور الكلوي المزمن، والوصول إلى هذا قد يكون صعب المنال. ولكن وجود الأعراض المزمنة: التعب، ونقص الوزن، والقهم، والبيلة الليلية، والحكة توجه إلى القصور الكلوي المزمن. وكذلك فقر الدم سوي المناسب وارتفاع هرمون الـ PTH وارتفاع مستوى فوسفور الدم كلها توجه نحو إزمان المرض.

يجب الانتباه للعلامات التالية خلال الفحص السريري:

١- هبوط الضغط الشرياني.

٢- نقص حجم الدم.

٣- قصور القلب الاحتقاني.

٤- استعمال أدوية تسبب الأذية الكلوية nephrotoxic.

٥- قصة رض أو قصة تمرينات مجهدة.

٦- قصة نزف دموي أو نقل دم.

٧- قصة أمراض النسيج الضام أو الأمراض المناعية الذاتية autoimmune disorders.

٨- التعرض لمواد سامة مثل الكحول الأثيلي أو أثيلين الغليكول، أو التعرض لأبخرة الزئبق أو الرصاص أو الكادميوم أو المعادن الثقيلة كتعرض عمال لحام الحديد أو عمال المناجم.

وللحالات المرضية التالية خطورة حدوث أذية كلوية حادة:

١- ارتفاع الضغط الشرياني وقصور القلب الاحتقاني.

٢- السكري.

٣- ورم النقي العديد.

٤- الأخماج المزمنة.

٥- أدواء تكاثر النقي myeloproliferative disorders.

قد تكون قصة نقص الصادر البولي مفيدة: فشح البول يعني أذية كلوية حادة، وانقطاع البول الفجائي يعني انسداداً بولياً حاداً أو التهاب كبيبات وكلية حاداً وشديداً أو صمة سادة للشريان الكلوي. أما نقص الصادر البولي التدريجي فيوحي إلى تضيق الإحليل أو ضخامة الموثة المسببة لانسداد عنق المثانة.

وبسبب نقص عدد النفرونات الوظيفية قد تسبب أذية سمية خفيفة أذية كلوية حادة على أرضية مزمنة من القصور الكلوي المزمن.

الفحص السريري:

من المهم جداً إجراء فحص سريري شامل لكامل الجسم للوصول إلى تشخيص أسباب الأذية الكلوية الحادة، ويشمل الفحص السريري:

١- **فحص الجلد:** قد يوجه وجود فرفريات وبقع وكدمات وتزرق شبكي livedo reticularis نحو تشخيص التهابات الأوعية.

وبعض الأمراض الدموية قد تسبب آفات جلدية مع إصابة كلوية مرافقة: فرفرية نقص الصفيحات، التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC، وبقية ظواهر الخثار مع التغيرات الجلدية المرافقة.

٢- **فحص العين:**

- قد يشير وجود التهاب القزحية إلى التهاب كلية خلالي أو التهاب الأوعية.
- ويشير شلل الأعصاب العينية إلى تسمم بالإثيلين غلوكول أو التهاب الأوعية.
- ويدل فحص قعر العين على وجود علامات ارتفاع الضغط الشرياني الشديد أو تصلب الأوعية.

٣- **القلب والأوعية الدموية:** وهو أهم جزء من الفحص السريري، ويجب أن يشمل الفحص النبض وضغط الدم بوضعية الاستلقاء وقياس الضغط الشرياني الانتصابي وقياس نبض الوريد الوداجي، وتحري تورم الجلد skin turgor، وفحص الأغشية المخاطية، وتقييم وجود الوذمة المحيطية.

وقد يكون التقييم اليومي للصادر البولي والوارد من السوائل ووزن المريض وتسجيلات ضغط الدم أدوات مهمة للتشخيص.

قد يؤدي نقص حجم الدم إلى هبوط ضغط الدم، إلا أن انخفاض ضغط الدم لا يشير بالضرورة إلى نقص حجم الدم؛ فقد يؤدي قصور القلب الاحتقاني الحاد أيضاً إلى هبوط ضغط الدم. ويوجه ارتفاع ضغط الدم الشديد إلى أذية كلوية ناجمة عن تضيق الشرايين الكلوية أو التهاب الكبيبات والكلية أو التهاب الأوعية vasculitis، أو داء الانصمام العصيديatheroembolic disease.

٤- **فحص البطن:** قد يكشف فحص البطن انسداد عنق المثانة بسبب ضخامة غدة الموثة أو بسبب تنشؤ ضمن المثانة حيث تجس كرة مثانية. قد يدل سماع نفخة شرسوفية على ارتفاع ضغط شرياني بسبب تضيق الشريان الكلوي.

٥- **مخبرياً:** يمكن إجراء عدة اختبارات للتوصل لسبب الأذية الكلوية الحادة مما يساعد على البدء بالعلاج، تتضمن هذه الاختبارات تعداد كامل خلايا الدم وشوارده، ووظائف الكلية: يوريا وكرياتينين المصل، وفحص البول والراسب مع

الفحص المجهري، وأحياناً تحري شوارد البول، ومع أن ارتفاع مستوى اليوريا والكرياتينين هو العلامة الأساسية للقصور الكلوي فإن معدل الارتفاع اليومي قد يظهر مدى الأذية الكلوية وشدتها.

والنسبة بين مستوى اليوريا الدموية والكرياتينين urea / creatinine ratio مهمة أيضاً، فإذا زادت النسبة عن ١:٤٠ أوحى ذلك أن الأذية الكلوية الحادة AKI ناجمة عن أسباب ما قبل كلوية.

كذلك ترتفع اليوريا الدموية في حالات النزف الهضمي، والمعالجة بالستيروئيدات القشرية أو في أثناء الحمية عالية البروتينات. وفي فقد وظائف الكلية التام يكون ارتفاع اليوريا الدموية شديداً.

وكقاعدة عامة: إن أي زيادة بنسبة الكرياتينين على ٠,٥ ملغ/دل/يوم يجب معها نفي وجود انحلال عضلي حاد acute rhabdomyolysis.

تساعد لطاخة الخلايا الدموية على تشخيص المتلازمة اليوريميائية الانحلالية HUS، أو فرفرية نقص الصفيحات الخثاريTTP.

توجه ظاهرة النضائد rouleaux باتجاه تشخيص الورم النقوي العديد، ويجب عندها إجراء رحلان البروتينات المناعي immunoelectrophoresis على المصل والبول.

ويساعد وجود الغلوبين العضلي myoglobin أو الخضاب الحر free hemoglobin أو زيادة مستوى حمض البول على تشخيص سبب الأذية الكلوية الحادة.

٦- **الاختبارات المصلية:** تساعد الاختبارات المصلية التالية على تشخيص أمراض الكبيبات الكلوية: أضداد نوى الخلية ANA، أو أضـــــــداد (ANCA) antinuclear cytoplasmic antibodies، أو أضداد الغشاء القاعدي للكبيبات anti GBM، وواسمات الكبد الفيروسية، وأضداد الستربتولايزين ASO، والمتممات complements المناعية.

٧- **فحص البول:** يدعم وجود الأسطوانات الحبيبية أو وجود خلايا نبيبية توسفية أو وجود بلورات الأكزالات تشخيص النخر الأنبوبي الحاد.

واحمرار لون البول يعني وجود بيلة الغلوبين العضلي أو بيلة هيموغلوبين ولاسيما بوجود الدم في البول في أثناء فحص عينة البول أو وجود كريات حمر في أثناء الفحص المجهري. كما أن فحص عينة البول قد يوحي إلى وجود بيلة بروتينية توجه باتجاه تشخيص مرض كبيبي كلوي أو مرض خلالي، ووجود الكريات الحمر في البول يعني دائماً أن المنشأ مرضي، إذا كانت الكريات الحمر سوية يعني ذلك أن المنشأ نزف من السبيل البولي السفلي lower urinary tract، أما وجود الكريات الحمر المشوهة أو أسطوانات الكريات الحمر red blood cell casts فيشير إلى أن منشأها علوي من الكليتين، وقد يدل على التهاب الكبيبات والكلية.

ويشير وجود الكريات البيض أو أسطوانات الكريات البيض إلى التهاب حويضة وكلية أو التهاب كلية خلالي interstitial nephritis.

ويشير وجود اليوزينيات إلى التهاب كلية خلالي من منشأ أرجي allergic، ووجود بلورات حمض البول يعني وجود نخر أنبوبي حاد يرافق اعتلال الكلية في سياق ارتفاع حمض البول.

٨- **فحص شوارد البول:** قد تكون شوارد البول مؤشرات ذات قيمة لأداء الأنابيب الكلوية، ومن هذه المؤشرات نسبة طرح الصوديوم في البول، ولكن النتائج قد تكون خاطئة حين استعمال المدرات مما يؤدي إلى تشخيص خاطئ. والصيغة لحساب الصوديوم المجزأ fractional excretion of sodium (FENa) هي كما يلي:

$$FENa = (U_{Na}/P_{Na}) / (U_{Cr}/P_{Cr}) X 100$$

(Pcr: مستوى الكرياتينين في البلازما، Ucr مستوى الكرياتينين في البول. PNa : مستوى الصوديوم في الدم، UNa: مستوى الصوديوم في البول).

يفيد حساب الـ FENa في المرضى الذين يعانون أذية ما قبل كلوية prerenal azotemia ولاسيما إذا كانت أقل من ١٪، ويستثنى من هذه القاعدة اعتلال الكلية بالمواد الظليلة radiocontrast media والحروق الشديدة، والتهاب الكبيبات والكلية الحاد، والانحلال العضلي rhabdomyolysis الحاد.

وفي أمراض الكبد قد يكون FENa أقل من ١٪ ولاسيما في المتلازمة الكبدية الكلوية hepatorenal syndrome.

أما حين استعمال المدرات فتكون نسبة إطراح الصوديوم عالية؛ لذلك لا يمكن الاعتماد على نسبة طرح الصوديوم في البول FENa، أما اليوريا الدموية فلا تتأثر بالمدرات، وفي هذه الحالة يمكن إجراء نسبة إطراح اليوريا الدموية عوضاً عن نسبة إطراح الصوديوم بحسب المعادلة التالية:

$$FEUrea = (U_{urea}/P_{urea}) / (U_{Cr}/P_{Cr}) X 100$$

(Pcr: نسبة كرياتينين البلازما، U cr نسبة الكرياتينين في عينة بول، Purea: نسبة اليوريا في البلازما، U urea: نسبة اليوريا في عينة بول)، وفي الأذية ما قبل الكلوية تكون هذه النسبة أقل من ٣٥٪.

٩- الاستقصاءات الشعاعية: قد يفيد تصوير الكلية في حالات الانسداد الكلوي، ويفضل إجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية مع الدوبلر في الأذية الكلوية الحادة.

١٠- التصوير بالأمواج فوق الصوتية: يفيد في حالات الأذيات الكلوية ولاسيما في انسدادات الطرق المفرغة، ولا تتماشى درجة الاستسقاء الكلوي مع درجة الانسداد، فقد يرى أحياناً استسقاء كلوي خفيف الدرجة في المرحلة الأولى المبكرة من الانسداد الكامل.

ووجود كلى صغيرة الحجم بالأمواج فوق الصوتية يعني وجود قصور كلوي مزمن، مع علامات أخرى مثل زيادة صدى القشر الكلوي ورقّته.

١١- التصوير بالدوبلر: يفيد لتقدير الجريان الدموي وطبيعته، ولاسيما في حالات الصمة العصيدية وأمراض الشرايين الكلوية.

١٢- التفرس الومضاني بالنوكليدات المشعة: يستخدم لهذه الغاية التكنسيوم ٩٩ (TC99) واليود (iodine131). تستخدم هذه الطريقة لتقييم تدفق الدم وبالتالي الرشح الكبيبي ولتقييم وظيفة الأنابيب الكلوية ودراسة وظيفة كل كلية على حدة.

١٣- تصوير الأوعية الظليل: يفيد تصوير أوعية الكلية الظليل لتشخيص الأمراض الوعائية الكلوية، بما في ذلك تضيق الشريان الكلوي وتصلب الشرايين الكلوية وفي بعض حالات التهابات الأوعية النخرية (مثل التهاب الشرايين العديد العقد)، ولكن يجب الانتباه لخطورة سمية المادة الظليلة على الكليتين.

الإجراءات التشخيصية الأخرى:

خزعة الكلية:

تستطب الخزعة الكلوية لتشخيص الأسباب داخل الكلوية (البرنشيمية)، ويسوغ إجراؤها في الحالات التي يغير فيها التشخيص الأكيد طريقة المعالجة (كاستعمال الأدوية المثبطة للمناعة مثلاً)، وفي الأذية الكلوية التي لم تتحسن فيها وظائف الكلية بعد فترة طويلة من الأذية ولوضع إنذار المرض، وتكشف نتائج الخزعة تشخيصاً غير متوقع في ٤٠٪ من الحالات. أما في حالات الرفض المناعي الحاد الخلوي acute cellular rejection أو الخلطي acute humoral rejection فالتشخيص الأكيد يتطلب حتماً إجراء خزعة الكلية.

المعالجة:

معدل الوفيات مرتفع في نزلاء العناية المشددة المصابين بالأذية الكلوية الحادة ولاسيما التي تحتاج إلى تحال dialysis، فضلاً عن زيادة خطورة الوفاة التي تصل إلى ٤,٩ في المصابين بالأذية الكلوية الحادة الذين لا يحتاجون إلى تحال، مما يعني أن الأذية الكلوية هي بنفسها عامل خطورة عالٍ سواء احتاج المريض إلى تحال أم لم يحتج.

يجب أن تكون المعالجة سريعة وشاملة عند أول علامة للأذية الكلوية؛ ذلك لأن قسماً كبيراً من المتن (البرنشيم) الكلوي يكون متضرراً قبل ظهور أي علامة بيولوجية مخبرية، فإن العلاقة بين مستوى كرياتينين المصل والرشح الكبيبي ليست خطية وإنما هي تصاعدية ولا تظهر لذلك زيادة مستوى كرياتينين المصل قبل خسارة ٥٠٪ من معدل الرشح الكبيبي.

يساعد التشخيص المبكر للأذية الكلوية الحادة على تقليص حجم الأذية النسجية، وهدف المعالجة دوماً تصحيح الاضطرابات الشاردية ومعالجة التغيرات الحجمية. تستعمل مدرات العروة لتصحيح فرط الحمل من السوائل إذا استجاب المريض، وليس لها فعل أبداً إذا كانت الأذية الكلوية ناجمة عن نقص الحجم، وما عدا ذلك تعدّ الاستجابة لمدرات العروة علامة إنذار جيدة. ولأن الكلية متضررة أصلاً تصبح عرضة لأي تأثير سمي سواء أكان دوائي المنشأ أم غير ذلك، لذلك يجب تجنب استعمال المواد الظليلة المستخدمة في التصوير، والصادات الحيوية ذات التأثير المعروف بأذيتها الكلوية، والعلاجات الكيميائية للسرطانات، ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، كما يجب الانتباه لتعديل جرعة الأدوية المطروحة كلوياً والأفضل تجنبها.

وتتم المعالجة الداعمة بتصحيح الحماض بإعطاء البيكربونات إلا في حالات الحماض اللبني lactic acidosis، إضافة إلى وجوب تصحيح الاضطرابات الدموية مثل فقر الدم أو نقص الصفيحات بما في ذلك نقل الدم أو إعطاء الـ desmopressin ومركبات الإستروجين.

أما استعمال الدوبامين أو الفينولدوبام - وهي مادة معاكسة لعمل الدوبامين وتستعمل في حالات ارتفاع الضغط الشرياني الشديد - أو المانيتول فغير مستطبة في معالجة الأذية الكلوية الحادة، وقد تكون ضارة للمريض.

إن معالجة الأذية الكلوية الحادة هي معالجة داعمة، ولم تثبت طريقة ما فعلها في عكس الأذية.

- **النظام الغذائي:**

تعديل النظام الغذائي هو أحد أعمدة معالجة الأذية الكلوية الحادة، وتحديد كمية السوائل أساسي في معالجة الأذية الكلوية حين يرافقها شح البول حين تكون الكلى غير

قادرة على طرح السموم أو السوائل.

وبما أن شوارد البوتاسيوم والفوسفور لا تطرح على نحو كامل حين حصول الأذية الكلوية فإن مستوياتها في الدم تكون مرتفعة، ويجب تكرار قياس مستوياتها لتعديل النظام الغذائي أو تعويض النقص حين نقصها.

وفي حالات زيادة الصادر البولي في الأذية الكلوية الحادة قد يكون نقص البوتاسيوم والفوسفور شديداً، ويجب تعويضه سواء بالطعام أم وريدياً.

ومن المشاكل التي تواجه المعالج حساب ميزان النيتروجين، ولاسيما حين وجود نقص الحجم أو في فرط التقويض hypercatabolic، وفي حالات نزف المعدة والأمعاء، أو الإسهال.

● **المعالجة الدوائية الفاعلة:**

جربت المعالجة الدوائية في الأذيات الكلوية الحادة عند الحيوانات، ومن التجارب الناجحة إعطاء هرمون النمو growth hormone، والببتيدات ذات الفعالية الوعائية vasoactive peptides والجزيئات اللاصقة adhesion molecules ومثبطات الأندوتيلين endothelin inhibitors، والكلية الاصطناعية، واستعمال الأمينوفيللين للوقاية من حدوث أذية كلوية حادة.

وهنالك طريقة وقائية متبعة للوقاية من أذية الكلية بالمادة الظليلة هي إعطاء المصل الملحي مع بيكربونات مساوية التوتر isotonic bicarbonate بجرعة 1ml/kg/h تعطى قبل ١٢ ساعة من استعمال المادة الظليلة وتستمر حتى ١٢ ساعة بعد استعمالها، وفي حالة فرط الحمل يمكن أن تخلط ٣ أمبولات بيكربونات الصوديوم ضمن ١ لتر مصل سكري مع تسريب 3ml/kg/h مدة ساعة واحدة قبل التصوير بالمادة الظليلة والاستمرار بـ 1ml/kg/h مدة ٦ ساعات بعد التصوير.

واستعمل مركب وقائي آخر بدرجات متفاوتة من النجاح هو N-acetylcysteine بجرعة ١٢٠٠ملغ فموياً كل ١٢ ساعة، يستعمل هذا الدواء للمرضى عالي الخطورة لحدوث الأذية الكلوية المتوقعة بسبب المادة الظليلة المحقونة وريدياً، ويجب قبل استعمال المادة الظليلة إيقاف استعمال المدرات ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وأضداد (مناهضات) مستقبلات الأنجيوتنسين.

● **المدرات:**

يبدو أن استعمال المدرات لا يؤثر في مجرى سير الأذية الكلوية الحادة، ولكن قد يكون مفيداً في حالات زيادة السوائل في الجسم لذلك تستعمل بكثرة، أما استعمال المصل الملحي النظامي التوتر إضافة إلى المدرات فهو دائماً عرضة للنقاش، والاستطباب الوحيد لإعطائه سواء أكان للوقاية أم العلاج هو لإبقاء حجم الدم ضمن الحد السوي أو ضمن الحد الأعلى.

مدرات عروة هانلة: تزيد طرح الماء بالتدخل في الجهاز المشترك الرابط للكلور، فهي لذلك تمنع إعادة امتصاص الصوديوم والكلور في الجزء الثخين الصاعد من عروة هانلة من النفرون والنبيب الكلوي البعيد، وهي مدرات قوية وسريعة، وقد يدوم تأثيرها عدة ساعات وذروة التأثير بعد ٦٠ دقيقة ويستمر حتى ٦-٨ ساعات.

وفي حالات القصور الكلوي يجب استعمال جرعات عالية للحصول على صادر بولي أكثر، ويستعمل الفيروسيمايد furosemide بجرعات قد تصل إلى ٦٠٠ملغ في اليوم، والطريقة المثلى لإنقاص خطر حدوث أذية سمعية هي التسريب الوريدي المستمر continuous infusion ولاسيما حين استعمال جرعات عالية، وهي مفضلة على إعطاء جرعات عالية عن طريق الحقن الوريدي السريع ولاسيما حين وجود المريض في مركز العناية المشددة.

أما مدرات العروة الأخرى مثل: torsemide أو bumetanide فهي جيل أحدث لها الأثر نفسه من دون أذية العصب السمعي.

التداخلات الدوائية لمدرات العروة تشمل خاصة الميتفورمين metformin الذي تنقص من مستواه، كما تتداخل مع أدوية السكري وتعاكس تأثير المرخيات العضلية، ويزيد التأثير السمي للعصب السمعي باستعمال الصادات الحيوية من أنواع الأمينوغلوكوزيد أو باستعمال المدرات من نوع حمض الإيتاكرينيك، وقد يزيد تأثير الوارفارين، وكذلك مستوى الليثيوم إذا أُشرك الدواءان.

مضادات الاستطباب: الحساسية الدوائية، والسبات الكبدي وانقطاع البول التام وحالات اضطراب الشوارد وخاصة نقص مستواها الشديد. وفي أثناء الحمل يجب الحذر الشديد وموازنة نسبة الفائدة المرجوة من استعمالها مع نسبة الخطورة التي تتعلق بالجنين. ولا تعطى المدرات إذا كان حجم الدم ناقصاً أو كان المريض متجففاً.

الاحتياطات: مراقبة دورية لمستوى الشوارد الدموية والبيكربونات والسكر والكرياتينين، وحمض البول والكلسيوم واليوريا الدموية مع تجنب استعمال المواد ذات السمية العالية للكلية.

الموسعات الوعائية: تسبب الجرعات الصغيرة من الدوبامين (مثلاً ١-٥ ميكروغرام/كغ/دقيقة) توسع الأوعية

الكلوية توسعاً انتقائياً مما يزيد من الصادر البولي فيمنع انسداد الأنابيب بالأسطوانات الأنبوبية، ولكن أخفقت معظم الدراسات في إيجاد علاقة مفيدة بين استعمال الدوبامين الوريدي وتحسن وظيفة الكلية بعد الإصابة بالأذية الكلوية الحادة.

حاصرات قنوات الكلسيوم: فعالة في الحيوانات ولم تثبت فائدتها في البشر.

إنذار المرض:

يختلف إنذار المرض بحسب سبب الأذية الكلوية الحادة، وبحسب الفترة الزمنية بين الإصابة الكلوية وبدء العلاج. ويكون الإنذار سيئاً حين زيادة الكرياتينين بين ٠,٥-١ملغ/دل/يوم إذ إن نسبة الوفيات في هذه الأيام تراوح بين ٣٠-٦٠٪، وترتفع نسبة الوفيات إلى ٥٠-٩٠٪ إذا احتاج المريض إلى تحال علاجي.

ونسبة الوفيات ٣١٪ في الأذية الكلوية الحادة مع فحص بول وراسب طبيعي، وتصبح ٧٤٪ حين تكون نتائج فحص البول غير طبيعية.

العلامات الأخرى التي تحمل سوء الإنذار هي:

١- العمر المتقدم.

٢- مستوى كرياتينين المصل المرتفع حين وضع التشخيص.

٣- إصابة أعضاء متعددة.

٤- شح البول.

٥- هبوط الضغط الشرياني واستعمال المقبضات الوعائية وعدد وحدات الدم المنقولة.

٦- التأخر بعلاج الانسداد البولي سواء بوضع قثطرة بولية أم بإجراء تفميم كلية nephrostomy في حالات الأذية ما بعد الكلوية. وبالمقابل إن تشخيص التهاب الحويضة والكلية المبكر والبدء السريع باستعمال الصادات يجعل الإنذار جيداً.

يلاحظ شفاء الأذية الكلوية الحادة عادة خلال الأسبوعين الأولين من الأذية، ومعظم الأطباء الأختصاصيين بأمراض الكلى يشخصون القصور الكلوي النهائي (الأذية غير العكوسة) بعد مضي ٦-٨ أسابيع على حدوث الأذية الكلوية الحادة.

ملاحظات خاصة:

هناك جدل دائم حول توقيت غسيل الكلى، ويبدو عدم وجود فرق في النتيجة بين استخدام الديال الدموي المتقطع intermittent hemodialysis أو الديال المتواصل (CRRT)، وما زالت الدراسات قائمة لمعرفة الطريقة الفضلى. أما الديال الصفاقي peritoneal dialysis فيستخدم عملياً إذا لم تتوافر أجهزة الديال الدموي المستمر، أو إذا كان هناك مضاد استطباب للتحال الدموي.

استطبابات التحال الدموي في حالات الأذية الكلوية الحادة:

١- فرط حمل السوائل مع وجود شح بول لا يستجيب للمدرات.

٢- فرط بوتاسيوم الدم المعند على المعالجة الطبية.

٣- تصحيح اضطرابات التوازن الحامضي القلوي التي لا تستجيب للمعالجة الدوائية.

٤- ارتفاع اليوريا الدموية الشديد.

٥- وجود التهاب تأمور يوريميائي uremic pericarditis.

القصور الكلوي المزمن والمتلازمة اليوريمية

وحيد باخوس

المرض الكلوي المزمن chronic kidney disease (CKD) هو أذية كلوية تستمر أكثر من ثلاثة أشهر، وتتجلى باضطرابات وظيفية أو بنيوية في الكلية مع نقص سرعة الرشح الكبيبي، وتتظاهر بشكل خلل في فحص الدم أو البول أو الصورة الشعاعية للكليتين، ويعرف كذلك بأنه نقص سرعة الرشح الكبيبي لأقل من ٦٠ مل/دقيقة/١,٧٣م٢ أكثر من ثلاثة أشهر مع علامات على أذية الكلية.

والمرض الكلوي المزمن CKD متلازمة سريرية تنجم عن تدهور سرعة الرشح الكبيبي المترقي خلال أشهر أو سنوات، ينجم عن تخرب النفرونات تخرباً غير عكوس بغض النظر عن السبب.

أولاً- أساسيات التشخيص:

- ارتفاع كرياتين المصل مدة أكثر من ثلاثة أشهر.
- مقدار الرشح الكبيبي أقل من ٦٠ مل/دقيقة/١,٧٣م٢ مدة أكثر من ثلاثة أشهر.
- تظاهرات سريرية للمتلازمة اليوريمية في مريض مصاب بفشل كلوي متقدم.

يبين الجدول (١) مراحل القصور الكلوي مع معدل الرشح الكبيبي في كل مرحلة.

ثانياً- الآلية الإمراضية:

يؤدي تناقص الرشح الكبيبي glomerular filtration (GFR) rate وخسارة النفرونات المرافق للمرض الكلوي المزمن CKD إلى:

- اضطراب ميزان الماء والشوارد وميزان الحموضة pH.
- تراكم الفضلات التي تطرح عن طريق الكلية.
- اضطراب إنتاج بعض الهرمونات واستقلابها (الإريتروبويتين وفيتامين د).

ولحسن الحظ فإن آليات المعاوضة تتفعل كلما نقص مقدار الرشح الكبيبي GFR، وأهم هذه الآليات: فرط الرشح الكبيبي في النفرونات الطبيعية المتبقية، لذلك يبقى المرض لاعرضياً حتى مع خسارة ٧٠٪ من الوظيفة الكلوية. ويسبب فرط الرشح الكبيبي في النفرونات السليمة تصلب الكبيبات، ويساهم في خسارتها إضافة إلى عوامل أخرى مثل:

١- استمرار المرض الكلوي البدئي.

٢- البيلة البروتينية.

٣- حدوث إصابة أنبوبية خلالية.

٤- فرط شحوم الدم.

٥- أذيات كلوية حادة مضافة (أذية المادة الظليلة، وسمية الصادات مثل الأمينوزيدات).

ثالثاً- الوقاية:

ينقص ضبط السكر والضغط الشرياني الجيد - في المرضى السكريين والمصابين بفرط الضغط الشرياني - خطر

المرحلة	درجة الرشح الكبيبي	معدل الرشح الكبيبي GFR (مل/د/١,٧٣م٢)	التدبير لإنقاص الخطر القلبي الوعائي
١	أذية كلوية مع رشح كبيبي GFR طبيعي أو مزداد	> ٩٠	تحري الخطر القلبي الوعائي ومعالجته لإنقاص الخطر.
٢	نقص خفيف في الرشح الكبيبي GFR	٦٠ - ٨٩	تقدير تطور الإصابة
٣	نقص متوسط في الرشح الكبيبي GFR	٣٠ - ٥٩	تقييم المضاعفات ومعالجتها
٤	نقص شديد في الرشح الكبيبي GFR	١٥ - ٢٩	تحضير المريض للعلاج البديل من الكلية
٥	فشل كلوي	< ١٥ (تحال)	علاج بديل من اليوريميا

الجدول (١) تصنيف المرض الكلوي المزمن وتوصيات المعالجة.

حدوث مرض قلبي وعائي. ويفيد المسح المبكر لأصحاب الخطورة (سكري، فرط ضغط شرياني، قصة عائلية لمرض كلوي) لكشف المؤهبين مبكراً أو منع حدوث الإصابة الكلوية المزمنة، وكذلك إجراء الفحوص المبكرة مثل قياس الضغط الشرياني وفحص البول والراسب، ونسبة البروتين إلى الكرياتنين في البول، وكرياتنين المصل لحساب الرشح الكبيبي GFR باستخدام المعادلة المناسبة:

$$\frac{\text{(كرياتين البول × حجم بول ٢٤ ساعة)}}{\text{كرياتين المصل × ١٤٤٠}}$$

رابعاً- الموجودات السريرية:

يكون المريض لاعرضياً حتى مرحلة متقدمة من الإصابة، وحين يصل معدل الرشح الكبيبي GFR إلى ١٠-١٥مل/د تحدث بعض الأعراض اللانوعية مثل الدعث العام، والضعف، والأرق، وعدم القدرة على التركيز، والغثيان والقياء، بعد ذلك تبدأ أعراض سوء وظيفة الأجهزة الأخرى كجزء من المتلازمة اليوريمية (الجدول ٢).

١- المظاهر الجلدية:

شحوب الجلد (بسبب فقر الدم) وفرط التصبغ (الناجم عن زيادة إنتاج الهرمون المنبه للخلايا القتامينية (β-MSH) واحتباس الكاروتين والأصبغة البولية urochromes، والحكة التي يرافقها تخريش الجلد تخريشاً مؤذياً، والكدمات والأورام الدموية التي تحدث نتيجة الميل للنزف الناجم عن هشاشة الصفيحات. أما الصقيع اليوريمي - وهو بلورات ناعمة بيض تشاهد على الجلد نتيجة تبلور البولة بعد تبخر العرق - فقد قلّت مشاهدته بسبب تدبير الإصابة باكراً، وكذلك تنخر الجلد نتيجة إصابة الأوعية الجلدية - الذي يسمى التأق التكلسي calciphylaxis - والآفات الفقاعية في الجلد هي أذيات جلدية نادرة مع أهميتها.

٢- المظاهر القلبية الوعائية:

هي أهم أسباب الإمراض والوفيات في مرض الكلية المزمن المترقي، وتتضمن فرط حمل السوائل، والوذمات، وفرط الضغط الشرياني، ونقص التروية القلبية، وضخامة البطين الأيسر، وقصور القلب، واضطرابات النظم والتهاب التأمور اليوريمي. ينجم فرط الضغط الشرياني عن فرط حمل السوائل، ويساهم فيه أيضاً فرط رينين الدم.

تحدث ضخامة البطين الأيسر بنسبة ٦٥-٧٥٪ في المرض الكلوي المزمن، ويساهم فيها فرط الضغط الشرياني وفقر الدم. ولقصور القلب عدة أسباب كفرط الحمل وفرط الضغط الشرياني وفقر الدم ونقص التروية القلبية واعتلال العضلة القلبية اليوريمي. وتنجم اضطرابات النظم القلبي عن اضطراب الشوارد والحماض الاستقلابي وتكلس الحزم الناقلة للتنبيه ونقص التروية القلبية واعتلال العضلة القلبية اليوريمي، أما التهاب التأمور اليوريمي؛ فيحدث بنسبة ٦-١٠٪ من اليوريميا المتقدمة قبل البدء بالتحال أو بعده مباشرة، وترافقه مقادير يوريا مرتفعة، كما يشاهد انصباب التأمور النزفي في ٥٠٪ من الحالات على الأقل.

أ- أساسيات التشخيص:

- نسبة حدوث المرض القلبي الوعائي CVD مرتفعة في المصابين بالداء الكلوي المزمن CKD، وهو سبب الوفيات الأول في هؤلاء المرضى.
- يتظاهر المرض القلبي الوعائي في المرض الكلوي المزمن بأشكال مختلفة ،منها ضخامة البطين الأيسر، ومرض القلب الإقفاري، وقصور القلب ومرض الأوعية المحيطية.
- وعوامل الخطر القلبي التقليدية وغير التقليدية (المرتبطة باليوريميا) شائعة في CKD.
- وعلى الطبيب أن يشك في وجود المرض الكلوي الوعائي CVD في المصابين بالداء الكلوي المزمن CKD حتى لو كانت التظاهرات غير وصفية.

ويُنصح دائماً تقييم الحالة القلبية ولو بالإجراءات الجارحة لتشخيص المرض القلبي الوعائي CVD في هؤلاء المرضى ومعالجته.

ب- الإمراض:

عوامل الخطر القلبية الوعائية في المرض الكلوي المزمن:

هي عوامل الخطر القلبي التقليدية، **وتتضمن**: العمر المتقدم، والداء السكري، وارتفاع الضغط الشرياني، ونقص البروتين الشحمي رفيع الكثافة HDL وضخامة البطين الأيسر، يبين الجدول (٣) هذه العوامل.

(١)- ضخامة البطين الأيسر: عمل البطين الأيسر هو ناتج الضغط البطيني بحجم الضربة، وفي مرض الكلية يزداد عمل البطين الأيسر بسبب زيادة كل من الضغط البطيني وحجم الضربة. إضافة إلى عوامل أخرى مثل فرط نشاط الدريقات الثانوي والوسط اليوريمي الذي يسهم في إحداث ضخامة البطين الأيسر والذي يعد عامل خطر مستقل في وفيات المصابين بـ CKD.

(٢)- قصور القلب: شائع في مرض الكلية المزمن، ويشاهد في ثلث المرضى المعالجين بالتحال. لقصور القلب أسباب متعددة: منها ضخامة البطين الأيسر LVH ومرض القلب

الجهاز	المظاهر السريرية
الجلد	شحوب وفرط تصبغ كدمات وأورام دموية حكة تأق تكلسي آفات فقاعية
القلب والأوعية	زيادة حجم السوائل وفرط الضغط الشرياني تصلب عصيدي متسارع ونقص تروية قلبية ضخامة البطين الأيسر قصور القلب اضطرابات النظم التهاب التأمور اليوريمي
الجهاز العصبي	حوادث وعائية دماغية اعتلال دماغ نوب اختلاجية اعتلال أعصاب مستقلة ومحيطية
الجهاز الهضمي	قهم غثيان وقياء سوء تغذية رائحة فم يوريمي آفات تقرحية والتهابية نزف هضمي
الدم	سوء وظيفة الكريات البيض والجهاز المناعي (ميل للأخماج) سوء وظيفة الصفيحات (ميل للنزف)
العظام	حثل عظمي كلوي المنشأ تأخر نمو عند الأطفال ضعف عضلي اعتلال مفاصل نشواني ناجم عن توضع B2 مكروغلوبولين
الغدد الصم	سوء الوظيفة الجنسية عقم عند النساء عدم تحمل السكر بسبب المقاومة للإنسولين فرط شحوم الدم
الفحوص المخبرية	نقص صوديوم الدم (بسبب زيادة شرب الماء) فرط بوتاسيوم الدم فرط فوسفات الدم نقص كلسيوم الدم فرط مغنزيوم الدم فرط حمض بول الدم الحماض الاستقلابي

الجدول (٢) المظاهر السريرية والمخبرية للمتلازمة اليوريمية.

عوامل خطر تقليدية	عوامل خطر غير تقليدية
العمر المتقدم	بيلة الألبومين
الجنس: ذكر	هوموسيستين
ارتفاع الضغط الشرياني	ليبوبروتين (a)
ارتفاع كولستيرول LDL	ليبوبروتين الباقية
انخفاض كولستيرول HDL	فقر الدم
الداء السكري	اضطراب استقلاب الكلسيوم والفسفور
التدخين	فرط حجم السائل خارج الخلوي
عدم النشاط الفيزيائي	اضطراب توازن الشوارد
سن اليأس	الشدة التأكسدية
قصة عائلية للمرض القلبي الوعائيCVD	ارتفاع البروتين الارتكاسي CRP
ضخامة البطين الأيسر	سوء التغذية
اضطرابات النوم	اضطراب توازن الأندوتلين/أكسيد النتريك

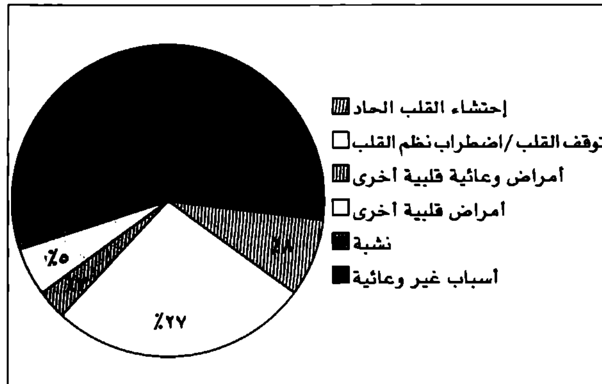
الجدول (٣) عوامل الخطر القلبية الوعائية التقليدية وغير التقليدية في المرض الكلوي المزمن.

الإقفاري ischemic hart disease (IHD)، وداء القلب الدسامي إضافة إلى اضطرابات أخرى ناجمة عن اليوريميا مثل زيادة حجم السائل خارج الخلوي، واضطراب استقلاب الشوارد ثنائية التكافؤ، وفقر الدم، ووجود النواسير الشريانية الوريدية.

(٣)- المرض الوعائي: تصلب الشرايين والتصلب العصيدي: تصاب الأوعية في المرض الكلوي المزمن (م ك م) CKD بنوعين من الإصابات هما: التصلب العصيدي وتصلب الشرايين. يتميز التصلب العصيدي بإصابة الطبقة الداخلية للشريان intima وتوضع لويحات تغلق لمعة الشريان، وأكثر الشرايين إصابة هي المتوسطة مثل الشرايين الإكليلية والفخدية والسباتين، وتسهم عدة عوامل في حدوث التصلب العصيدي مثل ارتفاع عدد عوامل الخطر القلبية الوعائية والسن المتقدمة واضطراب شحوم الدم وارتفاع الضغط الشرياني والمتلازمة الاستقلابية metabolic syndrome.

وتكثر مشاهدة تصلب الشرايين أو قساوة الشرايين في المصابين بـ(م ك م) CKD مع التصلب العصيدي، أو بغيابه؛ وهو يحدث بتقدم العمر، ولكن سرعة تطوره تزداد في المصابين بالمرض الكلوي. تصاب في هذا الشكل الطبقتان الداخلية والمتوسطة intima & media من الشرايين الكبيرة والمرنة مثل الأبهر والسباتي الأصلي، فيصبح جدار الشريان ثخيناً وقاسياً؛ مما يؤدي إلى نقص المطاوعة.

يساهم بقوة في الإصابة الوعائية لدى مرضى الكلية عنصر مهم، هو التكلس calcification الحادث في الطبقة الداخلية والمتوسطة لجدار الشريان، يحدث هذا التكلس كثيراً، ويُلاحظ في المراحل المبكرة من القصور الكلوي المزمن النهائي end- stage renal disease (ESRD)، يفسر تكلس الأوعية - إضافة إلى فقر الدم المصادف في مرض الكلية المزمن - كثرة حدوث المرض الكلوي الوعائي CVD في المصابين بالداء الكلوي المزمن CKD.



الشكل (١) أسباب الوفاة عند مرضى التحال الدموي

ج- **الموجودات السريرية:**

(١)- **ضخامة البطين الأيسر LVH**: قد تكون لاعرضية، أو يأتي المريض ولديه سوء وظيفة انبساطية، يشاهد بالفحص السريري ارتفاع الضغط الشرياني، وتكشف بجس منطقة القلب ضخامة البطين الأيسر وصدمة قمه قوية، وبإصغاء القلب قد يسمع صوت رابع. ودراسة القلب بالصدى هي الحل الأمثل لتشخيص ضخامة البطين الأيسر LVH ومتابعتها.

(٢)- **قصور القلب:** قد يحدث قصور القلب نتيجة سوء الوظيفة الانقباضية أو الانبساطية أو كليهما، ويكون لاعرضياً أو تحدث لدى المريض زلة جهدية، وزلة اضطجاعية، وزلة ليلية اشتدادية، وعدم تحمل الجهد، وزيادة حجم السائل خارج الخلوي، يضاف إلى ذلك عدم تحمل جلسات تنقية الدم وهبوط الضغط في أثناء الجلسات بسبب سوء وظيفة البطين الأيسر في المرضى المعالجين بالتحال.

(٣)- **مرض القلب الإقفاري:** الذبحة الصدرية angina هي العرض الرئيس لهذا المرض، وقد ترافق الذبحة أعراض قصور القلب الاحتقاني. تكون مظاهر نقص التروية القلبية غير وصفية، وتتجلى بزلة تنفسية دون ألم صدري، كما قد يعاني بعضهم من نوب خناق صامت.

(٤)- **الداء الوعائي المحيطي PVD:** يحدث نتيجة التصلب العصيدي وهو شائع في المصاب بالمرض الكلوي المزمن CKD، وتختلف الأعراض بحسب المنطقة المصابة، فإصابة الشريان السباتي تؤدي إلى نقص تروية عصبي عابر TIA أو نشبة stroke. أما إصابة الطرفين السفليين: فتسبب العرج المتقطع claudication مع علامات سوء تغذية الطرف مثل تغير مظهر الجلد وسقوط الأشعار وضمور العضلات، وهناك الشحوب وضعف النبض أو غيابه ونفخات bruits. وإذا لم تعالج الحالة؛ يتقرح الجلد، ثم يتموت.

د- **الموجودات المخبرية:**

التروبونينات القلبية cardiac troponins: ترتفع مستويات التروبونين؛ ولاسيما cTnT دون أعراض قلبية صريحة في المصابين بالـ ESRD.

يجب تقييم التروبونين القلبي- في المصاب بالقصور الكلوي المشتبه باصابته بمتلازمة إكليلية حادة ACS - على نحو متكرر، وإذا وجد ارتفاعه ارتفاعاً مطرداً مع الزمن؛ وجب التوجه لإصابته بأذية حادة في القلب، ولاسيما إذا وجدت أعراض قلبية أو موجودات تخطيطية.

هـ - **الدراسات الشعاعية القلبية: وتشمل:**

(١)- تخطيط القلب الكهربائي ECG.

(٢)- اختبار الجهد بالبساط exercise treadmill testing.

(٣)- دراسة القلب بالصدى.

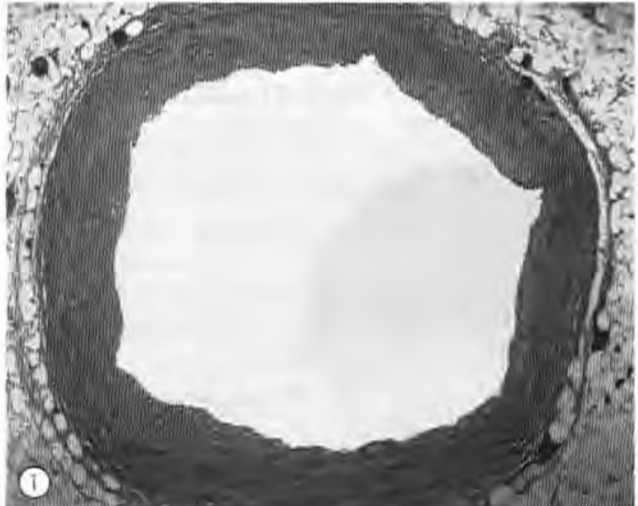
(٤)- الومضان النووي nuclear scintigraphy: يستخدم لتقييم وظيفة البطينات ومرض القلب الإكليلي CHD والتنبؤ بالحوادث القلبية المستقبلية.

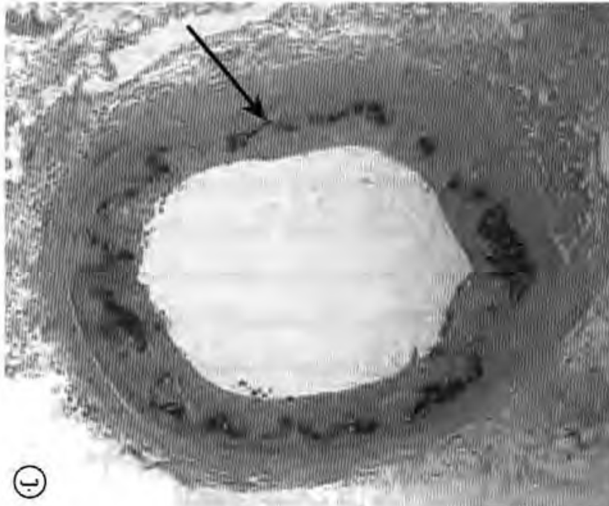
(٥)- التصوير المقطعي المحوسب CT scan.

(٦)- تصوير الأوعية الإكليلية عبر الجلد PCA.

و- **الوقاية والمعالجة:**

(١)- **ضخامة البطين الأيسر:** تعد ضخامة البطين الأيسر عامل إنذار مستقل للأمراض والوفيات في المصابين بـ ESRD. وهي تبدأ مبكرة في المصابين بالقصور الكلوي، وترافقها عوامل خطر أخرى مثل فقر الدم وارتفاع الضغط الشرياني.





الشكل (٢) إصابة الأوعية المحيطية عند مريض مصاب بالقصور الكلوي المزمن أ- وعاء سليم، ب- داء التكلس بالطبقة الوسطى للوعاء.

يرافق نزول الخضاب لأقل من ١٠-١١غ/دل حدوث ضخامة البطين الأيسر وزيادة الوفاة بسبب قلبي وعائي، لذا فإن معالجة فقر الدم تتراجع معها ضخامة البطين الأيسر تراجعاً جزئياً، وتنقص الوفيات. كما أن تخفيض الضغط المرتفع يؤدي إلى تراجع ضخامة البطين الأيسر.

(٢)- مرض القلب الإقفاري IHD:

الوقاية: يوصى لإنقاص الخطر القلبي الوعائي بإيقاف التدخين وممارسة الرياضة والوصول إلى وزن الجسم المثالي، وضبط السكر في السكرين والوصول بالضغط إلى ١٣٠/ ٨٠ (١٤٠/ ٩٠ في المعالجة بالتحال الدموي).

ويعدّ إعطاء الأسبرين من الوقاية الأولية للقلب والأوعية فيمن لديهم عوامل خطورة مرتفعة؛ على أن تكون الفائدة القلبية الوعائية المرجوة أكبر من خطر حدوث النزف الهضمي أو النزف داخل الجمجمة. كما يعدّ تناول حاصرات بيتا والستاتين ومثبطات ACE من عوامل الوقاية الثانوية.

يُنصح إصلاح فقر الدم الذي يسهم في حدوث خناق الجهد أو تفاقم خناق سابق، وينصح الوصول بالخضاب إلى ١٠-١٢ غ/د ل.

ويستطب في بعض المرضى المصابين بـ CAD فتح الشرايين الإكليلية بقثطرة عبر الجلد PTCA أو إجراء المجازات الإكليلية CAB؛ علماً أن المصابين بـ CKD معرضون للمضاعفات النزفية أكثر من باقي المرضى، لذلك تكون نسبة مراجعي المستشفيات منهم أكبر، وكذلك نسبة الوفاة .

(٣)- قصور القلب: قد يجتمع قصور القلب الانقباضي وقصور القلب الانبساطي معاً في المصاب بـ CKD. وتدل سيطرة قصور القلب الانبساطي على وجود ضخامة بطين أيسر، ويجب التركيز حينئذٍ على عوامل أخرى مساهمة في حدوثه وهي ارتفاع الضغط الشرياني وفقر الدم. وتعتمد معالجة مرضى القلب على المدرات والحمية عن الملح للوصول إلى حجم سوائل سوي euvolemia، ومدرات العروة هي الأساس في العلاج، ويضاف التيازايد في المريض المعنّد على مدرات العروة، وتعدل الجرعة حين يكون GFR أقل من ٦٠ مل/د.

ز- الإنذار:

الإنذار سيئ في المصابين بـ CKD مع CVD، ونسبة الوفيات في المعالجين بالتحال ٢٠٪ سنوياً، والسبب الرئيس هو CVD؛ علماً أن ضخامة البطين الأيسر هي عامل خطر مستقل للوفاة في ESRD، وتدني قيمة GFR يرافقها ازدياد الوفيات باحتشاء العضلة القلبية.

٣- المظاهر العصبية:

الحوادث الوعائية الدماغية هي الأكثر شيوعاً في هؤلاء المرضى بسبب التصلب العصيدي المتسارع. يتميز اعتلال الدماغ اليوريميي بالأرق insomnia، وتغير نمط النوم، وعدم القدرة على التركيز، وضعف الذاكرة، والتخليط الذهني، وعدم التوجه، وعدم الثبات العاطفي، والاكتئاب depression والهلوسة العابرة. وإذا لم تعالج الحالة يتطور اعتلال الدماغ اليوريمي إلى نوب اختلاجية معممة وسبات وموت، من المظاهر العصبية الأخرى عسر اللفظ أو الرتة dysarthria، والرعاش tremor، والرمع العضلي myoclonus. وفي المراحل المتقدمة يحدث فرط نشاط المنعكسات وعلامة بابنسكي Babinski sign. يبدي تخطيط الدماغ الكهربائي EEG علامات نشاط قشري بطيء منتشرة. يُحسّن التحال الدموي معظم مظاهر اعتلال الدماغ اليوريمي.

من المضاعفات الأخرى اعتلال الأعصاب المحيطية الذي يحدث على نحو مخاتل. ومنها اضطرابات حسية مثل متلازمة تململ الساقين restless leg syndrome والإحساس الحارق في القدمين الذي قد يكون من الشدة بدرجة تمنع المريض من المشي. تحدث الاضطرابات الحركية بعد الحسية، وتشمل الضعف العضلي وعدم الثبات في أثناء المشي، وضعف المنعكسات الوترية العميقة والخزل أحياناً حتى الشلل، تصاب أيضاً الأعصاب المستقلة، فيحدث هبوط الضغط الانتصابي، واضطراب التعرق، والعنانة والجواب غير الطبيعي لمناورة فالسالفا Valsalva maneuver.

٤- المظاهر الهضمية:

القهم والغثيان والقياء هي المظاهر النموذجية للفشل الكلوي المتقدم، يحدث القهم مبكراً، وقد يُعزى لنوع الطعام مثل اللحوم، أما القياء فيحدث صباحاً على الأغلب، إن تشارك هذه الأعراض مع اضطراب استقلاب البروتين والطاقة إضافة إلى ظروف مرضية أخرى كالخزل المعدي gastroparesis عند السكريين، والتأثيرات الجانبية للأدوية؛ كل ذلك يؤدي إلى سوء التغذية. ويحدث البخر اليوريمي uremic fetor - وهو رائحة البولة مع التنفس- نتيجة تحطم البولة إلى أمونيا في اللعاب، ويرافقه طعم معدني غير مستحب في الفم، ومن الأعراض الهضمية الأخرى زيادة حدوث الآفات الالتهابية والقرحية في كل الجهاز الهضمي؛ إضافة إلى النزف الهضمي.

٥- المظاهر الدموية:

يحدث فقر دم عادي الصباغ عادي الكريات بدرجات

مختلفة في المصاب بالفشل الكلوي المزمن، وينجم على نحو رئيسي عن نقص إنتاج هرمون الإريتروبويتين erythropoietin من الكليتين المريضتين، تسهم عوامل أخرى في إحداث فقر الدم مثل نقص استجابة مولدات الدم للإريتروبويتين، وانحلال الدم المتسارع في الوسط اليوريمي، وعوز فيتامينات (مثل حمض الفوليك) وفقد الحديد عن طريق النزف الهضمي. يبقى تعداد الكريات البيض طبيعياً ويرتفع استجابة للأخماج في حين تكون وظيفة الكريات البيض والجملة المناعية مضطربة، وتؤهب لأخماج أكثر تواتراً وشدة، كذلك يكون تعداد الصفيحات طبيعياً مع وظيفة مضطربة تؤدي إلى تطاول زمن النزف وميل للنزف.

يؤلف فقر الدم حالة مرضية أساسية في المرض الكلوي المزمن CKD، وهو ينجم عن عجز الكلية عن إنتاج كميات كافية من الإريتروبويتين. ومن العوامل المساعدة في إحداث فقر الدم نقص عمر الكرية الحمراء وعوز الحديد.

المعالجة:

مع أن لفقر الدم شأناً مهماً في الوفيات بسبب قلبي وعائي ومع توافر الإريتروبويتين الإنساني؛ فإن ٣٠٪ فقط من المصابين بالـ CKD يستعملون هذا الدواء، ووسطي الهيماتوكريت عند هؤلاء ٣٠,٢٪؛ أي أقل من المستوى الموصى به في الإرشادات العلاجية.

أ- تعويض الحديد: توصي الإرشادات الطبية بإجراء دراسة مفصلة للحديد قبل البدء بإعطاء الإريتروبويتين (حديد المصل، والترانسفيرين، ومستويات الفريتين). وطريق الوريد هو الطريق الأمثل لتعويض الحديد.

اقترحت عدة طرائق (بروتوكولات) لتعويض الحديد وغايتها جميعاً الوصول إلى إشباع ترانسفرين TSAT > ٢٠٪ وفريتين > ١٠٠ نانوغرام/مل. ويتطلب رفع قيمة الهيماتوكريت ١٠٪ تناول ١غ من الحديد مدة ثلاثة أشهر، ويبين الجدول (٤) أنواع الحديد التجاري الموجود للإستعمال الوريدي..

تركيب الحديد	الجرعة القصوى في كل مرة	الجرعة المنصوح بها
دكستران الحديد	١٠٠٠ ملغ	١٠٠ ملغ × ١٠جرعات
غلوكونات الحديد	١٢٥ ملغ	١٢٥ ملغ × ٨جرعات
سكروز الحديد	١٠٠ ملغ	١٠٠ ملغ×١٠ جرعات

الجدول (٤) أنواع الحديد التجاري الموجود للاستعمال الوريدي

تنصح معظم البروتوكولات تقييم الحديد دورياً (كل ٣ أشهر) في كل مريض يستعمل الإريتروبويتين؛ لأن سرعة استخدام الحديد تتبدل.

ب- المعالجة بالإريتروبويتين: يوجد حالياً مستحضران من هذا الدواء، هما إيبويتين ألفا epoetin alfa وداربيبويتين ألفا darbepoetin alfa، الإيبويتين ألفا مشابه مناعياً وحيوياً للأريتروبويتين الداخلي المفرز من الجسم، أما داربيبويتين ألفا (Aranesp) فيختلف عن الإريتروبويتين الداخلي بوجود سلاسل متعددة السكريد وإعادة ترتيب الحموض الأمينية، ووزنه الجزيئي أكبر، ونصف حياته أطول بثلاث مرات من الإيبويتين ألفا (٨ ساعات مقابل ٢٥ ساعة). ومع عدم وجود دراسات معشاة للمقارنة بين الدواءين؛ فإن لهما الفعالية نفسها في علاج فقر الدم في CKD.

يجب تجنب رفع خضاب الدم سريعاً، فقد بينت الدراسات الحديثة أن وصول الخضاب لأكثر من ١٢,٥غ/دل يؤدي إلى زيادة الحوادث القلبية الوعائية، وقد أشارت دراسة CHOIR إلى أن هذه الحوادث تزداد في مرضى يتناولون جرعات عالية من الإيبويتين ألفا من دون الوصول بالخضاب إلى المستوى المطلوب.

توصي الارشادات العلاجية بالحفاظ على الخضاب بين ١١-١٢غ/دل وتجنب زيادته أكثر من ١٣غ/دل.

٦- المظاهر العظمية:

يدل مصطلح حثل العظم الكلوي renal osteodystrophy على مختلف أنماط الآفات العظمية المرافقة للمرض الكلوي المزمن CKD والتي تنجم عن اضطراب استقلاب الكلسيوم والفسفور. يحدث فرط نشاط الدريقات الثانوي وتلين العظام osteomalacia، ومرض العظام اللاحركي adynamic bone disease وتأخر النمو عند الأطفال، ويؤدي سوء ضبط ناتج كلسيوم - فسفور إلى حدوث تكلسات تحت الجلد والأوعية والمفاصل والأحشاء، وفرط نشاط الدريقات الثانوي هو السبب الأكثر شيوعاً في حثل العظم الكلوي، ومع أن الاضطرابات في خزعة العظم تشاهد في كل المرضى؛ فإن الموجودات الشعاعية لا ترى إلا في ٤٠٪ من الحالات والمظاهر السريرية مثل الألم العظمي والكسور ترى في أقل من ١٠٪. يمكن الوقاية من حثل العظم الكلوي أو التقليل من آثاره بالتدبير الجيد لاستقلاب الكلسيوم والفسفور.

● **حثل العظم الكلوي:** يشمل حثل العظم الكلوي اضطرابات العظام ومعادنها التي ترافق المرض الكلوي المزمن CKD. للكلية شأن مهم في تنظيم تمعدن العظام سواء

بوظيفتها الإطراحية أم الغدية الصماوية. ويدخل في الآلية الإمراضية لمرض العظام الكلوي كل من اضطراب استقلاب الكلسيوم والفوسفر وفيتامين د وتبدلات تنظيم تركيب هرمون الدريقات PTH وإفرازه، إضافة إلى عوامل أخرى ممرضة مثل الحماض الاستقلابي واحتباس الألمنيوم وتراكم بيتا ٢ مكروغلوبولين B_2M، واستناداً إلى ما تقدم؛ فإن المرض العظمي الكلوي هو نتيجة تأثير عامل واحد من هذه العوامل أو مجموعة منها.

أ- الآلية الإمراضية:

يمثل مرض العظم الكلوي طيفاً من التبدلات العظمية التي تراوح من الآفات عالية التقلب high-turnover lesions التي ترافقها زيادة إفراز هرمون الدريقات؛ إلى الآفات منخفضة التقلب low-turnover lesions التي ترافقها مستويات سوية أو منخفضة من هرمون الدريقات PTH (المخطط ١).

(١)- مرض العظم الكلوي عالي التقلب high turnover RBD.

(٢)- فرط نشاط الدريقات الثانوي: هناك عدة عوامل تسهم في الزيادة المديدة لـ PTH في المصابين بالقصور الكلوي المزمن، منها نقص كلسيوم الدم، ونقص إنتاج الكالسيتريول الكلوي أو ١-٢٥ ديهيدروكسي فيتامين د، ومقاومة العظام لتأثير PTH الرافع لكلس الدم، وتبدلات تنظيم نسخ الجين الخاص بالـ prepro- PTH، ونقص التعبير عن مستقبلات فيتامين د VDR والمستقبلات الحساسة على الكلسيوم CaSR في الدريقات؛ إضافة إلى فرط فوسفات الدم بسبب نقص طرح الفسفور الكلوي.

(٣)- مرض العظم الكلوي منخفض التقلب low turnover RBD: ويشمل مرض العظم اللاحركي adynamic bone disease وتلين العظام osteomalacia.

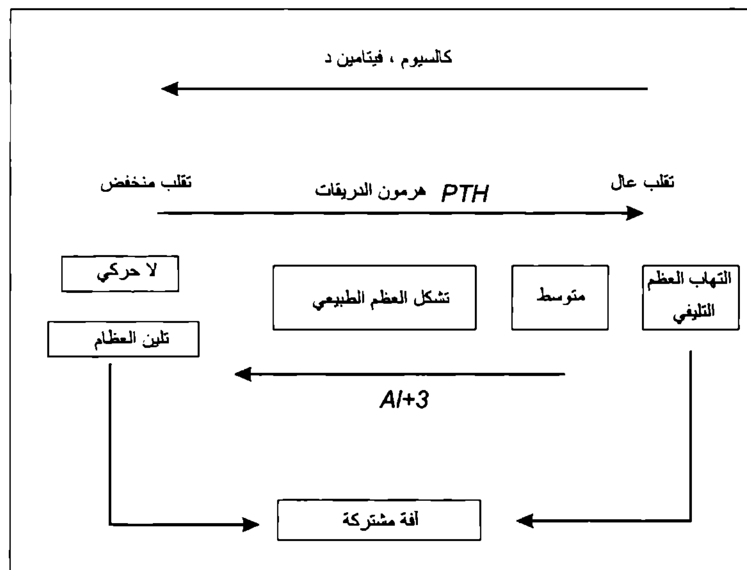
وحثل العظم الكلوي اللاحركي هو الشكل الأكثر مصادفة في معظم حالات مرض العظم منخفض التقلب، أما تلين العظام فأقل مشاهدة. ويكون مستوى PTH في المصل قليل الارتفاع أو ضمن الحد الطبيعي في٤٠٪ من المرضى الموضوعين على التحال الدموي وفي أكثر من ٥٠٪ من المرضى الموضوعين على التحال الصفاقي.

يؤدي استخدام خالبات الفسفور المحتوية على الكلسيوم وإعطاء جرعات عالية من مركَبات فيتامين د الفعال لعلاج فرط نشاط الدريقات الثانوي إلى حدوث مرض العظم اللاحركي بنسبة كبيرة في المرضى المعالجين بالتحال، لأن كلا الدواءين يخفض مستوى PTH في الدم، للكالسيتريول تأثير مباشر بإنقاص نشاط مكونات العظم osteogenetic (مصورات العظم) حين يعطى بجرعات عالية متقطعة للمرضى الموضوعين على التحال.

(٤)- الآفات المختلَطة mixed lesions في حثل العظم الكلوي: يشاهد في بعض المصابين بـ CKD مظاهر نسيجية لكل من التهاب العظم الليفي osteitis fibrosa وتلين العظام، وهي ما يعرف بالآفات المختلطة.

ب- الموجودات السريرية:

علامات مرض العظم الكلوي وأعراضه لانوعية، وتتعلق التبدلات المخبرية والموجودات الشعاعية دائماً بالأعراض



المخطط (١) طيف الإصابات في مرض العظم الكلوي

السريرية وشدتها، وفي عديد من المرضى أعراض خفيفة مع موجودات مخبرية شعاعية مهمة. والألم العظمي والضعف العضلي عرضان شائعان، وقد تشاهد في الحالات المتقدمة التشوهات العظمية والتكلسات خارج العظام على نحو مرتفع.

(١)- الألم العظمي: عرض شائع يبدأ خلسة، ويتطور تدريجياً على مدى شهور أو سنوات، وهو ألم منتشر ولا نوعي يتفاقم بحمل الثقل أو تغيير وضعية المريض، يتوضع في أسفل الظهر والوركين والساقين؛ وهي الأكثر إصابة، وقد يكون ألم العقب والكاحل هو المسيطر.

(٢)- الضعف العضلي: يحدث ضعف عضلي دانٍ proximal في بعض المصابين بالقصور الكلوي المتقدم، تبدأ الأعراض ببطء، وتتجلى بالضعف والألم، لا يعرف الأساس الفيزيولوجي لهذه الإصابة؛ ولكن الحالة تتحسن بإعطاء دواء كالسيتريول أو ٢٥ هيدروكسي فيتامين د أو بعد استئصال الدريقات، وبعد زرع كلية ناجح أو بعد علاج مرض العظم الناجم عن الألمنيوم بدواء DFO من دون التأكد من الآلية التي يؤثر بها اضطراب استقلاب فيتامين د أو فرط نشاط الدريقات الثانوي في الاعتلال العضلي اليوريمي.

(٣)- التشوهات الهيكلية: تنحصر التشوهات العظمية في الهيكل العظمي المحوري في المصابين بمرض العظم الناجم عن ترسب الألمنيوم الذي كان يستعمل خالباً للفسفور، فيحدث الجنف القطني lumbar scoliosis والحدب kyphosis وسوء دوران القفص الصدري distortion، وتحدث في المصابين بالتهاب العظم الليفي تشوهات في الأضلاع وتعجر كاذب pseudoclubbing في الأصابع.

(٤)- التظاهرات خارج العظام: يمكن الكشف شعاعياً عن عدة أنماط من تكلس النسيج الضام، وأكثرها شيوعاً التكلسات الورمية tumoral وما حول المفصلية، التي تنجم غالباً عن توضع مواد كلسيوم وفسفور عديمة الشكل، وقد يرافقها التهاب المفصل أو ما حول المفصل، وتتطور هذه التكلسات حين وجود مستويات فسفور مرتفعة في المصل، وهي قابلة للزوال التام إذا ضبط فسفور المصل المرتفع على نحو جيد، وتحدث هذه التكلسات في كل الأعمار حتى الأطفال المصابين بـ CKD.

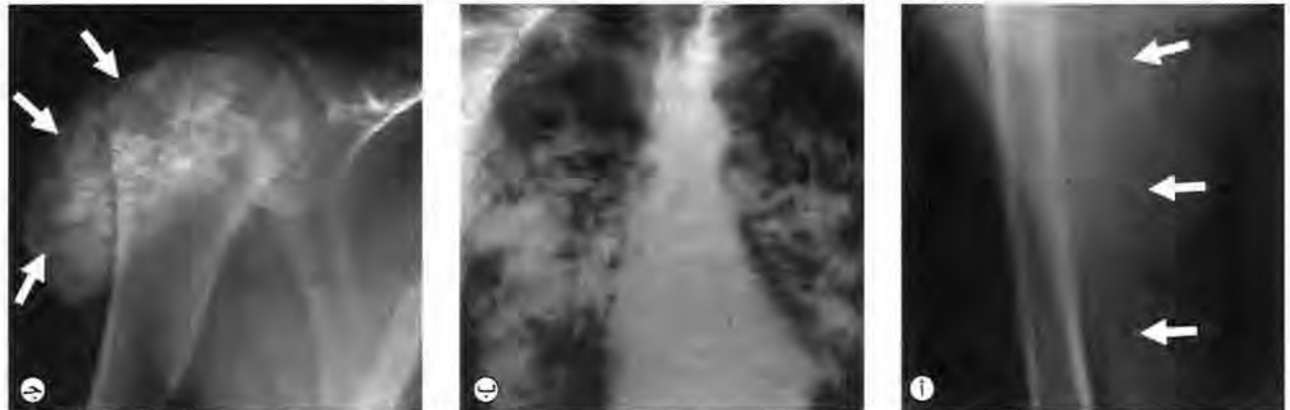
وتكلسات الأحشاء قليلة الحدوث، ويختلف تركيبها الكيميائي عن تكلسات الأنسجة الرخوة. أما التكلسات الوعائية ولاسيما الشريانية فشائعة في المصابين بـ CKD، وهي عنصر مهم في تشخيص حثل العظم الكلوي، وتمثل عامل خطورة مرضية وقاتلة في المرضى الموضوعين على التحال.

ترافق تكلس الأوعية في المصابين بـ CKD مضاعفات سريرية مهمة مثل المرض القلبي الوعائي وزيادة نسبة الوفيات بسبب قلبي. وينجم التكلس الوعائي - ولو جزئياً- عن اضطراب استقلاب المعادن مثل احتباس الفسفور وفرط فوسفات الدم.

من عوامل الخطر في حدوث هذه الإصابة الجنس (الأنثى)، والتقدم بالعمر، والبدانة والجرعات العالية من الأدوية المحتوية على الكلسيوم واستخدام مميع مثل الوارفارين، وخلل تنظيم المثبطات النسيجية للتكلس الوعائي.

ج- الموجودات المخبرية:

يكون مستوى كلسيوم المصل في الحد الأدنى الطبيعي أو منخفضاً قليلاً، ويعود إلى الحدّ الطبيعي بعد بدء المعالجة الدوائية والتحال، وزيادة كلسيوم المصل في مريض موضوع على التحال قد يعكس زيادة تركيز الكلسيوم في سائل



الشكل (٣) تكلسات خارج العظم عند مرضى القصور الكلوي المزمن أ- تصلب شرين، ب- تكلس رئوي، ج- تكلسات حول المفصل

التحال، أما الموضوعون على التحال الصفاقي CAPD ولا يتناولون الڤيتامين د: فيكون الكلسيوم لديهم ضمن الحد الطبيعي. ويكون كلسيوم المصل مرتفعاً مع حدوث نوبات من فرط كلسيوم الدم في مرض العظم اللاحركي؛ لأن قنص العظام المصابة للكلسيوم يكون محدوداً، كما أن دخول الكلسيوم من سائل التحال إلى الحيز خارج الخلوي وامتصاص الكلسيوم من العظام يرفع مقداره في المصل لعدم درئه عظمياً، والتدبير هنا هو إنقاص جرعة خالبات الفسفور المحتوية على الكلسيوم وإنقاص تركيز الكلسيوم في سائل التحال.

تعد قيمة الفوسفاتاز القلوية في المصل مؤشراً جيداً على شدة حدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في المصابين بالفشل الكلوي.

تختلف مستويات PTH في البلازما تبعاً لنمط الإصابة العظمية الكلوية، لكن طريقة القياس المناعي بضد مزدوج تعطي نتائج موثوقة ومفيدة في المصابين بالفشل الكلوي المتقدم.

د- المعالجة:

يتطلب تدبير مرض العظم الكلوي التوجه للعوامل الممرضة وبذل الجهد للمحافظة على كلسيوم المصل وفوسفوره ضمن المجال الطبيعي والحكمة في استخدام ڤيتامين د ومقلدات الكلسيوم calcimimetic وخالبات الفسفور، إضافة إلى إجراءات الوقاية من التكلس في الأنسجة الرخوة، وتجنب التعرض إلى العوامل السامة مثل الألمنيوم وتراكم الحديد، والاستخدام الصحيح للعوامل الخالبة مثل DFO في معالجة الانسمام بالألمنيوم.

(١)- الحمية الغذائية diet: ضبط فسفور المصل الجيد مهم جداً في الوقاية من تكلس الأنسجة الرخوة وتدبير فرط نشاط الدريقات الثانوي في المصابين بالفشل الكلوي. يبلغ مقدار الفسفور في طعام الشخص الطبيعي ١-١,٣ غ/يوم ويجب أن يكون هذا المقدار ٤٠٠-٨٠٠ ملغ/يوم في المريض الموضوع على التحال لتجنب فرط فوسفات الدم، وهذا الأمر غير مستساغ، ولا يمكن اتباعه مدة طويلة لذلك تستخدم خالبات الفسفور إضافة إلى الحمية حين يصل معدل الرشح الكبيبي ١٥-٢٠٪ من الحد الطبيعي.

يجب إنقاص منتجات الحليب كثيراً مع استمرار تناول كمية ٥٠٠-٦٠٠ ملغ من الكلسيوم، ولما كان المصابون بـ CKD المتقيدون بالحمية لا يتناولون الكمية الكافية لحاجتهم اليومية من الكلسيوم؛ فإنه يجب إعطاؤهم دواء يحوي الكلسيوم؛ ليصلوا إلى ١٢٠٠ملغ، وهو المقدار الموصى به من قبل منظمة الصحة العالمية WHO.

(٢)- العوامل الرابطة للفوسفات phosphate- binding agents: يكثر الآن استخدام كربونات الكلسيوم وأسيتات الكلسيوم أدوية خالبة للفوسفات، ولها الفعالية نفسها، أما سيترات الكلسيوم فلا تعطى: لأن السيترات تزيد الامتصاص المعوي للألمنيوم حين وجوده.

يجب إعطاء هذه المركّبات مع الطعام: لترتبط بالفوسفات الموجودة فيه، ولكنها تنقص من الكلسيوم غير المرتبط الذي يجب امتصاصه من لمعة الأمعاء، لذلك يجب إعطاء كميات إضافية من الكلسيوم العنصري elemental Ca تتجاوز ١٥٠٠-٢٠٠٠ ملغ، وقد تصل إلى ٤-٦غ، وتأثيرها الجانبي هو حدوث فرط كلسيوم الدم.

إن إعطاء جرعات عالية جداً من خالبات الفوسفات المحتوية على الكلسيوم للموضوعين على التحال ترافقه تكلسات وعائية في الأنسجة الرخوة، لذلك ينصح بالأدوية الخالية من الكلسيوم مع الحمية الغذائية التي يجب أن توفر ١٥٠٠-٢٠٠٠ ملغ/يوم من الكلسيوم وإعطاء خالبات فوسفات لا تحوي الكلسيوم مثل سيفيلامير sevelamer ولانتانوم كربونات lanthanum.

(٣)- مركّبات ڤيتامين د vitamin D sterols: مع كل الجهود في ضبط الفسفور والكلسيوم يحدث في الموضوعين على التحال الدائم فرط نشاط الدريقات الثانوي، وكانت مركّبات ڤيتامين د هي العلاج الوحيد لهذه المشكلة حتى ظهور مقلدات الكلسيوم. من هذه المركّبات كالسيفيديول calcifediol، ٢٥ هيدروكسي ڤيتامين د ٣، ألفا هيدروكسي ڤيتامين د ٣، دي هيدروتاكيسترول dihydrotachysterol، وكلها فعالة دوائياً، بيد أن أكثرها استخداماً هو كالسيتريول calcitriol وحديثاً باريكالسيتول paricalcitol ودوكسيركالسيفرول doxercalciferol.

(٤)- مقلدات الكلسيوم calcimimetic agents: مقلدات الكلسيوم هي جزئيات عضوية صغيرة تعمل بوصفها مفعلات أو منشطات allosteric activators لمستقبلات الكلسيوم CsSR، وهي تُخفِّض عتبة تنشيط المستقبلات في خلايا جارات الدرق بوساطة شوارد الكلسيوم خارج الخلوي، وتخفض بالتالي إفراز PTH، وحين تعطى هذه الأدوية فموياً لمصاب بفرط نشاط جارات الدرق الثانوي ينخفض مستوى PTH بسرعة في ساعة إلى ساعتين، لذلك فهي تمثل زمرة دوائية جديدة لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي بآلية عمل مختلفة

تماماً عن آلية عمل مشابهات فيتامين د لحل مشاكل المصابين بـCKD.

(٥)- استئصال الدريقات parathyroidectomy: قد يكون استئصال جارات الدرق الجراحي إجراء ضرورياً للسيطرة على فرط نشاط الدريقات الثانوي في مرضى التحال المزمن، وتزداد نسبة إجراء هذه الجراحة بزيادة عدد سنوات التحال وهذه النسبة السنوية ما زالت نفسها في الـ ١٥ سنة الأخيرة. يجب التأكد من تشخيص فرط نشاط الدريقات الثانوي الشديد مخبرياً وشعاعياً وبخزعة العظم قبل اتخاذ القرار بإجراء الجراحة كما يجب استبعاد داء العظم المرتبط بالألمنيوم قبل استئصال جارات الدرق؛ لأن إجراء الجراحة بوجوده يسيء للوضع غالباً.

٧- المظاهر الغدية والاستقلابية:

من الشائع حدوث اضطراب الوظيفة الجنسية في المرض الكلوي المزمن المتطور CKD، تحدث العنانة والعقم وضعف الشهية الجنسية نتيجة قصور الأقناد الأولي primary hypogonadism، وكذلك يسهم فرط برولاكتين الدم في انقطاع الطمث وثر الحليب في النساء، تحدث في بداية المرض الكلوي المزمن مقاومة للإنسولين وعدم تحمل السكر (داء سكري كاذب أزوتيمي azotemic pseudodiabetes) في حين تحدث في المرض الكلوي المزمن المتقدم نوب نقص سكر الدم الناجم عن نصف عمر طويل للإنسولين بسبب نقص استقلابه كلوياً ونقص تصنيع الغلوكوجين كلوياً. تشمل اضطرابات الشحوم ارتفاع الشحوم الثلاثية وVLDL ونقص HDL، يبقى الكولستيرول الإجمالي طبيعياً، ويرتفع الليبوبروتين A، ويتضمن اضطراب استقلاب البروتينات نقص التصنيع وزيادة التقويض.

خامساً- الموجودات المخبرية والشعاعية:

١- الموجودات المخبرية:

فيما عدا ارتفاع آزوت البولة الدموية BUN وكرياتنين المصل اللذين يعبران عن معدل منخفض للرشح الكبيبي؛ تشاهد اضطرابات مخبرية أخرى ولاسيما إذا لم يَتبع المريض تعليمات الحمية الغذائية المتناسبة مع تدني الرشح الكبيبي، ومن هذه الاضطرابات نقص صوديوم الدم (بسبب زيادة شرب الماء) وفرط بوتاسيوم الدم وفرط فسفور الدم ونقص كلسيوم الدم وفرط مغنزيوم الدم وفرط حمض بول الدم، كما يحدث حماض استقلابي ذو فجوة صواعد مرتفعة، تنجم كل الاضطرابات - باستثناء نقص كلسيوم الدم - عن عدم توازن الوارد والصادر من هذه المواد مع تطور المرض الكلوي.

٢- الدراسات الشعاعية:

تساعد دراسة الكليتين بالأمواج فوق الصوتية على تشخيص بعض حالات المرض الكلوي المزمن CKD (مثل الكلية عديدة الكيسات PKD والاعتلال البولي الانسدادي)؛ وكذلك تساعد على التمييز بين القصور الكلوي الحاد والقصور الكلوي المزمن، إن رؤية كليتين صغيرتين متناظرتين (أقل من ٨,٥ سم) يدعم تشخيص القصور الكلوي المزمن، في حين يرجح وجود كليتين بحجم طبيعي القصور الكلوي الحاد، وتوجد بعض الاستثناءات لذلك (أي قصور كلوي مزمن مع حجم كليتين طبيعي أو كبير) في الداء السكري والداء النشواني والكلية عديدة الكيسات، قد تساعد بعض الدراسات الشعاعية على تحديد سبب المرض الكلوي المزمن مثل الدوبلر Duplex Doppler لدراسة الشرايين الكلوية، ويفيد ومضان الكلية renal scintigraphy ودراسة الأوعية بالرنين المغنطيسي M. R. angiography في دراسة نقص التروية الدموية في الكليتين، ويفيد تصوير المثانة الإفراغي بالطريق الراجع V.C.U في نفي وجود الجزر المثاني الحالبي والاعتلال البولي الانسدادي، ويفيد التصوير الطبقي المحوري في تقييم حصيات الكليتين ونخر الحليمات.

٣- اختبارات خاصة:

يجب إجراء خزعة الكلية حين عدم التمكن من وضع تشخيص دقيق مع حجم كليتين طبيعي ووجود شك في وجود آفة كلوية قابلة للعلاج.

سادساً- الوقاية والتدابير المؤخِّرة لتطور المرض الكلوي المزمن:

من هذه التدابير:

١- ضبط الضغط الشرياني باستخدام حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs ومحولات إنزيم الانجيوتنسين ACEIs.

٢- وضبط السكر في المريض السكري؛ ولاسيما في المراحل المبكرة للإصابة، فضبط الضغط الشرياني الجيد يؤخر تطور المرض الكلوي المزمن، ويقلل خطر حدوث الداء الإكليلي وضخامة البطين الأيسر.

٣- الوقاية وتدبير الاختلاطات اليوريمية: تتضمن المعالجة أيضاً حمية قليلة الملح، وحين يشتد المرض الكلوي المزمن يجب تغيير الحمية الغذائية؛ لتصبح مناسبة للمرحلة الجديدة، وذلك بضبط اضطراب السوائل والشوارد والحماض والقلاء، والحمية قليلة الملح (٢-٣غ صوديوم يومياً)، وإعطاء مدرات العروة إجراء جيد لتدبير فرط حمل

السوائل، أما المدرات التيازيدية فغير فعالة عندما تصبح سرعة الرشح الكبيبي أقل من ٣٠مل/د، يجب تجنب نقص صوديوم الدم بإنقاص شرب الماء (١,٥ لتر/يوم). ينصح الحمية ناقصة البوتاسيوم (٤٠-٦٠ ملي مكافئ/يوم) للوقاية من فرط بوتاسيوم الدم وتجنب مصادر البوتاسيوم الخارجية مثل نقل الدم، والملح البديل وبعض الأدوية مثل (مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والمدرات الحافظة للبوتاسيوم).

سابعاً- المعالجة:

المعالجة المحافظة عن طريق الأدوية والحمية الغذائية مستطبة في كل مراحل المرض الكلوي المزمن CKD. أما المعالجة بالتحال الدموي أو زرع الكلية؛ فهي الحل الأمثل للمرحلة الخامسة من القصور الكلوي المزمن، **إن أهداف المعالجة المحافظة هي:**

١- علاج سبب المرض الكلوي المزمن إن أمكن ذلك وكشف وعلاج كل سبب عكوس قد يكون مسؤولاً عن نقص الرشح الكبيبي مثل نضوب الحجم، وخمج المجاري البولية، والاعتلال البولي الانسدادي، واستخدام مواد سامة كلوياً، وارتفاع الضغط المتسارع أو غير المضبوط وهجمة مرض مسبب للإصابة الكلوية.

٢- مداخلة تهدف إلى الوقاية من تطور المرض الكلوي المزمن أو الحد من تسارعه.

٣- الوقاية من مضاعفات المرض الكلوي المزمن أو علاجها.

٤- الوقاية من مضاعفات مرافقة لحالات مرضية موجودة مثل الداء السكري والمرض القلبي الوعائي أو علاجها.

٥- تحضير المريض وذويه للتحال أو الزرع المخطط، يُنصح إعادة النظر بأدوية المريض؛ وذلك لتجنب كل ما هو سام كلوياً وتعديل جرعات الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية. يجب على المصاب بالقصور الكلوي المزمن مراجعة أختصاصيَ الكلية حين يصبح الرشح الكبيبي أقل من ٣٠ مل/د، أي في المرحلة الرابعة، وذلك ليكون هناك الوقت الكافي لتحضيره للعلاج المناسب، أما قبل تلك المرحلة؛ فيمكن التنسيق بين الطبيب العام وطبيب الكلية.

١- المعالجة اللادوائية:

أ- تغيير نمط الحياة: يجب تشجيع المصابين بـ CKD على نمط حياة صحية نشيطة لإنقاص الخطر القلبي الوعائي، ولم تُجرَ تجارب معشاة على ذلك؛ لكن من الثابت أن الإجراءات المنصوح بها تؤخر تطور مرض CKD، ويجب تجنب زيادة الوزن والبدانة ومعالجتها؛ لأنها تسبب فرط رشح كبيبي وبيلة بروتينية، ويجب تحديد وارد الملح للمساعدة على ضبط الضغط الشرياني المرتفع؛ ولاسيما المرضى الذين يستعملون ACEIوARBs. والجهد الفيزيائي - والسباحة خاصّة - ينقص البيلة البروتينية، كما أن إيقاف التدخين أمر مهم وحيوي لإنقاص الخطر القلبي الوعائي، إضافة إلى تنامي الدليل على سوء الإنذار في المصابين بـ CKD المدخنين سواءً أكانوا سكريين أم لا.

ب- تحديد الوارد البروتيني: ما زال تحديد الوارد البروتيني في مناهج حماية الكلية موضوع جدل، وفي حين وجد لتحديد وارد البروتين فائدة في حماية الكلية في حيوانات التجربة لم توجد الفائدة في الإنسان، وتبين في أكبر دراسة أجريت على الإنسان أن تحديد وارد البروتين بـ ٠,٦ غ/كغ/يوم حين يصل GFR إلى أقل من ٢٥ مل/د/١,٧٣م٢ هو المنصوح به، مع ذلك ليس من الواضح فائدة هذه التوصية في المرضى المعالجين بالـ ACEI وARBs مع خطر حدوث سوء التغذية. وفي وثيقة حديثة من الجمعية الوطنية لأمراض الكلية اتفق بالإجماع على تحديد وارد البروتين بـ ٠,٨ غ/كغ/يوم في كل المرضى والنزول بها إلى ٠,٦ غ/كغ/يوم إذا استمرت البيلة البروتينية رغم المعالجة بالـ ACEI وARB؛ واستمر تدهور الوظيفة الكلوية.

٢- المعالجة الدوائية:

أ- ضبط الضغط الشرياني المرتفع:

ما زال ضبط الضغط الشرياني إجراء مهماً جداً في إبطاء تدهور الـ CKD، وقد تبين من دراسات سريرية مبكرة أن ضبط الضغط المرتفع حتى لو كان هذا الضبط بسيطاً أو خفيفاً؛ فإنه يحسن من تدهور وظيفة الكلية، هذه الملاحظات تبرز **سؤالين:** - ما هو **المستوى الأفضل للضغط** للمحافظة على وظيفة كلوية جيدة؟ - ما هو **خافض الضغط** الذي يقدم أفضل حماية كلوية؟

(١)- مستوى ضبط الضغط الشرياني: زادت القناعة بأن ضبط الضغط الشرياني ضبطاً جيداً يرافقه تحسين الإنذار القلبي الوعائي، وتنصح الجمعية العالمية لأمراض الكلية الحفاظ على الضغط أقل من ١٣٠/٨٠ في كل المصابين CKD. ويجب التنويه أن المعالجة العنيفة الهجومية للضغط المرتفع تؤدي إلى زيادة خطر هبوط الضغط في مريض مصاب باعتلال الجملة العصبية المستقلة وضغط شرياني هش، وتصلب عصيدي (يؤدي إلى نقص المطاوعة الوعائية).

(٢)- اختبار الدواء الخافض للضغط: يقدم كل منACEI وARB حماية كلوية جيدة إضافة إلى تخفيض الضغط، ويجب اعتمادها خطاً أولياً في المصابين بـ CKD؛ إذا لم يكن

هناك مضاد استطباب. المدرات غير فعالة علاجاً وحيداً للمصاب بقصور كلوي؛ لكن تأثيرها في انخفاض الضغط يضاف إلى تأثير كل من ACEI وARB أما حاصرات قنوات الكلسيوم (CCB) من نوع non- dihydropyridine؛ فإنها تؤثر تأثيرات غير مستحبة في المصابين بـ CKD، لذلك ينصح بحاصرات قنوات الكلسيوم مشاركة مع ACEI أو ARB.

(٣)- مثبطات الرينين المباشرة direct renin inhibitors (DRI): تمثل هذه المثبطات زمرة دوائية جديدة من مثبطات جملة الرنين أنجيوتنسين RAS، وقد أجريت دراسة معشاة على أول مثبط رينين، وهو aliskiren، وقد أعطي بالمشاركة مع ARB، وخفض البيلة البروتينية في المصابين بالسكري نمط ٢ مع إصابة كلوية صريحة.

(٤)- اعتبارات الأمان: مع الفائدة المثبتة لكل منACEI وARB في حماية الكلية مازال بعض الأطباء يترددون في استعمالها بسبب حدوث فرط بوتاسيوم الدم وتدهور وظيفة الكلية، ولا يتطلب هذا الأمر سوى المراقبة الدقيقة؛ وإنقاص وارد البوتاسيوم في الحمية وتجنب إعطاء أدوية محتوية على البوتاسيوم وعدم إعطاء المدرات الحافظة للبوتاسيوم، كما يجب معرفة رقم البوتاسيوم قبل المعالجة مباشرة.

ب- إنقاص البيلة البروتينية:

من الثابت أن وجود البيلة البروتينية يساهم في تطور الأذية الكلوية، لذلك يتعلق بها الإنذار الكلوي، وتدل درجة البيلة البروتينية على شدة المرض الكلوي، واستمرارها رغم العلاج مؤشر قوي على مصير المرض. من جهة أخرى تعدّ بيلة الألبومين مشعراً جيداً للخطر القلبي الوعائي؛ ففي دراسة Renaal تبين أن نقص ٥٠٪ من قيمة بيلة الألبومين يرافقها خلال ٦ أشهر نقص الخطر القلبي بنسبة ١٨٪ ونقص قصور القلب بنسبة ٢٧٪. اعتماداً على هذه المعطيات ينصح المعالجة بالـ ACEI أو ARBs الذي يجب إنقاصه تدريجياً حتى تصل البيلة البروتينية إلى أقل من ١غ/يوم، وإذا لم يوصل إلى هذا الهدف؛ يجب مشاركة الدوائين لنصل إلى أقل من ٠,٣ غ/يوم.

ج- معالجة اضطراب شحوم الدم:

يرافق CKD عادة اضطراب شحوم الدم بارتفاع الليبوبروتين الغني بالشحوم الثلاثية، ونقص HDL كولستيرول؛ الأمر الذي يرافقه زيادة الخطر القلبي الوعائي، لذلك ينصح إعطاء خافضات الشحوم لإقلال الخطر القلبي الوعائي، ويجب لإعطائها دراسة الاستطباب والجرعة والهدف دراسة موسعة.

د- معالجة فقر الدم:

ينجم فقر الدم عن نقص إنتاج الإريتروبويتين erythropoietin من الكلية؛ وهو مضاعفة شائعة لـ CKD، وتعالج بالأريتروبويتين الذي يصحح حالة فقر الدم، ويحسن نمط حياة المريض، ويقلل فترات مكوثه في المستشفى كما يسهم في إبطاء تدهور وظيفة الكلية، وأظهرت دراسة Renaal أن مستوى الخضاب مشعر جيد لمرحلة ESRD فإن كل نقص ١غ/دل من الهيموغلوبين يرافقه زيادة خطر حدوث ESRD بنسبة ١١٪.

هـ- ضبط سكر الدم glycemic control:

يُنقص ضبط السكر الصارم خطر حدوث بيلة الألبومين المجهرية في السكريين من النمط الأول والنمط الثاني، أما المصابون سابقاً ببيلة ألبومين مجهرية؛ فيتناقص فيهم خطر حدوث بيلة بروتينية صريحة، وليس هناك دراسات عمن لديهم اعتلال كلية سكري في حين ذكرت إحدى الدراسات تراجع اعتلال الكلية السكري في مراحله المبكرة بعد زرع المعثكلة الناجح؛ مما يؤكد التأثير الواقي للكلية بضبط السكر، ويبقى المريض عرضة لاعتلال الأوعية الدقيقة، ويبقى ضبط سكر الدم الجيد (الخضاب الغلوكوزي أقل من ٧٪ HbA1c) هو هدف المعالجة، وذكر حدوث آثار جانبية لضبط سكر الدم الصارم في بعض المرضى، ففي تجربة Accord أدى ضبط السكر الشديد (خضاب غلوكوزي أقل من ٦٪) في السكريين من النمط الثاني إلى زيادة الوفيات.

ثامناً- الإنذار:

حددت التجارب السريرية عدة مداخلات فعالة في إبطاء سرعة تدهور GFR في المصابين بـ CKD، وقدّم كل منها بعض الفائدة؛ ولكن من دون أن يوقف أي منها تطور CKD. واستمر معظم الحالات بالتطور إلى ESRD ولو ببطء، ومن العوامل الدالة على سوء الإنذار: شدة البيلة البروتينية ومقدار كرياتنين المصل وألبومين المصل وخضاب الدم، وعلى ضوء ما تقدم يبدو منطقياً مشاركة المداخلات الفعالة في مختلف مراحل تقدم CKD في منهاج مناسب لتوفير أكبر حماية كلوية. وقد بينت دراسة واحدة أن تطبيق المعالجة التشاركية المكثفة في المصابين بالداء السكري النمط الثاني مع بيلة ألبومين مجهرية قد أدى إلى تناقص خطر الداء القلبي الوعائي بنسبة ٥٣٪ وتناقص خطر اعتلال الأوعية الدقيقة بنسبة ٦٠٪، وتستطيع المعالجة السيطرة على المضاعفات الكبيرة للمصابين بـ CKD، ويلخص الجدول (٥) منهاج المعالجة وأهدافها.

المداخلة الطبية	الهدف العلاجي
حاصرات الخميرة ومثبطات الأنجيوتنسين II	بيلة بروتينية أقل من ١غ باليوم
إضافة خافض ضغط آخر	ضغط شرياني أقل من ٨/١٣
حمية فقيرة بالبروتين	٠,٨ غ/كغ/يوم
ضبط سكر الدم بدقة	خضاب غلوكوزي أقل من ٧٪
أدوية خافضة لشحوم الدم	كولستيرول منخفض الكثافة LDL أقل من ١٠٠ملغ/دل
علاج فقر الدم	خضاب ١١-١٢غ/دل
تغيير نمط الحياة	إيقاف التدخين - إنقاص الوزن

الجدول (٥) المداخلات الطبية والهدف العلاجي لحماية الكلية في مريض مصاب بـ CKD.

يرافق المرض الكلوي المزمن ارتفاع نسبة الإمراض والوفاة مقارنة بباقي الناس، ويزيد عدد مرات دخول المستشفى، فعدد المرات التي يقضيها المريض في المستشفى سنوياً ثلاث مرات في المرحلة الثانية والثالثة والرابعة، وست مرّات إلى سبع في مرحلة تنقية الدم، ونسبة البقاء على قيد الحياة مدة سنة، وسنتين، و٥ سنوات هي على التوالي ٨٠٪ و٦٥٪ و٣٨٪، ومتوقع البقيا حياً في مريض أبيض موضوع على التحال هو ربع المتوقع في باقي الناس إلى سدسه، ونسبة الوفيات بسبب قلبي وعائي في مرض الكلية المزمن أعلى بـ ١٠-٣٠ مرّة عنها في باقي الناس، هذه الأرقام تُظهر أهمية الكشف المبكر والعلاج المبكر للمرض الكلوي المزمن CKD.

مع العلم أن المعالجات والفحوص المطلوبة للمراقبة والتقييم غير مكلفة نسبياً ومتوافرة على نحو واسع، ويجب تطبيق هذه المقاربة في أنظمة الرعاية الصحية؛ مما يقلل من عدد المرضى الذين يحتاجون إلى معالجة تعويضية كلوية في العالم، ويُعدّ تحقيق هذا الهدف بحق التحدي الأكبر الذي يواجه أطباء الكلية حالياً.

معالجة القصور الكلوي بالاستعاضة

- الكلية الاصطناعية - التحال الدموي
- الدِّيال الصِّفاقي
- زرع الكلية
- التهاب كبيبات الكلى الأولي
- التهاب كبيبات الكلى الثانوية
- اعتلال الكلية السكري
- الكلية والحمل
- ارتفاع الضغط الشرياني كلوي المنشأ
- التهاب الكلية الخلالي
- تحديد الجرعة الدوائية في القصور الكلوي
- المدرات
- الشَيْخوخَة والجهازُ البولي التناسلي

الكلية الاصطناعية - التحال الدموي

جهاد لحام

يتميز مرض القصور الكلوي المزمن (الفشل الكلوي) بانخفاض الوظيفة الكلوية - التي تتمثل بما يسمى معدل الرشح الكبيبي glomerular filtration rate (GFR) - انخفاضاً تدريجياً وغير عكوس.

يصيب القصور الكلوي المزمن نحو ١٢٠ شخصاً من كل مليون في فرنسا سنوياً، ونحو ٣٠٠ شخص من كل مليون في الولايات المتحدة الأمريكية سنوياً وهو في تزايد مستمر.

يعد الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني من أهم الأسباب التي تؤدي إلى قصور كلوي مزمن نهائي يحتاج إلى المعالجة المعيضة بالتحال dialysis أو زرع الكلية renal transplantation.

وهناك أسباب أخرى لهذا المرض يذكر منها: التهابات كبيبات الكلية، واعتلال الكلية الخلالي المزمن، والأخماج المزمنة، والأمراض الوراثية والتشوهات الخلقية وأسباب أخرى نادرة، وأخيراً أسباب غير معروفة.

يعتمد علاج القصور الكلوي المزمن على درجة الأذية الكلوية التي تصنف بحسب قيمة التصفية الكلوية، وهو ما يعرف بتصنيف K/.DOQI، وفق الجدول (رقم١):

يُلجأ إلى **المعالجة** المحافظة عادة في المراحل الأربع الأولى من الإصابة الكلوية، وتتمثل هذه المعالجة بما يلي:

- تأخير سرعة تقدم الإصابة الكلوية ما أمكن (مثال: ضبط الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني).
- التخفيف من تأثيرات اليوريميا السريرية.
- تحضير المريض وإعلامه بعلاجه في المستقبل (التحال أو زرع الكلية).

أما المرحلة الخامسة والأخيرة فتعبر عن الداء الكلوي

درجة الأذية الكلوية	GER مل/د/١.٧٣ م٢
الأولى	≥ ٩٠٪
الثانية	٧٠ - ٨٩٪
الثالثة	٣٠ - ٦٩٪
الرابعة	١٥ - ٢٩٪
الخامسة	≤ ١٥٪

الجدول (١) تصنيف درجة القصور الكلوي المزمن

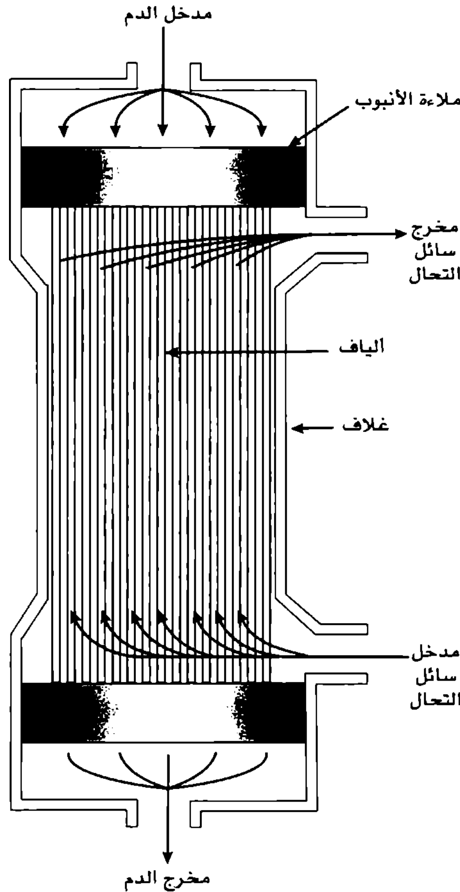
الانتهائي end- stage renal disease (ESRD)، وعلاجها حتماً اللجوء إلى وسائل تنقية الدم (التحال) أو زرع الكلية.

يتم إجراء التحال بطريقتين:

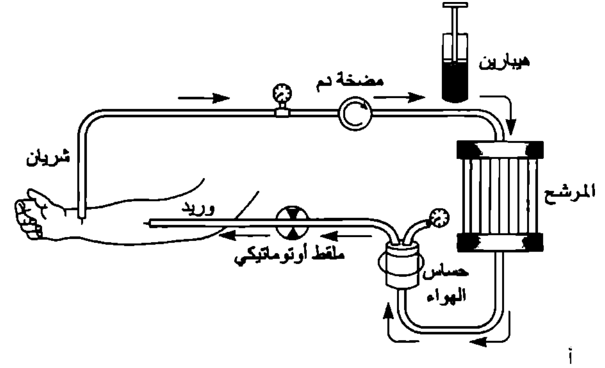
١- **تنقية الدم خارج الجسم**، ويكون باستعمال دارة يعبر الدم خلالها خارج الجسم، وهو ما يسمى التحال الدموي أو الكلية الاصطناعية.

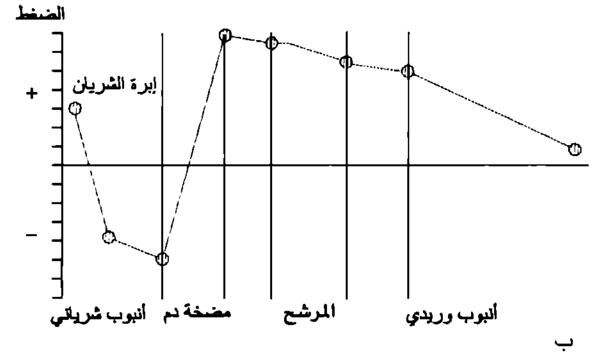
٢- **تنقية الدم داخل الجسم**، ويكون باستعمال قثطرة خاصة توضع داخل جوف الصفاق ليكون هو سطح التبادل بين دم المريض وسائل التحال الخاص الذي يمرر عبر هذه القثطرة تحت تأثير الجاذبية.

أما زرع الكلية فيكون بأخذ كلية من متبرع حي (الأقارب أو غير الأقارب)، أو من شخص حديث الوفاة، أو من شخص مصاب بموت دماغي، ويعد زرع الكلية الطريقة المثلى التي تسمح باستعادة وظيفة كلوية طبيعية (الإفراغية والغدية).



الشكل (١) وشيعة تصفية من الألياف





الشكل (٢) دارة الدم في أثناء التحال الدموي.

لمحة تاريخية:

عرف مفهوم الكلية الاصطناعية عام ١٩١٣م من قبل فريق من الأطباء الذين أثبتوا باستئصال الكليتين لدى كلب إمكان طرح الفضلات الآزوتية من الدم بوساطة التحال، وفي عام ١٩٢٤م أجرى العالم هاس أول جلسة تحال عند الإنسان، وفي عام ١٩٤٣م أصبح تطبيق الكلية الاصطناعية على الإنسان ممكناً - على الرغم من الصعوبات التي كانت تعترض ذلك - بفضل العالم كولف الذي بدأ باستخدام الهيبارين النظامي.

لم يتسع استعمال التحال الدموي في الفترة من عام ١٩٤٥م حتى عام ١٩٦٠م لتعذر الحصول على صبيب دموي كافٍ لإجراء التحال (المآخذ الوعائية). وفي عام ١٩٦٠م استطاع العالم سكريبنير حل هذه المشكلة باكتشاف أول مأخذ وعائي وهو تحويلة شريانية وريدية قصيرة (شنت shunt) تؤمن مدخلاً سهلاً ومديداً للدارة الدموية، ويسمح بتكرار جلسات التحال، كما أوجد مفهوم كفاية التحال وعدم كفايته.

ومنذ عام ١٩٦٥م تأكدت فائدة التحال وفعاليته في الحفاظ على حياة مئات الآلاف من المرضى حول العالم حتى هذا اليوم.

في عام ١٩٦٨م وضع مفهوم التوافق وعدم التوافق الحيوي الخاص بالكلية الاصطناعية حين برهن كل من كرادوك وكول على أن تفعيل المتممة هو السبب وراء هذه الظاهرة، ومنذ ذلك الحين بدأ صنع مرشحات من أغشية متوافقة حيوياً (وهي التي تستخدم في الوقت الحاضر) للحد من هذه الظاهرة وزيادة فعالية التحال الدموي نتيجة ذلك.

أساسيات التحال الدموي:

يعد التحال dialysis العلاج الأساسي للمصابين بقصور كلية مزمن متقدم أو نهائي؛ إذ يوفر هذا العلاج تنقية الدم من معظم السموم الآزوتية المتراكمة نتيجة لسوء إطراحها من الكلية، فضلاً عن تخليص الجسم من السوائل الزائدة. وللتنقية وسائل عديدة، ويقتصر هذا البحث عما يسمى التحال الدموي.

التحال الدموي hemodialysis كلمة يونانية تعني عملياً تنقية الدم، وهو الفعل الأساسي لهذه المعالجة.

يعبر الدم في أثناء فترة التنقية بوساطة أنابيب خاصة غشاء التحال الدموي المتمثل بالمرشّح filter ضمن جهاز دقيق هو جهاز التنقية الدموية، مجهز بأنظمة خاصة للإنذارات ولمراقبة المريض والدارة الدموية طوال فترة جلسة التحال الدموي.

يعد المرشِّح المكون الرئيس في جلسة التحال الدموي إذ تتم التنقية الفعلية ضمنه، وهو يتألف من حجرتين مفصولتين بغشاء التحال الذي هو غشاء نصف نفوذ (يسمح بمرور جزيئات دون الأخرى)، يمر الدم في إحدى الحجرتين، في حين يمر سائل خاص يحضر من قبل جهاز التنقية الدموية في الحجرة الأخرى وبالاتجاه المعاكس للدم يسمى سائل التحال dialysate الذي يشابه في تكوينه سائل البلازما الطبيعية، تجري المبادلات في هذا المستوى بين دم المريض الغني بالسموم والفضلات الآزوتية وسائل التحال الخالي منها.

ويوفر التحال الدموي التصفية اللازمة للدم من السموم والسوائل الزائدة (الوظيفة الإطراحية للكلية الطبيعية)، كما يؤدي إلى إعادة التوازن الشاردي في الوسط الداخلي للجسم، إضافة إلى تنظيم الضغط الشرياني والوسط الحامضي القلوي، أما الوظيفة الغدية - الهرمونية وهي الوظيفة الأخرى التي تقوم بها الكلية الطبيعية (إفراز الهرمون المكون للدم، وتكوين الفيتامين د الفعال، وجهاز الرينين - انجيوتنسين) فإن التحال الدموي غير قادر على تحقيقها.

Na	K	Ca	Mg	Cl	Hco3	Acetate	Glucose
١٤٠	٢ - ٤	١.٥ - ١.٧٥	٠,٥ -٠,٧٥	١١٢	٣٤	٤	٨,٣

الجدول (٢)

يطبق التحال الدموي عدة مرات بالأسبوع (١٢-١٥ ساعة)، ومن هنا يأتي اسم التحال الدموي الدوري؛ ولذا لا يكون إطراح السموم اليوريميائية كاملا كالذي يتحقق من قبل الكلية الطبيعية عند الإنسان التي تعمل ٢٤ ساعة/ ٢٤ ساعة، أي ما يعادل ١٦٨ ساعة/أسبوع.

آليات نقل الذوائب والسموم في التحال الدموي الدوري:

يكون النقل **بآليتين أساسيتين:** الانتشار diffusion والترشيح الفائق ultrafiltration.

أما **الانتشار** فهو الآلية الأساسية للتنقية في أثناء التحال الدموي؛ ويتم فيها نقل الذوائب عبر غشاء التحال نقلاً منفعلاً بحسب مدروج التركيز أي من الوسط الأكثر تركيزاً إلى الوسط الأقل تركيزاً بالذوائب وعلى نحو أساسي الذوائب ذات الوزن الجزيئي المنخفض مقارنة بذات الوزن الجزيئي المتوسط.

أما في **الترشيح الفائق** فيعتمد نقل الذوائب على مدروج الضغط السكوني على جانبي الغشاء convection، وتوفر هذه الآلية رشح الذوائب ذات الوزن الجزيئي الأعلى إلى سائل التحال، وهي الآلية الأساسية للتنقية في أثناء ما يسمى الترشيح الدموي hemofiltration، ويتم في هذه الطريقة من التنقية نقل محلول متعادل التوتر عقيم بمعدل يعتمد على معدل الرشح الدموي الأساسي.

تساهم آلية ثالثة في التخلص من المواد والسموم الزائدة وهي الادمصاص (امتزاز) adsorption، وهي ادمصاص بعض البروتينات (B2 ميكروغلوبيولين، السيتوكينات...) على بعض الأغشية الصنعية الخاصة لهذه المهمة وثم تسهيل طرحها.

مواد التحال الدموي:

١- المرشحة أو الكلية الاصطناعية: تتألف من أغشية على شكل ألياف أسطوانية وهي أغشية نصف نفوذة كما ذكر سابقاً، عقيمة، تستخدم مرة واحدة. يدور الدم داخل هذه الألياف، في حين يمر سائل التحال في محيطها وفي اتجاه معاكس لاتجاه الدم لتأمين أكبر نسبة تبادل في أثناء جلسة التحال الدموي.

٢- جهاز التحال وسائل التحال: يعمل جهاز التحال أو التنقية الدموية على تحضير سائل التحال من البيكربونات والحمض والماء المعالج المقدمة له في أثناء جلسة التحال، كما يعمل الجهاز على مراقبة دقيقة لجلسة التحال الدموي وإعطاء الإنذارات الخاصة حين حدوث خلل ما بالجهاز أو مشكلة ما لدى المريض. يجب أن يكون جهاز التحال نظيفاً وعقيماً وذلك لتجنب التكاثر الجرثومي ضمنه.

أما سائل التحال فهو محلول ذو تركيب مشابه تقريباً لتركيب السائل خارج خلوي، خالٍ من اليوريا والكرياتينين والفسفور، وتركيزه من الشوارد معد بحيث يصحح الاضطرابات التي تحصل بين جلستي تحال دموي.

يبين الجدول (رقم ٢) تركيب سائل التحال (الوحدات بالميليمول).

المأخذ الوعائي vascular access:

كي تتم جلسة التحال الدموي لا بد من الحصول على نتاج دموي كافٍ من المريض يملأ الدارة والمرشحة ليتم فيما بعد تنقيته، ولتحقيق ذلك تم اكتشاف ما يدعى المأخذ الوعائي لدى المريض.

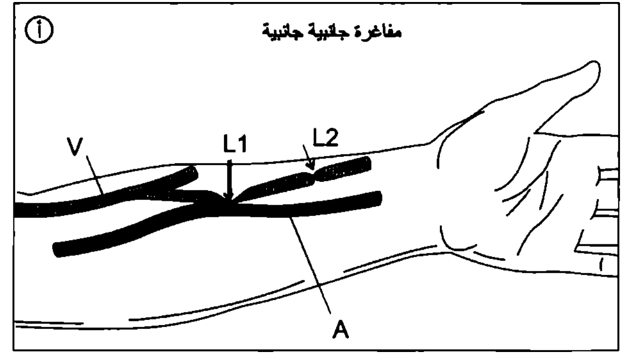
لقد كان سكريبنر أول من اكتشف عام ١٩٦٠م أول مأخذ وعائي دائم لعلاج اليوريميا المزمنة، ومنذ ذلك التاريخ أجريت عدة محاولات لتطوير هذا الاكتشاف حتى وصول سيمينو وبريسيا عام ١٩٦٦م إلى اكتشاف المأخذ الوعائي الذي لا يزال يستخدم حتى الوقت الحاضر، وهو (الناسور الشرياني - الوريدي) (الشكل ٣).

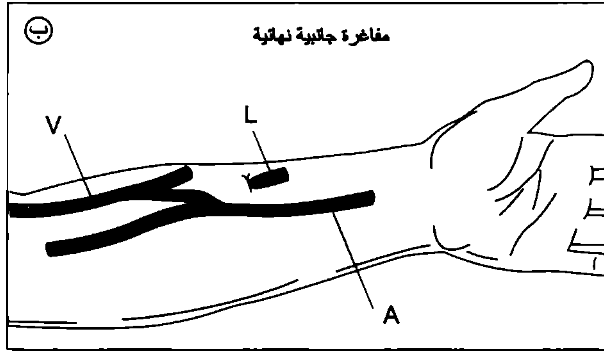
أنواع المآخذ الوعائية:

١- التحويلة الشريانية الوريدية shunt: قناة من اللدائن (بلاستيكية) توضع بين أي شريان محيطي ووريده، وقد حدّ الخمج والخثار من استعمال هذه الطريقة.

٢- الناسور الشرياني الوريدي arteriovenous fistula: وهي الطريقة المستخدمة حالياً، وتقدر بـ (٨٥٪) من المآخذ الوعائية المعتمدة وهي مفاغرة تجرى بين الشريان والوريد المجاور، تكون المفاغرة جانبية -جانبية أو - وهو الأفضل- جانبية - نهائية. إن تطور الناسور الشرياني الوريدي لاستخدامه في التحال الدموي يحتاج عادة إلى فترة تراوح بين أسابيع إلى عدة أشهر.

٣- الطعم الشرياني الوريدي graft fistula: يستخدم طعم من مادة معينة وصلة بين الشريان والوريد، هذا الطعم يكون إما حياً وإما صنعياً.





الشكل (٣) مآخذ وعائية مختلفة من أجل تحسين الكلية أ- مفاغرة جانبية - جانبية، ب - مفاغرة جانبية - نهائية.

٤- في بعض الحالات الإسعافية، أو حين عدم العثور على مأخذ وعائي يمكن اللجوء إلى الدخول عبر الجلد حتى الأوعية الفخذية.

٥- القثاطر الوريدية المركزية central venous catheters: يُلجأ إليها في حالات الإسعاف أو عدم وجود مأخذ وعائي دائم، ويكون ذلك باستعمال قثاطر خاصة للتحال الدموي وإدخالها ضمن الوريد الوداجي الباطن، وهو الطريق الأكثر استخداماً حالياً، ويفضل أن يكون على الجهة اليمنى، ويمكن الاستعانة بالوريد تحت الترقوة والوريد الفخذي بوصفهما طرقاً أخرى للدخول.

مضاعفات المأخذ الوعائي:

- الخثار: أكثر المضاعفات شيوعاً، ويتمثل بارتفاع الضغط الوريدي خلال جلسة التحال الدموي.
- الخمج: ثاني أكثر المضاعفات شيوعاً، ويشاهد بكثرة حين استخدام القثاطر الوريدية المركزية.
- قصور قلبي عالي النتاج: حين يكون الناسور الشرياني الوريدي واسعاً أو كبير المفاغرة.
- أمهات الدم.

أين يطبق التحال الدموي؟

يجرى التحال الدموي في مركز استشفائي كبير وتحت مراقبة طبية كاملة (أطباء وممرضين وفنيين)، ويمكن إجراؤه في مركز بسيط وبإشراف ممرضة أو أكثر، أو أن يجرى في المنزل بإشراف ممرضة أو المريض نفسه، وفي الحالتين الأخيرتين يشترط أن يكون المريض بحالة عامة جيدة وألاّ يوجد هناك حالات مرضية مشاركة.

التحضير للتحال الدموي:

١- تحضير المريض نفسياً: وذلك قبل عدة أشهر من بداية العلاج من قبل معالج نفسي ومن قبل الطبيب الخاص، يجب أن يكون المريض على علم بالتحال الدموي (آليته، ومضاعفاته، وفوائده)، وضرورة التقيد بتطبيق العلاج على نحو دائم.

٢- تحضير المأخذ الوعائي للمريض: ويحضر قبل البدء بالتحال الدموي بعدة أشهر بما يضمن اندمال الجرح اندمالاً طبيعياً، إضافة إلى نضج الناسور الشرياني الوريدي كي يكون جاهزاً للاستخدام. وعلى نحو عام يفضل إجراء المأخذ الوعائي حين تصل أرقام تصفية الكرياتينين إلى ٢٠ مل|د|٧٣, ١م².

٣- اللقاح ضد التهاب الكبد ب: يجب أن يعطى للمريض للوقاية من العدوى بهذا الفيروس الذي يصله عن طريق أجهزة التحال.

٤- تقييم الحالة القلبية الوعائية: لما في ذلك من علاقة لتحمل المريض للعلاج بالتحال الدموي.

٥- إخبار المريض وتثقيفه عن زرع الكلية.

برنامج العلاج بالتحال الدموي:

الهدف من التحال الدموي الدوري هو الوصول بالمريض إلى حالة عامة يستطيع معها ممارسة حياته المهنية والعائلية على نحو قريب من الأشخاص الطبيعيين، ويحقق هذا الهدف بإطراح الفضلات السامة من جسم المريض إطراحاً كافياً وتصحيح الاضطرابات الشاردية والمائية خلال زمن معين على مدار الأسبوع، وقد اعتمدت فترة أربع ساعات لكل جلسة تحال دموي - أي ما يعادل ١٢ ساعة أسبوعياً - فترة مثالية لتحقيق ذلك.

الجلسات الأولى للتحال الدموي:

للجلسات الأولى خصوصياتها؛ لذلك يجب أن تجرى في المستشفى وتحت مراقبة طبية دقيقة. يجب أن تكون هذه الجلسات قصيرة وهادئة لتجنب انخفاض تركيز اليوريا في الدم انخفاضاً سريعاً وفجائياً وحدوث متلازمة عدم التوازن. في هذه الفترة يعدل العلاج الخافض للضغط الشرياني

ونظام الحمية لدى المريض، كما يحاول إيصال المريض إلى وزنه الحقيقي أو ما يسمى الوزن الجاف (الوزن الذي لا يعاني معه المريض من ارتفاع ضغط شرياني أو وذمات محيطية).

الجلسات التالية للتحال الدموي:

يكون تطبيق الجلسات التالية للتحال الدموي غالباً سهلاً وبسيطاً. وتجرى ثلاث جلسات في الأسبوع عادة، مدتها جميعاً ١٢ ساعة كافية لتوفير بقيا جيدة للمريض.

كفاية التحال الدموي adequacy of hemodialysis:

يكون التحال الدموي كافياً حين يكون المريض الذي يخضع لجلساته دورياً بحالة عامة حسنة، ويمارس حياته المهنية والعائلية على نحو قريب من الطبيعي.

مشعرات كفاية التحال الدموي:

- حالة عامة وتغذوية حسنة، وممارسة حياة مهنية وعائلية قريبة من الحالة الطبيعية.
- ضغط شرياني طبيعي وفقر دم محتمل سريرياً.
- غياب اضطرابات الكلسيوم والفسفور والحثل العظمي الكلوي osteodystrophy.
- غياب التهاب الأعصاب اليوريميائي والأرق والحكة.
- تركيز اليوريا والكرياتينين ضمن المستوى المثالي قبل جلسة التحال.
- توازن شاردي مائي للبلاسما قريب من الطبيعي.

هناك أيضاً معايير مخبرية لكفاية التحال الدموي تعتمد على الحرائك الدموية للبولة، وهي:

١- Kt/V [حيث K تصفية الفلتر للبولة الدموية مقدرة ب مل/د.

t زمن جلسة التحال الدموي مقدرة بالدقائق.

V حجم انتشار البولة الدموية في الجسم، أو حجم الماء الكلي في الجسم (٦٠٪ عند الرجال و٥٥٪ عند النساء) مقدرة بـ مل].

تشير قيمة Kt/V > ١,٣ إلى تحال دموي فعال.

٢- نسبة تراجع اليوريا urea reduction ratio (URR): يشير تراجع اليوريا بعد جلسة التحال بنسبة ٧٠٪ على الأقل إلى كفاية التحال.

المراقبة طويلة الأمد:

إضافة إلى مراقبة جلسات التحال الدموي نفسها يجب أن تجرى مراقبة سريرية ومخبرية كل شهر على الأقل، يراقب خلالها الوزن الجاف وزيادة الوزن بين الجلسات، ومراقبة المآخذ الوعائية والحالة القلبية الوعائية لدى المريض.

استطبابات التحال الدموي الدوري ومضادات استطباباته (موانع الاستعمال):

يطبق التحال الدموي الدوري على نحو أساسي على جميع المرضى المصابين بقصور كلية مزمن نهائي، أي عند حدوث انخفاض في معدل الرشح الكبي إلى أقل من ١٥ مل/د/١,٧٣م² من سطح الجسم، وهو ما يوافق انخفاض عدد الكليونات إلى أقل من ٥٪ من العدد الإجمالي.

أما مضادات استطباب التحال الدموي الدوري فهي:

١- التقدم الكبير بالعمر الفيزيولوجي.

٢- تغير الحالة العقلية تغيراً غير عكوس.

٣- الاضطراب النفسي غير الشافي.

٤- الخباثة المتقدمة.

وعلى نحو عام يوضع الاستطباب لكل مريض على حدة، على أن تؤخذ بالحسبان الأخطار المحتملة للعلاج بالتوازن مع البقيا المحتملة للمريض.

تغذية المرضى الخاضعين للتحال الدموي المزمن:

إن الوصول إلى حالة تغذوية مستقرة في المريض الخاضع للتحال الدموي المزمن شرط أساسي لنجاح هذه المعالجة وللحفاظ على بقيا جيدة وسوء التغذية يزيد من نسبة خطر الوفيات.

يقيّم سوء التغذية في مرضى التحال الدموي المزمن سريرياً ومخبرياً كما يبين الجدول (رقم ٣).

◆ يوصى بحمية بروتينية تقدر بـ ١,٢غ/كغ/يوم، ووارد حروري يقدر بـ ٣٠-٣٥ كيلو كالوري/كغ/يوم.

إضافة إلى ذلك يوصى بحمية فقيرة بالبوتاسيوم

المشعر	القيم المثالية	الخطر
سريرياً: مشعر كتلة الجسم body mass index (BMI)	≤ ٢١ كغ/م²	< ٢٠ كغ/م²
مخبرياً: - الألبومين - طليعة الألبومين - نسبة استقلاب البروتين (TCP)	٤٠ غ/ل ≤ ٠,٣ غ/ل ≤ ١ غ/كغ/يوم	< ٣٥ غ/ل < ٠,٣ غ/ل < ٠,٨ غ/كغ/يوم

الجدول (٣) يقيّم سوء التغذية في مرضى التحال الدموي المزمن

والصوديوم مع تحديد السوائل بحسب الصادر البولي عند المريض، وأخيراً تزويد المريض بأنواع مختلفة من الفيتامينات.

التحال الدموي في الأطفال:

من الممكن إجراء التحال الدموي عند الأطفال، مع أفضلية التحال الصفاقي ريثما يتم إجراء زرع الكلية.

غالباً ما يكون توفير المأخذ الوعائي صعباً لدى الأطفال وتبقى القثاطر الوريدية المركزية ذات النفق(الدائمة) الحل الأمثل.

ضرورة الدعم النفسي عند الأطفال طوال فترة التحال الدموي.

أما التغذية فيجب أن يكون الوارد البروتيني عموماً أعلى مما هو عليه عند البالغين، ويقدر بـ ٢غ/كغ/يوم مع ضرورة إضافة الفيتامين د والكلسيوم وتصحيح الحماض الاستقلابي وفقر الدم. ولتوفير النمو الطبيعي لدى الأطفال يستطب استعمال هورمون النمو الذي يجب أن يكون باكراً (GFR < ٣٠ مل/د/١,٧٣م٢).

ويبقى زرع الكلية العلاج المثالي لقصور الكلية المزمن عند الأطفال؛ إذ يعد التحال حلاً مؤقتاً ريثما يتم إجراء الزرع.

التحال الدموي في الحوامل:

تكون الخصوبة ضعيفة في النساء الموضوعات على برنامج التحال الدموي المزمن بسبب شذوذ إفراز الـ LH الذي يؤدي إلى اللاإباضة.

والحمل إن حدث هو حمل عالي الخطورة لكل من الأم والجنين لذلك يشجع الإجهاض لمثل هؤلاء النسوة، وقد وجد أن ٨٥٪ من الأجنة فيمن يتعالجن بالتحال الدموي المزمن ولدوا قبل الأسبوع ٣٦ من الحمل.

العامل الأكثر أهمية والمؤثر في سير الحمل هو مستوى اليوريا في المصل؛ لذلك فإن الإجراء الأول للحفاظ على الحمل هو تكثيف جلسات التحال بحيث لا تقل عن ٢٠ ساعة أسبوعياً للوصول إلى تركيز يوريا دموية ما بين ٣٠ و٥٠ ملغ/د.

◆ يجب أن يكون الوارد البروتيني الحروري عالياً، وبعد الثلث الثالث من الحمل يجب أن يزداد الوزن الجاف نحو ١ باوند (٤٥٣ غ) كل أسبوع.

◆ يجب أن تعدل جرعة الأدوية الخافضة للضغط الشرياني، فيجب مثلاً إيقاف مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ٢، ويعد كل من الميتيل دوبا واللابيتولول والنيفيديبين أدوية آمنة في أثناء الحمل، والهدف من العلاج هو المحافظة على ضغط شرياني انبساطي لا يتجاوز ٨٠-٩٠ ملم/ز.

◆ يجب تصحيح فقر الدم، والهدف هو الوصول لهيموغلوبين ما بين ١٠ و١١ غ/د.ل، ويعد الاريتروبويتين آمناً وسليماً في أثناء الحمل، كذلك تعدل جرعة الفيتامين د، وتزود الحامل بالمغنزيوم بحيث يحافظ على تركيز مصلي ما بين ٥ و٧ ملغ/د.ل.

تعطى جرعة خفيفة من الأسبرين للوقاية مما قبل الارتعاج.

والمواليد تجب مراقبتهم مراقبة دقيقة؛ إذ يحدث لديهم إدرار حلولي في فترة بعد الولادة ولاسيما إذا كانت مستويات اليوريا الدموية مرتفعة وقت الولادة.

مضاعفات التحال الدموي المزمن:

تقسم المضاعفات إلى حادة وتحت الحادة، تظهر الحادة بجلسة التحال الدموي نفسها أو في الفترة بين جلستي تحال، أما تحت الحادة فتظهر بعد عدة أشهر أو سنوات من المعالجة بالتحال.

أهم المضاعفات الحادة:

١- مضاعفات شائعة وسليمة:

أ- هبوط الضغط الشرياني.

ب- تقلصات عضلية.

ج- صداع، غثيان، قياء.

د- الوهن بعد جلسة التحال.

هـ- متلازمة عدم التوازن وهي صداع وقياء، وقد تحدث اختلاجات تظهر خلال الجلسات الأولى عادة.

٢- مضاعفات نادرة ولكنها خطرة:

أ- صدمة تأقية.

ب- اضطرابات نظم قلبية، وخناق صدر واحتشاء العضلة القلبية.

ج- صمة غازية، واختلاجات ونزوف.

وهناك مضاعفات تظهر في الفترة بين جلسات التحال، أهمها: فرط البوتاسيوم وفرط الحمل، والخمج، والتهاب القولون الاقفاري والنزوف.

أهم المضاعفات تحت الحادة:

١- عدم كفاية التحال.

٢- التهاب التأمور.

وعلى المدى الطويل تذكر:

١- ضخامة البطين الأيسر.

٢- التصلب العصيدي المتسارع.

٣- الداء النشواني الخاص بمرضى التحال.

التحال الدموي المستمر:

نوع خاص من التنقية الدموية يتميز بتطبيق التحال الدموي على نحو مستمر من دون انقطاع على شكل جلسة واحدة طويلة تمتد من يوم واحد إلى عدة أيام، وتكون دارة التحال إما شريانية - وريدية وإما وريدية - وريدية. تطبق جلسة التحال عادة على نحو بطيء وهادئ ما يضمن الاستقرار الهيموديناميكي للمريض.

يستطب هذا النوع من التنقية في المصابين بالقصور الكلوي الحاد ولا سيما ذوو الإمراضية العالية وغير المستقرين هيموديناميكياً.

أنواع التنقية الدموية المستمرة:

١- التحال الدموي المستمر (CHD) continuous hemodialysis.

٢- الترشيح الدموي المستمر (CHF) continuous hemofiltration.

٣- التحال مع الترشيح الدموي المستمر (CHDF) continuous hemodiafiltration.

وتطبق الأنواع الثلاثة بنمطين أما بشكل دارة شريانية - وريدية وإما وريدية - وريدية.

وهناك نوع آخر وخاص من التنقية يسمى الترشيح الفائق المعزول ultrafiltration، وهو إجراء يستطب في الذين يعانون من فرط حمل مائي - صودي معند على العلاج بالأدوية التقليدية (قصور قلب متقدم). يعتمد هذا الإجراء على خاصة الضغط عبر غشاء التحال للتخلص من الحمل الزائد لدى المريض، ويتميز بتحمل هيموديناميكي جيد.

النتيجة:

التنقية الدموية أو الكلية الاصطناعية هي العلاج الرئيسي للمصابين بالقصور الكلوي المزمن النهائي، وهي توفر البقيا لملايين المرضى حول العالم.

إن المعرفة الكاملة بالتنقية الدموية والتقدم الملحوظ الذي حدث في السنوات الأخيرة في مجال تقنيات أجهزة التحال الدموي قد حسن من فعالية التحال الدموي ووفر للمريض حياة يمكن القول إنها قريبة من الحياة الطبيعية. كما أن استعمال أغشية تحال عالية النفوذية واستعمال البيكربونات بصفة دارئة في سائل تحال عقيم ونظيف، كل ذلك ساعد على الحصول على تحال كافٍ ذي نوعية حسنة.

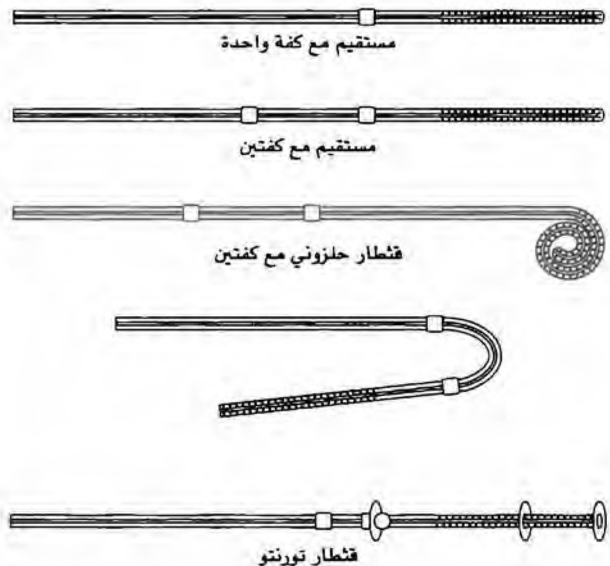
وقد تُوِّج التطور باكتشاف الاريتروبويتين الصنعي الذي حقق تصحيح فقر الدم في المصابين بالقصور الكلوي المزمن ومرضى التحال محسناً نوعية الحياة لديهم، إضافة إلى أن المعرفة الكاملة بالحثل العظمي الكلوي واكتشاف مشتقات الفيتامين د قد سمح بوقاية أفضل من هذا الداء الذي يعاني منه معظم مرضى التحال.

أخيراً لا بد من ذكر المقاربة الجديدة في مجال الكلية الاصطناعية، وهي التحال الدموي المكثف (كل يومين أو كل يوم) مع تقصير فترة جلسة التحال، هذه المقاربة التي حسنت أيضاً من نوعية التحال وفعاليتها لأنها أقرب فيزيولوجياً للحالة الطبيعية.

الدِّيال الصِّفاقي

إبراهيم سليمان

الديال الصِّفاقي **peritoneal dialysis** هو أحد طرق المعالجة البديلة لوظيفة الكلية المستخدمة في علاج القصور الكلوي المزمن النهائي والقصور الكلوي الحاد، يستخدم فيها الصفاق غشاءً نصف نفوذ يتم من خلاله التبادل بين الدم في أوعية الصفاق الشعرية وسائل ذي تركيب خاص يسمى سائل الديال dialysis solution، يدخل بوساطة قثطار خاص إلى جوف الصفاق، ويخرج منه بعد فترة من الوقت (فترة السكون) تحدث في أثنائها عملية الديال. تتحرك الذوائب بما فيها اليوريا والكرياتينين والشوارد بين الدم وسائل الديال تبعاً لفروق التركيز، أما انتقال الماء فيحدث تبعاً لفرق الضغط الحلولي، وهكذا يحدث التخلص من المواد السامة بآليتين، هما التصفية الانتشارية بحسب مدروج التركيز، والتصفية الحملانية المتولدة من الترشيح الفائق. تبلغ مساحة الصفاق ما يعادل سطح الجسم تقريباً؛ توعيته الدموية غزيرة؛ ويبلغ صبيبه الدموي نحو ٧٠-١٥٠مل/د؛ تتعلق النفوذية بالمسام، وبحسب نظرية المسام الثلاثة توجد مسامات كبيرة تسمح بمرور المواد كبيرة الوزن الجزيئي مثل الألبومين، ومسامات صغيرة تسمح بمرور المواد صغيرة الوزن مثل اليوريا والكرياتينين والصوديوم والبوتاسيوم؛ ومسامات صغيرة جداً تسمح بمرور الماء فقط. أما سرعة التبادل والنقل بين دم المريض وسائل الديال فتختلف طبقاً لاختلاف طبيعة الصفاق بين المرضى؛ إذ يقسم هؤلاء إلى سريعي النقل ومتوسطي النقل وبطيئي النقل؛ وذلك استناداً إلى اختبارات تقيس سرعة توازن المواد صغيرة الوزن مثل السكر والكرياتنين بين الدم وسائل الديال.



الشكل (١) أنواع قثاطر الديال الصفاقي الشائعة.

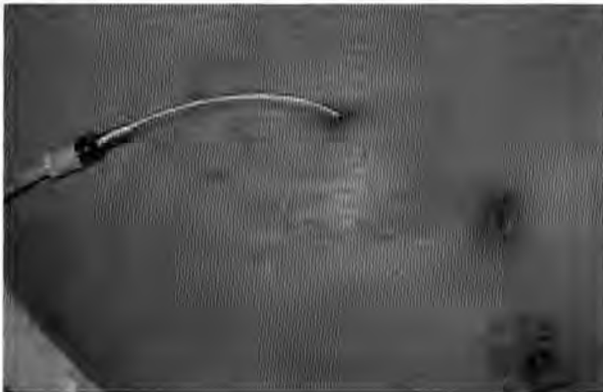
أولاً- قثاطر الدِّيال الصِّفاقي:

هنالك أنواع عديدة لهذه القثاطر (الشكل ١)، وقديماً كان يستعمل في الديال الصِّفاقي الحاد قثاطر من اللدائن (بلاستيكية) صلبة تحوي داخلها مبزلاً معدنياً يسهل إدخالها، ولهذا النوع من القثاطر بعض المضاعفات، كانثقاب الأمعاء والمثانة حتى الأبهر البطني نادراً.

أما حالياً فمعظم المراكز تستخدم القثاطر اللينة في الديال الحاد والمزمن، وهي مرنة مصنوعة غالباً من مطاط السيليكون، ومثال هذه القثاطر قثطار تنكوف Tenckhoff اللين الذي يتألف من ثلاثة أقسام:

قسم أول يوضع داخل البطن وهو مستقيم (يكون في بعضها محلزناً) يحوي ثقوباً جانبية عديدة، وقسم ثانٍ يطمر تحت الجلد، وهو مزود بكفة (ردن) cuff أو كفتين تساعد على تثبيت القثطار، وتشكل حاجزاً أمام الغزو الجرثومي، وقسم ثالث خارجي مهيأ للتوصيل بأنابيب أكياس سائل الديال. أما وضع القثطار في مكانه الذي يفضل أن يكون في رتج دوغلاس فيكون بالجراحة التقليدية، أو التنظيرية، أو عبر الجلد بشكل أعمى بمساعدة غمد مناسب ودليل يساعد على إدخال القثطار وتوجيهه، ونجاح العمل وجودته يعتمدان على الخبرات المتوافرة.

يفضل وضع القثطار باكراً قبل استخدامه بنحو الأسبوعين؛ وحين الاضطرار إلى استخدامه باكراً يجب



الشكل (٢) قثطار عالٍ صفاقي موضوع حديثاً.

استخدام حجوم تبادل صغيرة: على أن يظل المريض دائماً بوضعية الاستلقاء.

ثانياً- سائل الديال الصِّفاقي:

يجب أن يكون سائل الديال عقيماً تماماً؛ والجدول يعطي مثالاً لتركيب سائل الديال الصِّفاقي التقليدي.

المادة	التركيز (ملي مول/لتر)
صوديوم	١٣٠-١٣٤
بوتاسيوم	٠
كلسيوم	١-١,٧٥
مغنزيوم	٠,٢٥-٠,٧٥
كلور	٩٥-١٠٤
لاكتات	٣٥-٤٠
أو بيكربونات	٣٤-٣٩
سكر (غلوكوز)	٧٧-٢٣٦

تركيب سائل الديال الصفاقي التركيبي.

وهكذا يُرى أن هذا السائل يحوي الصوديوم بتركيز أقل منه في البلازما، مما يساعد على تخليص الجسم من بعض الصوديوم، وبالتالي يساهم في ضبط الضغط الشرياني، كما أن هذا السائل خالٍ من البوتاسيوم وفيه كميات متفاوتة من الكلسيوم. أما تصحيح الحماض فيتم تقليدياً بوساطة اللاكتات التي تتحول في الكبد السليمة بسهولة إلى بيكربونات؛ لأن وضع البيكربونات في كيس الديال نفسه يؤدي إلى ترسبها، وحالياً توضع البيكربونات في كيس منفصل، ويمزج بالكيس الأصلي قبل التسريب مباشرة. ولتخليص الجسم من الماء الزائد لابد من أن يحوي سائل الديال مواد فعالة أسمولياً، وتقليدياً يضاف السكر (الغلوكوز) بتراكيز مختلفة (١,٣٦- ٣,٨٦غ/دل) تستخدم بحسب كمية السوائل التي يجب أن يتخلص المريض منها، ولكن لهذا السكر بعض المشاكل، منها أنه يمتص بسرعة مؤدياً إلى ارتفاع سكر الدم بما لهذا من مشاكل استقلابية، إضافة إلى نقص الضغط الأسمولي كلما زاد زمن بقاء السائل في جوف الصفاق مؤدياً إلى نقص ترشيح الماء وعدم القدرة على تخليص البدن من السوائل المحتبسة فيه، ولتفادي هذه المشاكل يمكن استخدام مواد أخرى مثل إيكوديكسترين icodextrin، وهو عديد سكر كبير الوزن الجزيئي، لا يمتص بسهولة من غشاء الصفاق، فيحافظ على تركيز عالٍ، مما يساعد على الحفاظ على الترشيح الجيد طوال فترة الديال، وليس له المضاعفات الاستقلابية الناجمة عن زيادة سكر الدم، وكذلك توجد محاليل أضيفت إليها الحموض الأمينية بوصفها مواد فعالة أسمولياً تدعم أيضاً تغذية المريض.

ثالثاً- تقنيات (أشكال) الديال الصِّفاقي:

توجد تقنيات عديدة لتطبيق الديال الصِّفاقي تختلف من حيث استخدام الآلات لإجراء المبادلات (إدخال السوائل وإخراجها بعد فترة السكون المحددة)، وهذا ما يسمى الديال الصِّفاقي الآلي، أو الاعتماد على قوة الجاذبية للقيام بذلك، ويسمى ذلك بالديال الصِّفاقي اليدوي، ويمكن ذكر الأشكال التالية:

١- الديال الصِّفاقي المستمر المسياري (المتجول) continuous ambulatory PD(CAPD):

وهو واسع الانتشار، بسيط ولا يحتاج إلى أجهزة لإجرائه، بل تستخدم قوة الجاذبية الأرضية لإدخال السائل وإخراجه.

يختلف عدد مرات التبادل (المبادلات) وحجم كل منها تبعاً لحجم المريض والوظيفة الكلوية المتبقية وطبيعة الصفاق، وعند البالغين يكون حجم التبادل ٢ل، وعدد المبادلات ٣-٥، والسائل هنا يظل دائماً في جوف الصفاق.

٢- التحال الصِّفاقي الدوري المستمر continuous cyclic PD (CCPD): تجرى ٣-٤ مبادلات ليلاً في أثناء نوم المريض بوساطة جهاز خاص يسمى الدوّار cycler، يقوم آلياً بتدوير السائل من جوف الصفاق وإليه، وفي التبديل الأخير يترك السائل في جوف الصفاق أو يجرى تبديله آلياً، أو يدوياً مرّة واحدة في أثناء النهار.

٣- التحال الصِّفاقي الليلي المتقطع nocturnal intermittent PD (NIPD): تجرى ٥-٨ مبادلات آلية ليلاً، ويترك جوف الصفاق فارغاً، في أثناء النهار: ليعطى المريض حرية الحركة وراحة أكبر.

٤- التحال الصِّفاقي المدّي tidal PD: يبدل في كل مرّة جزء من السائل فقط، ويستخدم عند المرضى الذين يتألمون عند الإفراغ الكامل أو عندما يكون هذا الإفراغ بطيئاً.

٥- التحال الصِّفاقي المتقطع intermittent PD: تكون المبادلات هنا سريعة، كل ساعة مثلاً، وتستمر بين اليوم واليومين، تكرر بعد نحو أربعة أيام، يستخدم هذا الشكل في القصور الكلوي الحاد.

إن جرعة الديال الصِّفاقي اللازمة لتوفير ديال مثالي أو كافٍ غير معروفة تماماً، ويمكن حساب تصفية اليوريا والكرياتينين بالاعتماد على جمع سائل الديال المستهلك والصادر البولي على مدى ٢٤ساعة، مثلاً إن تصفية كرياتينين أسبوعية أعلى من٦٥ لتراً /١,٧٣ م تعدّ مقبولة. يمكن تعديل برنامج الديال لتحسين قيم التصفية بزيادة حجم سائل الديال المستخدم في كل تبادل أو زيادة عدد مرات التبادل أو إشراك عدة تقنيات معاً.

رابعاً- استطبابات الديال الصِّفاقي:

الديال الصِّفاقي سهل التطبيق وآمن عند معظم المصابين بالقصور الكلوي المزمن بغض النظر عن وزن المريض وعمره، وهو مستطب على نحو خاص في الحالات التالية:

١- الأطفال صغار الوزن (لأن الديال الدموي يحتاج إلى أخذ كمية من الدم خارج الجسم لا يتحملها هؤلاء).

٢- المصابون بالقصور الكلوي وقصور قلب شديد أو غير المستقرين هيموديناميكياً.

٣- حين لا يمكن توفير مأخذ دموي كافٍ لإجراء الديال الدموي، ويشاهد هذا خاصة عند السكريين.

٤- عندما لا يمكن استخدام المميعات الضرورية لإجراء جلسات الديال الدموي.

٥- المرضى الذين يحبون التنقل، ويفضلون عدم الارتباط بأجهزة الديال الدموي.

خامساً- مضادات الاستطباب:

١- مضادات استطباب مطلقة:

أ- تليف صفاقي واسع.

ب- وجود تسريب ما بين الصفاق والجنب.

٢- مضادات استطباب نسبية:

أ- مضادات استطباب الديال على نحو عام (سرطان منتشر، أو أي مرض يتوقع معه عدم استمرار الحياة طويلاً).

ب- جراحة حديثة في الصدر أو البطن.

ج- وجود تفميم كلوي أو معوي.

د- فتوق بطنية أو مغبنية.

هـ- العمى.

و- التخلف العقلي.

ز- عدم رغبة المريض في اتباع هذا النوع من الديال.

سادساً- ميزات الديال الصِّفاقي:

إضافة إلى أن الديال الصِّفاقي يتميز من الديال الدموي بعدم الحاجة إلى مأخذ دموي، أو إلى استخدام المميعات، وإمكانية تطبيقه عندما تكون الحالة الهيموديناميكية غير مستقرة، أو وزن الجسم صغيراً لا يسمح بإخراج كمية الدم الكافية؛ فهو يتميز بما يلي:

١- الضغط الشرياني فيه يكون أكثر ضبطاً.

٢- فقر الدم فيه يكون أقل حدة مما يكون في الديال الدموي نتيجة لعدة عوامل، منها عدم ضياع الدم في أثناء جلسات الديال.

٣- يحافظ على الوظيفة المتبقية للكلية لفترة أطول.

سابعاً- مضاعفات الديال الصِّفاقي:

عدا المضاعفات المشتركة مع الديال الدموي كالتي تنجم عن عدم كفاية التحال مثل التهاب التأمور، والتهاب الأعصاب ونقص التغذية. أو التي تظهر في المدى البعيد مثل المضاعفات القلبية الوعائية أو العظمية أو داء الكيسات الكلوية المكتسب؛ فإن للديال الصِّفاقي مضاعفات خاصة يمكن تلخيصها بما يلي:

١- المضاعفات الآلية (الميكانيكية):

أ- الألم في أثناء تسريب سائل التحال إلى جوف الصفاق (وقد يكون السبب بسيطاً جداً كأن تكون درجة حرارة السائل غير مناسبة، باردة جداً أو ساخنة جداً مثلاً).

ب- عدم إمكان إدخال السائل أو إخراجه من جوف الصفاق بالسرعة والكمية الكافيتين، وقد تعود الأسباب إلى أن وضع القثطار غير مناسب، أو أنه قد حدث فيه انطواء أو تخثر، أو سُدت ثقوبه بقطعة من الثرب، أو على نحو أبسط قد يكون عند المريض إمساك شديد علاجه كافٍ لحل المشكلة.

ج- تسرب السائل من حول القثطار، سواء إلى الخارج، أم تحت الجلد مسبباً وذمة فيه، ويشاهد هذا خاصة عندما يستخدم القثطار باكراً.

د- وذمة الصفن.

هـ- تسرب السائل إلى الصدر، أو إحداثه ضغطاً يحد من حرية الحركات التنفسية.

٢- المضاعفات الاستقلابية:

أ- فرط سكر الدم.

ب- فرط شحوم الدم.

ج- البدانة.

د- نقص التغذية الناجم عن ضياع البروتينات أو عن نقص الشهية الذي يعود في قسم منه إلى تطبل البطن.

٣- المضاعفات الخمجية:

وهي أهم المضاعفات؛ إذ قد يحدث:

أ- خمج نقطة خروج القثطار من الجلد، أو خمج نفق القثطار تحت الجلد، وتشاهد هنا الأعراض والعلامات



الشكل (٣) خمج لجرح قثطار الديال الصفاقي.

الموضعية من ألم وتوذم وصلابة، وظهور المفرزات. وقد قلّت العناية اليومية الدقيقة واستخدام مواد التطهير المناسبة من حدوث هذه المضاعفات. العلاج ليس سهلاً دائماً، وقد يتطلب الأمر نزع القثطار.

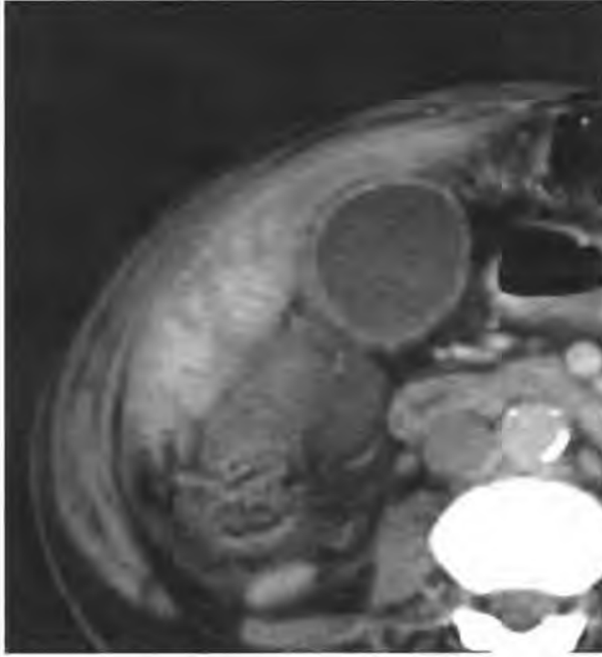
ب- التهاب الصفاق peritonitis الذي يعدّ من أهم مشاكل الديال الصِّفاقي. سريرياً تختلف الأعراض والعلامات كثيراً، ففي البداية قد لا تكون كل الأعراض الوصفية من ترفع حروري، أو ألم بطني حاد، أو سوء الحالة العامة، أو شلل في الأمعاء، بل يُشاهد عكر بسيط في سائل الديال. وقد يكفي وجود عدد من الكريات البيض يفوق ١٠٠ كرية في ١مل من سائل الديال لكي يشخص التهاب الصفاق، يسبب هذا الالتهاب زيادة النفوذية، ومنه زيادة ضياع البروتينات وزيادة امتصاص السكر ونقص ترشيح السوائل.

الجراثيم المسببة مختلفة كثيراً، تأتي في المقدمة المكورات العنقودية، ثم الإيشريكية القولونية والزوائف، والأصعب من هذا الخمج بالمبيضات البيض الذي يصبح معه نزع القثطار ضرورة لا بد منها.

قد يحدث عند بعض المرضى تحسس لبعض مكونات سائل الديال مؤدياً إلى ما يسمى التهاب الصفاق التحسسي المميز بارتفاع الحمضات في السائل.

للوقاية من التهاب الصفاق الجرثومي وضعت خطط، وطبقت إجراءات، منها تأهيل المريض تأهيلاً جيداً وتحسين نوعية القثاطر وأنظمة أنابيب التوصيل مما قلل كثيراً من حدوثه إلا أنه ما يزال المضاعفة الأهم والأخطر.

وللعلاج يجب زرع سائل الديال وإجراء اختبار التحسس الجرثومي مع الأخذ بالحسبان طبيعة الجراثيم المسببة حين البدء بالعلاج الباكر، وتعطى الصادات عبر الصفاق مع



الشكل (٤) تصلب صفاقي ناجم عن التهاب صفاقي متكرر.

الانتباه إلى تغيير جرعات الأدوية بما يتناسب والقصور الكلوي.

٤- التهاب الصفاق التصلبي أو التليفي:

يحدث بعد سنوات عديدة، ولنوب التهاب الصفاق الجرثومي والتحسسي السابقة شأن مهم في إحداثه. يتصلب الصفاق في هذه الحالة، ويثخن مسبباً نقصاً في الترشيح، وقد تحدث التصاقات بين العرى المعوية تسبب انسدادها المتكرر، ويتطلب الأمر غالباً نقل المريض إلى الديال الدموي. إن الديال الصِّفاقي كالدموي يوفر نسبة قليلة من التنقية التي تستطيع الكلية الطبيعية توفيرها، وفي القصور الكلوي الحاد يعطي للمريض الوقت اللازم كي تستعيد كليته وظيفتها، أما في القصور الكلوي المزمن فهو منقذ للحياة فعلاً، بيد أنه عاجز عن توفير حياة طبيعية، ولكنه إذا أجري على نحو كافٍ، وأعطيت المعالجة المرافقة من الإريتروبويتين ومستقلبات الفيتامين (د) وغيرها، وعولجت المضاعفات الأخرى؛ فإن الحياة تصبح مقبولة عادة. وعند الكثير من المرضى يسمح الديال الصِّفاقي كالديال الدموي أو التنقل بينهما بإعطاء الوقت اللازم للتحضير من أجل زراعة الكلية التي تعدّ حتى الآن - حين توافر الشروط المناسبة - أفضل طرق معالجة القصور الكلوي النهائي.

زرع الكلية

محمد مصطفى الحبش

يعد زرع الكلية **kidney transplantation** الطريقة الأفضل لمعالجة القصور (الفشل) الكلوي المزمن في مراحله الانتهائية، ويحل في المرتبة الثانية بعد الجلد من حيث نجاح زرع الأعضاء.

يشكو نحو ٥٠-٦٠ شخصاً من كل مليون شخص في العالم من الفشل الكلوي النهائي الذي يحتاج إلى عملية الغسيل الكلوي أو عملية زرع الكلى. ومن محاسن عملية نقل الكلى أنها تحسن مستوى حياة المريض مقارنة بعملية الغسيل الكلوي، كما تمكنه من استعادة قدرته الجسدية والجنسية وتحسن حالته النفسية.

وإذا قورنت كلفة عملية زرع الكلى وكلفة عملية الغسيل الكلوي على المدى البعيد يرى أن الكلفة النهائية لعملية الغسيل الكلوي أعلى من كلفة زرع الكلية، ولذلك تعد عملية زراعة الكلى اليوم الحل الأمثل والناجع للقصور الكلوي المزمن النهائي.

أولاً- الأسباب المؤدية إلى الفشل الكلوي المزمن:

١- التهاب كبيبات الكلى المزمن.

٢- ارتفاع ضغط الدم والداء السكري إذ إن نسبة كبيرة من حالات ارتفاع ضغط الدم والداء السكري تنتهي بإصابة الكلى إصابة تؤدي إلى الفشل الكلوي.

٣- انسداد المجاري البولية المزمن كوجود حصاة مهملة في الحالب أو المثانة أو تضيق الإحليل ولاسيما دسامات الإحليل الخلفي عند الذكور أو تضخم الموثة.

٤- الإفراط باستخدام بعض الأدوية: وخاصة المسكنات فترة طويلة وبجرعات عالية من أهم الأسباب المؤدية إلى القصور الكلوي. ومن **أهم هذه الأدوية:**

- الأدوية المسكنة مثل الباراسيتامول والأسبيرين والفيناسيتين وغيرها.
- أدوية المفاصل مثل الفينوبروفين والإندوميثاسين والنابروكسين وغيرها.
- بعض المضادات الحيوية أهمها الأمينوغليكوزيدات.
- مواد التباين المستخدمة في الأشعة.
- الأدوية المستخدمة لعلاج السرطان.
- الأدوية المستخدمة في التخدير.

٥- التهاب الحويضة والكلية المزمن chronic pyelonephritis ويحدث نتيجة الجزر المثاني الحالبي، ووصول البول إلى حويضة الكلية مما يؤدي إلى تكرار الأخماج التي تخرب نسيج الكلية وينتهي الأمر بالقصور الكلوي.

ثانياً- علاج الفشل الكلوي:

يتضمن علاج القصور الكلوي المزمن النقاط التالية:

١- الحمية الغذائية:

أهم ما في الحمية الغذائية هو خفض كمية البروتينات التي توجد عادة في البيض واللحوم والبقول التي يتناولها المريض والتعويض عنها بالسكريات والنشويات أو الدهون، وكذلك خفض كمية ملح الطعام والبوتاسيوم التي توجد في المكسرات (النقل) والموز والبرتقال والمندرين والكريب فروت وغيرها.

٢- الأدوية:

يعطى المريض الأدوية التالية:

أ- ڤيتامين (د) الفعال لتعويض نقصه.

ب- شراب هيدروكسيد الألومينيوم aluminium hydroxide أو أحد الأدوية التي تمنع امتصاص الفوسفات الذي تكون نسبته عالية في المصابين بالفشل الكلوي.

ج- حقن الإريثروبويتين erythropoietin لعلاج فقر الدم.

د- أدوية خافضة لضغط الدم.

هـ- أدوية أخرى قد تبدو ضرورية في أثناء المعالجة.

٣- الديال (الغسيل) الكلوي dialysis:

هو عملية تنقية الدم من المواد السامة بمعاملته مع محلول سائل التحال dialyzing fluid الذي يشبه بتركيبه تركيب البلازما. وهناك نوعان من الديال الكلوي:

أ- الديال الصفاقي peritoneal dialysis: الذي تستخدم فيه خصائص الغشاء الصفاقي كفاصل بين سائل الديال والدم وتتم الطريقة كالآتي:

تغرز في أسفل البطن (تحت السرة وفوق العانة) قثطرة خاصة canula بعد التخدير الموضعي، ثم يسرب سائل الديال من خلالها (لتر واحد أو لترين) إلى جوف البطن ويترك لبضع ساعات (٤-٥ ساعات)، ونتيجة لفرق التركيز بين سائل الديال والدم تنفذ المواد السامة إلى السائل من خلال الشعيرات الدموية الموجودة في غشاء الصفاق، ومن ثم يصرف السائل إلى الخارج، وتتكرر هذه العملية عدة مرات في اليوم ويجب أن توقف في أثناء نوم المريض.

هناك ثلاثة أنواع من الديال الصفاقي:

● الديال الصفاقي الدائم في البيت: يستطيع أن يقوم به المريض وحده أو بمساعدة ممرض متمرن.

● الديال الصفاقي من حين لآخر: ٣ مرات في الأسبوع سواء في البيت أم في المركز الصحي المؤهل.

● الديال الصفاقي الدائم والدوري: في الليل والنهار.

تمتاز هذه الطريقة بسهولتها وقلة تكلفتها نسبياً وعدم حاجتها إلى الآلات المعقدة، فالمريض لا يحتاج إلى الحمية الغذائية القاسية، ولا إلى المبيت في المستشفى، ويمكن بالتدريب أن يقوم بالعملية بنفسه في داره.

ومن أهم عيوب هذه الطريقة وأخطرها (مما يجعلها غير منتشرة إلا في أوربا وأمريكا) هي احتمال إصابة المريض بالتهاب صفاق، ومع مرور الزمن تليف الصفاق، إذ إنها تحتاج إلى درجة عالية من التعقيم وتدريب المرضى عليها. ويقدر أن ٥-٧٪ من مرضى القصور الكلوي المزمن النهائي يعالجون بهذه الطريقة.

ب- الديال الدموي (غسيل الكلى) hemodialysis: تتم هذه الطريقة بإخراج دم المريض من جسمه وتمريره عبر جهاز الديال الذي يقوم بتنقيته ثم إعادته إلى جسم المريض.

يحتوي جهاز الديال على مرشِّح filter خاص مؤلف من أوعية صنعية شعرية نصف نفوذة؛ يسمى المنفاد dialyzer يفصل بين الدم وسائل الإنفاذ (سائل التحال)، كما يحتوي الجهاز على مضخة لضخ الدم في جهاز الديال ثم إعادته إلى المريض، ويحتوي أيضاً على مصيدة الفقاعات الموجودة في الدم والتي قد تسبب مضاعفات خطيرة للمريض إذا ما عادت إلى الدورة الدموية. وفي الجهاز - عدا ذلك - عدة أنظمة إنذار للتنبيه إذا ما حدث خطأ ما في دائرة الديال.

ومن ميزات هذه الطريقة كفاءتها العالية في التخلص من السموم المتراكمة في الجسم، ومن عيوبها تكلفتها العالية ووجوب عملها في المستشفى مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعياً، في كل مرة يبقى المريض من دون حراك لفترة ما بين ٤-٥ ساعات كما أن المريض يشعر بضعف جسدي وجنسي، ومن مخاطر هذه الطريقة الإصابة بالتهاب الكبد C وB عن طريق العدوى.

ومع فعالية عملية غسيل الكلية فإنها تعد حلاً مؤقتاً للمصابين بالقصور الكلوي المزمن، وتبقى عملية زرع الكلى الحل الأمثل والأخير في كل الحالات.

ثالثاً- كيفية اختيار المرضى والمتبرعين لزرع الكلية:

١- اختيار المرضى الآخذين:

أ- يجب أن يكون المريض مصاباً بالقصور (الفشل) الكلوي النهائي.

ب- أن يكون سنه فوق خمس سنين (وزنه أكثر من ١٠كغ) أما التقدم بالعمر فخاضع للعمر الفيزيولوجي للمريض.

ج- أن يكون خالياً من بعض الأمراض كالسرطان الذي لم يتم السيطرة عليه أو مرض الإيدز.

د- ألا يكون مدمناً المخدرات.

هـ- ألا يكون مصاباً بتخلف عقلي شديد.

و- ألا يكون لديه اعتلال عضلة قلبية شديد أو آفة تنفسية انتهائية.

٢- اختيار المتبرعين:

أ- أن يكون المتبرع بالغاً ولا يزيد عمره على الستين وأن تكون صحته العامة جيدة (وهناك معايير تنظيمية محلية عن اختيار المتبرع).

ب- أن يكون قد تبرع بكليته بمحض إرادته، ويفضل أن يكون أحد أقرباء المريض أو أصدقائه المقربين.

ج- أن تكون كليتاه سليمتين.

د- ألا يكون المتبرع مصاباً بالداء السكري أو ارتفاع ضغط الدم أو بالسرطان أو مصاباً بمرض معدٍ كالإيدز أو التهاب الكبد الفيروسي وغيرها.

هـ- أن يخضع لفحوص محددة مثل فحص الدم وفحص تطابق الأنسجة.

و- إذا كان المتبرع من الموتى يجب أن تنطبق عليه الشروط السابقة نفسها، إضافة إلى أن يكون قد أوصى بذلك قبل وفاته أو أخذت موافقة ورثته.

رابعاً- الفحوص اللازمة للمريض الآخذ:

١- الفحص العام:

يحدد بهذا الفحص ما إذا كانت عملية الزرع عند هذا المريض ممكنة من الناحية الطبية والتقنية، وكذلك يبحث عن موانع الزرع المؤقتة أو النهائية.

أ- الشروط اللازمة لزرع الكلية في المريض الآخذ:

(١)- احتمال عيش المريض وإمكان ذلك: الحد الأقصى لعمر المريض الآخذ حالياً هو ٦٥ سنة، وكما ذكر سابقاً يعتمد العمر الفيزيولوجي من دون تحديد سقف عمري.

(٢)- أن تكون الحالة العامة للمريض جيدة ليتمكن من تحمل العملية الجراحية والأدوية المثبطة للمناعة بعد عملية الزرع.

(٣)- أن يتقبل المريض كل التبعات بعد العملية من تناول الدواء طوال حياته، وكذا المتابعة الطبية المستمرة.

ب- مضادات استطباب زرع الكلية عند الآخذ: هناك عوامل

متعلقة بالمريض وأخرى متعلقة بالمرض المسبب للقصور الكلوي وأهمها:

(١)- التهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis المزمن في حالة نشاط، ويعد هذا المانع نهائياً ولا يمكن زرع الكلية للمصاب به، لأنها وإن زرعت ونجحت العملية فستصاب الكلية المزروعة بالمرض نفسه.

(٢)- الداء النشواني "الأميلوز" الذي يعد من الأسباب المهمة للقصور الكلوي، فقد تفشل به عملية الزرع بنسبة ٢٠٪ فقط، وذلك بمعاودة إصابة الكلية المزروعة.

(٣)- الأمراض الأخرى المصاحبة قد تعدّ موانع للزرع أهمها: السرطان في حالة متطورة، أو سرطان مستأصل حديثاً، الإصابات الخمجية المتطورة غير المراقبة، القصور القلبي المتطور، القصور التنفسي المزمن، الأمراض الكبدية المتطورة، تشوهات الجهاز البولي غير القابلة للعلاج، المريض الحامل لفيروس الإيدز(مصل موجب)، الأمراض العقلية الخطيرة، إدمان المخدرات أوالكحول، أو اضطراب الشخصية الذي يعوق المصاب من الاستمرار في متابعة العلاج والمراقبة الطبية بعد عملية الزرع.

ج- مضادات الاستطباب في المعطي القريب:

(١)- مضادات استطباب مطلقة:

- عدم توافق الزمرة الدموية بين المعطي والآخذ.
- وجود آفة كلوية أو شذوذات تشريحية كلوية عند المعطي.
- إصابة المعطي بأحد الأمراض الكبيرة : كالداء السكري، وأمراض الشرايين (الإكليلية) والأورام الخبيثة، والأمراض العقلية، والأخماج الفيروسية وخاصة بـ HIV وHCV وHBV.
- حالات الإكراه أو التبرع مع الإغراء المادي.

(٢)- مضادات استطباب نسبية:

- التدخين والسمنة وفرط شحوم الدم.
- الشرايين الكلوية الإضافية.
- الحالب المضاعف.

د- مضادات استطباب في المعطي الميت دماغياً:

(١)- مضادات استطباب مطلقة: يجب ألا يكون لدى المعطي:

- إصابة كلوية مزمنة.
- انتقالات ورمية.
- ارتفاع ضغط شرياني شديد.
- استعمال مخدرات وريدية.
- اختبارات فيروسية إيجابية.
- انثقاب أمعاء.

(٢)- مضادات استطباب نسبية:

- العمر أكبر من ٦٠ سنة أو أصغر من ٦ سنوات.
- ارتفاع ضغط شرياني خفيف.
- خمج غير معالج.
- تنخر أنبوبي حاد ATN.
- إقفار بارد مطول prolonged cold ischemia.
- بعض الأمراض مثل الداء السكري والذئبة الحمامية المجموعية SLE.

ملاحظة: يُشترَط أن يكون المُتوفَى حديثاً الذي ستؤخذ كليته حاملاً بطاقة متبرع بالكلية kidney donor يُفوِّض الأطباء بموجبها أخذ الأعضاء بعد الوفاة، ويجب أن يتم الزرع خلال ٧٢ ساعة كحدٍّ أقصى، مع الانتباه إلى سبب الوفاة (أورام انتقالية أو غيرها مما يمنع إجراء الزرع).

٢- فحص المريض الآخذ وجهازه المناعي:

يتطلب الفحص ما قبل الزرع توافر عدة شروط لضمان إيقاف عملية الزرع تقنياً بأن يكون المريض في حالة يستطيع معها تحمل العملية الجراحية:

أ- مواضع الزرع قابلة للولوج وهما الحفرتان الحرقفيتان.

ب- أن تكون الشرايين في حالة يمكن إجراء المفاغرات عليها.

ج- أن يكون الجهاز البولي الذي تجرى عليه عملية الزرع في حالة نشاط.

د- يجب أن نعرف وضعية المريض المستقبل وحالته المناعية، ويشمل ذلك كشف الأمراض التي تعد موانع للعلاج بأدوية مثبطة للمناعة بعد عملية الزرع، لأن هذه الأدوية قد تؤدي إلى أذية كبدية أو خطر تطور مرض موجود مسبقاً كالسرطان.

يجب أن يكون الفحص الطبي كاملاً يشمل:

أ- تقدير الحالة المناعية:

- الزمرة الدموية ABO، عامل الراهاء rhesus factor.
- اختبار التصالب اللمفاوي بين المتبرع والآخذ.
- الـ DR، DQ، B، HLA.
- البحث عن أضداد الـ HLA في حالة نشاط، نقل الدم أو عملية زرع سابقة.

ب- تقدير حالة القلب والشرايين:

- تصوير الصدر بالأشعة.
- فحص القلب بالأمواج فوق الصوتية، تصوير شرايين الأطراف السفلية، مع تصوير جذوع الشرايين فوق الأبهرية.
- تصوير الشريانين الأبهر والحرقفي: ضروري للأشخاص

فوق الخمسين للبحث عن ترسب دهني على الجدران الداخلية للشرايين.

وهناك فحوص أخرى تطلب للمقارنة بنتائج الفحوص السابقة: فحص الجهد واختباره، تصوير الشرايين التاجية.

ج- تقدير الحالة التنفسية: معرفة السوابق (آفات رئوية، داء السل)، تصوير الصدر، اختبار الجهد التنفسي، قياس غازات الدم.

د- تقدير حالة الجهاز البولي: التحقق من أن الجهاز البولي خال من إصابات قد تؤدي إلى مضاعفات بعد العملية. ومن المهم التحقق من عمل المثانة التي لم يصبّ فيها البول منذ أشهر أو عدة سنوات، تصوير الإحليل والمثانة والحالبين للبحث عن حالة جزر مثاني/حالبي، بقاء كمية من البول في المثانة بعد كل عملية تبول أو انسداد في الإحليل. فحص الكليتين بالأمواج فوق الصوتية يحدد حالة الكليتين العاجزتين (حجم صغير، حجم كبير، وجود حصيات)، وحالة المثانة. بتحليل النتائج السابقة يمكن أن تفحص المثانة بالتنظير البولي السفلي.

هـ- تقدير حالة الجهاز الهضمي:

- البحث عن سوابق القرحة الهضمية، أو التهاب الكبد الفيروسي، أو التهاب المعثكلة.
- الفحوص المكملة اللازمة للبحث عن تشوهات كبدية أو معثكلية .
- فحص البطن بالأمواج فوق الصوتية للبحث عن حصيات المرارة أو ورم كبدي.
- فحوص أخرى (تنظير الجزء العلوي من أنبوب الهضم، وتنظير القولون) .

و- تقدير الحالة الخمجية: على عدة مستويات:

- في جهاز التنفس: سوابق مرض السل، تصوير الصدر.
- في جهاز البول: سوابق إصابات خمجية، حصيات، فحص مخبري للبول.
- في الفم والأسنان: فحص الفم واللثة والأسنان.
- في الأنف والأذن والحنجرة: فحص وتصوير الجيوب الأنفية.
- فحص الجهاز التناسلي خاصة عند المرأة.
- الكشف عن أمراض أخرى: الإفرنجي، وداء المقوسات.

ز- تقدير حالة الهيكل العظمي: إذا كان المريض يخضع لعملية غسيل الكلى منذ زمن فيجب عمل تحاليل مخبرية (الكلسيوم، والفسفور، وهرمون الدريقات وتصوير الجمجمة واليدين).

ح- تقدير الحالة الغذائية: البحث عن حالة سوء التغذية أو بالعكس وجود سمنة مصاحبة، تحاليل للبحث عن مرض السكري، وارتفاع نسبة الشحوم بالدم.

ط- تقدير الحالة النفسية: يجب إخبار المريض بمراحل العملية الجراحية، وضرورة متابعة الدواء بعد العملية وشرح كل ما يتعلق بعملية الزرع ابتداء بالتخلص النهائي من عملية الغسيل الكلوي وانتهاء بالمضاعفات المحتملة.

التحضير للعملية الجراحية:

الهدف من التحضير للعملية الجراحية هو إيجاد ظروف تقنية جيدة لإجراء العملية. يجب تأكيد سلامة الجهاز البولي خصوصاً ليكون خالياً من كل الأمراض لأن عملية الزرع ستكون على هذا الجهاز لضمان إجراء العملية على جهاز سليم، لذلك:

١- يمكن علاج بعض الأمراض المصاحبة قبل عملية الزرع لكيلا تكون مصدر مضاعفات بعد العملية متعلقة بالمرض المسبب للعجز الكلوي (نزف أو أخماج أو أورام).

٢- كذلك يمكن بحسب الحالة إجراء عملية استئصال الكلية (إذا كانت عديدة الكيسات مع خطر الإصابات الخمجية).

٣- علاج الحصيات الكلوية.

٤- علاج شاف للجزر المثاني/الحالبي.

٥- عملية تكبير المثانة المتقلصة بفعل الضمور نتيجة مرض ما "السل مثلاً" أو المثانة العصبية.

٦- حالياً يمكن الحفاظ على كلى الشخص المريض إذا كانتا نظيفتين (ليس بهما حصيات، أو كيسات، ولم يصابا بأخماج مع أنهما عاجزتان عن العمل)، أما حين استئصال الكلية فيمكن الحفاظ على الحالب إذا كان غير مصاب، وذلك لاحتمال استعماله في عملية الزرع.

خامساً- آلية الزرع:

١- نقل الكلية:

يجب أن تجري عملية نقل الكلية المراد زرعها في إطار قانوني وأخلاقي واضحين.

أ- نقل الكلية من متبرع حي قريب (من أقارب المريض): يمكن القيام بالعمل الجراحي بالجراحة المفتوحة أو التنظيرية. واختيار جهة استئصال الكلية من المتبرع الحي يكون بحسب الحالة البنيوية للمتبرع والمستقبل، ويلاحظ أن أغلب عمليات الاستئصال تتم على الجهة اليسرى (الوريد الكلوي طويل، والشريان الكلوي مكشوف بسهولة)، بشق قطني خارج الصفاق (شق خاصرة) أو بالجراحة التنظيرية

(الصرفة أو بمساعدة اليد). وتوضع الكلية المستأصلة حالاً في سائل فيزيولوجي مبرد خاص بعد أن يغسل السير الوعائي الخاص بها بسائل مبرد خاص.

◆ تسمح بعض البلدان بالتبرع من متبرع حي غير قريب (التبرع العاطفي)، وقد أدى ذلك إلى مشكلة الإتجار بالأعضاء المرفوضة شكلاً وموضوعاً، والتي يمكن تجاوزها بتنشيط برنامج أخذ الكلى من المتوفين دماغياً.

ب- نقل الكلية من متبرع ميت دماغياً: غالباً ما يكون النقل متعدد الأعضاء بعد موافقة الشخص قبل وفاته أو بعد موافقة الأهل على ذلك.

٢- تقنية الزرع:

يجب فحص الكلية المراد زرعها قبل العملية، إذ من الضروري إعادة تكوين الأوعية الدموية ومفاغرتها بعملية ترميم الوريد الكلوي الأيمن وتطويله برقعة patch من الأجوف السفلي إذا كان ذلك ضرورياً.

- على مستوى الشرايين إذا كان هناك أوعية قطبية.
- بالنسبة إلى مكان الزرع يكون في الحفرة الحرقفية بالنسبة إلى العمليتين الأولى والثانية، أما العملية الثالثة فتكون في داخل البطن.
- مرحلة الأوعية: يمكن إجراء مفاغرة (نهائية/نهائية) أو (نهائية/جانبية) بين الأوعية الكلوية والأوعية الحرقفية الباطنة أو الظاهرة بحسب الحالة الوعائية للمريض الآخذ.
- المرحلة المتعلقة بالجهاز البولي: وهي إعادة زرع الحالب على المثانة مع آلية ضد الجزر (بطريقة باري أو بطريقة ليتش كريغوار المعدلة).

٣- استئصال الكلية الأصلية (المريضة) بعد زرع الكلية:

ويُستطَبَ في الحالات التالية:

أ- خمج برانشيمي مزمن.

ب- حصيات برانشيمية مع خمج مستديم في الكليتين.

ج- بيلة بروتينية غزيرة.

د- ارتفاع ضغط شرياني شديد غير مضبوط بالعلاج المحافظ.

هـ- كلية متعددة الكيسات كبيرة الحجم.

و- أمراض كبيبية كلوية متكيّسة.

ز- جزر مثاني حالبي منتن.

أما الكلية المزروعة فلا تُستأصَل إلاّ في حالة واحدة وهي الرفض الفائق أو عدم التحمل المناعي للكلية بعد فشلها أو حين وجود بيلة دموية غزيرة.

٤- العلاج المثبط للمناعة:

الأدوية المثبطة للمناعة:

أ- الستيروئيدات القشرية: وهي أول المثبطات المناعية المستخدمة للوقاية من رفض الكلى المزروعة ولا يخلو أي بروتوكول علاجي منها فلا بد من استخدامها لجميع المرضى إلى جانب المثبطات الأخرى، وتتلخص آلية تأثيرها في تثبيط المناعة (الخلوية أكثر من الخلطية) تثبيطاً مباشراً وتثبيط البالعات وتثبيت الأغشية الخلوية وأغشية الجسيمات الحالة وتثبيط العملية الالتهابية.

ولكن مشكلة المعالجة هنا هي التأثيرات الجانبية التي تظهر نتيجة الفترة الطويلة التي يضطر فيها المريض للعلاج وأهمها: الداء السكري، وتخلخل العظام، والساد، والشعرانية، والسمنة الجذعية والقرحات الهضمية، وتقرح القولون وانثقابه، والتهاب المعثكلة، وارتفاع الضغط الشرياني، وتأخر اندمال الجروح.

ب- الأزاثيوبرين Imuran: وتتلخص آلية تأثيره في تثبيط تركيب حلقة البورين مما يعرقل تركيب الحموض النووية كما أنه يؤثر في تمايز اللمفاويات والعدلات. أما أهم تأثيراته الجانبية فهي تثبيط نقي العظم ونقص البيض leukocytopenia.

ج- السيكلوسبورين: وهو مثبط لـ m-RNA المسؤول عن تركيب IL-2 وافرازه مما يمنع تنشيط الخلايا اللمفاوية القاتلة أو المثبطة (CD8+) كما يحد من فعالية الإنترفيرون الذي يساهم إلى جانب البائيات والبالعات في إظهار مستضدات التوافق النسيجي HLA-2.

د- OKT3: وهو ضد وحيد النسيلة ضد خلايا T يتحد مع المستضد CD3 على سطح هذه الخلايا فيثبطها بمعنى أنه يثبط المناعة الخلوية ويعطي نتائج جيدة حين استخدامه في الرفض الحاد حين فشل الستيروئيدات.

هـ- (ATG) anti- lymphocyte globulin (ALG) anti- thymus globulin): وهي غلوبيولينات مضادة للخلايا اللمفاوية تحوي عدداً من الأضداد ضد الكريات الحمر والصفيحات.

ومن تأثيراتها الجانبية: الحمى والعرواءات وقلة الصفيحات، والطفح الجلدي، ومضاعفات خمجية فيروسية.

و- (Tacrolimusr (FK506: يشبه في تأثيره السيكلوسبورين ولكنه يفوقه بـ ١٠٠ مثل.

ومع تعدد المثبطات المناعية إلا أن أكثرها استخداماً هي

الستيروئيدات القشرية والأزاثيوبرين والسيكلوسبورين وحدها أو بالمشاركة فيما بينها.

وهناك العديد من مثبطات المناعة الأخرى مثل: رابامايسين ومركابتوبورين mercaptopurine وهو مشابه للأميوران ولكنه أقوى منه، و mycophenolate mofetil.

هدف العلاج المثبط للمناعة هو منع حدوث عملية رفض الكلية المزروعة. يبدأ إعطاء هذا العلاج قبل إجراء العملية مباشرة ويخضع لبرامج (بروتوكولات) خاصة بكل فريق طبي.

العلاج الوقائي لرفض العضوية للكلية المزروعة:

هناك عدة برامج مستعملة تطبق على كل مستقبل لكلية مزروعة إلا حين يكون الزرع بين التوائم من البويضة نفسها، ويتابع هذا العلاج مدى الحياة. تتألف هذه البرامج من ثلاثة أو أربعة أدوية: مشتقات الكورتيزون، وسيكلوسبورين، ومصل ضد الكريات اللمفاوية، أو"سلسبت" و FK506. وإذا اجتيزت هذه المرحلة من دون رفض العضوية للكلية يمكن خفض جرعات مشتقات الكورتيزون ١٠ملغ/يوم بعد ٨-١٠ أيام من العملية. وفي الرفض الحاد يجب استعمال جرعات قوية من مشتقات الكورتيزون(١غ) متكررة كل ٤-٥ أيام. يستعمل المصل ضد الخلايا اللمفاوية لمدة أسبوع واحد مع الـ OKT3 أو من دونها. أما في مقاومة مشتقات الكورتيزون فيكون تشخيص الرفض الحاد بوساطة الخزعة الكلوية.

سادساً- رفض الكلية المزروعة:

أشكال الرفض:

١- الرفض فائق الحدة hyperacute rejection: يبدأ بعد نحو أربع ساعات، وفي بعض الحالات منذ رفع الملقط عن الشريان الكلوي لإعادة التروية، فتصبح الكلية المزروعة هشة مزرقّة منقّطة ومخربة، وتبدي الخزعة تجمع كثيرات النوى في الكبيبات.

أسبابه:

- عدم تطابُق الزمر الدموية.
- التحسُس لمستضدات التوافُق النسيجي.

الآلية: وجود أضداد جاهزة عند المتلقي ضد مستضدات بطانة أوعية المعطي.

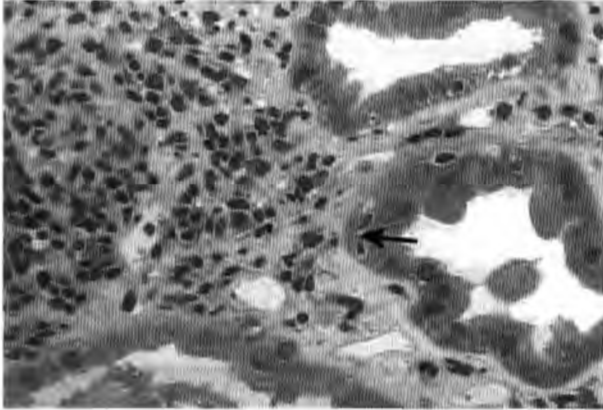
المعالجة: استئصال الكلية المزروعة فوراً وإلا مات المريض.

٢- الرفض المتسارع accelerated rejection: يحدث عادةً خلال الأيام الأربعة الأولى التي تلي عملية الزرع، ولكن يمكن باستخدام مثبطات المناعة (الميتيل بريدنيزولون بجرعاتٍ عالية) إعادة الوظائف الكلوية إلى حدود مقبولة مع تطور القصور الكلوي، ولكنها لا تعود إلى الوضع الطبيعي.

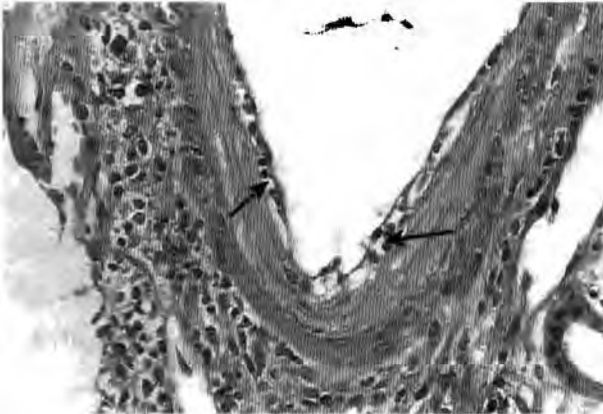
المظاهر السريرية: شح البول و ارتفاع الحرارة > ٣٨م وإيلام في مكان الكلية المزروعة.

آلية الرفض: مناعية خلوية وخلطية.

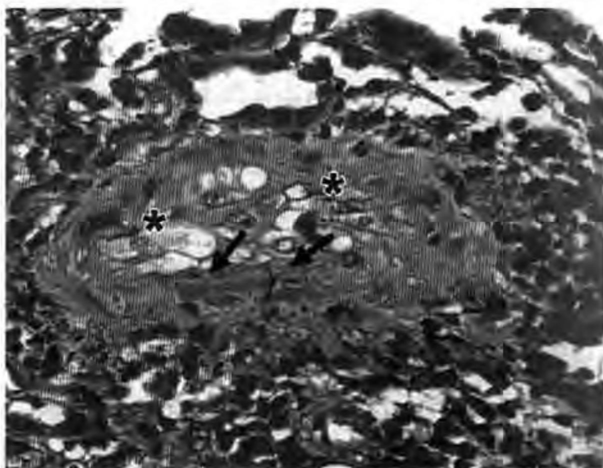
٣- الرفض الحاد acute rejection: يحدث بدءاً من نهاية الأسبوع الأول بعد الزرع وفي أثناء الأشهر الثلاثة الأولى.



الشكل (١) رفض خلوي حاد نموذج I.



الشكل (٢) رفض خلوي حاد نموذج II.



الشكل (٣) رفض خلوي حاد نموذج III.

المظاهر السريرية: دعث وارتفاع حرارة مع تعرُّق خفيف وصداع، وارتفاع الضغط الشرياني، وعدم ارتياح في منطقة الكلية المزروعة، وشحّ البول، وإيلام حوضي بسبب تخريش الصفاق.

التشخيص يعتمد على:

أ- التحاليل الدموية: وخاصة ارتفاع الكرياتينين، ولا تعد اليوريا مشعراً دقيقاً لأنها تعتمد على حالة التجفاف والحمية، كما أن ارتفاع عدد الكريات البيض غير نوعي وغير واضح وخاصة عند استعمال السيكلوسبورين.

ب- تخطيط الصدى (الإيكو): يساعد على كشف وجود ضخامة الكلية ووذمة في أهرامات الكلية وهي غير نوعية للرفض.

ج- الإيكو دوبلر: يظهر بطء جريان الدم في الشرايين ويساعد على تفريق الرفض الحاد عن الانسداد.

د- التشخيص الأكيد: يتم بالخزعة الكلوية التي تبدي ارتشاحاً في الخلايا اللمفاوية التائية.

المعالجة: إعطاء جرعات عالية من الميتيل بريدنيزولون ١غ/يوم مدة ٣ أيام أو ٠,٥ غ/يوم مدة ٥ أيام وخلال ٣٠-٦٠ يوماً، وتصل نسبة الاستجابة إلى ٧٥-٨٥٪ إذ يعود الوضع هنا إلى الطبيعي. وحين عدم الاستجابة يستعمل ATG أو OKT3 بجرعة ٥ ملغ/يوم ولمدة ٥-١٠ أيام فينخفض الكرياتينين خلال ٢٤ ساعة، ولكنه يُسبِّب حمى وعرواءات وغثياناً وقياءً وإسهالاً ووذمة رئة ولاسيما خلال التسريب الأول بسبب ارتفاع TNF المصلي وحدوث الأخماج.

٤- الرفض المزمن chronic rejection: يحدث على مدى سنوات بعد الزرع، وقد يحدث بسبب عودة المرض الأساسي الذي سبّب القصور الكلوي المزمن كالتهاب الكبيبات والكلية المصلب أو الداء النشواني أو لأسبابٍ مناعية جديدة أو قديمة وليس لهذه الحالة أيّ علاج.

٥- معايير رفض الكلية المزروعة:

أ- المعايير الكبرى: ارتفاع اليوريا والكرياتينين مع عدم انسداد بولي.

ب- المعايير الصُغرى:

- ارتفاع الحرارة.
- ارتفاع الضغط الشرياني.
- الإيلام وضخامة الطعم.

وهنا يجري ومضان الكلية renal scan لتقصّي الكلية جيداً.

ج- المعايير الجازمة: خزعة الكلية، التي تستطيع - عن طريق التغيرات النسيجية المُشاهَدة - تحديد الرفض إن كان مناعياً أو دوائياً كالتسمُّم بالسيكلوسبورين.

سابعاً- المضاعفات الطبية:

١- المضاعفات الطبية الآنية:

أ- عجز آني للكلية المزروعة، نخر أنبوبي حاد يلاحظ في ١٠-٣٠٪ من الحالات، ويساهم في حدوثه عدم استقرار الحالة الحيوية للمتبرع، وتظهر بنقص كمية البول وهبوط تصفية الكرياتينين المصلي، مع الحاجة إلى عملية غسيل كلوي جديد.

تسترجع الكلية المزروعة حيويتها بعد عدة أيام أو أسابيع من العلاج.

ب- الانسمام بالأدوية (الـ سيكلوسبورين، الـ تاكروليموس Tacrolimus...إلخ): وتبدي علامات مخبرية مشابهة من حيث ارتفاع كرياتنين الدم والأعراض الأخرى.

إن الرفض هو عملية مناعية للعضوية المستقبلة تجاه الكلية المزروعة التي تعد جسماً غريباً، وهناك أنواع عدة من الرفض كما ذكرت آنفاً وأهمها:

- **الرفض فوق الحاد:** الذي يحدث فوق طاولة الجراحة بعد الانتهاء من عملية الزرع تقنياً.
- **الرفض الحاد:** الذي يأتي في الأيام التي تلي العملية مباشرة.

٢- المضاعفات الخمجية:

تساهم هذه المضاعفات في احتمال حدوث الوفيات، ويعد ذلك من المشاكل الخطيرة بالنسبة إلى مستقبل مناعة مثبطة، ومن جهة أخرى إن إدخال أدوية ضد الأخماج إلى الجسم قد يُحدث مضاعفات أو يقلل فعالية الأدوية المثبطة.

أ- المضاعفات الجرثومية: كل المضاعفات محتملة وبكل أصناف الجراثيم ولاسيما في الجهاز العصبي (التهاب السحايا الحاد، وخراج المخ...) وأخماج رئوية وجلدية وفي الأذن، الأنف، الحنجرة. والأخماج البولية تحدث في نصف الحالات (٥٠٪) ويجب البحث عنها بفحص البول المجهري.

ب- الأخماج الفيروسية: فيروس "إيبشتاين بار EBV، والفيروس مضخم الخلايا CMV.

٣- المضاعفات البعيدة المدى:

أ- الهبوط التدريجي في عمل الكلية المزروعة بسبب الرفض المزمن، ويظهر ذلك بالصعود التدريجي للكرياتينين مع ظهور ارتفاع الضغط الدموي، وكذا تسرب البروتينات مع البول.

ب- ارتفاع ضغط الدم يظهر في ٥٠-٦٠٪ من الحالات بعد

عملية الزرع؛ يتعلق أساساً بارتفاع ضغط الدم قبل إجراء العملية الجراحية أو بالكلية نفسها أو بالعلاج المثبط للمناعة، كما يجب الكشف عن عدم وجود تضيق الشريان الكلوي للكلية المزروعة.

ج- ويجب ألا يُهمل خطر الإصابات السرطانية بتحريض من تثبيط الجهاز المناعي، ومن أمثلة هذه السرطانات:

- الأورام الجلدية: مثل ساركومة كابوزي.
- الأورام اللمفاوية ومتلازمة التكاثر اللمفاوي.
- سرطان عنق الرحم وسرطان الفرج.

كما يجب التذكير بأن سرطان الكلية الأصلية عند المريض يظهر بكثرة في المرضى الذين خضعوا لغسيل كلوي مدة طويلة، وهذا ما يبرر المراجعة الدورية واللازمة للكلية بالفحص بالأمواج فوق الصوتية.

الإصابات الكبدية مرتبطة أساساً بالتهاب الكبد الفيروسي B أو C قبل عملية الزرع كما قد يساعد على ظهورها العلاج المثبط للجهاز المناعي، وقد يتطور الأمر إلى تشمع الكبد.

٤- المضاعفات الجراحية:

أ- مضاعفات متعلقة بالجهاز البولي:

- **ناسور بولي:** وهو من المضاعفات الآنية، قد يكون على مستوى زرع الحالب على المثانة أو على مستوى الحويضة الكلوية أو الحالب نفسه لأن هذه المنطقة تتعرض غالباً لرضوض في أثناء عملية نقل الكلية أو تحضير العضو للزرع، ويتطلب العلاج تداخلاً جراحياً.
- **انسداد الحالب أو تضيق الحالب:** بضغط خارجي أو انسداد مكان الوصل الحالبي المثاني الجديد بسبب إقفاري أو تقني.
- **جزر مثاني** حالبي.
- **قيلة لمفاوية:** تجمع اللمف في موضع الزرع و الضغط على العضو المزروع.

ب- المضاعفات المتعلقة بالأوعية الدموية:

- **انسداد الأوعية:** يلاحظ ذلك في حالة التموضع السيئ للكلية المزروعة، وهي مضاعفات آنية قد تكون السبب في إقفار موضعي أو انسداد العضو المزروع.
- **الخثار الشرياني:** يؤدي إلى توقف تروية العضو المزروع، ومن أهم أعراضه انقطاع البول الفجائي.
- **تضيق الشريان الكلوي:** يشخص حين ظهور ارتفاع ضغط الدم مع هبوط الكرياتينين، ويكون العلاج بالتوسيع عن طريق التنظير أو بتداخل جراحي وإعادة مفاغرة الأوعية من جديد.

ثامناً- النتائج:

- نسبة الوفيات في السنة الأولى من عملية الزرع أقل من ١٪.
- حياة المستقبل تكون أفضل من الناحية الصحية إذا كان المتبرع من الأقارب.
- معدل حياة الطعم المزروع حتى ثلاث سنوات في حدود ٨٥٪. ويكون معدل حياة الطعم المزروع أكبر إذا نقل من متبرع حي ومن الأقارب.
- تختلف هذه النتائج من بلد إلى آخر ومن مستشفى إلى آخر.

التهاب كبيبات الكلى الأولي

سامي بيطار

أهم أنماط التهاب كبيبات الكلى التي يمكن تصنيفها في سياق الداء الكبيبي الأولي primary glomerular disease هي:

١- التهاب كبيبات الكلى ذو التبدلات الصغرى (MCD).

٢- تصلب الكبيبات البؤري القطعي (FSGS).

٣- التهاب كبيبات الكلى الغشائي.

٤- اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A.

٥- التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري (MPGN).

٦- التهاب كبيبات الكلى المترقي بسرعة والتهاب كبيبات الكلى ذو الأهلة (RPGN).

أولاً- التهاب كبيبات الكلى ذو التبدلات الصغرى:

يدعى أيضاً داء التبدلات الصغرى minimal change disease (MCD)، ويستخدم لوصف الموجودات المرضية في المرضى الذين تحدث لديهم بيلة بروتينية شديدة تؤدي على نحو نموذجي إلى متلازمة كلائية.

● تتضمن الموجودات في خزعة الكلية كبيبات طبيعية ظاهرياً بالمجهر الضوئي، سلبية بالتألق المناعي، كما تتضمن إمحاء استطالات الخلايا القدمية بالمجهر الإلكتروني إمحاء منتشراً.

● قد يكون MCD ثانوياً لمرض آخر مثل اللمفوما، لكن أكثر حالاته مجهولة السبب. تكثر مشاهدة هذا المرض في الأطفال الذين تظهر فيهم متلازمة كلائية، ولا يحتاج أغلب هؤلاء إلى خزعة كلية، وإنما يتلقون علاجاً تجريبياً من دون إجرائها.

● تظهر ٧٠٪ من حالات المرض عند الأطفال قبل عمر ٥ سنوات، و٢٠-٣٠٪ من الشباب الذين تظهر فيهم متلازمة كلائية مصابون بهذا المرض .

● ومع ذلك فإن الـ MCD هو الداء الثالث الأكثر شيوعاً عند البالغين المصابين بمتلازمة كلائية بعد التهاب كبيبات الكلى الغشائي وتصلب الكبيبات البؤري القطعي.

● يستجيب الشكل النموذجي من هذا المرض للعلاج، لكن أغلب المرضى يعانون نكساً متكرراً.

أساسيات التشخيص:

● بيلة بروتينية شديدة، تؤدي نموذجياً إلى متلازمة كلائية.

● تبدي خزعة الكلية تبدلات صغرى بالمجهر الضوئي، سلبية التألق المناعي، كما تبدي إمحاء استطالات الخلايا القدمية بالمجهر الإلكتروني.

● لا يوجد سبب معروف لهذا الداء، وقد ترافق الشكل الثانوي منه الخباثات، أو تفاعلات سمية أو تحسسية للعقاقير، أو أخماج، أو أمراض مناعية ذاتية أو أمراض متنوعة أخرى.

الآلية الإمراضية:

● المسلمة الموضوعة من قبل شالوب Shaloub في عام ١٩٧٠م هي أن الآلية الإمراضية لـ MCD وجود عامل دوراني قادر على إحداث بيلة بروتينية.

● من المحتمل أن يفرز العامل الدوراني من قبل الخلايا اللمفاوية ويؤدي إلى زيادة نفوذية الأوعية، أو يؤثر مباشرة في وظيفة الخلايا الرجلاء podocyte. وحدوث الهجوع بمثبطات المناعة دليل قوي جداً على أن العامل الدوراني يفرز من قبل الخلايا المناعية التي تثبط وظيفتها بتلك الأدوية. وإضافة إلى ذلك إن المرضى الذين يصلون إلى المرحلة النهائية للداء الكلوي ESRD بسبب MCD أو تصلب الكبيبات البؤري القطعي FSGS معرضون لخطر نكس المرض السريع بعد الزرع.

● تتضمن العوامل الدورانية المرشحة للقيام بهذا الدور: الهيموبكسين، والأنترلوكين-٤، وعامل النمو البطاني الوعائي VEGF، والعوامل ذات الوزن الجزيئي المنخفض (100> KDa) غير الغلوبولينات المناعية القابلة للنفوذ، والهيباريناز.

الموجودات السريرية:

١- الأعراض والعلامات:

● **تتضمن** الأعراض والعلامات: الوذمة المحيطية، وعدم ارتياح بطني بسبب الحبن، والإسهال أحياناً بسبب وذمة جدار الأمعاء، والألم العجزي في الحالات الشديدة بسبب الوذمة فيه، وأخيراً الزلة التنفسية بسبب انصباب الجنب.

● وقد يحدث شح بولي يندر أن يؤدي إلى قصور كلوي حاد بسبب نقص التروية الكلوية.

● وقد تؤدي زيادة القابلية للأخماج - ولاسيما بالجراثيم ذات المحفظة - إلى إصابة المريض بالتهاب الصفاق أو بصدمة إنتانية.

● يزداد في المصابين خطر حدوث الصمات الخثرية التي قد تتظاهر بعلامات خثار وريدي عميق، مثل خثار الوريد

الكلوي الذي يتظاهر بألم الخاصرة مع بيلة دموية، وخثار الجيب السهمي الذي يتظاهر بأعراض عصبية مركزية.

٢- الموجودات المخبرية:

● يظهر تحليل البول بالغميسة dipstick وجود بيلة بروتينية من (+٣) حتى (+٤)، وتشاهد بيلة دموية مجهرية في نحو ١٥٪ من المصابين MCD.

● ونسبة تركيز بروتين البول إلى كرياتينين البول (بالمليغرام/المليغرام) ≤ (٣,٥)، ويُتوصل إليها من عينة عشوائية عوضاً من جمع بول ٢٤ ساعة.

● ونتيجةً للبيلة البروتينية الشديدة يحدث لدى المريض نقص ألبومين المصل؛ إذ إن كمية البيلة البروتينية في الـ MCD أكبر بكثير مما يُرى في الأمراض الكبيبية الأخرى، وتؤدي إلى نقص أكثر في ألبومين المصل.

● وقد يشاهد كذلك نقص غاما غلوبولين المصل التالي لفقد الـ IgG، أو بسبب سوء إنتاجه و/أو استقلابه.

● والأطفال الذين تكون لديهم مستويات منخفضة من IgG ترتفع لديهم مستويات IgM.

● في الحالات النموذجية تكون الوظيفة الكلوية طبيعية، وقد يرتفع الكرياتينين قليلاً نتيجة نقص الحجم داخل الأوعية.

● في الحالات الشديدة يرتفع أيضاً الهيموغلوبولين والهيماتوكريت بسبب نَقص الحجم، وقد ترتفع الصفيحات الدموية كذلك.

● يرتفع كولستيرول المصل والشحوم الثلاثية ويعود إلى الطبيعي ببطء بعد الهجوع.

٣- الدراسات الشعاعية:

تخطيط صدى الكليتين غير مستطب منوالياً في متلازمة الكلاء، لكن المصابين بالـ MCD يميل حجم كلاهم إلى الكبر مع وجود حبن.

صورة الصدر الشعاعية طبيعية وقد يظهر انصباب جنب.

٤- الاستقصاءات النوعية:

● يجب فحص خزعة من الكلية - تؤخذ عبر الجلد بتوجيه الصدى أو الطبقي المحوري المحوسب - للبالغين المصابين بمتلازمة الكلاء وتشخيص MCD.

● تستطب خزعة الكلية عند الأطفال إذا أصبحوا مقاومين للستيروئيدات أو معتمدين عليها.

● يجب أن تدرس خزعة الكلية بالتألق المناعي بالفلوريسين أو بالمجهر الإلكتروني؛ إضافة إلى المجهر الضوئي.

● قد ينبئ وجود أضداد IgM في المسراق بأن الآفة ستكون أكثر مقاومة للعلاج.

● عند البالغين يجب البحث عن الأمراض المسببة للـ MCD الثانوي.

التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي لمريض مصاب بمتلازمة الكلاء من دون بيلة دموية تقريباً: داء التبدلات الصغرى والتهاب الكبيبات والكلية البؤري القطعي، واعتلال الكلية الغشائي.

المضاعفات:

● مضاعفات الـ MCD هي نفسها التي ترى في متلازمة الكلاء، **وتتضمن:** الخمج، والصمة الخثرية، والداء القلبي الوعائي، إضافة إلى التأثيرات الجانبية المحتملة للعلاج. أهم هذه المضاعفات هي الأخماج، ولاسيما الناتجة من الجراثيم ذات المحفظة (capsulate)، وتكون متعددة العوامل.

● يزيد العلاج بمثبطات المناعة الأهبة للأخماج التي قد تكون مهددة للحياة، وأكثرها شيوعاً التهاب الصفاق (ولاسيما بالمكورات الرئوية)، والتهاب النسيج الخلوي، وذات الرئة.

● يجب أن يعطى المصابون بالمتلازمة الكلائية لقاح المكورات الرئوية، ويفضل أن يتم ذلك في أثناء الهجوع وعندما تُوقف مثبطات المناعة.

● كما يُعطى الأطفال لقاح الحماق في أثناء الهجوع حين توقف الستيروئيدات ليكون آمناً وفعالاً، كما يجب إعطاء المصابين بالMCD لقاح الأنفلونزا سنوياً.

● يبدو أن خطر الحوادث الخثرية في الأطفال المصابين بـ MCD أقل مما في البالغين، ولكن قد يحدث لديهم خثار مهدد للحياة مثل خثار الجيب السهمي، وخثار الشريان الرئوي، وخثار الوريد الأجوف السفلي، في حين يكثر في البالغين خثار الأوردة التحتية أو الوريد الكلوي.

● يعود سبب فرط الخثار في متلازمة الكلاء إلى عدة عوامل تتضمن: زيادة تصنيع عوامل التخثر (الفيبرينوجين، والعوامل XIII، IX، X، VII، V، II)، وفقد أضداد عوامل التخثر مع البول (أنتي ثرومبين III)، وشذوذات الصفيحات (زيادة العدد، وزيادة قابلية التراص)، وفرط اللزوجة، وفرط شحوم الدم.

● وتحدث في معظم المصابين بالـ MCD فترات من الهداة يعود مستوى الشحوم في أثنائها إلى الحد الطبيعي.

● إن خطورة الإصابة بأمراض القلب الإكليلية في البالغين المصابين بالمتلازمة الكلائية أعلى مما في غيرهم، كما أن

خطورة الإصابة بالمضاعفات القلبية الوعائية مرتفعة في الأطفال المعندين على العلاج أو المعتمدين على الستيروئيدات.

● تتضمن المضاعفات الأخرى: القصور الكلوي الحاد التالي لنقص التروية الكلوية في أثناء النكس، وفقر الدم بعوز الحديد الناجم عن فقد البروتينات الرابطة له في أثناء النكس، ونقص فيتامين د أيضاً بسبب نقص البروتينات الرابطة له في أثناء النكس.

العلاج:

● الدواء الأول لعلاج الـ MCD هو الستيروئيدات القشرية. يهجع المرض هجوعاً كاملاً باستعمالها عند الأطفال في أكثر من ٩٥٪ منهم، ويكون الهجوع سريعاً (بمدة أسبوعين) في ٧٥٪ منهم، ويعطى لهم البريدنيزون بمقدار ٢ملغ/كغ. أما البالغون فيتطلب الوصول إلى الهجوع الكامل لديهم وقتاً أطول، ويحدث النكس لدى بعضهم بعد خمج يصيبهم ويستجيبون مع ذلك للعلاج بالستيروئيدات بمدة أقصر، والعلاج مدة أطول لا يؤثر في تكرر الإصابة اللاحق.

● وتعتمد أدوية أخرى للمصابين بالنكس المتكرر أو بسمية الستيروئيدات.

● فالعوامل المؤلكلة كالسيكلوفوسفاميد أو الكلورامبيوسيل تؤدي إلى هجوع المرض في المصابين بالنكس المتكرر هجوعاً قد يدوم عدة سنوات، وأكثر ما يستخدم السيكوفوسفاميد بمقدار ٢ملغ/كغ مدة ١٢ أسبوعاً، وقد يؤدي استعماله أكثر من هذه المدة إلى سمية قندية، ويجب أن يُراقب المرضى من أجل سمية نقي العظم أسبوعياً بتعداد دم كامل، كما يجب أن يُعالجوا مباشرة بالغلوبولين المناعي المضاد للحماق وداء المنطقة إذا كانو غير ممنعين ضد الحماق.

● والليفاميزون قد يؤدي إلى تراجع النكس في الأطفال المصابين بالنكس المتكرر؛ ولكن في غير المعتمدين على الستيروئيدات.

● السيكلوسبورين علاج مفيد في المرضى المصابين بالنكس المتكرر أو المعتمدين على الستيروئيد، ومن المحتمل أيضاً في الـ MCD المقاوم للستيروئيد. وهو بسبب تأثيراته السمية يجب ألا يصفه إلا الاختصاصيون الخبيرون في استخدامه.

● ويذكر حديثاً أن الميكوفينولات (الموفيتيل) (MMF) - المثبط لاصطناع البورين - قد يفيد في معالجة متلازمة الكلاء عند الأطفال المعتمدين على الستيروئيدات.

● تفيد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في المرضى المقاومين للستيروئيدات حتى مع غياب ارتفاع الضغط الشرياني.

● قد يهجع MCD الثانوي بعد علاج المرض المحدث له علاجاً ناجعاً، وكل المصابين بالـ MCD يجب أن يتبعوا حمية خالية من الملح في أثناء فترات النكس.

الإنذار:

● يعتمد إنذار الـ MCD على نحو أساسي على استجابة المريض للعلاج بالستيروئيدات، وعند الأطفال يحدث الهجوع السريع خلال ٧-٩ أيام من العلاج مع غياب البيلة الدموية المجهرية، وينبئ الهجوع السريع عند من تجاوزت أعمارهم ٤ سنوات بقلة حدوث النكس.

● أما البالغون المصابون بالـ MCD فمعرضون للإصابة بداء الشرايين الإكليلية.

● والمرضى الذين يقاومون العلاج بالستيروئيدات يحتمل أنهم مصابون بتصلب الكبيبات البؤري القطعي FSGS؛ مع زيادة خطر الوصول إلى المرحلة النهائية من الداء الكلوي ESRD.

ثانياً- تصلب الكبيبات البؤري القطعي focal segmental glomerulosclerosis (FSGS):

قد يكون تصلب الكبيبات البؤري القطعي أولياً أو ثانوياً، ويعتمد التشخيص على وجود آفات نسيجية وصفية مميزة.

● يعد الاضطراب الجيني في بروتينات الخلايا الرجلاء سبباً في ٢٥٪ من الحالات الأولية.

● يتظاهر المرض ببيلة بروتينية أو متلازمة الكلاء.

● تتطور ٥٠٪ من الحالات إلى قصور كلية نهائي ESRD بعد ٥-١٠ سنوات.

● نسبة النكس عند المرضى بعد إجراء زرع الكلية ٣٠٪ وقد تكون أكثر من ذلك.

● يدل فشل العلاج بالستيروئيدات على سوء الإنذار، ولا توجد معالجة مفيدة مثبتة لهؤلاء المرضى حتى الوقت الحاضر.

يعد هذا الداء السبب الأكثر شيوعاً لمتلازمة الكلاء مجهولة السبب عند البالغين والسبب الرئيسي لقصور الكلية الانتهائي ESRD.

التظاهرات السريرية:

● يتظاهر FSGS ببيلة بروتينية لا عرضية أو بمتلازمة كلائية صريحة.

● يكشف المرض بإجراء تحليل بول متوالي يبين وجود

بيلة بروتينية معزولة.

● تتشابه التظاهرات السريرية في المصابين بمتلازمة كلائية صريحة وفي المصابين بداء التبدلات الصغرى.

● إن الإنذار في المرضى الذين يتظاهر لديهم المرض ببيلة بروتينية تحت كلائية أفضل من الإنذار في المرضى الذين يتظاهر لديهم المرض ببيلة كلائية.

التشريح المرضي:

● يتطلب تشخيص الـ FSGS موجودات نسيجية تشمل التصلب القطعي والتنكس الزجاجي في الكبيبات.

● تتوضع الآفات في المراحل الباكرة للمرض في النفرونات (الكليونات) المجاورة للب وقد يرافقها تندب حول الكبب، وضمور أنبوبي وتليف خلالي في الكبب المجاورة للمنطقة المصابة.

● يظهر المجهر الإلكتروني إمحاء الاستطالات القدمية مع غياب الترسبات المناعية والتصلب المسراقي.

الآلية الإمراضية:

يحدث تصلب الكبيبات البؤري القطعي الأولي (مجهول السبب) نتيجة لاضطراب في الجهاز المناعي، بيد أنه لا يوجد اضطراب مثبت سوى تغير في اصطناع TNFα في الكريات البيض في الدم المحيطي.

تبين خلال السنوات العشر الماضية أن للخلايا الرجلاء شأناً أساسياً في سلامة الحاجز الشعري الكبيبي النوعي.

المظاهر السريرية:

قد يتظاهر الـ FSGS على شكل متلازمة كلائية خفيفة أو نموذجية. وأهم الأعراض: الوذمات والحبن وزيادة الوزن الثانوية لاحتباس السوائل. تتركز الوذمة في الأطراف السفلية حين الوقوف، في حين تتركز حول العينين حين الاستلقاء كما قد تظهر في الصفن والشفرين.

يشاهد ارتفاع الضغط الشرياني بنسبة ٦٠٪ من المرضى حين التشخيص وذلك حتى في المرضى غير المتوذمين.

قد يكون البول الحديث رغوي المظهر بسبب البيلة البروتينية الكبيرة.

الموجودات المخبرية:

١- البول: يحتوي بول ٢٤ ساعة كمية من البروتين تتراوح بين ١ و ٢٠غ.

تحدث بيلة دموية مجهرية في ٢٠٪ من الحالات لكن البيلة الدموية العيانية نادرة. ويلاحظ وجود أجسام شحمية بيضوية وأسطوانات هيالينية حين تكون البيلة البروتينية أكثر من ٣غ /يوم/١,٧٣م٢ من سطح الجسم.

٢- الدم:

● يلاحظ بإجراء التحاليل الكيميائية للمصابين بالمتلازمة الكلائية الصريحة وجود نقص الألبومين واضطراب الشحوم. وقد يكون مستوى ألبومين المصل أقل من ١غ/دل.

● يرتفع المستوى المصلي للشحوم الثلاثية والكولستيرول و LDL لدى المرضى الذين لديهم انخفاض شديد في مستوى ألبومين المصل، كما ينخفض مستوى الكلسيوم الكلي بسبب نقص الألبومين؛ لكن مستوى الكلسيوم الشاردي لا يتغير.

● قد ينخفض مستوى صوديوم المصل نتيجة لاحتباس الماء.

● وقد يرتفع مستوى كرياتينين المصل لدى المرضى عند تشخيص المرض، والأذية الكلوية قد تكون حادة أو مزمنة.

● قد يكون الهيماتوكريت مرتفعاً في المرضى الذين لديهم نقص حجم؛ أو منخفضاً في المرضى المصابين بأذية مزمنة في وظيفة الكلية.

● قد يرتفع مستوى الصفيحات الدموية، كما يرتفع مستوى عوامل التخثر ٥-٧-٩-١٠ والفيبرينوجين، كما قد ينخفض مستوى الأنتي ثرومبين III والعامل ١١ و١٢ بسبب زيادة طرحهم مع البول، وتفسر تغيرات عوامل التخثر هذه حدوث الخثار لدى المرضى الذين لديهم بيلة بروتينية عالية.

الدراسات الشعاعية:

قد تفيد الإجراءات الشعاعية مثل الصدى أو التصوير المقطعي المحوسب في استبعاد الحالات الثانوية والأمراض الأخرى مثلاً:

● قد يلاحظ في المرضى المصابين باعتلال كلية بالجزر المثاني الحالبي استسقاء كلوي أو استسقاء حالبي أو ندبات في برانشيم الكلية تدل على أذية الجهاز البولي المفرغ.

● يكشف صدى الكليتين في المصابين بتصلب كبيبي متقدم - سواء كان بسبب FSGS أم بأي سبب آخر- كليتين صغيرتي الحجم وعاليتي الصدى.

الفحوص النوعية:

● يعتمد تشخيص الـFSGS على الخزعة الكلوية؛ إذ يلاحظ وجود تندب قطعي يتوضع في الكبيبات بشكل بؤري، ويكفي وجود تلك التغيرات في كبيبة واحدة لوضع التشخيص.

● يظهر الفحص بالمجهر الإلكتروني فقط إمحاء الزوائد القدمية.

● يستخدم نمط الآفات الندبية في تصنيف الـ FSGS

في عدة أنواع.

● يجب تقييم كل مرضى FSGS لاحتمال الإصابة بـHIV.

التشخيص التفريقي:

● للتمييز بين تصلب الكبيبات البؤري القطعي الأولي والثانوي قيمة علاجية وإنذارية مهمة.

● يحدد تصلب الكبيبات البؤري القطعي الأولي بوجود التغيرات المرضية في الخزعة الكلوية، إضافة إلى القصة السريرية والتحاليل المصلية والدراسة الشعاعية التي تثبت غياب سبب آخر للإصابة.

● قد يرافق بعض الأمراض - مثل متلازمة البورت أو اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA nephropathyA - تصلب بؤري في الكبيبات يشاهد بالخزعة الكلوية المقروءة باستعمال المجهر الضوئي، ويمكن للمجهر الإلكتروني أن يظهر شذوذات وصفية في الغشاء القاعدي الكبيبي في داء ألبورت، كما أن استعمال التألق المناعي immunofluorescence microscopy يظهر توضعات من الـ IgA التي تميز المرض الأولي من هذه الآفات.

● يسبب اعتلال الكلية بالبدانة ضخامة في الكبيبات إضافة إلى آفات تصلبية. ويحدث اعتلال الكلية بالبدانة في المرضى غير المتوذمين الذين لديهم مشعر كتلة الجسم>BMI 40 m2/k. وإنذار البقيا في هؤلاء المرضى - الذين تحدث لديهم بيلة بروتينية إضافة إلى فقدان وزن واضح حتى من دون برامج حمية فعالة - أفضل من الإنذار في المصابين بـ FSGS أولي، ولم تثبت فائدة العلاج المثبط للمناعة في المصابين باعتلال الكلية بالبدانة.

المضاعفات:

١- الأخماج:

● أهم مضاعفات المتلازمة الكلائية الناتجة من FSGS هي الأخماج الجرثومية التي تسبب التهاب صفاق تلقائياً أو تجرثم دم أو التهاب نسيج خلوي.

● تتظاهر نوبات التهاب الصفاق بألم بطني وإيلام بطني مع إيلام راجع ودفاع عضلي مع ترفع حروري أو من دون ذلك.

● أكثر أسباب التهاب الصفاق التلقائي شيوعاً في المصابين بالمتلازمة الكلائية هي: المكورات الرئوية، والإشريكية القولونية، والعصيات سلبية الغرام.

● يجب عدم إغفال نفي أسباب أخرى للألم البطني والدفاع العضلي والإيلام البطني الذي قد يسببه انفجار الزائدة الدودية الملتهبة.

٢- الخثار: تحدث لدى المرضى المصابين ببيلة بروتينية خثارات شريانية ووريدية؛ إضافة إلى صمات خثارية بنسبة أقل من ٢٪. يعتقد أن سبب تشكل الخثارات هو الإطراح البولي لمضادات التخثر مثل أنتي ثرومبين III وبروتين C وS مع زيادة فعالية الصفيحات ونقص انحلال الفيبرين بالبلازمين، كما أن لقلة حركة المرضى الذين لديهم وذمات شديدة شأناً إضافياً في حدوث الخثار.

٣- قصور الكلية الحاد:

● قد يرى قصور الكلية الحاد حين التشخيص أو في حالات نقص حجم الدم الشديد، وإن إعادة تعويض الحجم هو العلاج الأمثل لهذه الحالات، كما قد يظهر حين التشخيص قصور الكلية المزمن.

● قد تفيد خزعة الكلية في تحديد أرجحية عودة الوظيفة الكلوية إلى الحالة الطبيعية بالاعتماد على شدة التليف في الكبيبات والتليف الأنبوبي الخلالي.

المعالجة:

١- الستيروئيدات:

● يؤدي عدم علاج الـFSGS إلى استمرار البيلة البروتينية وترقي الأذية الكلوية.

● تقدر نسبة الهجوع التلقائي لدى المرضى غير المعالجين بأقل من ٥٪.

● ما زال علاج الـ FSGS مختلفاً عليه بسبب قلة عدد الدراسات العشوائية التي تدعم الشواهد المثبتة سريرياً للعلاج.

● العلاج بالستيروئيدات هو العلاج الشائع لـ FSGS الأولي عند الأطفال وعند البالغين، وتراوح فترة العلاج بين ٦ أسابيع إلى ٦ أشهر، وتراوح نسبة الاستجابة بين ٢٥-٤٠٪ مع إنقاص معدل النكس عندما تطول فترة العلاج بالستيروئيدات.

● يلاحظ استمرار البيلة البروتينية عند معظم مرضى الـ FSGS بعد إجراء شوط علاجي بالستيروئيدات. تتضمن أدوية الخط الثاني مثبطات المناعة، إضافة إلى الأدوية المحسنة للأعراض مثل المدرات والمعالجة المضادة للتليف وفصادة البلازما.

٢- مثبطات المناعة: يعد العلاج بالسيكلوسبورين - العلاج الأمثل لـ FSGS- خطاً ثانياً للمرضى المقاومين للعلاج بالستيروئيدات؛ إذ إنه يخفض الإطراح البروتيني في البول بنسبة أكثر من ٥٠٪ مع الحفاظ على وظيفة الكلية بنسبة أكثر من ٧٠٪. ويمكن استعمال مثبطات المناعة الأخرى إذا

اقتضت الحاجة، ويذكر منها تاكروليموس وسيكلوفوسفاميد وميكوفينولات موفيتيل.

٣- المدرات: هي علاج ملطف يستعمل في حالات الوذمة الشديدة.

٤- العوامل المضادة للتليف: تخفض الضغط السكوني في الكبيبات الكلوية، كما تعد الخيار الأول لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني إذا وجد. وأهمها الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE مثل الكابتوبريل ومضاهياته، ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARB مثل لوسارتان ومضاهياته.

٥- خافضات الشحوم: كمركبات الستاتينات وغيرها.

٦- مضادات الأكسدة: مثل الفيتامين E.

٧- فصادة البلازما: تجرى للوقاية عند المرضى المحضرين لزرع الكلية لتجنب حدوث النكس لديهم.

٨- الحمية: يعد تحديد الصوديوم حجر الأساس في العلاج وذلك لضبط الوذمات لدى المريض.

الإنذار:

- يتطور الـ FSGS إلى داء كلوي نهائي ESRD في ٥٠٪ من المرضى خلال ٥-١٠ سنوات، ويحدث قصور الكلية بنسبة أكبر في المرضى الذين لديهم مقاومة على العلاج، واستمرت لديهم البيلة البروتينية.
- يتضمن علاج المصابين بقصور الكلية المترقي زرع الكلية أو الديال، ولسوء الحظ فإن المرض قد ينكس في المرضى الذين يجرى لهم زرع الكلية، ويكون معدل النكس أعلى في المرضى الذين يحدث لديهم داء كلوي نهائي ESRD على نحو سريع.

ثالثاً- التهاب كبيبات الكلى الغشائي:

التهاب كبيبات الكلى الغشائي المجهول السبب - ويسمى اعتلال الكلية الغشائي membranous nephropathy (MN) - شائع نسبياً ويبقى العامل الأكثر شيوعاً المسبب للكلاء لدى البالغين البيض. ويشخَّص بنفي الأسباب الثانوية.

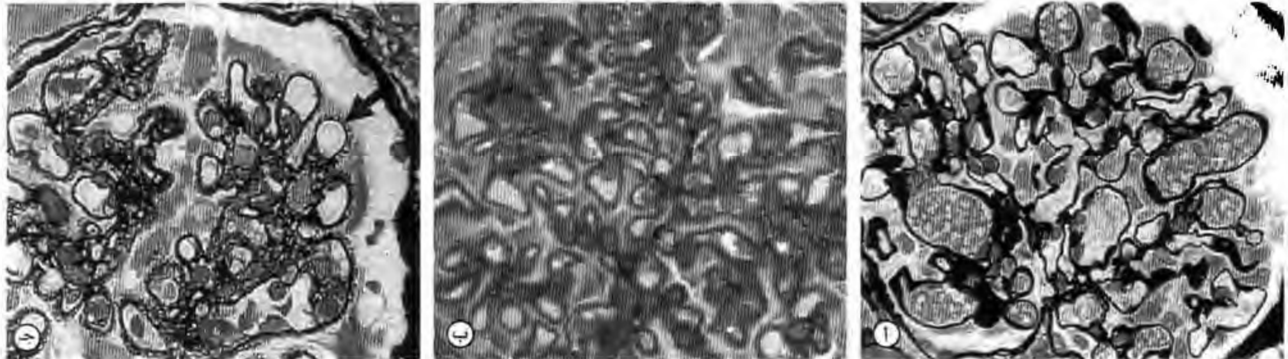
تؤلف الأشكال الثانوية لـ MN ما يقارب ثلث الحالات، وغالباً ما ترافق أمراض المناعة الذاتية والخباثات في الأعمار المتقدمة.

يعتمد التشخيص على:

- وجود المظاهر السريرية للمتلازمة الكلائية.
- الكبيبات غير ملتهبة.
- تسمك الغشاء القاعدي للشعيرات الكبيبية.

التشريح المرضي:

- يشخص المرض بخزعة الكلية. في الحالات المبكرة من الـMN تبدو الكبيبات طبيعية تحت المجهر الضوئي (الهيماتوكسيلين والإيوزين) (الشكل ١)، وقد تظهر الشذوذات باستخدام مستحضرات الفضة وبالتألق المناعي وبالمجهر الإلكتروني.
- يظهر الفحص المجهري بالتألق المناعي ترسبات شديدة الوصفية ووحيدة الشكل للـ IgG وC3 وفق نموذج حبيبي على امتداد الحافة الظهارية للغشاء القاعدي. يوجد الـ IgG في > ٩٥٪ من الحالات، في حين يشاهد C3 في ٣٠-٥٠٪ فقط من حالات الـ MN الأولي.
- وللأشكال الثانوية من الـ MN مظاهر نسيجية مشابهة للنمط الأولي، لكن وجود غلوبيولينات مناعية سوى الـ IgG (مثل الـ IgM، IgA وخاصة في المسراق مع وجود ترسبات صغيرة تحت البطانة، وترسبات في الغشاء القاعدي الأنبوبي وترسبات كثيفة لـ C1q) توحي باعتلال الكلية الغشائي التالي للذئبة الحمامية لـ SLE، والتهاب الكبد B، والأدوية (الذهب و د- بنسلامين).



الشكل (١) التهاب كبب وكلية غشائي كما يبدو بالمجهر الضوئي
ا- حالة مبكرة من الآفة ب - حالة متقدمة من الآفة ج - حالة أكثر تقدماً

المظاهر السريرية:

- يصيب المرض الأشخاص من مختلف الأعمار لكنه نادر الحدوث في الأطفال؛ إذ يؤلف < ٥٪ من حالات متلازمة الكلاء، وتزداد نسبة الحدوث بعد سن الأربعين. وهو أكثر شيوعاً لدى الرجال بنسبة ٣/١، والعرق الأبيض أكثر عرضة للإصابة.

- الشكل الأولي أكثر ما يشخص في الأعمار المتوسطة مع ذروة حدوث في العقدين الرابع والخامس من العمر، وغير شائع نسبياً في الأعمار الأقل من ٢٠ سنة.

- تبدو المتلازمة الكلائية بمظاهرها المختلفة في٦٠-٧٠٪ من المرضى: بالوذمة، ونقص الألبومين، وفرط الشحوم. وتحدث في ٣٠-٤٠٪ من المرضى بيلة بروتينية تحت الطيف الكلائي (< ٣,٥ غ/٢٤ سا) تُكشف عادة في أثناء فحص منوالي لدى مريض غير عرضي. البيلة البروتينية غير انتقائية. من الشائع وجود بيلة دموية مجهرية (٣٠-٤٠٪)، لكن من النادر وجود بيلة دموية مجهرية مع أسطوانات وكريات حمر، والتشريح المرضي في هذه الحالات مختلف.

- يبقى مستوى الـ C3.C4 طبيعياً في الشكل الأولي، والضغط الشرياني سوي في معظم المرضى حين التشخيص، في حين يكون مرتفعاً في ١٠-٢٠٪ منهم. وكذلك فإن وظائف الكلية تكون طبيعية وقت التظاهر في معظم المرضى في حين يعاني جزء صغير (< ١٠٪) قصوراً كلوياً.

التشخيص التفريقي:

١- يشمل التشخيص التفريقي الأسباب الأخرى للمتلازمة الكلائية مثل: داء التبدلات الصغرى، والتهاب كبيبات الكلية المصلّب البؤري، والتهاب الكبيبات والكلية الغشائي التكاثري بالنمطين ١-٢، والداء النشواني، وداء ترسبات السلاسل الخفيفة light chain deposition disease، واعتلال الكلية السكري.

٢- من المهم استبعاد الأسباب الثانوية للـ MN ولاسيما التهاب الكبد B، والذئبة الحمامية SLE والخباثات والأدوية.

٣- يكون شكل الـ MN الثانوي الأكثر شيوعاً في الأعمار الأقل من ١٦ سنة هو الأخماج الفيروسية، أو الـ SLE، في حين يكون السبب الثانوي الغالب لدى البالغين > ٦٠ سنة هو الخباثات والأدوية.

السير السريري والتطور:

يتميز السير السريري باختلاف كبير في سرعة ترقي المرض، ومن الصعب تقييم السير الطبيعي للمرض بسبب اختلاف المعايير المستخدمة من قبل الاختصاصيين بأمراض الكلية لاختيار المرضى لإجراء الخزعة.

يحدث النكس بعد الهجوع التام في نحو ٣٠٪ من المرضى. لكن أكثر المصابين بالنكس يعانون بيلة بروتينية تحت الطيف الكلائي، وتبقى وظيفة الكلية لديهم مستقرة على المدى البعيد.

المعالجة:

١- المعالجة غير المثبطة للمناعة:

توجه هذه المعالجة للسيطرة على الوذمات، وارتفاع الضغط واضطراب شحوم الدم، وتحديد الوارد اليومي من البروتين وخفض البيلة البروتينية وذلك بتثبيط جهاز الرينين أنجيوتنسين.

إن أفضل المستفيدين من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACEI وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs في سياق خفضهم للبيلة البروتينية هم المرضى ذوو الخطورة المنخفضة (بيلة بروتينية < ٤غ/يوم). يُشار إلى أن حمية منخفضة من الملح تصل إلى ٢٠٠ ملغ Nacl/يوم أو ٤,٦ ملغ Na/يوم لها شأن كبير في تعزيز استفادة المرضى من الـ ARBs.

ومن غير المتوقع استجابة المرضى ذوي الخطورة المرتفعة (بيلة بروتينية > ٥غ/يوم) للعلاج بـ ACEI ± ARBs حتى لو أعطي بجرعات عالية وبمشاركة ثنائية، لكن هذا لا يمنع إعطاءها لهم على نحو منوالي.

يفضل أن تقتصر حمية البروتين اليومية على ٠,٨ غ/كغ/يوم من وزن الجسم المثالي وعلى نوعية جيدة من البروتينات، علماً أن الحمية وحدها قادرة على خفض البيلة البروتينية بنسبة تصل إلى ١٥-٢٥٪، ولها لذلك شأن في خفض تطور الإصابة الكلوية.

للستاتينات فعل أساسي في تحسين مستوى الشحوم الثلاثية والكولستيرول الكلي والـ LDL لدى المصابين بالكلاء والقصور الكلوي، وبالتالي خفض الخطورة القلبية من حيث الإمراض ومعدل الوفيات.

لا يوصى بإعطاء الهيبارين والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH منوالياً للمصابين بالكلاء وقاية من الخثارات؛ مع أن فعلها في خفض البيلة البروتينية أصبح ثابتاً.

إن لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs تأثيراً في خفض البيلة البروتينية، ولكنها قد تؤدي إلى حدوث قصور كلوي حاد.

٢- المعالجة بالستيروئيدات ومثبطات المناعة:

أ- الستيروئيدات القشرية: ذكرت الدراسات الحديثة أنه لا فائدة من استخدام الستيروئيدات في العلاج حين وصفها وحدها في تحريض الهجوع وإنقاص نسبة ترقي الإصابة الكلوية، وليس ما يدعم إعطاء جرعة وحيدة من الستيروئيدات الفموية لعلاج اعتلال الكلية الغشائي الأولي.

ب- العناصر السامة للخلايا مع الستيروئيدات القشرية: للعناصر السامة للخلايا أثر مهم في علاج المرضى ذوي الخطورة المنخفضة إذا ما وُصفت بالتناوب مع الستيروئيدات القشرية شهرياً.

اقترحت عدة تجارب سريرية استمرار استعمال هذه الطريقة فترة زمنية تقارب الـ ٦ أشهر (عوامل مؤلكلة سيكلوفوسفاميد أو كلورامبوسيل + ستيروئيد)، مما أدى إلى هدأة تامة بمعدل ٤-٥ أضعاف مقارنة بالعلاج المحافظ أو العلاج بالستيروئيدات وحدها، إضافة إلى إيقاف تطورالإصابة الكلوية.

ج- سيكلوسبورين CSA: أظهرت عدة دراسات شأن CSA في إحداث هدأة سريعة لدى المصابين باعتلال الكلية الغشائي. ويعطى بمقدار ٣-٥ ملغ/كغ موزعة على جرعتين. يبدو أن CSA أكثر تحملاً من باقي سامات الخلايا، بيد أن له تأثيرات جانبية تراوح من ارتفاع الضغط الشرياني إلى فرط تصنع لثوي واضطرابات هضمية ومعص عضلي، والجدير ذكره أن هذه التأثيرات تظهر خاصة بعد العلاج المطول بـ CSA. تبقى السمية الكلوية التأثير الجانبي الأهم ولاسيما في المرضى المصابين أصلاً بتدهور الوظيفة الكلوية. وإن إيقاف CSA السريع بعد دخول المريض في هدأة يخفض شيوع السمية الكلوية المحدثة به.

د- تاكروليموس tacrolimus: التاكروليموس هو مثبط كالسينورين مشابه لـ CSA، لكن فعله المثبط المناعي أقوى بـ ١٠٠-١٥٠ مرة. أظهرت إحدى الدراسات شأن التاكروليموس في إحداث الهدأة بعد علاج مطول لمدة سنة كاملة بجرعة ٠,٠٥ ملغ/كغ/يوم على نحو مشابه لـ CSA، كما يُستطب التاكروليموس للمحافظة على الهدأة بجرعات منخفضة.

هـ- ميكوفينولات موفيتيل MMF:

- للـ MMF تأثير كبير في فرط التكاثر الخلوي للمفاويات B وT بآلية تثبيط تركيب الأضداد المتواسطة باللمفاويات B، كما أن له أيضاً فعلاً مثبطاً للمفاويات السامة T، ويخفض تعبير التصاق الجزيئات على اللمفاويات.
- وليس لـ MMF بخلاف الـ CSA تأثير سام للكلية، وتقتصر تأثيراته الجانبية على الأعراض الهضمية، وانخفاض تعداد الكريات البيض الذي يقود إلى أخماج انتهازية خطيرة أحياناً.

و- الريتوكسي ماب rituximab: الرتيوكسي ماب هو ضد وحيد النسيلة موجود على نحو طبيعي على سطح الخلايا طليعة B والناضجة، السليمة والخبيثة، ولكن ليس له تعبير على الخلية الجذعية الدموية أو على بقية الأنسجة الطبيعية.

لم يوص باستعمال الريتوكسي ماب علاجاً لاعتلال الكلية الغشائي حتى الآن، ومن الأفضل إجراء عدة دراسات أخرى قبل التوصية بذلك.

رابعاً- اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي IgA nephropathy A:

أساسيات التشخيص:

اعتلال الكلية بالـ IgA هو أكثر أشكال التهابات كبيبات الكلى الأولية شيوعاً في العالم.

وتعد البيلة الدموية التي تكون معزولة في بدء المرض التظاهر الوصفي له. تبدو في المرضى الشباب نوب من البيلة الدموية الصريحة ترافقها أخماج الأغشية المخاطية، أو تتلو الجهد الفيزيائي. أما البالغون فغالباً ما تحدث لديهم بيلة دموية وبروتينية غيرعرضية.

يعتقد أن الاضطراب في عملية ربط الغليكوزيل بالغلوبولين المناعي IgA) A) هو المهم في الآلية الإمراضية.

يتم التشخيص بإظهار توضعات الـ IgA السائدة أو المشتركة في منطقة المسراق الكبيبي بالفحص المجهري بالفلورسين.

اعتلال الكلية بالـ IgA الحقيقي ليس هو بيلة دموية متكررة سليمة فقط، وإنما قد يحدث القصور الكلوي في مراحله النهائية في ١٥٪ من المرضى بعد ١٠ سنوات، وفي ٢٠-٤٠٪ من المرضى بعد ٢٠ سنة من بدء المرض.

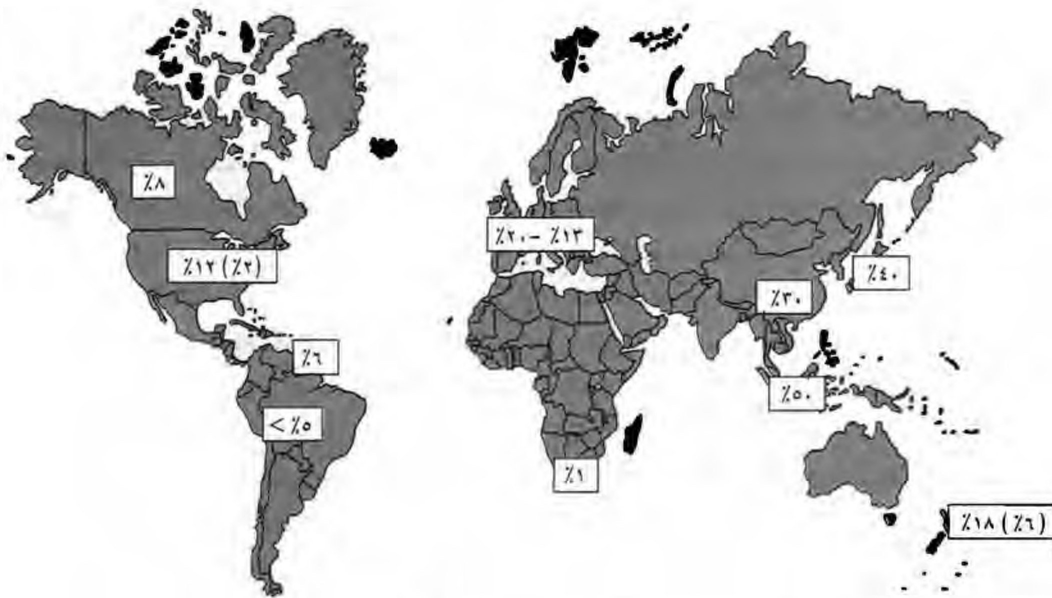
اعتبارات عامة:

يشيع حدوث هذا المرض عند البيض والآسيويين والهنود الأمريكيين، وهو أقل شيوعاً عند السود في أمريكا وإفريقيا. من الشائع تشخيصه عند البالغين الشباب في العقد الثاني من الحياة مع ميل إلى الحدوث عند الذكور (الشكل ٢).

ومع أن اعتلال الكلية بالـ IgA هو السبب الأكثر شيوعاً للمرض الكلوي الأولي (أو مجهول السبب)، بيد أنه يرافق - وعلى نحو واضح - العديد من الحالات المرضية الموضحة في الجدول رقم ١:

الآلية الإمراضية:

الآلية الإمراضية لاعتلال الكلية بالـ IgA غير معروفة،



الشكل (٢) التوزع الجغرافي العالمي للإصابة باعتلالات الكلية بالغلوبولين المناعي A.

لكن الكثير من الدلائل توجه إلى أن الاضطراب الأساسي الذي له شأن مهم فيها هو في جزيء الـ IgA نفسه.

الأعراض والعلامات:

يتظاهر اعتلال الكلية بالـ IgA بأشكال مختلفة.

البيلة الدموية المجهرية غير المؤلمة (بول بلون الشاي أو باللون البني)، وهو أكثر شيوعاً في المرضى الشباب. ترافق هذه النوب غالباً الإصابة بخمج تنفسي علوي، أو بعد يوم من الإصابة بالخمج، ويشار إليها بمصطلح البيلة الدموية المرافقة لالتهاب البلعوم synpharyngitic hematuria.

قد تكون البيلة الدموية الصريحة عابرة وتتعلق بالأخماج الحادة الأخرى (التهاب المعدة والأمعاء أو الاخماج البولية)، وتتعلق أحياناً بالجهود الشاقة، وقد يرافقها ألم كليل ناتج من احتقان المحفظة الكلوية.

قد تكشف البيلة الدموية المجهرية والبيلة البروتينية بفحص البول اتفاقاً عند ٣٠-٤٠٪ من المرضى. يشيع التظاهر اللاعرضي في المرضى البالغين المشخص لديهم اضطراب بفحص البول بفحوص التطمين أو استقصاءات الحمل أو الفحص السنوي المنوالي.

من التظاهرات الأقل شيوعاً المتلازمة الكلائية والقصور الكلوي الحاد (الذي يؤدي إلى التهاب كبيبات الكلى ذي الأهلة، وانسداد الأنابيب الكلوية بخلايا الكريات الحمر، أو التنخر النبيبي الحاد)، كذلك يعدّ المرض الكلوي المزمن من

الأمراض المرافقة لاعتلال الكلية بالـ IgA	
الأمراض المعدية المعوية	الأمراض الكبدية المزمنة، الداء البطني، الداء المعوي الالتهابي.
الأمراض الخمجية	فيروس عوز المناعة البشري، داء المقوسات، الجذام، اليرسينيا الملهبة للأمعاء.
الأمراض الرثوية	التهاب الفقار اللاصق، التهاب المفاصل الرثياني، داء رايتر، التهاب العنبة الأمامي.
الأمراض الرئوية	الداء الهيموسيدريني الرئوي، التهاب الرئة الخلالي.
الخباثات	سرطانة الرئة الغدية، اعتلال الغلوبلوين المناعي IgA وحيد النسيلة، الفطار الفطراني.
الأمراض الجلدية	التهاب الجلد الحلئي الشكل، الصداف.

الجدول (١) الأمراض المرافقة لاعتلال الكلية بالـ IgA

التظاهرات القليلة نسبيا: إذ يتصف بسير سريري طويل الأمد وقد لا يكشف.

التظاهرات المخبرية:

• لا يوجد تظاهرات مخبرية نوعية تميز اعتلال الكلية بالـ IgA من الأمراض الكبيبية الأخرى. قد يكون كرياتين المصل طبيعياً أو مرتفعاً في البداية.

• البيلة الدموية عادة تميز هذا الاعتلال، وتكشف بتحليل البول والراسب.

• البيلة البروتينة موجودة غالباً، لكن المتلازمة الكلائية غير شائعة (١٠-١٥٪ من المرضى).

• يظهر الفحص المجهري للبول - نموذجياً- كريات حمر مشوهة الشكل وأسطوانات كريات حمر تشير إلى نزف كبيبي المنشأ.

• مستوى المتممة يكون طبيعياً.

• يشاهد ارتفاع مستوى IgA المصلي (IgA1) عند بعض المصابين باعتلال الكلية بالـ IgA؛ لا في جميعهم، مع ملاحظة أن ارتفاع مستوى الـ IgA وحده غير قادر على إحداث المرض. فالأمراض التي يرافق ارتفاع مستوى الـ IgA (مثل HIV، والأمراض الكبدية الصفراوية والنقيوم IgA) لا تؤدي إلى اعتلال الكلية بالـ IgA.

• يوضع التشخيص المؤكد بالخزعة الكلوية.

التشخيص التفريقي:

تعد البيلة الدموية الصريحة الناتجة من اعتلال الكلية بالـ IgA أقل شيوعاً بكثير عند المرضى متوسطي الأعمار أو المسنين، ولذلك فإن وجودها يزيد الشك بالأسباب الأخرى غير الكبيبية مثل خباثات الجهاز البولي أو الحصيات، ويجب عندها إجراء الاستقصاءات اللازمة لوضع التشخيص.

يفيد فحص الرسابة البولية في التمييز بين أسباب البيلة الدموية الكبيبية والأسباب غير الكبيبية؛ لأن الكريات الحمر في الكبيبية تكون مشوهة.

يتظاهر التهاب الكبيبات التالي للخمج بالعقديات عند الأطفال ببول غامق أو دخاني، وقد يلتبس بتشخيص اعتلال الكلية بالـ IgA، ولكن توقيت البيلة الدموية بالنسبة إلى التهاب البلعوم مفيد في التشخيص؛ إذ تحدث البيلة الدموية في التهاب الكبيبات التالي للإنتان بالعقديات بين اليوم ٧-١٤ بعد الخمج؛ في حين ترافق التهاب البلعوم باكراً في اعتلال الكلية بالـ IgA.

قد ترافق نوب البيلة الدموية الصريحة الأخماج التنفسية العلوية في الأمراض الكبيبية العائلية مثل داء الغشاء القاعدي الرقيق أو متلازمة ألبورت.

• والتهاب الكلية الذئبي مرض كبيبي آخر يرافق توضع IgA المسراقي، ويميز من اعتلال الكلية بالـ IgA بالتوضعات الكثيفة للـ IgG مقارنة بـ IgA، إضافة إلى التوضع الوصفي لـ C1q والصبغ بالفلورسين الوصفي لكامل المكونات من IgA، IgG، و IgM و C1q وC3، وإضافة إلى الموجودات السريرية والمصلية للذئبة.

المعالجة:

• لا يتطلب اعتلال الكلية بالـ IgA بالضرورة معالجة مثبطة للمناعة؛ إذ إنّ الإنذار جيد من دون معالجة لدى العديد من المرضى. يعتمد قرار المعالجة على تحديد المرضى المحتمل أن يتطور لديهم المرض إلى الأسوأ وذلك اعتماداً على عوامل إنذارية محددة.

• يجب المحافظة على الضغط وضبطه في كل المرضى بحيث يصبح الضغط الهدف < ١٣٠ /٨٠. يعتقد العديد من الأطباء أن استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتسين ACEI وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs كل على حدة أو المشاركة بينهما يفيد في ضبط الضغط الدموي وإنقاص البيلة البروتينية عند معظم المصابين باعتلال الكلية بالـ IgA.

• اقترح استئصال اللوزات للوقاية من تطور المرض نظراً للترافق الملاحظ بين خمج السبيل التنفسي العلوي والبيلة الدموية الصريحة في اعتلال الكلية بالـ IgA.

• قد يفيد استخدام زيت السمك - الغني بالحموض الدسمة أوميغا -٣ -، وحمض إيكوسابنتانويك (EPA) eicosapnetaenoic acid وحمض ديوكسي هيكسانويك DHA - بجرعات كبيرة (١٢غ/اليوم) في معالجة اعتلال الكلية بالـ IgA؛ إذ إن لهذه المركبات تأثيراً مضاداً للالتهاب ومضاداً للأذية الكلوية بإنقاص تجمع الصفيحات وتنافس حمض الأراشيدونيك لإنتاج الليكوترينات والبروستاغلاندينات الالتهابية على أقل نحو ممكن.

إن أفضل ما يمكن إعطاؤه وبأقل سمية ممكنة هو مشاركة زيت السمك بجرعات عالية؛ مع إعطاء مركبات الـ ACEI أو ARBs، وذلك في المرضى المصابين ببيلة بروتينية أكثر من ١غ/اليوم مع وظائف كلية طبيعية أو بوجود اضطراب خفيف فيها.

• قد توصف المعالجة التجريبية بالستيروئيدات لمدة ٦ أشهر عند المرضى المصابين باعتلال الكلية بالـ IgA مع بيلة بروتينية مهمة (على الرغم من المعالجة بمثبطات

الأنجيوتنسين) ومع وظائف كلية طبيعية.

• كما تستطب المعالجة بالأدوية السامة للخلية (شوط قصير من السيكلوفوسفاميد يتبع بمعالجة محافظة بالبريدنزلون أو آزاثيوبرين أو ميكوفينولات موفتيل) للمرضى المصابين بالمرض المترقي ولديهم كرياتينين المصل أقل من ٣ مغ/دل. إن التحسن الناتج من هذه التغطية يصبح أقل احتمالاً عندما يصل كرياتينين المصل إلى مستوى أكثر من ٢,٥-٣ مغ/دل، وهو ما يعد نقطة اللارجوع (اللاعودة).

• وزرع الكلية هو الحل الأمثل للمرضى الذين لديهم قصور كلوي بالمراحل النهائية ESRD. سجلت توضعات IgA نسيجياً في ٣٠-٦٠٪ من الطعوم خلال ١٠ سنوات وتطور المرض في ٥-١٠٪ من الطعوم المصابة. والمعالجة المثبطة للمناعة (والتي تتضمن السيكلوسبورين والتاركوليموس والميكوفينولات موفتيل) لا تغير من معدل النكس.

الإنذار:

تطور اعتلال الكلية بالـ IgA متغير على نحو كبير. قد تشير بعض الموجودات الخاصة إلى إنذار سيئ وتتضمن: الجنس المذكر وغياب البيلة الدموية الصريحة وارتفاع أرقام الكرياتينين وقت إجراء الخزعة الكلوية، ويزداد الإنذار سوءاً كلما ازداد ارتفاع الضغط وازدادت البيلة البروتينية (باستثناء حالة البيلة البروتينية المرافقة لداء التبدلات الصغرى) وعلى نحو مماثل، وكذلك يجعل الإنذار سيئاً ارتفاع كرياتينين المصل والبيلة البروتينية بعد سنة كاملة من إجراء الخزعة.

يحدث القصور الكلوي بالمراحل النهائية في ١٥٪ من الحالات خلال ١٠ سنوات، وفي ٢٠-٤٠٪ من الحالات بعد ٢٠ سنة، كما يحدث لدى العديد من المرضى تدهور بطيء جداً ومترقٍ في وظائف الكلية خلال ١٠-٢٠ سنة.

خامساً- التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN):

يتميز التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري بالصفات التالية:

• نقص المتممة نقصاً ثابتاً، ويكون أولياً أو مجهول السبب.

• يتحول ٥٠٪ من المرضى إلى مرضى قصور كلية نهائي ESRD خلال ١٠-١٥ سنة.

• البريدنيزلون فعّال في الأطفال ولا توجد معالجة مثبتة في البالغين.

• ينكس المرض بعد زرع الكلية في نحو ٢٥٪ من المرضى.

أوّل من وصف هذا المرض هو رينيه حبيب عام ١٩٦٥، ومنذ ذلك الوقت أصبح سبباً معروفاً لأمراض الكبيبات الخطيرة عند الأطفال والبالغين عبر العالم، ويمثل سبباً مهمّاً للمرحلة النهائية من قصور الكلية ESRD. يعرف هذا المرض عادةً بمظهر نسيجي وصفي يتضمن وجود ترسبات كثيفة في جدران الشعيرات. والتوضّع المميّز لهذه الترسّبات هو الذي يُصنّف التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري في النمط ١ (ترسبات تحت بطانية ومسراقية) والنمط ٢ (ترسبات كثيفة داخل غشائية). والنمط ٣ (ترسبات تحت بطانية ومسراقية وتحت ظهارية).

الآلية الإمراضيّة:

الآليّة العامّة لتطوّر MPGN هي تفعيل بروتينات المتمّمة تفعيلاً غير منظّم.

يقسم الـ MPGN إلى شكلين أولي وثانوي، وتختلف الآلية الإمراضية تبعاً للمسبّب. في الأشكال الأولية تتركز الآليّة الإمراضية حول التفعيل الشاذ لشلال المتمّمة.

وتحدث الأشكال الثانويّة من الـ MPGN نتيجة لأخماج متنوّعة تشمل التهاب الكبد B و C، والتهاب شغاف القلب الخمجي، وداء الغلوبيولينات القرّية المختلط، والخباثات، وأمراض الكولاجين الوعائية، وأمراض الكبد المزمنة (بما فيها الأمراض النوعيّة مثل عوز ألفا ١ أنتي تريبسين). وفي الواقع يرافق معظم حالات الـ MPGN - وخاصة عند البالغين - التهاب الكبد C فيما تندر الأشكال الجينيّة. وهناك بعض الارتباطات الضعيفة لـ MPGN بداء لايم Lyme disease، والتهاب الدرقية المناعي الذاتي. كما أنّ استخدام بعض الأدوية قد يرتبط بحدوث الـ MPGN النمط الأول مثل G-CSF. ضمن كل هذه المسبّبات لابد وأن يكون هناك تفعيل لشلاّل المتممة متواسط بالمعقدات المناعية.

الأعراض والعلامات:

• معدّل حدوث الـ MPGN قليل، ويؤلف ٣-٥٪ من المصابين بمتلازمة الكلاء حديثة البدء، وهو أقل حدوثاً عند البالغين مقارنة بالأطفال. وعلى نحو عام إن حدوث المرض فرادي، والإصابة العائلية نادرة، كما أنّه يحدث بالتساوي بين الذكور والإناث لكنّه أكثر شيوعاً عند البيض مقارنةً بالسود.

• يتظاهر الـ MPGN بنماذج مختلفة تتدرج من البيلة الدموية اللاعرضيّة إلى التهاب كبيبات الكلى الحاد والشديد.

• يتظاهر عند الأطفال غالباً إمّا بشكل متلازمة كلائية مجهولة السبب؛ وإما بشكل التهاب كبيبات كلى حاد يقلّد إلى حد كبير التهاب كبيبات الكلى الحاد التّالي للأخماج postinfectious nephritis. ويؤلف ٥-١٠٪ من المتلازمات الكلائية حديثة البدء عند الأطفال.

• إنّ نمط الـ MPGN متميّز من داء التبدلات الصغرى أوالتهاب كبيبات الكلى التصلبي البؤري الذي غالباً ما يحدث لدى الذكور اليافعين، وهو أكثر شيوعاً عند الإناث فوق ٨ سنوات.

• يجب الشك بالـ MPGN بوصفه سبباً لالتهاب كبيبات الكلية الحاد عند طفل ما؛ عندما لا تعود C3 إلى المستوى الطبيعي في أثناء فترة المراقبة النظامية ٨-١٢ أسبوعاً، وقد يصاحبها انخفاض في معدّل التصفية الكلويّة GFR.

• يحدث ارتفاع الضغط الشرياني في ٥٠-٨٠٪ من المصابين بالـ MPGN وقد يكون شديداً.

• شوهد لدى بعض المرضى بيلة دموية كبيبية استمرّت أكثر من ٦ أشهر مع نقص متمّمة، وكُشف MPGN لديهم بخزعة الكلية.

• قد يكون التظاهر السّريري عند المرضى البالغين ناجماً فقط عن الإصابة الكلويّة كالوذمة وارتفاع الضغط الشرياني والبيلة الدموية العيانية، أما المصابون بـ MPGN الثانوي فإنّ الأعراض والعلامات فيهم تعكس السبب الكامن. فالمصابون بداء الغلوبيولينات القريّة مثلاً يعانون تعباً؛ وآلاماً مفصلية تشمل الركبتين والوركين والكتفين، إضافة إلى آفات وعائية مجسوسة على الأرداف والأطراف السفليّة، وتتموّج هذه الأعراض عبر الزّمن.

ومن المثير للاهتمام أن الـ MPGN قد يكون التظاهر الأوّل لالتهاب الكبد C؛ إذ إنّ معظم المرضى ليس لديهم أعراض سريرية لمرض كبدي.

الموجودات المخبريّة:

يتسم الـ MPGN بنقص المتمّمة؛ ولا سيما C3 وCH50، وهو ما يحدث في ٨٠-٩٠٪ من المرضى.

• في النمط الأوّل من الـ MPGN يكون في ٤٠٪ من المرضى الذين لديهم انخفاض في مستوى C3 انخفاض في مستوى C4 أيضاً، وهذا الأمر أقل شيوعاً في النمطين الثاني والثالث من الـ MPGN.

• ويكون العامل الكلوي C3 (C3 nephritic factor) فعّالاً في النمط الثاني من المرض عند ٦٠-٧٠٪ من المصابين به مقارنة بـ ٢٠-٢٥٪ من المصابين بالنّمطين الأوّل والثّالث. وممّا يثير الاهتمام أنّ هذا الضدّ الذّاتي يوجد أيضاً لدى ٥٠٪ من المصابين بالأنماط الثانويّة للـ MPGN.

• من غير المؤكّد أنّ وجود العامل الكلوي C3 يشير إلى زيادة خطر الترقّي إلى المرحلة النهائية للآفة الكلوية ESRD. يجب تحرّي التهابات الكبد الڤيروسيّة B أو C لدى البالغين المصابين بداء الغلوبيولينات القرّيّة، كما يجب تحرّي مصليّات التهاب الكبد في الأطفال المصابين بالـ MPGN حتّى بغياب داء الغلوبيولينات القريّة المختلط.

التشريح المرضي:

إن ما يميّز الـ MPGN مجهرياً هو وجود تكاثر خلوي منتشر في الخلايا البطانيّة والمسراقيّة، وثخانة في جدران الأوعية الشّعريّة، وانشطار في الغشاء القاعدي الكبيبي، واعتماداً على شدّة المرض قد توجد الأهلّة في نسبة لا بأس بها من الكبيبات، وممّا يزيد فرط الخلويّة ارتشاح الكبيبات بالكريّات البيض والخلايا وحيدة النواة.

يوضّح المجهرالإلكتروني التوضّعات الدّقيقة للترسّبات وخاصّة تحت البطانيّة والمسراقيّة، وداخل الغشائيّة، وتحت الظّهاريّة. قد تكون الترسّبات كبيرة أو قليلة العدد، متجانسة الكثافة وليس لها مظهر بيولوجي مميّز.

التشخيص التفريقي:

• يجب أخذ بعض الموجودات السريرية بالحسبان حين تقييم مريض مشتبه بإصابته بـ MPGN، فالمرضى الذين لديهم موجودات بفحص البول فقط قد يكونون مصابين بالتهاب كبيبات الكلية التالي للأخماج، أو بالتهاب الكلية الوراثي، أو باعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A. في حين تشمل الاحتمالات في المصابين بالمتلازمة الكلائية الشديدة التهاب كبيبات الكلية التالي للأخماج واعتلال الكلية الذأبي واعتلال الكلية في سياق فرفرية هينوخ شونلاين، وفي سياق التهاب الأوعية. يزداد احتمال وجود أحد المرضين الأخيرين بوجود طفح، وآلام مفصليّة وحمّى. التشخيص التفريقي اعتماداً على العمر يشمل في المصابين بمتلازمة كلائية: متلازمة الكلاء المصاحبة لداء التبدلات الصغرى، والتهاب كبيبات الكلية المصلب البؤري، والتهاب كبيبات الكلية الغشائي.

• قد تعطي بعض الأمراض الصّور النسيجيّة للـ MPGN مثل المتلازمات نظيرة البروتينية (اعتلال الكلية بالسلاسل الخفيفة)، واعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري، والتهاب كبيبات الكلية الليفي. وما يميّز الـ MPGN عمّا سواها - عدا اعتلال الكلية الذأبي والداء الصمّي الكلوي - هو نقص المتمّمة الثابت.

المضاعفات:

قد تحدث في المرضى المصابين بالـ MPGN سلسلة من المضاعفات بسبب الإصابة الكلوية والمرض الكامن المسبّب، لذا قد يعاني المصابون بالتهاب الكبيبات الحاد ارتفاع الضغط الشرياني أو قصور القلب الاحتقاني. كما قد يصاب مرضى

الكلاء بأخماج موضعيّة، والتهاب صفاق، أو حوادث صمّيّة خثاريّة.

● يظهر في٢٥٪ من المصابين بالنمط الثاني من المرض - وهو أكثر شيوعاً في الأطفال مما في البالغين - حثل شحمي جزئي يتّسم بفقد النسيج الشّحمي تحت الجلد في الوجه والأجزاء العلويّة من الجسد فقداً تدريجياً.

● قد توجد بعض المظاهر الأخرى المرتبطة بالـ MPGN كاضطراب الساحة البصرية والرؤية اللونية اضطراباً معتدل الشدة. كما يظهر تصوير أوعية الشبكيّة وجود تكاثر وعائي حديث في المشيميّة.

● وأخيراً قد تحدث لدى المصابين بالـ MPGN وبداء الغلوبيولينات القريّة آفات جلديّة متقرّحة، وظاهرة رينو، واعتلال أعصاب محيطي، وضخامة كبديّة، وعلامات تشمّع كبدي.

المعالجة:

١- المرضى الأطفال:

● الأطفال المصابون بالأشكال الأولية من MPGN، والذين هم في وضع سريري جيد وليس لديهم أعراض ويعانون فقط اضطرابات بولية: لا يحتاجون عموماً إلى معالجة هجوميّة. وقد يعالجون بخافضات الضغط - ولاسيما مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين - لتقليل البيلة البروتينية ومنع ترقي الأذية الكلويّة.

بيد أنه بعد اكتشاف المرض عام ١٩٦٥ وتوضيح إنذاره السيئ لدى غالبيّة المرضى بدأت جهود مكثّفة لتطبيق المعالجة بهدف تأخير ترقّي المرض، واستعمل لأجل ذلك البريدنيزولون ٦٠ملغ/م[٢] أو٢-٥,٢ملغ/كغ بالتناوب لمدّة ٥-٦ سنوات وسطيّاً، وكانت النتائج جيّدة بفحوص التشريح المرضي أو بالمقارنة بأشخاص عولجوا في مراكز أخرى.

● هناك تجارب ودراسات سريرية عديدة تنصح بإعطاء المعالجة المتناوبة لكل الأطفال المرضى لمدة سنتين على الأقل إذا كانت التصفية الكلويّة جيّدة (>70 ml/min/1.73m2)؛ إلا إذا لم يبد للمعالجة تأثير مفيد في المصابين بحالات متقدمة من المرض.

٢- المرضى البالغون:

أ- المعالجة بالستيروئيدات: لما كان الاهتمام واسعاً بأخطار المعالجة المديدة بالستيروئيدات في البالغين فإن الأبحاث الحديثة توصي بوصف الستيروئيدات فقط للبالغين المصابين بالمتلازمة الكلائية المختلطة بقصور كلوي.

تستمر المعالجة ستة أشهر، وقد تمدد حتى حدوث الهجوع باستخدام أدنى جرعة ممكنة من الستيروئيدات.

المرضى الذين لديهم موجودات بوليّة لاعرضيّة ولم يستجيبوا للستيروئيدات يجب علاجهم علاجاً محافظاً، وقد أظهرت مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تأثيراً جيداً في علاج البيلة البروتينية في المرضى الذين هم في وضع سريري جيد وليس لديهم أعراض ويعانون فقط اضطرابات بولية ولا يحتاجون عموماً إلى معالجة هجوميّة.

ب- مضادات التصاق الصفيحات ومضادات التخثّر: قيل إنّ إعطاء مضاد الصفيحات داي بيريدامول dipyridamole قد أبطأ تدهور الوظيفة الكلويّة في المصابين بالـ MPGN، لكن متابعة الدراسة فشلت في إثبات فعالية مشاركة داي بيريدامول مع السايكلوفوسفامايد والوارفرين، ولا تنصح الدراسات الحديثة باستعمال هذه المعالجات.

ج- علاجات أخرى: جاء في إحدى الدراسات فائدة فصد البلازما في المصابين بالـ MPGN الشديد؛ المجهول السبب؛ المرافق لقصور كلية حاد، أو المتصف بترقٍ سريع، لكن الاستجابة لم تكن متماثلة؛ عدا عن أنّ هذه الوسيلة العلاجية مكلفة وغازية، لذا لا يجب استخدامها منوالياً خطاً أوّلاً للمعالجة.

وجرب المايكوفينولات موفيتيل في المصابين بالـ MPGN المرتبط بداء الغلوبيولينات القرية أو بالتهاب الكبد B، ومع أن المعالجة خفضت البيلة البروتينية فقد تكاثر الفيروس بسبب الدواء، لذا يجب توخّي الحذر حين استخدام مثبط المناعة السابق الذكر في علاج الـ MPGN.

وما زال الجدل قائماً حول أفضلية مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في الضبط الأمثل للضغط الشرياني. إنّ علاج التهاب الكبد C بالمضادات الفيروسية قبل حدوث الإصابة الكلوية قد يمنع حدوث الـ MPGN، الثانوي وقد أصبحت هذه المعالجة شائعة التطبيق.

الإنذار:

١- المرضى الأطفال: مع تسجيل حالات من الهجوع التلقائي عند الأطفال واليافعين فقد تطورت الحالة فيما يقارب ٥٠٪ من المرضى غير المعالجين إلى ESRD خلال ١٠-١٥ سنة.

٢- المرضى البالغون: مع الاعتقاد أن الداء أسوأ إنذاراً في البالغين منه في الأطفال واليافعين؛ فإن النتائج لدى البالغين قابلة للمقارنة بالنتائج في الأطفال عموماً، ففي ٥٠٪ من البالغين يتطور المرض نحو ESRD خلال ٥ سنوات من الخزعة الكلوية المشخصة، وترتفع هذه النسبة إلى ٦٤٪

بعد ١٠ سنوات من المتابعة. كما أنّ المظاهر التي تشير إلى سوء الإنذار عند البالغين مشابهة لمثيلاتها عند الأطفال؛ ولاسيما وجود المتلازمة الكلائية حين التشخيص؛ والآفات الأنبوبية الخلالية الشديدة، والتليف الخلالي، وانخفاض التصفية الكلوية.

٣- النكس بعد الزرع: إحدى المضاعفات المحبطة للـ MPGN الأولي هو نكس المرض في ٢٠-٣٠٪ من المرضى بعد زرع الكلية، ويصل هذا الخطر إلى ٩٠٪ في المصابين بالنمط الثاني من المرض.

ومن **عوامل الخطورة** لحدوث النكس بعد الزرع: HLA B8DR3، ووجود مانح قريب حي . قد ينكس الـ MPGN المرتبط بالتهاب الكبد C أيضاً بعد الزرع أو يتطور من جديد.

ومن المهم تمييز النكس من اعتلال الكلية بسبب الطعم المثلي الذي قد يبدو بالمظهر النسيجي نفسه. ووجود الترسبات المناعية يشير إلى النكس.

نحو ٤٠٪ من الـ MPGN الناكس يفقد الطعم وظيفته فقداً غير عكوس، مما يجعل المشكلة مركّبة فخطر النكس يزداد مع كل زرع. ولا توجد معالجة لتقليل الخطر ويجب تدبير المرضى كل حالة بما يناسبها.

الوقاية:

الـ MPGN إما أولي وإما ثانوي لآفة كامنة. لا يمكن الوقاية من النمط الأولي من المرض، في حين يمكن تجنّب الحالات الثانويّة بتحاشي التعرّض للعوامل المسبّبة أو بالوقاية الأوليّة من المرض الكامن.

سادساً- التهاب كبيبات الكلية المترقي بسرعة والالتهاب ذو الأهلة rapidly progressive glomerulonephritis and crescentic glomerulonephritis:

يدل مصطلح التهاب كبيبات الكلية المترقي بسرعة على متلازمة سريرية تتسم بانخفاض الوظيفة الكلوية انخفاضاً حاداً يرافقه غالباً شح الصبيب البولي أو انقطاعه مع مظاهر التهاب كبيبات كلية فعال، وتشمل هذه المظاهر إيجابية الكريات الحمر المشوهة الأشكال، وبيلة أسطوانات الكريات الحمر، إضافة إلى البيلة البروتينية الكلائية والكبيبية المنشأ.

يتضمن الـ RPGN في سياق حدوثه تشكلات نسيجية ذات شكل يشبه الأهلة داخل الكبيبة الكلوية، لذا ارتبطت هذه المتلازمة السريرية بشكل مميز تشريحياً مرضياً هو الشكل الهلالي. والتهاب كبيبات الكلية ذو الأهلة هو الشكل العدواني الأكثر شيوعاً من أشكال التهاب كبيبات الكلية الحاد.

ينجم هذا الشكل عن تمزق الشعريات الكبيبية التي تسمح للوسيطات الالتهابية والكريات البيض بالدخول في مسافة بومان وما ينجم عنه من تكاثر خلايا بطانية مرافق لنضج البالعات لتشكل معاً هذه الأهلة، وهذا المظهر يمكن رؤيته بالمجهر الضوئي البسيط ويرى مؤكداً بالمجهر الإلكتروني.

يعتمد تشخيص هذه المتلازمة على مقارنة كل من السريريات بالمصليات، إضافة إلى موجودات خزعة الكلية بالمجهر الإلكتروني، والمناعيات النسيجية الخلوية الواسمة.

يوضح الجدول رقم ٢ تصنيف أنماط الـ RPGN في مرضى دراسة أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية اعتماداً على الموجودات الباثولوجية بالمجهر الإلكتروني؛ واستناداً إلى التلوينات المناعية النسيجية:

اعتبارات عامة:

إن التهاب كبيبات الكلية المترقي بسرعة الأكثر شيوعاً عند الأطفال هو النمط المتواسط بالمعقدات المناعية.

وأكثر ما يحتمل وجوب وضع التشخيص التفريقي السريري بينه وبين هذا المرض عند الأطفال هو المتلازمة الانحلالية اليوريميائية (HUS) hemolytic uremic syndrome؛ إذ إنها تشابه الـ RPGN بسرعة تدهور الوظيفة الكلوية، وارتفاع الضغط الشرياني، والبيلة الدموية والبروتينية، لكن فقر الدم الانحلالي وانخفاض الصفيحات يشيران على نحو مهم إلى HUS.

النمط	> ٥٠٪ أهلة	وجود أهلة	تكاثر خلوي	إصابة شرينات
فقير مناعياً	٦١٪	٥١٪	٤٥٪	٨٢٪
نمط المعقدات المناعية	٢٩٪	٤٤٪	٥٢٪	١٤٪
Anti-GBM	١١٪	٥٪	٣٪	٣٪

الجدول (٢) يبين تصنيف أنواع التهاب كبيبات الكلية المترقي بسرعة.

والسبب الأهم لالتهاب كبيبات الكلية المترقي بسرعة لدى البالغين الكبار هو النمط الفقير مناعياً المرافق لإيجابية ANCA، في حين أن التهاب كبيبات الكلية المتواسط بأضداد الغشاء القاعدي الكبيبي anti-GBM هو السبب الأندر لـ RPGN، وفي كل الأحوال فإن شيوعه لدى الشباب الذكور أكثر من غيرهم.

١- التهاب كبيبات الكلية المتواسط بالمعقدات المناعية:

ترى في معظم المرضى - الذين يصابون بالتهاب كبيبات كلية مترقٍ بسرعة متواسط بالمعقدات المناعية - موجودات إيجابية سريرية أو تشريحية مرضية تندرج ضمن إطار التهاب كبيبات كلية أولي مثل اعتلال الكبب بـ IgA، والتهاب كبيبات الكلية التالي للخمج؛ والتهاب كبيبات الكلية المنمي الغشائي، أو ضمن إطار مرض جهازي أيضاً متواسط بالمعقدات المناعية مثل الذأب الحمامي الجهازي، وداء الغلوبيولينات القرية، أو فرفرية هينوخ شونلاين.

التشريح المرضي:

أ- المجهر الضوئي: من السهل كشف الأهلة التي تعبر عن أذية حادة.

تحدث في الكبيبات عادة ثخانة جدار الشعريات وفرط خلوية داخل الشعريات مقارنة بـ anti-GBM GN وANCA GN اللذان يبديان تبدلاً خفيفاً حاداً في الكبيبات المصابة وتجزؤ البؤر المصابة بالتنخر الشديد.

وهناك تلف أقل في مسافة بومان إضافة إلى الأهلة، وتظهر الرشاحة الالتهابية الأنبوبية الخلالية أيضاً على نحو أخف من باقي الأنماط. ومما يميز هذا النمط زيادة نسبة الخلايا البطانية إلى البالغات على نحو أوضح مما في النمطين الباقيين.

ب- المجهر الومضاني: يعتمد شكل الأضداد المناعية والمتممة وتوضعها على نمط أذية كبيبات الكلية بالمعقدات المناعية المُشكلة للأهلة، فالتهاب كبيبات الكلية ذو الأهلة المرافق لسيطرة التوضعات الميزانشيمية لـ IgA مثلاً يشير إلى اعتلال الكلية بـ IgA ذي الأهلة.

وتوضعات المتممة C3 والتشكلات الشبيهة بالشريط المحيطي توحي بالإصابة بـ MPGN ذي الأهلة، والتوضعات الحبيبية الخشنة للجدار الشعري تشير إلى GN التالي للخمج.

ج- المجهر الألكتروني: تكمن أهم علامة فارقة في المجهر الالكتروني في توضع المعقد المناعي سواء كان ميزانشيمياً أم داخل غشائي أم تحت بطاني أم مشاركة منها.

يشير نمط توزع هذه التوضعات إلى نمط التهاب كبيبات الكلية ذي الأهلة الأولي: إن كان تالياً للخمج، أو غشائياً، أو منمياً غشائياً نمط I أو II، وهناك علامات أخرى تشير إلى النمط الثانوي.

المعالجة: تختلف طريقة علاج التهاب كبيبات الكلية ذي الأهلة باختلاف أنماط التهاب كبيبات الكلية المتواسط بالمعقدات المناعية، فمثلاً يختلف علاج الـ GN ذي الأهلة التالي للخمج والمرافق للأهلة في أكثر من ٥٠٪ من الكبيبات عن علاج اعتلال الكبيبات بـ IgA المرافق أيضاً للأهلة في أكثر من ٥٠٪ من الكبيبات.

إن العلاج الأساسي لالتهاب كبيبات الكلية المتواسط بالمعقدات المناعية أو الأهلة الأولي هو اشتراك مثبطات المناعة مع أشواط وريدية من ميتيل بريدنيزولون MTP تُتبع بجرعة ١ملغ/كغ/يوم من البريدنيزولون بطريق الفم، ويُعطى الستيروئيد خلال شهرين أو ثلاثة من العلاج يومياً بالتناوب قبل أن يُوقف وقفاً تاماً.

يُوصى بالتسريع في العلاج بالمثبطات المناعية والستيروئيدات حين تدهور الوظيفة الكلوية تدهوراً حاداً واضحاً؛ بهدف الحفاظ على الوظيفة الكلوية المتبقية والتخفيف من درجة الإصابة الكلوية غير العكوسة .

إن هذا النمط من الـ GN المترقي بسرعة هو أقل استجابة للعلاج المشترك قياساً بالنمطين الآخرين.

٢- التهاب كبيبات الكلية المتواسط بأضداد الغشاء القاعدي الكبيبي anti-GBM:

يؤلف هذا النمط نسبة ١٠-٢٠٪ من أسباب التهاب كبيبات الكلية ذي الأهلة، ويتميز بإيجابية أضداد الغشاء القاعدي anti-GBM ترافقها توضعات IgG ونادراً IgA على طول الغشاء القاعدي الكبيبي.

قد تنشأ الأضداد الموجهة ضد anti- GBM من النسيج الكلوي. قد يحدث هذا الداء بوصفه إصابة كلوية معزولة anti-GBM GN، أو مرافقاً إصابة رئوية مرافقة متلازمة غود باستور.

يتظاهر الداء على نحو أساسي في ذروتين من العمر: الأولى في العقد الثاني أوالثالث وخاصة لدى الذكور وتسيطر فيه الإصابة الرئوية، في حين تبدو الذروة الثانية في العقد السابع لدى الإناث خاصة وتسيطر فيه الإصابة الكلوية.

جينياً: يرتبط داء الـ anti-GBM على نحو أساسي بـ HLADR2، وكشفت دراسات أخرى ارتباطه أيضاً بـ HLADRB1و1501 HLADRB DQB*O602 .

التشريح المرضي:

أ- مجهر التألق المناعي:

الدلالة الأساسية لداء الـ anti-GBM هي التوضع الخيطي للأضداد المناعية الموجهة ضد الـ GBM، وأغلبها من النمط IgG ونادراً IgA. تشاهد هذه التوضعات المميزة لهذا الداء غالباً لدى اعتلال الكلية السكري، وعلى نحو أقل أيضاً لدى المسنين الذين يعانون مضاعفات ارتفاع الضغط الشرياني.

ب- المجهر الضوئي: يظهر وجود أهلة، كما تبدي الكبيبات نخراً شبه فيبريني في قطعة الكبيبة المصابة، وارتشاحاً خفيفاً بالعدلات والوحيدات في بعض الحالات.

يرافق الأذية الشديدة تنخر كلي في الكبيبات، وأهلة خلوية محيطة، إضافة إلى التليف الشديد في محفظة بومان.

تشابه الإصابة الكبيبية المشاهدة في سياق داء الـ anti-GBM على نحو كبير مثيلتها في سياق ANCA GN، لكن هذا الأخير يبدي عادة مزيجاً من آفات حادة ومزمنة أكثر مما يبدي الأول.

تتناسب إصابة الأنابيب ودرجة الأذية الكبيبية، وتتفاوت من ارتشاح التهابي كثيف ما حول كبيبي إلى ضمور بؤري في بطانة الأنابيب؛ إلى توذم خلالي بؤري وتليف وارتشاح خلوي تسيطر فيه الوحيدات.

ج- المجهر الإلكتروني: ترى هنا الموجودات المشاهدة بالمجهر الضوئي نفسها. ومن الشائع ظهور علامات تدل على تفعيل جهاز التخثر تتضمن مثلاً بؤراً خثرية شعرية، وتنخراً فيبريني الشكل، إضافة إلى تشكلات فيبرينية في مسافة بومان، وتسيطر المظاهر الضمورية على الآفات المزمنة.

المظاهر السريرية: العرض الوصفي للإصابة هو: البدء الفجائي متمثلاً بالتهاب كبيبات كلية حاد إلى درجة انقطاع الصبيب البولي أحياناً، وإن لم تعالج الحالة سريعاً من المحتمل تطورها نحو قصور كلية مزمن في مرحلته النهائية.

يؤدي العلاج المشترك بفصادة البلازما والستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد إلى بقيا بنسبة ٨٥٪ وبقيا كلوية ٦٠٪.

نادراً ما يبقى هذا الداء صامتاً إلى حين تطور المتلازمة اليوريميائية وفرط حمل السوائل.

قد يرافق البدء التهاب المفاصل، والترفع الحروري، والوهن العام، والألم البطني، والاضطرابات الهضمية، إضافة إلى اضطرابات عصبية مرافقة.

إن الإصابة الرئوية المعترف عليها في سياق داء غود باستور هي النزف الرئوي الشديد الذي قد يكون مهدداً للحياة، ولكن الفحص الشعاعي عالي الدقة للساحتين الرئويتين؛ وفحص القشع لتحري البالعات المشبعة بالهيموسيدرين، إضافة إلى قياس ممال الأكسجين السنخي الشرياني قياساً مستمراً؛ تساعد كثيراً على وضع التشخيص.

مخبرياً:

ترافق هذه الإصابة إيجابيات مخبرية توجه بفحص البول نحو التهاب كبيبات كلية حاد متمثلة ببيلة دموية مشوهة الكريات وبيلة أسطوانات كريات حمر وبيلة بروتينية كلائية المدى غالباً، بيد أنه نادراً ما تُشخص في سياق هذا الداء متلازمة كلائية بكامل معاييرها.

الفحص المخبري المشخص بدقة هو إيجابية الضد الموجه لـ anti-GBM والذي يكون موجهاً على نحو أدق للسلسلة α ألفا 3 من الكولاجين IV، ويكشف هذا الضد عادة بالمقايسة الشعاعية المناعية أو الإنزيمية وذلك في ٩٠٪ من الحالات.

المعالجة:

حجر العلاج الأساسي لهذا الداء هو مشاركة فصادة البلازما والستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد أو الآزاثيوبرين.

تجرى فصادة البلازما بسحب ٢-٤ لترات من بلازما المريض وإعاضتها ببلازما طازجة، إضافة إلى الألبومين ٥٪ يومياً حتى يزول ضد anti-GBM من المصل.

ومن المهم تعديل عوامل التخثر في سياق النزف الرئوي وذلك بوساطة البلازما الطازجة المجمدة FFP.

يعطى الستيروئيد ١ملغ/كغ/يوم لمدة شهر على الأقل ثم يخفض تدريجياً على مدار الشهرين الثاني والثالث.

ويُعطى السيكلوفوسفاميد فموياً ٢ملغ/كغ/يوم أو عن طريق الوريد شهرياً بمقدار جرعة بدئية ٠,٥ غ/م² من مساحة سطح الجسم. يستمر العلاج بالعوامل السامة للخلية من ٦ شهور إلى سنة.

تؤدي المشاركة الثلاثية سابقة الذكر إلى بقيا أفضل بنسبة ٨٠٪ وقلة التطور نحو المرحلة النهائية من القصور الكلوي ESRD بنسبة ٤٠٪، ولفصادة البلازما في هذه الأخيرة شأن كبير.

يعد رقم الكرياتنين عند البدء بالمعالجة المشعر الأكثر دقة في تحديد احتمال الوصول إلى المرحلة النهائية من القصور الكلوي ESRD.

إن نكس هذا الداء بعد زرع كلية نادر، ولاسيما إذا أُجّل الزرع إلى ما بعد سلبية هذا الضد مصلياً.

٣- التهاب كبيبات الكلية الفقير مناعياً:

الوبائيات:

المظاهر الرئيسية المميزة للآفات الكبيبية في سياق هذا

المرض هي التهاب كبيبات الكلية من النوع المنخر وذي الأهلة من دون ظهور توضعات مناعية بالتلوينات المناعية النسيجية.

يتظاهر هذا المرض عادة بنمط من أنماط التهابات الأوعية وهو لذلك مرض جهازي، لكن بعض المرضى قد تقتصر لديهم الإصابة على الأذية الكلوية.

أغلب المصابين بهذا الداء هم من كبار البالغين ولا ترجح فيه إصابة أحد الجنسين على الآخر.

التشريح المرضي:

أ- المجهر الضوئي:

- من الصعب باستخدام هذا المجهر تمييز الإصابة في سياق هذا الداء من مثيلتها في سياق داء الـ anti-GBM.
- وكما في داء anti-GBM لا يبدي هذا الداء موجودات وصفية على المجهر الضوئي عدا وجود درجات مختلفة من التنخر الكبيبي والانحلال الخلوي الواسع لمحفظة بومان وارتشاح خلوي حول كبيبي مرافق.
- قد تبدي الخزعة الكلوية إذا كانت الإصابة في حالة هجوع كامل مظهراً مشابهاً لالتهاب كبيبات الكلية القطعي البؤري. ويذكر أن هذا الداء كثير النكس فغالباً ما تبدي الخزعة تموجاً ما بين آفات حادة التطور وآفات مزمنة تصلبية.

ب- مجهر التألق المناعي: الفرق الأساسي لهذا الداء عن نمط المعقدات المناعية هو غياب توضعات الغلوبيولينات المناعية في هذا الداء أو قلة توضعاتها.

ج- المجهر الإلكتروني: يصعب تمييز هذا الداء بوضوح من المظاهر التشريحية المرضية الباكرة لداء anti-GBM.

المظاهر السريرية:

تشمل المظاهر السريرية طيفاً واسعاً من الأعراض العامة التي قد توجه إلى إصابة جهازية ترجح التهاب الأوعية، يُذكر من هذه الأعراض: الترفع الحروري ونقص الوزن والوهن العام وآلام مفصلية عديدة لانوعية.

وتؤلف الصورة السريرية للعضو المصاب العرض الأهم في إصابة الطرق التنفسية العلوية عادة، ففي داء فاغنر مثلاً تبدو بالسيلان الأنفي والتهاب الجيوب والقرحات الأنفية أو الفموية والرعاف والتهاب الأذن الوسطى.

- وتبدو **إصابة الرئة:** بنفث دموي وزلة تنفسية.
- **وإصابة الكلية:** بقصور كلوي حاد وثفالة بولية فعالة موجهة لالتهاب كبيبات كلية حاد.
- **وإصابة الجلد:** بفرفريات مجسوسة أو طفح جلدي ناعم معمم مميز لالتهاب الأوعية.
- **والتهاب عصب وحيد** يرافقه أحياناً اعتلال أعصاب محيطية.
- **وإصابة الأمعاء:** بألم بطني مع إسهال مدمى.
- **وإصابة العين:** بالتهاب العنبية الأمامية، وإطراق، وحبيبوم على مسير العصب البصري.
- **والتهاب الوريد الخثري** العميق DVT من المظاهر الشائعة أيضاً.

الفحوص المخبرية:

قد توجه عدة فحوص مخبرية نحو التهاب الأوعية المتواسط بـ ANCA منها:

- الثفالة البولية الإيجابية في تحليل البول والراسب، وانخفاض الخضاب، وارتفاع الصفيحات ارتفاعاً شديداً في ESR، لكن المتممة تبقى طبيعية.
- صورة الصدر الخلفية الأمامية تظهر ظلالاً سنخية منتشرة أو بقعية، أو أحياناً على شكل أجواف تميز على نحو مهم داء فاغنر.
- تنخفض نسبة إشباع الأكسجين وتبدي غازات الدم الشريانية ووظائف الرئة اضطرابات واضحة.
- خزعة الجلد ترجح التهاب الأوعية الكاسر للكريات البيض من دون أي توضعات مناعية.
- تبقى خزعة الكلية مفتاح تشخيص مهم وذات دلالة كبيرة في الإنذار.

المعالجة:

أ- إحداث الهداة: في ارتفاع رقم الكرياتنين أو حين حدوث نفث دموي تعطى ثلاثة أشواط علاجية وريدية من متيل بريدنيزولون MTP ٥٠٠ ملغ تتبع بجرعة صيانة فموية. أما المرضى ذوو الخطورة المتوسطة فيمكن إعطاؤهم البريدنيزولون الفموي ١ملغ/كغ/يوم مع خفض الجرعة ١٠-١٥ملغ/شهر على ألا تقل عن ٧,٥ ملغ/يوم في الشهر السادس.

ب- السيكلوفوسفاميد: يعطى فموياً ١-٢ ملغ/كغ/يوم مع جرعة عظمى ١٥٠ملغ/يوم لمدة ٣-٦ شهور.

وإعطاء السيكلوفوسفاميد الوريدي الشهري أقل سمية لكن ترافقه نسبة نكس أكبر.

يتحسن ٩٠٪ من المرضى تحسناً سريرياً واضحاً، ويدخل ٧٥٪ من المرضى في هدأة كاملة.

وحين حدوث هدأة باكرة يفضل إيقاف السيكلوفوسفاميد والاستمرار بجرعة صيانة من الستيروئيد.

ج- علاج الصيانة (المحافظة على الهدأة): يفضل الاستمرار بالستيروئيد بجرعة ٧,٥-١٥ ملغ/يوم مع إمكان تحويل المريض من السيكلوفوسفاميد إلى الآزاثيوبرين ١,٥-٢ ملغ/كغ/يوم أو الميكوفينيل موفيتيل MMF ٠,٥-١,٥غ مرتين يومياً.

يبلغ معدل النكس ٢٥-٥٠٪ خلال ٣-٥ سنوات، واحتمال حدوثه أكثر لدى المصابين بحبيبوم ڤاغنر أو المرضى الذين استمرت لديهم إيجابية C-ANCA بنسبة عالية بعد المعالجة.

لا تعرف مدة العلاج الوسطية ولكن يجب أن يعالج المريض مدة سنتين على الأقل مع إمكان إيقاف مثبطات المناعة لدى المرضى ذوي الهدأة الطويلة، وقد ذكرت حالات من ڤاغنر استمر فيها العلاج مدة ٥ سنوات.



التهاب كبيبات الكلى الثانوية

رياض الأصفري

يحدث التهاب كبيبات الكلية الثانوي مع العديد من الأمراض.

أولاً- الذأب الحمامي الجهازي (الذئبة الحمامية):

الآلية المرضية لالتهاب كبيبات الكلى الذئبي:

تصنف منظمة الصحة العالمية الإصابة الكلوية في الذئبة الحمامية بحسب نتيجة الخزعة الكلوية في ست مراحل تبعاً للتغيرات الكبيبية المشاهدة بالمجهر الضوئي والتألق المناعي والمجهر الإلكتروني (الجدول ١).

التظاهرات السريرية:

غالباً ما ترافق أو تتلو مباشرة بدء الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية، وقد تتخللها فترات من الهدأة والهجمات. تبدو في المرحلة الأولى من الإصابة تبدلات مسراقية خفيفة (minimal mesangial LN) مع غياب المظاهر السريرية بحسب التصنيف العالمي. وتبدو في المرحلة الثانية تبدلات مسراقية تكاثرية (منمية) (mesangial proliferative LN) مع موجودات سريرية كلوية طفيفة تشمل ثفالة بولية غير فعالة inactive urinary sediment وبيلة بروتينية تقل عن غرام واحد في اليوم مع مستويات طبيعية من كرياتينين المصل.

وترافق المرحلة الثالثة من الإصابة الكلوية غالباً تبدلات تكاثرية (منمية) بؤرية (focal proliferative LN) مع موجودات مصلية ذئبية فعالة، ولا ترتبط درجة الفعالية المصلية بشدة الأذية النسيجية أو امتدادها. ومن الشائع مشاهدة فرط ضغط الدم الشرياني مع ثفالة بولية فعالة وبيلة بروتينية تتجاوز غراماً واحداً في اليوم، كما ترتفع المستويات المصلية من الكرياتينين في نحو ٢٥٪ من المرضى حين تشخيص الإصابة في هذه المرحلة.

وتتميز المرحلة الرابعة من الإصابة بمستويات مرتفعة من أضداد الدنا anti-DNA وسوء الوظيفة الكلوية وفرط الضغط الشرياني الجهازي ومستويات منخفضة من المتممة في المصل low serum complement levels، وثفالة شديدة الفعالية في البول very active urinary sediment مع وجود الكريات الحمر وأسطوانات الكريات البيض بفحص البول. في الواقع يعاني جميع المرضى في هذه المرحلة البيلة

الاسم	الوصف
الصنف الأول (١)	تبدلات مسراقية خفيفة
الصنف الثاني (٢)	تبدلات مسراقية تكاثرية
الصنف الثالث (٣)	التهاب كبيبات بؤرية (أقل من ٥٠٪ من الكبيبات) ويقسم إلى ٣ **مراحل:** ٣/أ- أذيات فعالة ٣/ب- أذيات فعالة ومزمنة ٣/ج- أذيات مزمنة
الصنف الرابع (٤)	التهاب كبيبات منتشر (أكثر من ٥٠٪ من الكبيبات) وقد تكون الأذية الكبيبية قطعية أو شاملة لكبيبية بكاملها. ويقسم أيضاً إلى ٣ **مراحل:** ٤/أ- أذيات فعالة ٤/ب- أذيات فعالة ومزمنة ٤/ج- أذيات مزمنة
الصنف الخامس	التهاب كبيبات ذئبي غشائي
الصنف السادس	أذيات تصلبية متقدمة (أكثر من ٩٠٪ من الكبيبات متصلبة كاملاً من دون أي أثر لفعالية مرضية تذكر)

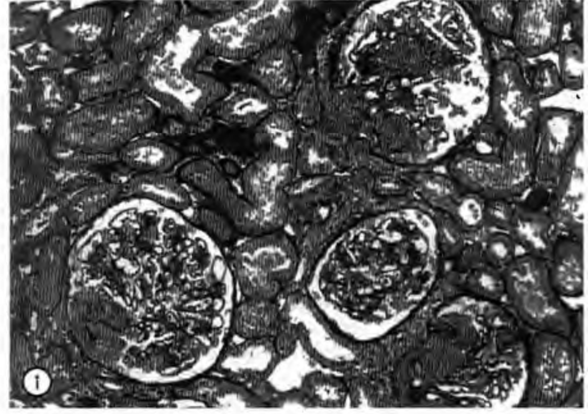
الجدول (١) تصنيف منظمة الصحة العالمية للإصابة الكلوية بالذأب الحمامي

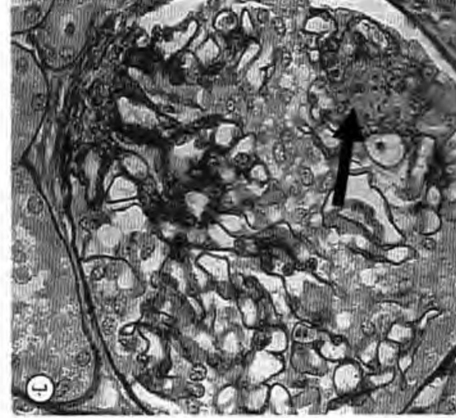
البروتينية، حتى إن نحو ٥٠٪ منهم يعانون المتلازمة الكلائية nephrotic syndrome حين التشخيص في هذه المرحلة.

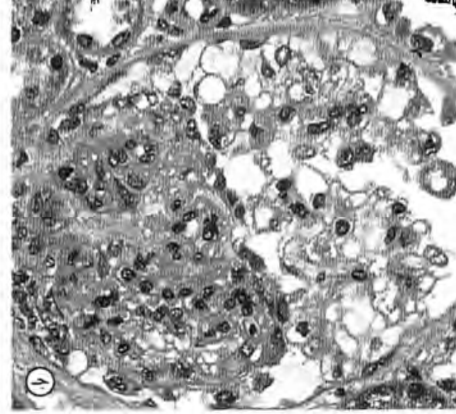
وفي المرحلة الخامسة وهي مرحلة اعتلال الكلية الغشائي الذئبي (lupus membranous nephropathy) يعاني المرضى من وذمة ناجمة عن البيلة البروتينية إلى جانب المظاهر الأخرى من المتلازمة الكلائية. كما يعاني نحو ٦٠٪ من المرضى نقص المتممة وارتفاع مستويات أضداد anti-DNA (الشكلان ١ و٢).

الاختبارات المصلية:

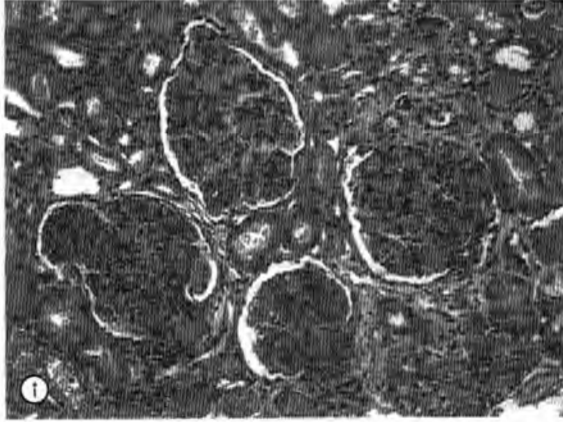
تشتمل معايير الجمعية الأمريكية للأمرض الرثوية على وجود أضداد النوى (antinuclear antibodies [ANAs]) ولاسيما (anti-DNA). وتستخدم هذه الأضداد لمراقبة تطور الإصابة لدى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية. إن مستويات أضداد النوى لا ترتبط بشدة الإصابة الكلوية. وتعد أضداد الدنا anti-dsDNA واسمات ذات نوعية عالية للذئبة

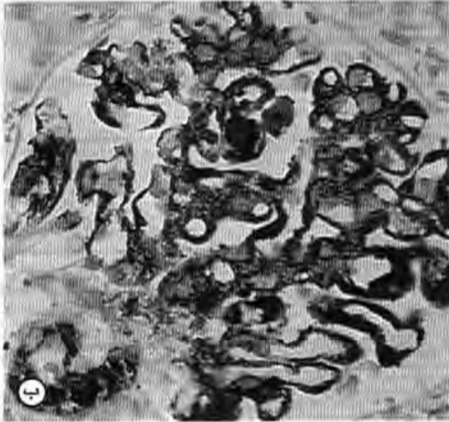


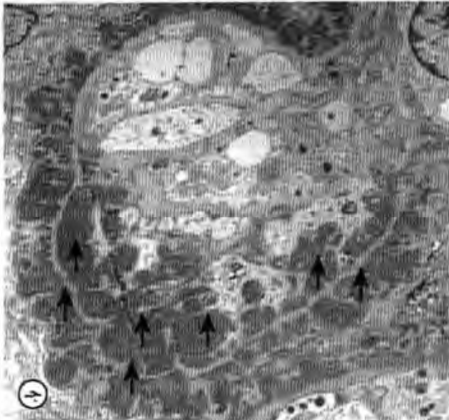




الشكل (١) التهاب كبب وكلية منمي بؤري (المرحلة الثالثة بحسب التصنيف العالمي).







الشكل (٢)
المرحلة الرابعة للإصابة الكلوية بالذأب الحمامي.

الحمامية الجهازية لكنها قليلة الحساسية.

هناك العديد من الأجسام المضادة الذاتية الأخرى الشائعة في المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية وتشتمل على anti-Sm، anti-nRNP وanti-Ro/serum amyloid A وanti-La/SSB، لكنها غير منبئة بالإصابة الكلوية.

تنخفض مستويات مكونات المتممة في أثناء الإصابة الكلوية الفعالة.

كما تشمل التغيرات المناعية في المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية ارتفاع مستوى المعقدات المناعية الجائلة في الدوران، وإيجابية اختبار العصابة الذئبية lupus band test، ووجود الغلوبولينات القرّية (البردية) cryoglobulins.

المعالجة:

لا تتطلب المرحلتان الأولى والثانية من الإصابة الكلوية معالجة نوعية ما، وإنما يجب أن تقتصر المعالجة فيها على التظاهرات خارج الكلوية للمرض. أما في المرحلة الثالثة من الإصابة الكلوية فإن المرضى الذين تكون فيهم الآفات التكاثرية متوسطة الشدة وشاملة لجزء من الكبيبات الكلوية من دون تظاهرات نخرية أو أهلّة؛ يكون تطور المرض لديهم غالباً جيداً ويستجيبون لشوط قصير من الكورتيكوستيروئيد بجرعة عالية. أما إذا كانت الإصابة لديهم شاملة جزءاً كبيراً من القشر الكلوي مع مظاهر نخرية وأهلة؛ فإنهم يحتاجون إلى معالجة أشد مماثلة للمعالجة المستخدمة في المرحلة الرابعة من الإصابة الكلوية؛ والتي تشتمل عادة جرعة عالية يومية أو تناوبية من: الكورتيكوستيروئيد corticosteroids والآزاثيوبرين azathioprine والحقن الوريدي للميتيل بريدنيزولون intravenous pulse methylprednisolone والسيكلوفوسفاميد cyclophosphamide الفموي أو الوريدي والسيكلوسبورين cyclosporine والريتوكسيماب rituximab وميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil. أما في المرحلة الخامسة من الإصابة فإن المرضى المصابين باعتلال الكلية الغشائي الصرف مع إنذار جيد (بيلة بروتينية تحت كلائية ومعدل رشح كبيبي سوي) قد يستفيدون من شوط قصير الأمد من السيكلوسبورين مع جرعة منخفضة من الستيروئيدات مع مثبطات محور الرينين أنجيوتنسين والستاتينات. أما المرضى ذوو الخطورة العالية فالخيارات العلاجية تشمل السيكلوسبورين أوالسيكلوفوسفاميد أوالآزاثيوبرين أو mycophenolate mofetil مع الستيروئيدات. والمرضى الذين تكون الإصابة لديهم مختلطة من اعتلال الكلية الغشائي والإصابة التكاثرية فإنهم يعالجون بالطريقة التي يعالج بها المرضى المصابون بالإصابة التكاثرية المفردة.

ثانياً- فرفرية هينوخ شونلاين أو الفرفرية التأقية:

الآلية الإمراضية:

هي متلازمة التهاب أوعية جهازي مع إصابة الجلد والأنبوب الهضمي والمفاصل إضافة إلى التهاب الكبيبات الكلوية الذي يتصف بتوضع الـ IgA على نحو بارز. تتوضع المعقدات المناعية IgA في الجلد والكلية وأعضاء أخرى بالتزامن مع التفاعل الالتهابي الذي يصيب الأوعية. تحدث الإصابة في كل الأعمار، لكنها غالباً ما تحدث في سن الطفولة، وتحدث الإصابات الكلوية الأشد لدى الأطفال الأكبر سناً والبالغين.

الموجودات السريرية:

تشمل الإصابة الجلدية والهضمية والمفصلية إضافة إلى التهاب الكبيبات الكلوية.

- **الإصابة الجلدية:** تتوضع على الأطراف، وقد تتوضع على الأرداف (الشكل ٣) أو أي مكان آخر. وتتصف ببقع شروية وآفات حطاطية بنفسجية محمرة قد تكون منفصلة أو مندمجة بعضها ببعض. وتظهر خزعة الجلد وجود التهاب أوعية ناقض للكريات البيض leukocytoclastic angiitis مع توضع معقدات IgA مع IgG وC3 وproperidine.
- **المظاهر الهضمية:** توجد في ٢٥٪-٩٠٪ من المرضى، وقد تشتمل على ألم ماغص وغثيان وقياء وتغوط دموي وانغلاف معوي.
- **المظاهر المفصلية:** غالباً ما تتوضع في عنق القدم والركبة، وأقل من ذلك في المرفق والرسغ، وتشتمل على الألم المفصلي أو الالتهاب المفصلي يرافقه الانصباب.
- **المظاهر الكلوية:** توجد في ٤٠٪-٦٠٪ من المرضى، وتتصف



الشكل (٣) فرفرية هينوخ شونلاين (الفرفرية التأقية).

بالتهاب كبيبات كلية تكاثري مع توضعات لـ IgA. تحدث الإصابة الكلوية بعد بدء الإصابة الجهازية بأيام إلى أسابيع، ترافقها بيلة دموية مجهرية وثفالة بولية فعالة وبيلة بروتينية. وتحدث في ٥٠٪ من المرضى متلازمة كلائية.

المعالجة:

تنقص الستيروئيدات من الأعراض البطنية والمفصلية، ولكن لم تثبت فعاليتها في تحسين الإصابة الكلوية. بيد أن المعالجة المكثفة بالميتيل بريدنيزولون المتبوعة بالستيروئيدات الفموية فعالة في المرضى المصابين بالمظاهر السريرية الشديدة ولاسيما بالأهلّة الكثيرة. تشتمل الخطط العلاجية الأخرى على مشاركات متنوعة من الستيروئيدات corticosteroids والأزاثيوبرين والسيكلوفوسفاميد والكلورامبوسيل chlorambucil وفصادة البلازما plasmapheresis وغلوبيولينات غاما المناعية الوريدية immune gamma globulin.

ثالثاً- الداء النشواني:

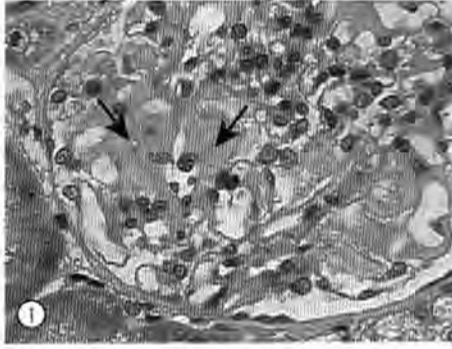
الكلية هي العضو الأكثر إصابة بالداء النشواني الأولي primary amyloidosis، وغياب الإصابة في الأعضاء الأخرى لا ينفي أن يكون الداء النشواني سبباً رئيساً للداء الكلوي. ويرى الداء النشواني في نحو ١٠٪-٢٠٪ من المصابين بالمتلازمة الكلائية الذين يزيد عمرهم على ٦٠ سنة.

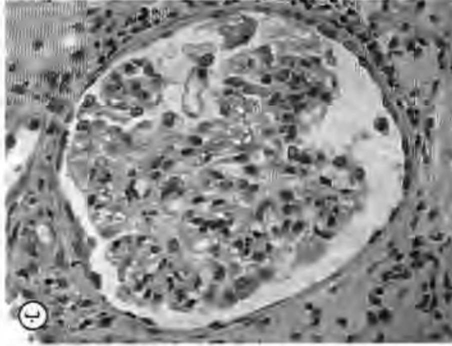
يجب أن يشتبه بالداء النشواني في كل المرضى الذين تكون لديهم بروتينات M وحيدة النسيلة monoclonal M proteins جائلة في المصل، كما يشاهد في ٩٠٪ من المصابين بالداء النشواني الأولي ذروة مؤنفة (حسكة) من البارابروتين paraprotein spike في المصل أو البول بالتثبيت المناعي immunofixation.

متوسط العمر حين تشخيص الإصابة ٦٠ سنة، ولا تزيد نسبة المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٤٠ سنة من العمر ١٪ من مجمل المرضى، والرجال أكثر إصابة من النساء بمقدار الضعف.

تشمل الأعراض فقدان الوزن والإعياء وضيق النفس والوذمة المحيطية والألم الناجم عن اعتلال الأعصاب المحيطية والفرفرية، وقد ترافق الأعراض ضخامة طحالية أو ضخامة اللسان أو ضخامة العقد اللمفاوية في بعض الحالات النادرة.

يعتمد تشخيص الداء النشواني على الخزعة النسيجية من العضو المصاب (الشكل ٤)، وتكون خزعة الكلية والكبد إيجابية في نحو ٩٠٪ من الحالات. وقد يعتمد التشخيص







الشكل (٤) الإصابة الكبيبية بالداء النشواني بالتلوينات المختلفة.

أيضاً على إجراءات باضعة على نحو أقل مثل شفط aspiration الوسادة الشحمية (٦٠٪-٩٠٪) أو خزعة المستقيم (٥٠٪-٨٠٪) أو خزعة الجلد (٥٠٪).

تعتمد التظاهرات السريرية للإصابة الكلوية على مكان توضع المادة النشوانية وامتدادها. يعاني معظم المرضى بيلة بروتينية؛ إذ إن ٢٥٪ من المرضى لديهم متلازمة كلائية حين التشخيص، وبعض المرضى يعانون درجات متفاوتة من الآزوتيمية azotemia. يوجد البروتين وحيد النسيلة في بول ٩٠٪ من المرضى الذين يعانون بيلة بروتينية تتجاوز غراماً واحداً في اليوم.

لا يوجد ارتباط واضح بين كمية المادة النشوانية المتوضعة في الكبيبات الكلوية وشدة البيلة البروتينية، كما أن حجم الكلية المقاس بالتصوير بالأمواج فوق الصوت يكون طبيعياً

في معظم المرضى.

ومع أن ٢٠٪-٥٠٪ من المرضى يعانون من ارتفاع الضغط الشرياني؛ فإن الكثيرين يعانون من هبوط ضغط انتصابي نتيجة لاعتلال الأعصاب المستقلة autonomic neuropathy.

في بعض الحالات تكون معظم توضعات المادة النشوانية في النبيبات الكلوية يرافقها خلل عمل هذه النبيبات مثل حماض النبيب الكلوي القاصي distal renal tubular acidosis والبيلة التفهة كلوية المنشأ nephrogenic diabetes insipidus.

تعتمد معالجة الداء النشواني الأولي AL على إنقاص تشكل السلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة باستخدام الأدوية الكيميائية مثل الميلفالان melphalan مع البيريدنيزولون والديكسامتازون بجرعة عالية والكلورامبوسيل والسيكلوفوسفاميد. وإعطاء الميلفالان بالجرعات العالية متبوعاً بزرع نقي العظم أو الخلايا الجذعية كانت نتائجه واعدة لمعالجة هذا المرض ولاسيما في الشباب ذوي الإصابة الكلوية الشاملة. وعدا المعالجة الكيميائية أو زرع النقي يجب عدم إهمال التدابير الأخرى مثل الحد من تناول الملح في المصابين بالوذمة الكلائية، ومعالجة هبوط الضغط الانتصابي بالجوارب الضاغطة والفلودروكورتيزون udrocortisone والـ midodrine وناهضات (شادات) agonist مستقبلات ألفا الفموية. أما تدبير الداء النشواني AA فيتركز على معالجة العملية الالتهابية. وقد استخدمت العوامل المؤلكلة alkylating agents والغليكوزأمينوغليكانات glycosaminoglycans وأضداد مضادة النشواني anti-amyloid antibodies ومثبط ارتباط الجزء النشواني P بالألياف النشوانية.

رابعاً- الساركوئيد:

تشتمل التظاهرات الكلوية الأكثر شيوعاً للساركوئيد على التهاب الكلية الخلالي والتحصي الكلوي والاضطرابات الوظيفية للنبيبات الكلوية. واعتلال الكبيبات الكلوية غير شائع، وقد يكون ناجماً عن حدوث مرضين غير مرتبطين في الشخص نفسه أكثر من أن يكون تظاهرة للساركوئيد نفسه.

تشتمل الإصابة الكلوية الكبيبية في مرضى الساركوئيد على عدة أشكال مثل: الداء الكلوي ذي التبدلات الصغرى minimal change disease، وتصلب الكبيبات المقطعي البؤري focal segmental glomerulosclerosis، واعتلال الكلية الغشائي membranous nephropathy، واعتلال الكلية بـ IgA، والتهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري MPGN، والتهاب الكبيبات الهلالي والتكاثري. ولدى بعض المرضى التهاب كلية خلالي إضافة إلى الإصابات الكبيبية، في حين لا يعاني الآخرون سوى تظاهرات نسيجية خارج كلوية للساركوئيد.

تشمل التظاهرات السريرية للداء الكبيبي في المصابين بالساركوئيد البيلة البروتينية والثفالة البولية الفعالة - الأكثر شيوعاً من ذلك - والمتلازمة الكلائية.

استخدم العديد من مثبطات المناعة في معالجة المرض بما فيها الستيروئيدات اعتماداً على الآفات الكبيبية.

خامساً- الكبيبات الكلوية والأخماج الجرثومية:

١- التهاب شغاف القلب:

تعدّ المكورات العنقودية الذهبية والعقديات - حالياً- الجراثيم الأكثر إحداثاً لالتهاب الكبيبات الكلوية التالي لالتهاب شغاف القلب.

المظاهر السريرية: تشمل الاحتشاءات والخراجات والتهاب الكبيبات الكلوية. تتفاوت شدة الإصابة بالتهاب كبيبات الكلية من تغيرات بولية قليلة غير عرضية مثل البيلة الدموية والبيلة القيحية والبيلة الألبومينية إلى قصور كلوي سريع الترقي مع أهلّة. وعلى الرغم من حدوث نقص في المتممة على نحو شائع فإن هذا النقص غير ثابت. يحدث في معظم المرضى تفعيل الطريق المدرسي للمتممة مع ارتباط شدة تفعيل المتممة بشدة الأذية الكلوية. وتوجد في ٩٠٪ من المرضى معقدات مناعية جائلة في الدم؛ إضافة إلى احتمال وجود الغلوبيولينات القرّية (البردية) المختلطة والعامل الرثياني rheumatoid factor.

الآلية الإمراضية: الآلية الإمراضية لالتهاب الكبيبات الكلوية الناجم عن التهاب الشغاف هي آلية متواسطة بالمعقدات المناعية، وما يدعم هذه النظرية نقص المتممة وتوضع الأضداد في الكبيبات ووجود المستضدات الجرثومية.

المعالجة: تبدأ المظاهر الالتهابية للكبيبات الكلوية بالتلاشي مع بدء المعالجة بالصادات الحيوية. كما أن الستيروئيدات تحرض على التحسن الكلوي في بعض المصابين بالقصور الكلوي.

٢- التهاب كبيبات الكلى الناجم عن المجازات:

قد تستعمر الجراثيم المجازات المستخدمة في معالجة استسقاء الدماغ، فيصاب المرضى بالحمى والآلام المفصلية والتوعك؛ إضافة إلى فقر الدم والضخامة الطحالية وإصابة الجهاز اللمفي. وتشمل التظاهرات الكلوية البيلة الدموية (المجهرية أو العيانية) والبيلة البروتينية والآزوتيمية وفرط ضغط الدم. وتشمل التغيرات المخبرية وجود العامل الرثياني والغلوبيولينات وحيدة النسيلة وارتفاع سرعة التثفل

والبروتين الارتكاسي C ونقص المتممة ووجود المعقدات المناعية الجائلة في الدوران. تتحسن الإصابة الكلوية باستخدام الصادات الحيوية وإزالة القثطار المصاب بالخمج.

سادساً- الإصابة الكبيبية المرافقة للأمراض الطفيلية:

١- الملاريا (الشكل ٥):

الإصابة الكلوية الصريحة غير شائعة في الملاريا المنجلية falciparum malaria (Plasmodium falciparum). ولكن الإصابة الشديدة قد تتظاهر بأذية كلوية حادة مع بيلة خضابية. أما الإصابة الكلوية في الملاريا الوبائية (ملاريا الربع) quartan malaria (Plasmodium malariae) فمن الشائع فيها مشاهدة بيلة دموية شديدة. وقد تتثبط المتممة المصلية في المراحل الباكرة من الإصابة، وتميل الإصابة إلى التطور نحو المراحل النهائية للقصور الكلوي خلال ٣-٥ سنوات. لم تحسن المعالجة المضادة للملاريا من الإصابة الكلوية، كما أن الاستجابة للستيروئيدات غير مشجعة.

٢- البلهارزيا:

تشتمل الإصابة الكبيبية في بلهارزيا مانسوني على التكاثر المسراقي mesangial proliferation والتصلب البؤري focal sclerosis والإصابة الغشائية التكاثرية membranoproliferative والتغيرات الهلالية crescentic changes واعتلال الكلية الغشائي membranous nephropathy والداء النشواني، وقد وجدت مستضدات البلهارزيا في الخزعة الكلوية لدى هؤلاء المرضى. لم تحسن المعالجة المضادة للبلهارزيا من الإصابة الكلوية.

٣- الليشمانيا:

تكون الإصابة الكلوية فيها خفيفة وتتراجع بمعالجة المرض الأساسي. تظهر الخزعة الكلوية تكاثراً مسراقياً أو تكاثراً بؤرياً focal proliferation، كما قد تشاهد IgG، IgM، C3 في المناطق التكاثرية.

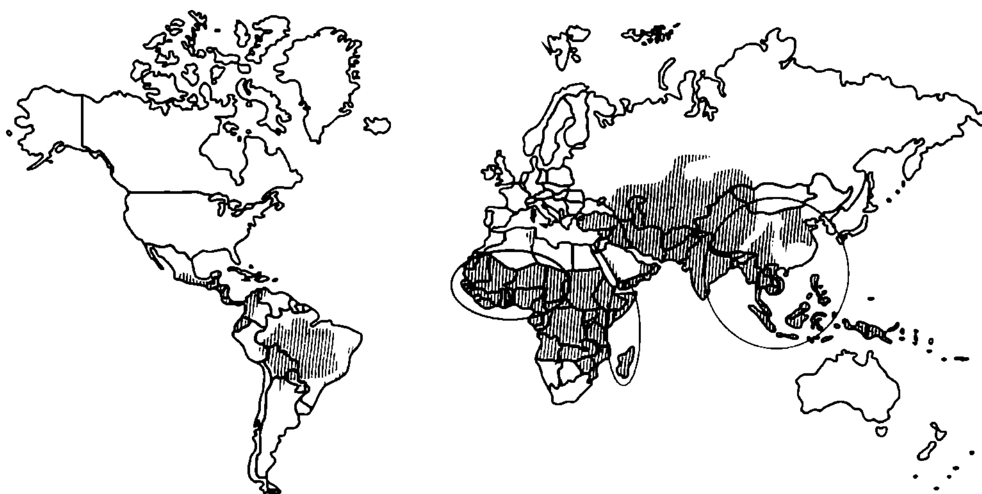
٤- داء المثقبيات وداء الخيطيات:

قد تظهر الإصابة الكلوية مع معالجة المرض الأساسي. وتبدي الخزعة الكلوية التهاب الكبيبات التكاثري المسراقي mesangial proliferative glomerulonephritis مع توضع المتممة C3، والتهاب الكبيبات التكاثري المنتشر diffuse proliferative glomerulonephritis والاعتلال الكبيبي سريع الترقي.

سابعاً- الإصابة الكبيبية في الأخماج الفيروسية:

اعتلال الكلية المرافق للإيدز:

تشمل المظاهر السريرية البيلة البروتينية التي غالباً ما تكون شديدة (ضمن المجال الكلائي)؛ والقصور الكلوي، وقد ترافق البيلة البروتينية - في بعض المرضى تحت المستوى الكلائي - بيلة دموية مجهرية وبيلة قيحية عقيمة.



الشكل (٥) التوزع الجغرافي العالمي للإصابة الكبيبية الكلوية بالملاريا.

ثامناً- التظاهرات الكبيبية في أمراض الكبد:

١- التهاب الكبد B:

يرافقه اعتلال كلية غشائي والتهاب كلية تكاثري غشائي MPGN وMGN. وتحدث في معظم المرضى بيلة بروتينية أو متلازمة كلائية nephrotic syndrome، وترى أحياناً كريات حمر في البول مع وظيفة كلوية طبيعية حين التشخيص. قد تكون الإصابة الكبدية غائبة (حامل للمرض) أو مزمنة، وقد تكون الإنزيمات الكبدية طبيعية أو مرتفعة على نحو طفيف. تظهر في الخزعة الكبدية غالباً مظاهر التهاب كبدي فعال. تزول الاضطرابات الكلوية غالباً مع الشفاء التلقائي لحالة حامل المرض. لا حاجة إلى معالجة الأطفال المصابين بالمرض المرافق لاعتلال كلوي؛ إذ تكون الإصابة محددة لذاتها عادة. أما الإصابات الكلوية المتقدمة فقد تحسنت باستعمال الإنترفيرون، في حين لم تتحسن البيلة البروتينية باستعمال الستيروئيدات؛ بل إنها قد تزيد من مقاومة الفيروس.

٢- التهاب الكبد C:

تشمل الإصابة الكلوية MPGN مع غلوبيولينات قرية مختلطة mixed cryoglobulinemia - أو من دون ذلك - واعتلال كبيبات غشائي، وغالباً ما يكون الـ MPGN من النمط الأول وأحياناً من النمط الثالث. ونادراً ما تشتمل الإصابة الكلوية على التهاب كبيبات تكاثري منتشر diffuse proliferative والتهاب كبيبات نضحي exudative glomerulonephritisوالتهاب شرايين متعدد polyarteritis، والتهاب الكبب والكلية الليفي ٪brillary glomerulopathy.

قد تكون الإنزيمات الكبدية مرتفعة أو طبيعية وتكون قصة التهاب الكبد الحاد غائبة غالباً.

تكون الإصابة الكلوية متواسطة بالمعقدات المناعية، ويرافق غياب الفيروس في الدم - استجابة للمعالجة بالإنترفيرون - تلاشي البيلة البروتينية، ونكس الإصابة الفيروسية يصاحبه ظهور البيلة البروتينية. أفادت المعالجة الأساسية للمرض باستخدام الإنترفيرون ألفا في تحسن الإصابة الكلوية؛ إذ تراجعت البيلة البروتينية وتحسنت مستويات الكرياتينين لدى ٥٠٪ -٦٠٪ من المرضى. كما أفادت المعالجة بالسيكلوفوسفاميد في حالات التهاب الكبيبات الكلوية المرافق لـ HCV حتى بوجود المقاومة للإنترفيرون ألفا.

٣- تشمع الكبد:

يكون التهاب الكبيبات الكلوية المرافق للتشمع عادةً صامتاً سريرياً، بيد أن البيلة البروتينية والموجودات غير الطبيعية للرسابة البولية تستدعي الشك في الإصابة. وجد لدى أكثر من ٥٠٪ من المصابين بتشمع الكبد تغيرات كبيبية بنيوية مع توضعات للـ IgA سواء بالخزعة أم بتشريح الجثث، ووجدت مثل هذه التغيرات أيضاً في بعض حالات الإصابات الكلوية غير التشمعية بتشريح الجثث. سريرياً قد يعاني المريض بيلة بروتينية أو دموية خفيفة أو كلتيهما، ونادراً ما يعاني فرفرية هينوخ شونلاين مع التهاب كبيبات سريع الترقي.

تاسعاً- اعتلال الكلية السكري:

من النادر أن يتطور اعتلال الكلية السكري المرافق للبيلة البروتينية قبل مرور عشر سنوات من بدء الإصابة بالسكري. تشتمل التغيرات الوظيفية للكلية حين التشخيص على ازدياد حجم الكلية والبيلة الألبومينية الصغرى أو المجهرية القابلة للتراجع مع ضبط سكر الدم، وازدياد الرشح الكبيبي. عند بدء الإصابة بالسكري من النمط الأول تكون خزعة الكلية طبيعية. ويظهر في سنة ونصف إلى سنتين ونصف تثخن في الغشاء القاعدي للكبيبات؛ يعدّ دليلاً مهماً على وجود السكري. إضافة إلى الإصابات المميزة الأخرى التي تشمل تصلب الكبيبات داخل الشعيرات العقدي والمنتشر include nodular and diffuse forms of intracapillary glomerulosclerosis، وتمدد المطرس المسراقي mesangial matrix، ولا يمكن تمييز خزعات المصابين بالسكري من النمط الثاني من خزعات المصابين بالنمط الأول منه.

يبدأ معدل الرشح الكبيبي بالهبوط مع بدء البيلة البروتينية لدى الغالبية العظمى من المرضى.

عاشراً- متلازمة تشورغ- ستراوس (الداء الحبيبومي الأرجي) Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis):

هو مرض جهازي نادر يتصف بالإصابة بالتهاب الأوعية والربو وارتشاح الأعضاء باليوزينيات، ويحدث بعمر ٥٠ سنة. تتفاوت الإصابة الكبيبية من الشكل الطبيعي إلى التهاب الكبيبات البؤري المقطعي المنخر حتى التهاب الكبيبات المعمم والمنتشر مع مظاهر نخرية شديدة وأهلّة، كما يمكن ملاحظة التهاب الأوعية الكلوية. تحدث الإصابة بحسب الاعتقاد السائد بآلية تحسسية استناداً إلى وجود الربو وفرط اليوزينيات وارتفاع IgE المصل، وقد تؤدي الـ ANCAs دوراً في الإصابة، كما يحدث في داء ڤاغنر تماماً.

وعدا نقص الوزن والوهن والترفع الحروري تشتمل الأعراض السريرية على الربو في معظم الحالات، والتهاب الأنف التحسسي، وفرط اليوزينيات المحيطي، وتسبق

الأعراض الرئوية الإصابة الوعائية بسنوات، وليس من الضروري أن تتفق شدة الربو مع شدة التهاب الأوعية. كما يمكن أن يرافق الإصابة التهاب التامور وقصور القلب ونقص التروية القلبية والألم البطني والتقرح الهضمي والإسهال والعقيدات تحت الجلد والنمشات والآفات الفرفرية، ومن الشائع حدوث التهاب العصب الوحيد. أما الموجودات المخبرية فهي فقر الدم وارتفاع عدد الكريات البيض وسرعة التثفل إضافة إلى ازدياد نسبة الكريات اليوزينية حتى ٥٠٪ من التعداد المحيطي للكريات البيض. وغالباً ما يكون العامل الرثياني إيجابياً مع ارتفاع مستويات البروتين الارتكاسي C، كما ترتفع مستويات الـ ANCA لدى ٤٠٪-٨٠٪ من المرضى. تشتمل الإيجابية عادة على الـ P-ANCA، لكن بعض المرضى يبدون إيجابية في الـ C-ANCA. تشمل الإصابة الكلوية بيلة دموية مجهرية وبيلة بروتينية خفيفة. تتحسن معظم الحالات بالمعالجة بالستيروئيدات، فتستجيب سريعاً للبريدنيزون بالجرعة العالية الفموية اليومية، وقد تستجيب الحالات المعندة للمشاركة مع مثبطات المناعة.

حادي عشر- التهاب الشريان الصدغي temporal arteritis:

هو التهاب أوعية جهازي يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة يشاهد عند المسنين بصفة رئيسة بمتوسط عمر ٧٢ سنة. التظاهرات الكلوية نادرة وخفيفة وتشتمل على البيلة الدموية والبروتينية الخفيفة من دون تأثر الوظيفة الكلوية، وتختفي التظاهرات البولية بالمعالجة بالستيروئيدات.

ثاني عشر- التهاب الشرايين في متلازمة تاكاياسو Takayasu arteritis:

هو مرض وعائي نادر يتصف بالتهاب الشرايين الكبيرة والمتوسطة وتضيقها مع ميل إلى إصابة قوس الأبهر وفروعه، غالباً ما يصيب الشابات بعمر ١٠-٤٠ سنة. تشتمل الإصابة الكلوية على إصابة الشريان الكلوي الرئيسي أو مدخل الشريان في سياق إصابة الأبهر البطني، مما يؤدي إلى حدوث ارتفاع ضغط الدم. تشخص الآفة بتصوير الشرايين والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالمرنان. تبدي الفحوص المخبرية فقر دم وارتفاع سرعة التثفل والبروتين الارتكاسي C ومستويات الغاما غلوبيولين، وقد يكون فرط ضغط الدم شديداً في ٤٠٪-٦٠٪ من الحالات. الستيروئيدات علاج فعال لالتهاب الأوعية والأعراض الجهازية. كما تفيد المثبطات المناعية الأخرى في المعالجة مثل methotrexate وcyclophosphamide وmycophenolate.

ثالث عشر- الداء الحبيبومي لفاغنر Wegener's Granulomatosis:

يتميز بوجود ثالوث مرضي مؤلف من إصابة الطرق التنفسية العلوية والرئتين والكليتين. تشتمل إصابة الطرق التنفسية العلوية على التهاب الجيوب أو التقرحات الأنفية أو التهاب الأذن الوسطى أو فقدان السمع. تصاب الطرق التنفسية العلوية في ٧٠٪ من الحالات، ويكون C-ANCA إيجابياً في ٧٥٪-٩٠٪ من الحالات، وP-ANCA إيجابياً في ٢٠٪. تعد خزعة الرئة المفتوحة الاختبار المشخص، في حين تكون خزعة الجيوب مشخصة في ٣٠٪ من الحالات، أما الخزعة الكلوية فغير نوعية نسبياً. يحدث هذا المرض في كل الأعمار مع قمة حدوث خلال العقد الرابع من العمر ورجحان الإصابة لدى الذكور. تستجيب الأعراض في المراحل الباكرة للستيروئيدات التي قد تكون كافية لدى بعض المرضى، لكن معظم المرضى بحاجة إلى المشاركة مع مثبط مناعي آخر مثل الآزاثيوبرين أو السيكلوفوسفاميد أو الميثوتركسات.

رابع عشر- التهاب الشرايين العقدي polyarteritis nodosa:

هو داء التهابي يصيب الأوعية ذو نمطين: الأول مدرسي يتصف بالتهاب أوعية نخري جهازي يصيب على نحو رئيسي الأوعية العضلية - في نقاط التفرعات غالباً - محدثاً أمات (أمهات) دم بؤرية، والنمط الثاني مجهري وهو التهاب أوعية نخري يصيب الشرايين الصغيرة والأوردة والشعيرات الدموية في أحشاء متعددة تشمل الرئة والأدمة من دون أن يحدث أمات دم.

تشتمل المظاهر السريرية على التهاب الأوعية، والتهاب كبيبات الكلية في الشكل المجهري، ونقص التروية الكلوية، واحتشاء الكلية في الشكل المدرسي. يرى في ٥٠٪ من المرضى ارتفاع ضغط الدم، ولدى معظم المرضى تغيرات مخبرية كلوية حين التشخيص.

وتبدو في الفحوص المخبرية تغيرات في الثفالة البولية في معظم الحالات مع بيلة دم مجهرية، وغالباً أسطوانات كريات حمر وبيلة بروتينية.

ترتفع سرعة التثفل في معظم المرضى مع فقر الدم وفرط الكريات البيض وفرط اليوزينيات وفرط الصفيحات، وغالباً ما ترافقها إيجابية العامل الرثياني والمعقدات المناعية الجائلة. يتميز المصابون بالشكل المدرسي بسلبية الـ ANCA، وإيجابية هذا الاختبار يحتمل معها وجود الشكل المجهري من الإصابة أو داء ڤاغنر.

تبدأ المعالجة بجرعات عالية من السيكلوفوسفاميد

مشاركة بجرعات عالية من الستيروئيدات. أما المصابون بالقصور الكلوي المتقدم فيجب عليهم الاستمرار بالمثبطات المناعية لمدة ٦-١٢ شهراً بعد غياب الإصابة الفعالة؛ وذلك للسيطرة على المضاعفات خارج الكلوية.

خامس عشر- وجود الغلوبولين الكبرى في الدم لوالدنستروم waldenström macroglobulinemia:

هو متلازمة تتصف بوجود البروتين IgM وحيد النسيلة في الدوران مع اضطراب لمفاوي تكاثري للخلايا B. تتظاهر بتعب ونقص وزن ونزوف واضطرابات في الرؤية واعتلال أعصاب محيطية وضخامة كبدية وطحالية وضخامة عقد لمفاوية وفقر دم وغالباً فرط لزوجة الدم. أما الإصابة الكلوية فغير شائعة وتتظاهر ببيلة دموية وبيلة بروتينية قد تكون كلائية أحياناً. يبدي التشريح المرضي لدى بعض المرضى غزو المتن (البرانشيم) الكلوي بالخلايا البلازمية الورمية. يرافق الأذية الكلوية الحادة خثار ساد داخل كبيبي بالبارابروتين IgM. تتركز المعالجة على الداء اللمفاوي التكاثري باستخدام العوامل المؤلكلة وفصادة البلازما plasmapheresis لمكافحة الأعراض الناجمة عن فرط لزوجة الدم، كما تشمل المعالجات الحديثة الـ udarabine وcladribine وinterferon alfa وrituximab وزرع النقي.

سادس عشر- متلازمة جوغرن jögren syndrome:

تتصف هذه المتلازمة بارتشاح الخلايا الالتهابية المزمن في الغدد اللعابية والدمعية مصحوبة بجفاف الفم والملتحمة، وقد يرافق الإصابة داء التهابي جهازي يشمل الكلية. تشتمل التغيرات المصلية على فرط الغاما غلوبيولين والعامل الرثياني والغلوبيولين البردي (القرّي) cryoglobulins والشكل المتجانس أو المرقط لـ ANA والـ anti-Ro/SSA والـ anti-La/SSB. وتكون المتممة طبيعية ما لم يصحب الإصابة داء الذئبة الحمامية الجهازي SLE. تبدي المظاهر الكلوية الرئيسية إصابة نبيبية خلالية تشمل الحماض النبيبي الكلوي القاصي، ونقص القدرة على تركيز البول، وفرط كلسيوم الدم، وإصابة النبيب الداني. ترافق الإصابة الكبيبية بيلة دموية وبروتينية وقصور كلوي، وقد تحدث لدى بعض المرضى المتلازمة الكلائية، ويحدث لدى بعضهم التهاب أوعية كلوية مع فرط ضغط الدم والقصور الكلوي. المعالجة مشابهة لمعالجة داء الذئبة الحمامية الجهازي، وتستخدم المعالجة السامة للخلايا في الحالات المصحوبة بالتهاب الأوعية كما في غيرها من أمراض التهاب الأوعية المنخر.

اعتلال الكلية السكري

عدنان صباغ

يعد اعتلال الكلية السكري diabetic nephropathy أهم الأسباب الرئيسة للقصور الكلوي المزمن، وقد يحدث هذا الاعتلال في سياق الداء السكري نمط I ونمط II.

يتصف اعتلال الكلية السكري بوجود بيلة ألبومين مستمرة (أكثر من ٣٠٠ ملغ في بول ٢٤ ساعة)، ويجب أن يجرى هذا الفحص مرتين على الأقل بفاصلة ٤-٦ أشهر.

ترتفع أرقام الضغط الشرياني في المصابين باعتلال الكلية السكري على نحو تدريجي، وتزيد كمية البيلة البروتينية التي يرافقها فيما بعد نقص مستمر في معدل الرشح الكبيبي والتصفية الكلوية.

أنواع الإصابة الكلوية في سياق الداء السكري:

يتعرض المريض السكري في سياق تطور مرضه إلى عدة مضاعفات مهمة تتعلق بالكليتين والجهاز البولي التناسلي:

١- كثرة الأخماج البولية السفلية والعلوية.

٢- تنخر حليمات الكلية حين حدوث خمج علوي شديد.

٣- قصور كلوي حاد ولا سيما بعد استعمال المواد الظليلة في الاستقصاءات الشعاعية، ويصادف على نحو خاص إذا كانت الوظيفة الكلوية قد أخذت بالاضطراب أو كان المريض متجففاً.

٤- اعتلال المثانة السكري مع عدم القدرة على تفريغ المثانة كاملاً، مما يؤدي إلى بقاء ثمالة بولية كبيرة تفاقم الخمج البولي إذا حدث. يعد اعتلال المثانة السكري جزءاً من إصابة الجملة العصبية المستقلة التي يضاف إليها العنانة عند الرجل، واضطرابات الجهاز الهضمي (تناوب إسهال وإمساك) وأذيات أخرى.

٥- الأذية الكلوية خاصة، ويقصد بها الأذية الكبيبية التي تعد أهم سبب للقصور الكلوي عند السكريين، ويركز هذا البحث على هذه الإصابة بشيء من التفصيل، مع ذكر لمحة مختصرة عن بقية المضاعفات السابق ذكرها، إضافة إلى بعض المضاعفات خارج الكلوية.

أساسيات تشخيص الإصابة الكبيبية السكرية:

١- تبلغ نسبة الإصابة الكبيبية في سياق الداء السكري ٣٥-٤٥٪ في النمط الأول والثاني مع رجحان النمط الثاني.

٢- تتصف الأذية الكبيبية في بدء الإصابة بزيادة الرشح الكبيبي مع زيادة ملحوظة في حجم الكليتين.

٣- تحدث بيلة بروتينية متزايدة مع تقدم المرض وعمر المريض.

٤- يحدث تدهور تدريجي في معدل الرشح الكبيبي، ويتطلب ذلك سنوات عديدة.

٥- أخيراً تنتهي الإصابة الكبيبية بالقصور الكلوي المزمن النهائي الذي يتطلب اللجوء إلى وسائل التنقية الكلوية ومن ثم زرع الكلية.

كيف تتطور الأذية الكبيبية السكرية؟

درس هذا التطور على نحو أفضل في السكريين من النمط I، مع أن هناك تشابهاً بين النمطين I وII، ويعود السبب في ذلك إلى معرفة بدء الإصابة بالداء السكري من النمط I بالتحديد، لأنه يبدأ في أغلب الأحيان بداية حادة على نحو مفاجئ. أما النمط الثاني فغالباً ما يكون اكتشاف الأذية الكلوية فيه متأخراً، وترافقها الإصابة القلبية والوعائية في كثير من الأحيان.

وفيما يلي المراحل التي تمر بها الأذية الكبيبية السكرية:

١- المرحلة الأولى مدتها ١-٥ سنوات: بعد بدء الإصابة بالسكري.

٢- المرحلة الثانية مدتها ١-٥ سنوات: مرحلة صامتة.

٣- المرحلة الثالثة مدتها ٥-١٠ سنوات: تبدأ بها الإصابة الكبيبية التي تتجلى بظهور بيلة الألبومين المجهرية التي تعد المشعر المبكر لبدء الإصابة الكلوية. وهناك عوامل خطورة متعددة تفاقم بدء هذا الاعتلال، تشمل: الضبط السيئ لأرقام سكر الدم، وارتفاع الضغط الشرياني، والذكورة، والتدخين، والعمر المبكر أقل من ٢٠ سنة حين بدء الإصابة بالسكري، والعرق وأخيراً الاستعداد الوراثي. وتكون أرقام الضغط الشرياني في الحد الأعلى الطبيعي في سياق هذه المرحلة من الداء السكري.

٤- المرحلة الرابعة وتشمل الإصابة الكبيبية الصريحة ويتطلب حدوثها ١٠-٢٠ عاماً. تتصف هذه المرحلة بما يلي:

أ- بيلة بروتينية > ٣٠٠ ملغ في بول ٢٤ ساعة، وتعد العلامة الواسمة لاعتلال الكلية السكري. قد تكشف هذه العلامة حين وجود علامات وأعراض لإصابات أخرى خارج الكلية مثل اعتلال الشبكية السكري.

ب- ارتفاع الضغط الشرياني عند أكثر من ٧٥٪ من المرضى.

ج- متلازمة كلائية صريحة يطلق عليها متلازمة (كملستيل - ويلسون) نسبة إلى الطبيبين اللذين وصفاها أول مرة. تتصف هذه الإصابة ببيلة بروتينية غزيرة > ٣,٥ غ

في بول ٢٤ ساعة مع نقص ألبومين المصل أقل من ٣غ/١٠٠مل، وما يرافق ذلك من وذمات معممة وحبن وانصباب جنب وحالة عامة دون الوسط.

٥- المرحلة الخامسة والأخيرة، وهي مرحلة القصور الكلوي المزمن النهائي (يحدث عادة بعد مضي ٢٠ عاماً من الإصابة الكبيبية)، ويتطلب اللجوء إلى التنقية الدموية (تحال دموي أو صفاقي) ومن ثم زرع الكلية وحدها أو مع المعثكلة.

الآلية الإمراضية في اعتلال الكلية السكري:

تشترك عوامل عديدة في حدوث الاعتلال الكلوي السكري وتطوره، أهمها:

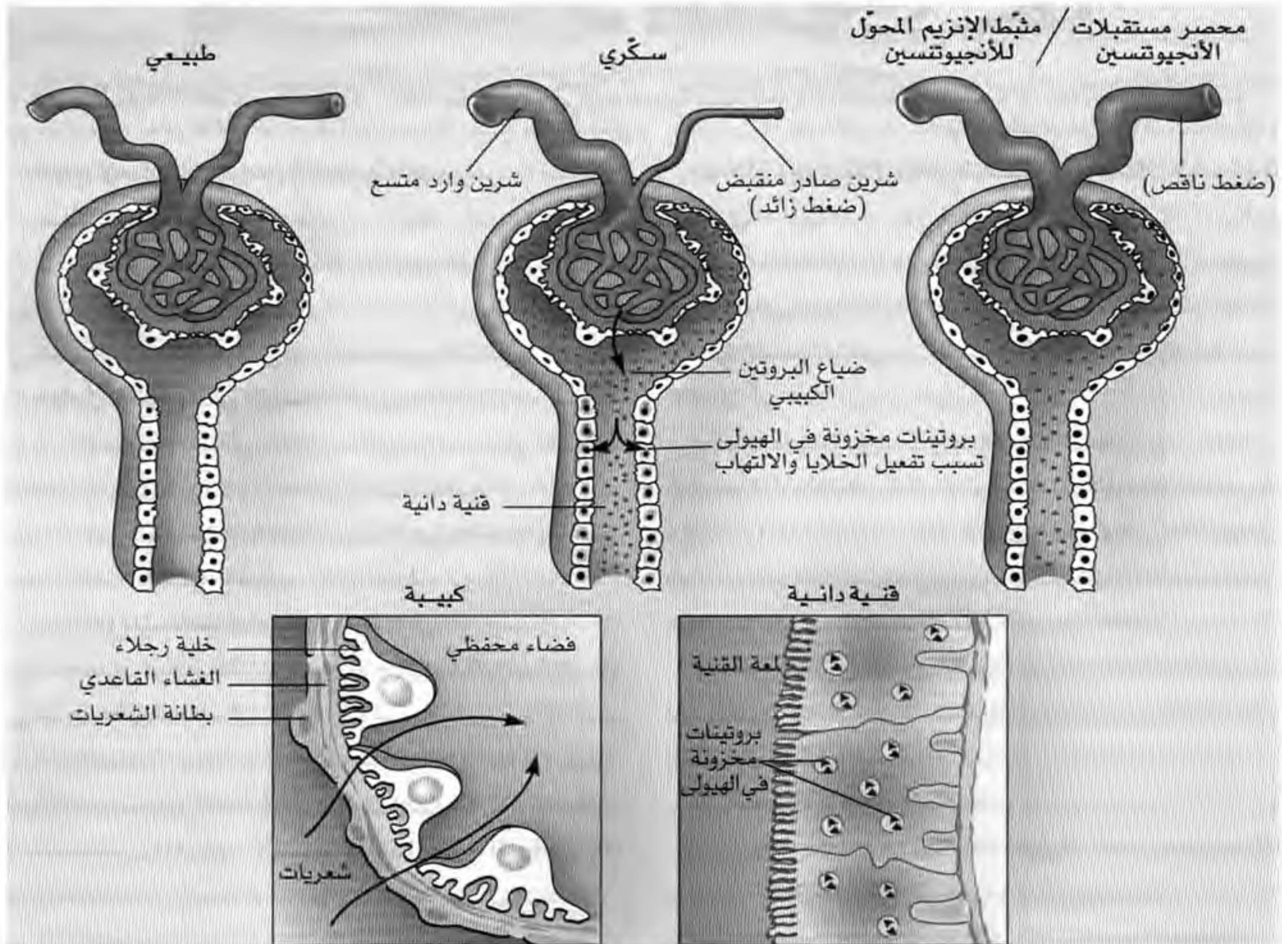
١- فرط سكر الدم، وله تأثير غير مباشر في زيادة المسراق mesangium. وقد وجد أن زيادة تركيز السكر ضمن الخلية الميرانشيمية يؤدي إلى كبر حجمها.

٢- يرتبط سكر الدم الزائد مع الحموض الأمينية الحرة في الدوران، أو مع البروتينات داخل الأنسجة مؤدياً إلى ما يسمى سكررة الأنسجة glycosylation التي تنتهي في نهاية استقلابها إلى منتجات ضارة تدعى المنتجات النهائية للسكررة المتقدمة advanced glycosylation end- products (AGEs). تتحد هذه المنتجات مع الكولاجين في الغشاء القاعدي للكبيبات مؤدية إلى إصابة الكبيبات خاصة والأوعية الدقيقة عامة.

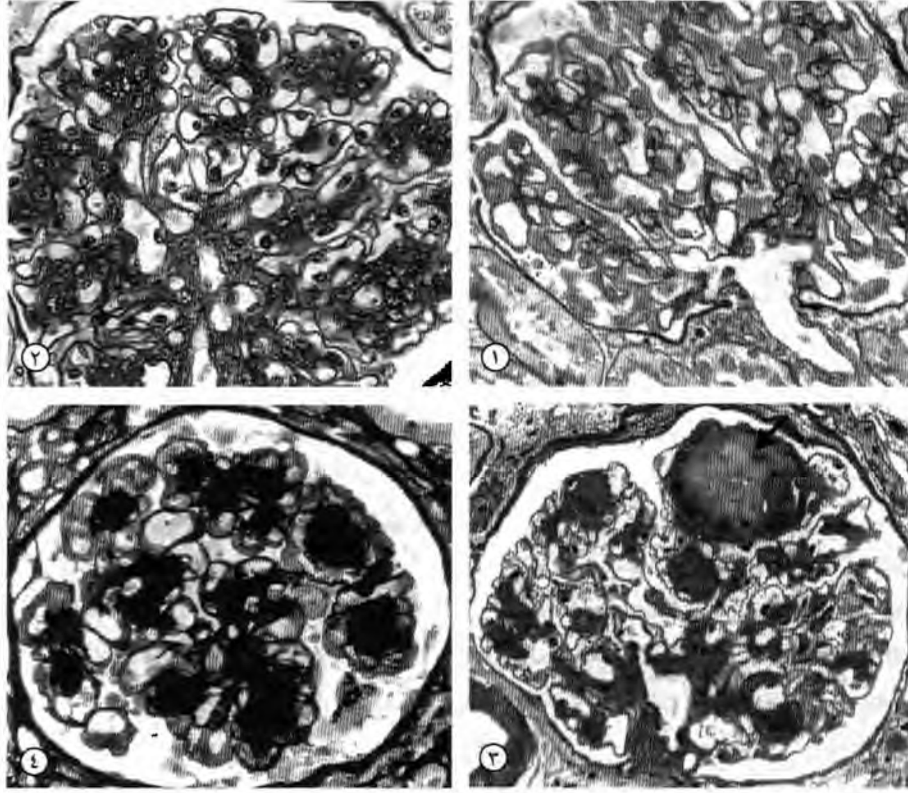
٣- يفعّل سكر الدم الزائد إنزيم البروتين كيناز protein kynase، الذي يساهم بالنهاية في نفوذية الغشاء القاعدي للبروتينات.

٤- رصدت زيادة فعالية الإنزيم المسمى طليعة الرنين prorenin عند السكريين، وقد يرتبط هذا الإنزيم بمستقبلات نسيجية خاصة مؤدياً إلى زيادة حجم الكلية.

٥- أخيراً يؤدي ارتفاع سكر الدم إلى زيادة فعالية العامل المنمي للبطانة الوعائية وتحريضه vascular endothelial growth factor (VEGF) كما يؤدي فرط سكر الدم إلى زيادة فعالية العامل المسمى transforming growth factor-beta (TGF-beta).



الشكل (١) البيلات الحادثة بالنفرون من الداء السكري قبل استعمال مثبطات الخميرة ومعالجات الأنجيوتنسين وبعده.



الشكل (٢) إصابات الكبد السكرية كما تبدو في المجهر الضوئي.
١- كبيبة طبيعية ٢- آفة كبيبية منتشرة ٣- آفة عقدية. تبدو في ذروة الكبيبة عقدة Kimmelstiel-Wilson نموذجية ٤- آفة عقدية تبدي توسع ؟؟؟

أنواع الإصابة التشريحية المرضية الكبيبية:

هناك (٣) أنواع أساسية:

١- النمو والتمدد المتزايد ضمن الكبيبات.

٢- تسمك الغشاء القاعدي.

٣- التصلب الكبيبي بنوعيه العقيدي والمنتشر.

عوامل الخطورة في الإصابة الكبيبية السكرية:

١- الاستعداد الوراثي: ذكرت حالات عائلية من اعتلال الكلية السكري في كلا النمطين الأول والثاني.

٢- العمر الذي كشف فيه الداء السكري، وكلما كان العمر مبكراً كانت الإصابة الكبيبية أبكر حدوثاً.

٣- ارتفاع الضغط الشرياني.

٤- معدل الرشح الكبيبي حين بدء الإصابة بالسكري.

٥- ضبط أرقام السكر.

٦- العرق: إذ لوحظ ارتفاع نسبة اعتلال الكلية السكري في الأمريكيين الأفارقة، وسكان أمريكا الأصليين، والمكسيكيين والهنود الآسيويين المهاجرين إلى أمريكا وبريطانيا.

٧- البدانة.

٨- الحبوب المانعة للحمل.

العلاقة بين اعتلال الكلية السكري واعتلال الشبكية السكري:

هذه العلاقة ثابتة تقريباً في النمط I من الداء السكري، إذ من النادر وجود إصابة كلوية من دون إصابة شبكية مرافقة. أما في النمط الثاني من السكري فقد وجد الارتباط بين الآفتين في ٢/٣ المرضى تقريباً.

تظهر أغلب الدراسات العالمية أن السكري هو السبب الرئيس للأذية الكلوية إذا اجتمعت بيلة الألبومين المجهرية مع اعتلال الشبكية السكري في آن واحد، وعلى النقيض تماماً، يجب التفتيش عن سبب آخر للقصور الكلوي المزمن عند السكريين إذا كانت الإصابة العينية غائبة.

وتنصح أغلب الدراسات بإجراء خزعة الكلية لتشخيص نوع الأذية الكلوية في السكريين في إحدى الحالتين التاليتين:

١- غياب الأذية الشبكية.

٢- وجود رسابة بولية فعالة (كريات حمر، أسطوانات حبيبية، أسطوانات كريات حمر، بيلة بروتينية).

التشخيص المخبري لبدء الإصابة الكبيبية السكرية:

أفضل طريقة لتأكيد التشخيص جمع بول ٢٤ ساعة

ومعايرة بيلة الألبومين المجهرية. ويفضل إعادة هذا الفحص ٣ مرات بفواصل زمنية ٣-٦ أشهر. ويجب استبعاد جميع الحالات المرضية التي قد تزيد من طرح الألبومين في البول (خمج الطرق البولية والبيلة الدموية والمرض الحموي الحاد والتمارين المجهدة وقصور القلب). يجب أن يكون الفحص إيجابياً في عينتين من أصل ٣ عينات مخبرية كي تتأكد إصابة الكبيبات (تعد بيلة الألبومين التي تقل عن ٢٠ملغ/٢٤ساعة طبيعية).

يمكن الاستعاضة عن جمع بول ٢٤ ساعة بإجراء مسح سريع بقياس نسبة الألبومين في البول بالملغ على كرياتينين البول بالملغ في عينة عشوائية، مثال ذلك: إذا كان تركيز البروتين في عينة البول ٩٠ملغ/دل والكرياتينين ٣٠ملغ/دل فإن النسبة تكون ٣٠/٩٠ = ٣، وهذا الناتج يعني أن الكلية تطرح ٣ غ بروتين تقريباً خلال ٢٤ ساعة مع العلم أن النسبة الطبيعية هي أقل من ٠,٣.

الإنذار:

١- الإنذار في بيلة الألبومين المجهرية:

تعد بيلة الألبومين المجهرية أو الدقيقة مؤشراً قوياً على حدوث الوفيات بسبب قلبي وعائي في المرضى السكريين، وعلى انتشار الأمراض القلبية الوعائية. والآليات التي تربط بين وجود بيلة الألبومين الدقيقة والوفيات بسبب مرض قلبي وعائي C.V.D غير مفهومة تماماً. وقد عُدت بيلة الألبومين المجهرية علامة واضحة على وجود أذية وعائية بطانية (أندوتليالية) منتشرة، مما يسهل حدوث اندخال جزيئات الليبوبروتين في جدر الشرايين وحدوث المرض القلبي الوعائي.

أظهرت الدراسات بالأمواج فوق الصوتية وجود اضطراب في وظيفة القلب الانبساطية وترافقه ضخامة العضلة القلبية عند السكريين من النمطين الأول والثاني، وذلك حين وجود بيلة الألبومين المجهرية. تهيئ ضخامة البطين الأيسر في هؤلاء المرضى للإصابة بنقص التروية القلبية، واضطرابات النظم، والموت الفجائي وقصور القلب.

٢- الإنذار في اعتلال الكلية السكري:

أظهرت الإحصائيات الطبية أن المصابين بالنمط الأول من الداء السكري من دون وجود بيلة بروتينية مرافقة هم أقل تعرضاً لخطر الوفاة مقارنة ببقية المرضى السكريين الذين ثبت لديهم وجود بيلة بروتينية (النسبة ١/٢).

أما في النمط الثاني من السكري فإن وجود البيلة البروتينية أقل أهمية في تحديد الإنذار من النمط الأول. تبلغ نسبة الوفيات بعد مضي ١٠ سنوات من تشخيص بيلة الألبومين المجهرية في المصابين بالنمط الثاني نحو ٧٠٪ مقارنة بـ ٤٥٪ من السكريين من دون بيلة ألبومين مجهرية. من المؤكد أيضاً زيادة نسبة الوفيات بسبب قلبي وعائي في المصابين بالنمط الثاني حين وجود بيلة بروتينية صريحة.

العلاج:

يبطئ العلاج المبكر لعوامل الخطورة من تطور الأذية الكبيبية السكرية كثيراً، وأهم هذه العوامل: ضبط سكر الدم، وضبط الضغط الشرياني، ومنع التدخين، وعلاج ارتفاع شحوم الدم.

١- ضبط سكر الدم:

يعد عاملاً أساسياً في عدم ظهور بيلة الألبومين المجهرية في المصابين بالنمط الأول من السكري. قد يلاحظ بعض الترقي في إصابة الشبكية خلال الأشهر الأولى من ضبط السكر، ولكن هذا الترقي يتوقف ويصبح أبطأ. وقد تظهر بعض الآثار الجانبية لضبط السكر الشديد مثل حالات هبوط سكر الدم ولكن السيطرة عليها سهلة.

أظهرت الدراسة البريطانية UKPDS في السكريين الذين أصبحت عندهم البيلة البروتينية ثابتة أن ضبط سكر الدم الجيد قد يؤخر كثيراً من تطور هذه الآفة، كما وجد أن زرع المعثكلة قد أدى إلى علاج اعتلال الكلية السكري من النمط الأول ولكن بعد مضي ٥ سنوات من سكر الدم السوي.

٢- ضبط أرقام الضغط الشرياني:

أظهر العديد من الدراسات أن ارتفاع الضغط السكوني داخل الكبيبة الكلوية عند السكريين يعد العامل الأساسي في إمراضية اعتلال الكلية السكري، وقد تبين أن السيطرة على الضغط الشرياني ضمن الحدود السوية يؤدي بدوره إلى إنقاص الضغط السكوني الكبيبي آنف الذكر. وللسيطرة على أرقام الضغط الشرياني تستعمل حاصرات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ACE، أو مركبات حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (ARBS)، أو بقية الأدوية التقليدية الأخرى. وقد أظهرت هذه العلاجات الفائدة الكبيرة من منع تطور بيلة الألبومين المجهرية إلى بيلة بروتينية صريحة أو على الأقل بطء تطورها وذلك في ٥٠٪ من الحالات، كما سجل اختفاء بيلة الألبومين المجهرية في نسبة جيدة من المرضى السكريين.

ينصح باستعمال مركبات حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II في المصابين بالسكري من النموذج الثاني الذين يعانون ارتفاعَ الضغط الشرياني، وتوصي جمعية

أمراض السكري الأمريكية أن تكون هذه المركبات هي الخيار الأول عند المصابين بالسكري II كافة والذين شخص لديهم ارتفاع الضغط الشرياني مع بيلة ألبومين مجهرية.

وحين وجود اعتلال كلية صريح فإن العمل على حصر جهاز الرينين - أنجيوتنسين يعد أيضاً العلاج الأمثل، وقد ثبت أن ترقي الآفة الكلوية في المصابين بالنمط الأول قد تحسن خلال العقود السابقة بعد استعمال هذه الأدوية، إذ قللت من سرعة تدهور الرشح الكبيبي، كما تحسنت نسبة البقيا لديهم. إن أرقام الضغط الشرياني التي ينصح بها عادة هي ١٢,٥/٧,٥.

يجب أن يؤخذ بالحسبان احتمال حدوث قصور كلوي حاد عند بعض المرضى الذين يعانون تضيقاً شريانياً كلوياً أو لديهم نقص في حجم الدم (مثل حالات قصور القلب الاحتقاني أو تجفف بسبب البوال الزائد)، وذلك بعد استعمال حاصرات إنزيم ACE وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين.

٣- تدبير المريض السكري المصاب بالقصور الكلوي المزمن المتقدم:

أ- يوجد لدى المريض السكري المصاب بالقصور الكلوي المزمن **تأهب كبير للمضاعفات** على مستوى الأوعية الدقيقة والأوعية الكبيرة مقارنة بالمريض السكري من دون اعتلال كلوي. ولذلك يجب أن يراقب هؤلاء المرضى حتى إن كانوا غير عرضيين بفواصل منتظمة لتحديد زمن هذه المضاعفات (فحص عيني كل ستة أشهر - وفحص قلبي ووعائي كل عام - وفحص القدم عند كل زيارة للطبيب).

ب- ارتفاع الضغط الشرياني: يجب استعمال حاصرات الإنزيم ACE، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في السكريين المصابين بارتفاع الضغط الشرياني ما لم يكن هناك مضاد استطباب مطلق (تضيق شريان كلوي أو فرط بوتاسيوم دم معند).

يميل المصابون باعتلال الكلية السكري للإصابة بزيادة الحجم مع الوذمات؛ ولذلك يجب تحديد الوارد الملحي عندهم مع استعمال مدرات العروة على نحو خاص، لأن المدرات التيازيدية غير فعالة حين تنخفض مقادير الرشح الكبي عن ٣٠ مل/د. وقد يتطلب الأمر اللجوء إلى استعمال عدة خافضات ضغط معاً للسيطرة على الضغط الشرياني وذلك لإنقاص سرعة تدهور الوظيفة الكلوية.

ج- ضبط سكر الدم: يتطاول نصف عمر الإنسولين في السكريين المصابين بالقصور الكلوي، وقد يهبط فيهم السكر في بعض الأحيان، ويتفاقم هذا الخطر بالقهم وتراكم مركبات السولفونيل يوريا. إن مركبات الغليتازون لا تتراكم عادة، ولكن علامات السلامة طويلة الأمد في القصور الكلوي غير متوافرة.

د- سوء التغذية: يؤهب الداء السكري المتضاعف مع القصور الكلوي المزمن المتقدم لسوء التغذية؛ لذا ينصح بعدم استعمال حمية قاسية عن البروتين حين وجود قهم أو نقص وزن المريض. وإن إنقاص الوزن الشديد في السكريين من النمط الثاني والبدينين يجعل سكر الدم الصيامي أو بعد تناول الوجبات أيضاً ضمن الحدود السوية. لضياع الكتلة العضلية عند المصابين بالداء السكري شأن مهم في التفسير الخاطئ لأرقام الكرياتينين في المصل.

هـ- تحضير المدخل الوعائي: لاختيار المدخل الوعائي بالزمن المناسب أهمية كبيرة، ويجب أن يجرى حين تهبط التصفية الكلوية إلى ٢٠ مل/د. لبعض العوامل فعل في حدوث النواسير الشريانية - الوريدية مثل عدم كفاية المدخل الشرياني أولاً وسوء الصرف الوريدي ثانياً.

و- البدء بالمعالجة المعيضة للكلية initiation of renal replacement therapy: يوصي معظم الأطباء الكلويين بالبدء بالمعالجة المعيضة في المرضى السكريين حين تهبط تصفية الكرياتينين إلى نحو ١٥مل/د، وفي بعض الحالات يمكن البدء بهذا العلاج على نحو أبكر حين عدم السيطرة على أرقام الضغط وفرط الحجم، أو إذا كان المريض يشكو من القهم والهزال.

(١)- التحال الدموي: تحسنت أرقام البقيا لدى السكريين الموضوعين على التحال الدموي في السنوات الأخيرة (نحو ٣٠٪ خلال ٥ سنوات في مرضى النمط II). تؤلف الأمراض القلبية الوعائية أكثر من نصف أسباب الوفيات، وترى الدراسات أن الضبط الجيد لسكر الدم قبل التحال وفي أثنائه قد أدى إلى تخفيض معدل الوفيات القلبية الوعائية.

من المهم جداً إنقاص الحمل البَعدي (ضبط الضغط) والحمل القَبلي (فرط الحمل). يتميز المرضى السكريون المصابون بالقصور الكلوي المزمن بوجود فقر دم واضح وباكر؛ ولذلك ينصح بالمعالجة المعيضة بالأريتروبويتين.

أظهرت دراسات تحليلية مؤخراً أن إجراء المجازات القلبية للسكريين الموضوعين على التحال باستعمال طعم الشريان الثديي الباطن (وليس الطعم الوريدي) قد أدى إلى نتائج أفضل من التداخل عن طريق الجلد مع تركيب شبكات أو من دون ذلك.

(٢)- التحال الصفاقي: يتلقى ٧٪ من مجموع السكريين مع قصور كلوي نهائي العلاج بهذه الطريقة في الولايات المتحدة الأمريكية، وهذه النسبة أعلى بكثير مما هي في أوربا. تستعمل عادة طريقة التحال الصفاقي الدائم والجوال C.A.P.D، وتفضل هذه الطريقة في السكريين بسبب الأذية الوعائية.

تتشابه نسبة البقيا بعد سنتين في هذه الطريقة وفي التحال الدموي (ما عدا المتقدمين بالسن). وتجنب هذه الطريقة التبدلات السريعة الحادثة في السوائل والشوارد التي ترى عادة حين استعمال الكلية الاصطناعية أو التحال الدموي. يكون فقد البروتين أكبر بالتحال الصفاقي، وتتجلى المشاكل الاستقلابية بازدياد سكر الدم بسبب تركيز السكر العالي في سائل التحال الصفاقي المستخدم لسحب السوائل الزائدة من الجسم، مما يؤدي في المستقبل إلى زيادة الوزن والبدانة.

أهم مميزات هذه الطريقة عدم الاعتماد على الأجهزة إذ يمكن إجراؤها في المنزل، كما أن المضاعفات القلبية والوعائية أقل - الابتعاد عن استعمال الهيبارين - والحمية الغذائية تكون أقل صرامة وأخيراً قلة الكلفة المادية نسبياً.

وأهم سيئات طريقة التحال الصفاقي حدوث التهاب الصفاق المتكرر الذي يفقد هذه الطريقة فائدتها بسبب التليف الحادث في وريقتي الصفاق الجدارية والحشوية، كما أن التنقية الدموية بهذه الطريقة أقل فاعلية من التحال الدموي.

ينصح بهذه الطريقة في المصابين بقصور القلب الشديد وخناق الصدر غير المستقر، وفي حالات هبوط الضغط الشرياني في أثناء جلسات التحال الدموي.

(٣)- زرع الكلية: في الأعوام ١٩٧٠م- ١٩٩٠م كان يخشى من اللجوء إلى هذه الطريقة في السكريين، ولكنها أصبحت - بعد التقدم الكبير في مثبطات المناعة - الطريقة المفضلة عند كثير من السكريين ولا سيما النمط I.

ومع أن نتائج زرع الكلية عند السكريين أسوأ إذا ما قورنت بنتائج زرعها في غير السكريين، تبقى نسبة البقيا عندهم أفضل من السكريين المعالجين بالكلية الاصطناعية والتحال الصفاقي فقط. والإصابة القلبية والوعائية هي أهم سبب للوفاة؛ لأن الإصابة القلبية وضخامة البطين الأيسر وارتفاع الضغط الشرياني تكون موجودة أصلاً قبل الزرع.

يجب أن يجرى للمرضى السكريين المرشحين لزرع الكلية تقييم قلبي وعائي بدراسة الشرايين الإكليلية والحوضية بالطرق المعتادة والمعروفة.

تفضل أغلب المراكز العالمية اللجوء إلى زرع الكلية والمعثكلة في آن واحد، وقد تحسنت بذلك نسبة البقيا في السنوات الأخيرة (٩٠٪ بعد السنة الأولى).

المضاعفات الكلوية والبولية الأخرى المصادفة في المصابين بالسكري:

١- الأخماج البولية:

لا يوجد دليل واضح على أن البيلة الجرثومية أكثر حدوثاً في السكريين من غيرهم، ولكن هذه البيلة تبقى عرضية في أغلب الحالات ويجب علاجها. يمكن للأخماج البولية أن تتضاعف عند السكريين بما يلي:

أ- خراجات في الموثة.

ب- التهاب مثانة نفاخي cystitis emphysematosa.

ج- التهاب حويضة وكلية مع تشكل خراجات داخل الكلية.

د- تنخر حليمات الكلية.

هـ- تنخر القضيب (داء فورنير).

أكثر الجراثيم مصادفة الأشريكيات القولونية، وقد تصادف غيرها من الجراثيم. إن أسباب تكرار الأخماج البولية وشدتها غير معروفة تماماً، ولكن قد يكون السبب توافر شروط النمو الجرثومي (مثل البيلة السكرية) وخلل وظيفة العضلات وازدياد التصاق الخلايا الظهارية البولية، وأخيراً الخلل في إفراغ المثانة (شلل المصرة). لا يختلف تدبير الأخماج البولية عند السكريين عن غيرهم من بقية المرضى، وتعالج كل حالة بحسب التحسس الجرثومي بالصادات المناسبة.

٢- اضطراب وظيفة المثانة:

يعود سبب هذا الاضطراب إلى إصابة الجملة العصبية المستقلة الناجمة عن السكري. يشكو المريض من إلحاح بولي وتكرار التبول مع عدم القدرة على إفراغ المثانة كاملاً. ترافق اعتلال المثانة السكري أذيات عصبية أخرى مثل هبوط الضغط الانتصابي، والخزل المعوي، والإمساك مع إسهالات ليلية، والعنانة.

يوضح تخطيط المثانة الكهربائي اتساع المثانة الكبير مع ضعف عضلات المصرة. ويؤهب بقاء ثمالة بولية كبيرة لكثرة تكرار الأخماج البولية عند هؤلاء المرضى.

٣- آفات كبيبية أخرى:

لوحظ في بعض الدراسات أن التهاب الكبيبات والكلية الغشائي، والتهاب الكبيبات قليل التبدلات أكثر حدوثاً في المصابين بالسكري نمط I مما يحدث في غيرهم، كما يجب

التفكير بالأذيات الكبيبية الأخرى في المصابين بالسكري من النمط الثاني المصابين ببيلة بروتينية منذ عدة سنوات دون أن يرافق ذلك اعتلال شبكية حيث يجب إجراء الخزعة الكلوية كما ذكر في سياق هذا البحث.

الكلية والحمل

عبدو قشقو

يسبب الحمل تبدلات فيزيولوجية ومرضية عديدة في الكلية كما تؤثر أمراض الكلية تأثيرات متعددة في الحمل.

أولاً- تأثير الحمل في الكلية:

١- التبدلات التشريحية:

أ- حجم الكلية: يزداد حجم الكلية بمعدل ١- ١,٥سم نتيجة زيادة التوعية الدموية وزيادة حجم النسيج الخلالي لتشربه بالماء.

ب- الركودة البولية: تحدث الركودة البولية باكراً بعد ٦ أسابيع من بدء الحمل، وقد تستمر بين ٦-١٢ أسبوعاً بعد الحمل، وتعزى إلى أسباب هرمونية وآلية (ميكانيكية)، وهي تؤهب لحدوث الأخماج البولية.

ج- توسع أجواف الكلية: تتوسع أجواف الكلية - أي الكؤيسات والحويضة وأعلى الحالب - بسبب إفراز البروجيسترون الذي يسبب نقصاً في المقوية العضلية، وقد يحدث استسقاء في أجواف الكلية اليمنى بسبب ضغط الحالب بالرحم الحامل. كما يسبب البروجيسترون أيضاً ارتخاء عضلات المثانة مما يؤدي إلى حدوث جزر مثاني - حالبي عابر.

٢- التبدلات الهيموديناميكية:

أ- الصبيب الكلوي: يزداد بمعدل ٧٠-٨٠٪ في منتصف الحمل بسبب زيادة نتاج القلب، ثم ينخفض إلى ٥٠-٦٠٪ في

Changes in some common indices during pregnancy		
	Nonpregnant	Pregnant
Hematocrit (%)	41	33
Plasma protein (g/dl)	7.0	6.0
Plasma osmolality (mOsm/kg)	285	275
Plasma sodium (mmol/l)	140	135
Plasma creatinine (mg/dl , µmol/l)	0.8(73)	0.5(45)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	12.7	9.3
Plasma urea (mmol/l)	4.5	3.3
pH units	7.40	7.44
Arterial PCO2 (mm Hg)	40	30
Plasma bicarbonate (mmol/l)	25	20
Plasma uric acid (mg/dl , µmol/l)	4.0(240)	3.2(190)early 4.3(260)late
Systolic BP (mm Hg)	115	105
Diastolic BP (mm Hg)	70	60

(الجدول ١) تغير بعض المناسب المهمة في أثناء الحمل.

نهاية الثلث الثالث من الحمل.

ب- معدل الرشح الكبي: يزداد بنسبة ٥٠٪ مما يؤدي إلى زيادة التصفية الكلوية للكرياتينين بنسبة ٢٥٪ وكذلك لحمض البول، مما يفسر نقص الكرياتينين وحمض البول في الدم في أثناء الحمل.

ج- المقاومة المحيطية: تنقص المقاومة المحيطية بسبب التوسع الوعائي التالي لنقص استجابة الأوعية للمقبضات الوعائية كالأنجيوتنسين وزيادة اصطناع البروستاغلاندين الكلوي وأكسيد الآزوت nitric oxide (NO) والريلاكسين relaxin، وهي موسعات وعائية.

د- الضغط الشرياني: ينخفض الضغط الشرياني مباشرة بعد بدء الحمل بسبب التوسع الوعائي، ويتظاهر هذا الأخير بحمامى راحة اليد والتوسعات الوعائية العنكبوتية، ثم يعود ويرتفع بعد الأسبوع ٢٨، ولكنه يبقى أخفض مما هو في غير الحوامل بالعمر نفسه.

٣- التبدلات الأنبوبية:

أ- البيلة السكرية: يمكن أن يسبب الحمل بيلة سكرية من دون ارتفاع سكر الدم، ويعود ذلك إلى نقص عودة امتصاص السكر في النبيب الداني.

ب- الحموض الأمينية: يزداد طرح الحموض الأمينية بسبب نقص عودة امتصاصها في النبيب الداني.

ج- البيلة البروتينية: تزداد، وتعد طبيعية حتى ٣٠٠ مغ/ ٢٤ ساعة؛ بدلاً من أقل من ٥٠ ملغ في غير الحوامل.

٤- تبدلات التوازن الحامضي - القلوي:

يسبب الحمل قلاءً تنفسياً بآليتين:

أ- زيادة إطراح شوارد الهدروجين في البول، مما يؤدي إلى نقصها في الدم.

ب- فرط التهوية بسبب إفراز البروجسترون.

٥- تبدلات الحلولية وصوديوم الدم:

● **الصوديوم:** ينقص مستوى الصوديوم في الدم بمعدل ٥ ميلي مكافئ؛ على الرغم من زيادة احتباسه في الجسم، ويتراكم ما يقارب الـ ٩٠٠ ميلي مول من الصوديوم خلال فترة الحمل بسبب زيادة إفراز الألدوستيرون.

● **الأسمولية osmolarity:** يسبب الحمل نقصاً في الحلولية بمعدل ١٠ميلي أسمول/كغ/ماء، ويعزى ذلك إلى نقص العتبة الأسمولية للهرمون المضاد للإدرار (ADH).

● **حجم الدم:** يزداد حجم الدم بنسبة ٥٠٪، وتكون الزيادة على حساب البلازما، وليس على حساب الكريات الحمر، مما يسبب فقر دم وظيفياً.

● **الوذمات:** تحدث بسبب احتباس الصوديوم وانضغاط الوريد الأجوف السفلي بالرحم الحامل ونقص الضغط الحلولي.

المضاعفات التي تحدث في أثناء الحمل:

١- فرط الضغط الشرياني:

هو أكثر مضاعفات الحمل شيوعاً، ويصنف إلى:

أ- ما قبل الارتعاج (الانسمام الحملي).

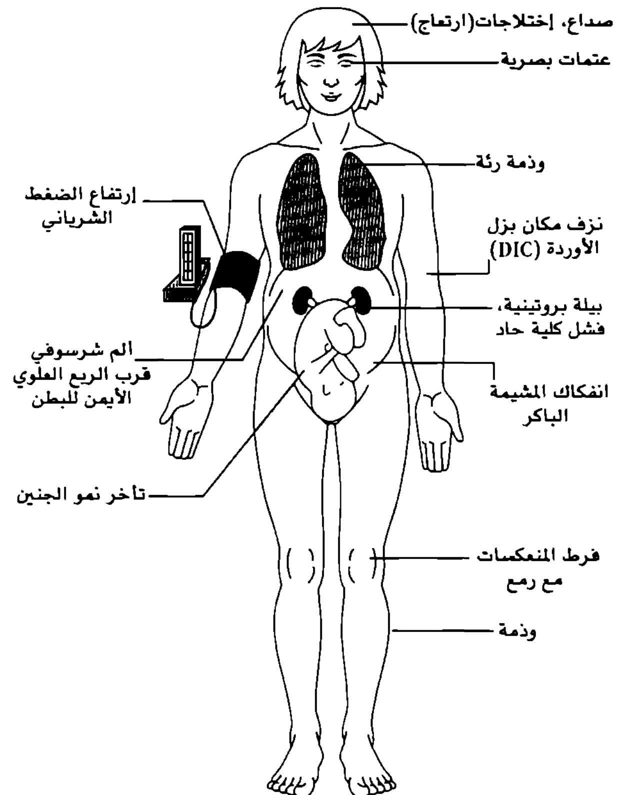
ب- فرط الضغط الشرياني الأساسي.

ج- ما قبل الارتعاج المضاف إلى فرط ضغط شرياني مزمن أو إصابة كلوية.

د- فرط الضغط الشرياني الحملي.

أ- ما قبل الارتعاج (الانسمام الحملي):

هي متلازمة تتميز بارتفاع تدريجي في الضغط الشرياني (≤ ١٤٠/٩٠ ملمز) عند الحامل ذات الضغط الطبيعي قبل الحمل مع بيلة بروتينية. تظهر الأعراض بعد الأسبوع ٢٠ من الحمل في المرأة الخروس على الغالب، وتختفي بعد ١٠ أيام من الولادة.



الشكل (١) التظاهرات السريرية الحادثة في أثناء الانسمام الحملي

تبدأ **الأعراض السريرية** على نحو مخاتل، وهي الصداع، وتشوش الرؤية، والآلام الشرسوفية. يظهر الفحص السريري وذمة في الوجه واليدين، وارتفاعاً في الضغط الشرياني، ويظهر فحص قعر العين تضيقاً وعائياً مع وذمة ونزوف في الشبكية. ومن الشائع حدوث وذمة رئة حادة في سياق الانسمام الحملي، كما قد تظهر أعراض عصبية كزيادة ارتكاس المنعكسات.

ما قبل الارتعاج هو مرض جهازي يمكن أن يتظاهر بأعراض مشابهة لفرفرية قلة الصفيحات الأولية الأساسية أو فرفرية قلة الصفيحات الخثارية أو متلازمة هيلب HELLP، وتعرّف هذه الأخيرة بحالة ما قبل ارتعاج مع انحلال دم وارتفاع إنزيمات الكبد ونقص صفيحات ويرقان.

مخبرياً: تنخفض التصفية الكلوية بمعدل ٦٠-٨٠٪، مما يؤدي إلى ارتفاع الكرياتينين في الدم، ويرتفع حمض بول الدم بسبب نقص تصفيته الكلوية، وكذلك ترتفع واسمات الانسمام الحملي مثل العامل المشيمي المشابه للتيروزين (fms-like tyrosine kinase1 , sFlt 1) وهو مضاد لعامل النمو البطاني الوعائي vascular endothelial growth factor (VEGF) وعامل النمو المشيمي placental growth factor.

الآلية الإمراضية في ما قبل الارتعاج: تشمل الآلية الإمراضية لما قبل الارتعاج الأم والجنين معاً، فالاضطرابات المبكرة في توعية المشيمة التي تحدث في أثناء الحمل تؤدي إلى نقص الصبيب الدموي في المشيمة يتلوه نقص أكسجة ثم نقص تروية المشيمة وما ينجم عنه من إطلاق عوامل النمو - مثل (VEGF) عامل النمو للخلايا البطانية - إلى دوران الأم مسببةً أذية في الخلايا البطانية تسبب بدورها ارتفاعاً في الضغط الشرياني والتظاهرات الأخرى لما قبل الارتعاج.

أسباب اضطرابات تطور المشيمة:

(١)- اضطراب في تكيف الشرايين الحلزونية في الرحم:

● **في الحمل الطبيعي:** تغزو خلايا الأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast للمشيمة عضلة الرحم، وتصل إلى شرايين الرحم الحلزونية spiral arteries، وهي الفروع الانتهائية للشريان الرحمي الذي يغذي المشيمة والجنين، إذ تطرأ تبدلات على هذه الأوعية فيزداد قطرها، وتضعف مقاومتها، مما يسهل مرور الدم إلى المشيمة، وتبدأ هذه التبدلات في الثلث الأول من الحمل، وتنتهي في الأسبوع ١٨-٢٠ من الحمل.

● **في حالة ما قبل الارتعاج:** تفشل الخلايا الغاذية

trophocyte في اختراق عضلة الرحم، مما يمنع توسع الشرايين الحلزونية الذي يؤدي إلى نقص تروية المشيمة.

(٢)- اضطراب تمايز الخلايا الغاذية: قد يكون اضطراب تمايز الخلايا الغاذية وراء فشلها في اختراق الشرايين الحلزونية، وتتداخل في هذا الاضطراب السيتوكينات cytokines وجزيئات الالتصاق adhesion molecules؛ وكذلك جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير major histocompatibility complex ولاسيما الـ HLA-G.

(٣)- نقص الصبيب المشيمي: إن نقص الصبيب المشيمي هو سبب ونتيجة في حدوث الاضطرابات المشيمية كما أظهرت الدراسات التجريبية على الحيوانات، وهناك بعض الحالات المرضية التي يرافقها نقص التوعية الدموية كالداء السكري والذأب الحمامي وفرط الضغط الشرياني، وهذه كلها عوامل مؤهبة لما قبل الارتعاج، كما أن الرحى العدارية والحمل التوءمي يؤهبان لما قبل الارتعاج دون وجود نقص في الصبيب الدموي المشيمي.

(٤)- العوامل المناعية: إن الذي لفت النظر للعوامل المناعية بوصفها عاملاً لاضطراب تطور المشيمة هو أن التعرض المسبَق لأضداد الجنين والمشيمة يعدّ عامل وقاية من حدوث ما قبل الارتعاج. إن ما يحدث في هذه الحالة مشابه لما يحدث في رفض الأعضاء المزروعة. فالخلايا الغاذية خارج الزغابات extravillous trophoblast (EVT) تحمل مجموعة غير طبيعية من مستضدات الهلا النمط الأول HLA class I antigens، ومن جهة أخرى تزداد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer (NK) التي تتعرف عادة مستضدات الهلا- النمط الأول - فزيادة فعالية هذه الخلايا يسبب نزاعاً بين جينات الأب والأم، وهناك أيضاً الخلايا الغصينية dendritic cell التي تتداخل في هذه الاضطرابات.

(٥)- زيادة الحساسية للأنجيوتنسين II: لوحظ في حالات ما قبل الارتعاج زيادة في مستوى الحساسية لمستقبلات الأنجيوتنسين AT-1، الذي يؤدي إلى تحرير الكلسيوم الحر من الخلايا، وهذا بدوره يزيد من مستوى مفعّل البلاسمينوجين ١ في الخلايا، مما يضعف غزو الخلايا الغازية لعضلة الرحم.

(٦)- العوامل الوراثية: إن معظم حالات ما قبل الارتعاج فرادية sporadic، ولكن يعتقد بعضهم وجود تأهب وراثي؛ نظراً لوجود قصة عائلية لما قبل الارتعاج (أم أو أخت).

معالجة الارتعاج:

(١)- الوقاية:

(أ)- الانتباه لزيادة الوزن المفاجئة.

(ب)- مراقبة الضغط الشرياني.

(ج)- مراقبة البيلة البروتينية.

(د)- الانتباه إلى أن كل ارتفاع في الضغط مع أعراض جهازية عند الحامل قد يكون انسماماً حملياً.

(هـ)- عند الشك في ما قبل الارتعاج يجب قبول المريضة في المستشفى، أما حين وجود ارتفاع في الضغط دون أعراض ما قبل ارتعاج فتعالج المريضة خارجياً.

(٢)- المعالجة: تختلف المعالجة بحسب درجة ارتفاع الضغط:

● إذا كان الضغط الشرياني أقل من ١٤٠/ ٩٠ ملمز، والبيلة البروتينية أقل من ٥٠٠ ملغ في بول ٢٤ ساعة، ووظيفة الكلية طبيعية (كرياتينين طبيعي)، وحمض البول في الدم أقل من ٤,٥ ملغ/دل (٢٦٥ ملي مول)، ولا يوجد نقص صفيحات، وإنزيمات الكبد طبيعية، ولا يوجد علامات انحلال دم: فإن الراحة في السرير قد تكفي لخفض الضغط والسماح بنمو الجنين.

● إذا كان حجم الجنين طبيعياً يوضع استطباب إنهاء الحمل. أما إذا كان الجنين غير مكتمل النمو، فيجب متابعة الحمل مع المراقبة في مركز متخصص، وإنهاء الحمل عند تفاقم أعراض ما قبل الارتعاج.

● إذا كان الضغط الشرياني أعلى من ١٤٠/٩٥ ملمز مع نقص وظيفة الكلية وارتفاع حمض البول في الدم وارتفاع البيلة البروتينية أكثر من ٥٠٠ ملغ/بول ٢٤ ساعة، يجب خفض الضغط إلى ما حول ١٤٠/ ٩٠ ملمز، باستعمال ميثيل دوبا methyldopa وحاصرات ألفا وبيتا مثل لابيتالول labetalol فموياً، كما يجب تجنب المدرات؛ لأنها تسبب نقصاً في الحجم الفعّال. وإذا كان عمر الجنين أكثر من ٣٢ أسبوعاً وجب إنهاء الحمل.

● إذا كان الضغط الشرياني أعلى من ١٦٠/١٠٠ ملمز، تعطى خافضات الضغط وريدياً مثل: لابيتالول والهدرالازين، ويفضل الأول على الثاني بسبب تسرع القلب الارتكاسي الذي يسببه هذا الأخير، ويجب تجنب نيتروبروسيد الصوديوم sodium nitroprusside؛ لأنه يسبب تسمم الجنين بالسيانيد. وإذا ظهرت اختلاجات أي تحول ما قبل الارتعاج إلى ارتعاج أو ظهرت أعراض متلازمة "هيلب"؛ فيجب إنهاء الحمل على الفور.

ب- فرط الضغط الشرياني الأساسي والحمل:

يزيد فرط الضغط الشرياني الأساسي من احتمال ظهور

ما قبل الارتعاج وانفكاك المشيمة الباكر وتأخر نمو الجنين وأحياناً موت الجنين، وتتوقف درجة الخطورة على الأم والجنين على درجة فرط الضغط الشرياني والبيلة البروتينية.

يجب إيقاف حاصرات إنزيم الأنجيوتنسين إذا كانت الحامل تتناوله قبل الحمل، وذلك بسبب تأثيراته الجانبية كفقدان الجنين وعسر تصنع أنابيب الكلية والقصور الكلوي الحاد عند الجنين.

يجب إجراء بعض الاستقصاءات كفحص البول وزرع البول ومعايرة اليوريا والكرياتينين وسكر الدم وشوارد الدم ونسبة البروتين/الكرياتينين على عينة بول.

المعالجة: خفض الضغط إلى ما دون ١٤٠/٩٠ ملمز، ويستعمل لذلك المثيل دوبا وحاصرات الكلسيوم وحاصرات بيتا وكذلك حاصرات ألفا وبيتا.

ج- فرط الضغط الشرياني الحملي:

يظهر في آخر الحمل، ولا ترافقه أعراض أخرى، يختفي بعد الولادة، يظهر عند عديدات الحمول والبدينات ومن لديهن قصة عائلية لفرط ضغط شرياني، وقد يظهر فرط ضغط شرياني أساسي فيما بعد.

المعالجة: راحة في السرير وخافضات الضغط السابقة الذكر.

د- ما قبل الارتعاج المضاف إلى فرط ضغط شرياني مزمن:

هو ظهور حديث لفرط ضغط شرياني قبل الأسبوع الـ ٢٠ من الحمل أو تفاقم فرط ضغط شرياني موجود سابقاً وظهور بيلة بروتينية حديثة المنشأ أو تفاقم بيلة بروتينية سابقة، وقد يرافقه ارتفاع كرياتينين وحمض بول الدم. وينجم فرط الضغط الشرياني في هذه الحالة عن تفاقم الضغط داخل الكبيبات المتصلبة أصلاً بسبب وجود الضغط الشرياني المزمن مؤدياً إلى زيادة البيلة البروتينية أو ظهورها إن لم تكن موجودة من قبل.

خافضات الضغط والحمل:

(١)- خافضات الضغط المسموحة لسلامتها في الحمل هي:

- حاصرات ألفا وبيتا مثل لابيتالول labetalol.
- الموسعات الوعائية مثل هيدرالازين hydralazine.
- حاصرات الكلسيوم مثل أملوديبين amlodipine.
- خافضات الضغط المركزية مثل ميثيل دوبا methyldopa وكلونيدين clonidine.

(٢)- أما خافضات الضغط الممنوعة فهي:

- نيتروبروسيد الصوديوم: وهو خافض ضغط وريدي فعال ولكنه يسبب هبوطاً شديداً في الضغط يؤدي إلى نقص تروية مشيمية كما أنه يحتوي على السيانيد الذي يسبب تسمم الجنين.
- المدرات: تعطى بحذر شديد خوفاً من حدوث نقص حجم السائل داخل الأوعية.
- حاصرات إنزيم الأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين: هي مضاد استطباب مطلق في أثناء الحمل بسبب التشوهات الجنينية.

٢- الأخماج البولية:

وهي المضاعفة الثانية التي تحدث في أثناء الحمل، ونسبة حدوث الأخماج البولية عند الحوامل مماثلة لما في غيرهن، ولكن تبدو أهميتها من احتمال تحولها إلى التهاب حويضة وكلية، وتتظاهر الأخماج البولية بعدة أشكال:

أ- البيلة الجرثومية اللاعرضية asymptomatic bacteriuria: هي خمج بولي من دون أعراض، وهي مضاعفة على درجة من الخطورة عند الحوامل؛ لأنها قد تسبب ولادة مبكرة.

التشخيص: تشخص بزرع البول، وذلك بوجود ≥ ١٠٠٠٠٠ مزرعة جرثومية في المليمتر.

العوامل المؤهبة: الركودة البولية، والجزر المثاني - الحالبي، والداء السكري، وفقر الدم المنجلي والبيئة الاجتماعية الفقيرة.

الجراثيم المسببة: تؤلف الإشريكية القولونية Ecoli ٧٠٪ من الحالات، وقد تسبب المرض أيضاً جراثيم أخرى مثل الكليبسيلا والمتقلبات proteus.

المعالجة: ضرورية كيلا تتطور إلى التهاب حويضة وكلية، يمكن إعطاء الصادات التالية: أموكسيسلين أو أمبسيلين أوسيفالوسبورين أو النيتروفورانتوين.

مدة المعالجة: من ٣-٥ أيام.

Organisms most commonly responsible for asymptomatic bacteriuria in pregnancy
Escherichia coli (>70% of infections)
Klebsiella species
Proteus species (Particularly in diabetic women or urinary tract obstruction)
Enterococci
Staphylococci, especially Staphyloccocus saprophyticus
Pseudomonas
Streptococci

(الجدول ٢) أكثر الجراثيم المسؤولة عن البيلة الجرثومية اللاعرضية في أثناء الحمل.

Safety of antibiotics commonly used to treat urine infection in pregnancy	
Category of Drug	Antibiotic
A. Drugs taken by large numbers of pregnant women without any proven fetal harm	Amoxicillin, ampicillin Cefalexin,cephalothin Nalidixic acid Nitrofurantoin Penicillins
B1. Drugs taken by a limited number of pregnant women without proven fetal harm; animal studies show no increase in fetal damage	Aztreonam Ceftazidime, cefotaxime, cefaclor Amoxicillin/clavulanic acid Floxacillin (flucloxacillin) Piperacillin
B2. As B1, but animal data are unavailable	Vancomycin
B3. As B1, but animal studies show an increase in fetal damage	Ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacn Imipenem, trimethoprim
C. Drugs whose pharmacologic effects are suspected of causing fetal harm	Sulfonamides Cotrimoxazole Fusidic acid
D. Drugs that are proven to cause fetal harm	Tetracyclines Gentamicin and other aminoglycosides Chloramphenicol

(الجدول ٣) سلامة الصادات الأكثر استعمالاً لمعالجة أمراض جهاز البول في أثناء الحمل.

ب- التهاب المثانة الحاد acute cystitis: هو التهاب حاد في غشاء المثانة المخاطي، يشخص بوجود ≤ ١٠٠٠٠٠ مزرعة جرثومية في زرع البول.

الأعراض: حرقة بولية، وزحير بولي، وتعدد بيلات، ولا يحدث ترفع حروري عادة.

الجراثيم المسببة والعلاج كما في البيلة الجرثومية اللاعرضية، أما مدة **المعالجة** فهي بين ٧-١٠ أيام.

ج- التهاب الحويضة والكلية الحاد acute pyelonephritis: تبلغ نسبة حدوثه عند الحوامل ١٪، وقد تصل إلى ٣٠٪ حين وجود البيلة الجرثومية اللاعرضية، تزداد نسبة حدوثه بين الأسبوع ٢٠ و٢٨ من الحمل.

الأعراض السريرية: تعب، وحمى وعرواءات، وألم قطني.

التشخيص: وجود ≤ ١٠٠٠٠٠ مزرعة جرثومية في زرع البول.

الجراثيم المسببة: أكثرها شيوعاً الأشريكية القولونية.

المعالجة: يجب تطبيقها في المستشفى، وتكون:

- **بالإماهة** الجيدة عن طرق الفم والوريد (مصول).
- **والصادات:** الخط الأول: تعطى مركبات السيفالوسبورين وريدياً أو بمشاركة الأمينوغلوكوزيد الوريدي ريثما تظهر نتيجة زرع البول والتحسس.

مدة العلاج: من ١٠-١٤ يوماً.

٣- القصور الكلوي الحاد:

هو مضاعفة على قدر كبير من الأهمية تتظاهر بعدة أشكال:

أ- تنخر أنابيب الكلية الحاد: يحدث إما في سياق الخمج: ولاسيما بجراثيم سلبية الغرام مثل المطثيات Clostridium التي تلي الإجهاض غير العقيم، وإما في هبوط الضغط في سياق الصدمة الخمجية أوالنزفية التالية لارتكاز المشيمة المعيب. يستمر الإدرار في معظم الحالات، وتتراجع الإصابة عادة خلال أسبوع إلى ثلاثة أسابيع.

ب- تنخر قشر الكلية الحاد: أكثر أسباب تنخر القشر شيوعاً هو النزف التالي لارتكاز المشيمة المعيب، ولكن هناك أسباب أخرى كالإجهاض، والارتعاج والصمة الأمنيوسية. يشتبه بحدوث التنخر عند وجود قلة البول أو شحه، لا تتراجع الإصابة في غالب الأحيان، ويبقى عدد كبير من المرضى على التحال.

ج- القصور الكلوي الحاد بعد الولادة: يظهر في سياق المتلازمة الانحلالية - اليوريميائية hemolytic- uremic syndrome أو متلازمة قلة الصفيحات الخثارية thrombotic thrombocytopenic purpura، وهما متلازمتان متشابهتان تماماً عدا الأعراض العصبية التي تميز متلازمة قلة الصفيحات الخثارية. تظهر هاتان المتلازمتان بعد الولادة من يوم إلى عدة أشهر، وتتميز بقصور كلوي حاد وفقر دم انحلالي واضطرابات نزفية، ويمكن أن تتظاهر أيضاً بفرط ضغط شرياني وقلة البول أو شحه. ينخفض عدد الصفيحات، وتظهر اللطاخة الدموية وجود فصيمات كروية schistocytes (وتدعى أيضاً الخلايا الخوذية helmet cell). لا يوجد لهذه الآفة علاج فعال، وقد يفيد فصل البلازما في تحسين الأعراض.

د- أسباب أخرى للقصور الكلوي الحاد:

(١)- قصور كلوي حاد انسدادي: نادر الحدوث، يكون تالياً لانضغاط الحالبين بالرحم الحامل، ويتلو أحياناً الحصيات ثنائية الجانب التالية للبيلة الكلسية في سياق الحمل.

(٢)- تشحم الكبد الحاد: إصابة نادرة أيضاً تتظاهر بقياء، ويرقان، وارتفاع إنزيمات الكبد، وتخثر داخل الأوعية.

(٣)- متلازمة هيلب HELLP: تضم الأعراض التالية: انحلال الدم، وارتفاع إنزيمات الكبد ونقص الصفيحات.

ثانياً- تأثير الحمل في أمراض الكلية:

يؤثر الحمل تأثيراً سيئاً في الإصابات الكلوية وتختلف

تأثيراته بحسب درجة القصور الكلوي ووجود فرط الضغط الشرياني قبل الحمل.

١- القصور الكلوي:

أ- القصور الكلوي الخفيف: (كرياتينين ≤ ١,٤ ملغ/ دل). قد يصل الحمل إلى نهايته من دون مضاعفات أو تدهور في وظيفة الكلية.

ب- القصور الكلوي المعتدل: (كرياتينين ١,٤ - ٢,٨ ملغ/ دل). تتدهور وظيفة الكلية، ويتفاقم فرط الضغط الشرياني، وقد يحدث ما قبل الارتعاج. أما الحمل فقد ينتهي بالخداج أو بموت الجنين.

ج- القصور الكلوي الشديد: (كرياتينين ≤ ٢,٨ ملغ/دل). نادراً ما تحمل المرأة في هذه الدرجة من القصور بسبب انقطاع الطمث أو الدورات الطمثية غير الإباضية. يجب تجنب الحمل في هذه المرحلة لكثرة المضاعفات كتدهور وظيفة الكلية الشديد المتسارع وتفاقم فرط الضغط الشرياني والخداج وفقد الجنين.

٢- البيلة البروتينية: هي عامل خطورة مهما كانت درجة القصور الكلوي.

٣- التهابات الكبيبات والكلية:

تتفاقم أعراض المرض في أكثرالحالات كما في التهاب الكبيبات والكلية بمعقدات IgA والالتهاب التكاثري الغشائي، والبؤري المقطعي. أما في الذأب الحمامي فالحمل مضاد استطباب في أثناء فترة الفعالية، وإذا حدث خارج فترة الفعالية أدى إلى تدهور وظيفة الكلية.

يسمح بالحمل عادة بعد ٦ أشهر من هجوع الذأب، وتبلغ خطورة فقدان الجنين ٢٥٪ من الحالات، يجب معايرة أضداد الكارديوليبين في أثناء الحمل. يسمح لمعالجته بإعطاء الكورتيزون والأزاتيوبرين azathioprine، أما السيكلوفوسفاميد فهو مضاد استطباب.

٤- الجزر المثاني الحالبي: تشتد أعراضه في أثناء الحمل.

٥- الحمل في بعض الحالات الخاصة:

أ- الحمل والتحال الدموي: يُنقص القصور الكلوي المزمن الرغبة الجنسية والخصوبة، وتبلغ نسبة حدوث الحمل أقل من ١/ ١٠٠، وتكون نسبة الإجهاضات مرتفعة وكذلك الخداج ونقص وزن الجنين، لذلك يجب نصح المريضات بعدم الحمل بإعطائهن مانعات الحمل. وقد يصل الحمل إلى نهايته في ٤٠-٧٠٪ من الحالات مع تقدم تقنيات التحال وتقنيات المعالجات النسائية في السنين الأخيرة. يجب تكثيف جلسات التحال الدموي وتجنب هبوط الضغط في أثناء الجلسات.

التحال الصفاقي ليس مضاد استطباب في الحمل، بل على العكس قد يكون بديلاً جيداً من التحال الدموي لعدم حدوث هبوط في الضغط وعدم وجود مميعات الدم.

ب- الحمل وزرع الكلية: تعود الوظائف الجنسية والغدية إلى المستوى الطبيعي سريعاً بعد الزرع، وتبلغ نسبة نجاح الحمل أكثر من ٩٠٪، ولكن نسبة الخداج عالية تصل إلى ٤٥-٦٠٪. ويسمح بالحمل عادة بعد سنة من الزرع في حالات المعطي الحي وبعد سنتين في حالات المعطي المتوفى دماغياً، وتسمح فترة الانتظار هذه باستقرار وظيفة الكلية ونقص حدوث نوبات الرفض الحاد، وخفض جرعة مثبطات المناعة إلى الحد الأدنى. لا يسبب الحمل ارتفاعاً في عدد نوبات الرفض الحاد بسبب ظاهرة التحمل tolerance المناعي التي تحدث في أثناء الحمل. وقد تحدث المضاعفات التالية كنقص وزن الجنين، والتشوهات الصبغية عند الجنين أو فرط رشح كبيبي بسبب الحمل، وقد تتفاقم البيلة البروتينية الموجودة سابقاً عند الأم، أما الإرضاع فلا ينصح به.

أدوية زرع الكلية والحمل:

(١)- الكورتيزون: يمكن إعطاؤه بأمان في أثناء الحمل، ويفضل أن تكون الجرعة أقل من ١٥ ملغ/يومياً.

(٢)- السيكلوسبورين cyclosporine والتاكروليموس tacrolimus: يمكن إعطاؤهما لأنهما أمينان في أثناء الحمل، ولكن قد يسببان ارتفاع الضغط الشرياني أو يفاقمانه إذا كان موجوداً سابقاً.

(٣)- السيروليموس rapamycine والميكوفينولات موفيتل mycophenolate mofetil: لا يستطبان في أثناء الحمل، ويجب إيقافهما قبل ٦ أسابيع من بدايته.

ارتفاع الضغط الشرياني كلوي المنشأ

عدنان صباغ

الأمراض الكلوية من أهم أسباب ارتفاع الضغط الشرياني الثانوي، كما يتبين من (الجدول ١):

التصنيف	النسبة المئوية
١- ارتفاع ضغط شرياني أساسي أو مجهول السبب	٩٠ - ٩٥٪
٢- ارتفاع ضغط شرياني ثانوي: - كلوي - وعائي كلوي - أسباب غدية	٥ - ١٠٪ ٢,٥ - ٦٪ ٠,٢ - ٣٪ ١ - ٢٪

الجدول (١)
الأمراض الكلوية المسببة لارتفاع الضغط الشرياني.

أهم الأسباب الكلوية الرافعة للضغط:

● التهابات الكبيبات والكلية بجميع أنواعها، وهو ما يطلق عليه آفات برانشيمية كلوية.

● القصورات الكلوية الحادة أو المزمنة.

● تضيق الشريان الكلوي في طرف واحد أو في طرفين، ويطلق عليه ارتفاع الضغط الشرياني الوعائي الكلوي.

وسيقتصر هذا البحث على النوع الأخير.

ارتفاع الضغط الشرياني الوعائي الكلوي renovascular hypertension:

أولاً- أساسيات التشخيص:

١- يعدُّ من أهم أسباب ارتفاع الضغط الشرياني الثانوي في كثير من البلاد؛ ولاسيما الولايات المتحدة الأمريكية.

٢- ينجم ارتفاع الضغط الشرياني عن تفعيل جملة الرينين- أنجيوتنسين.

٣- قد تؤدي الأمراض المزمنة والمترقية السادة للشرايين الكلوية إلى تدهور الوظيفة الكلوية، وهو ما يطلق عليه اعتلال الكلية بنقص التروية.

٤- تتحسن أرقام الضغط الشرياني تحسناً واضحاً بعد التداخل الطبي أو الجراحي على الشريان الكلوي المتضيق (تشخيص راجع).

ثانياً- ملاحظات مهمة:

يتصف ارتفاع الضغط الشرياني الوعائي الكلوي بما يلي:

١- ارتفاع ضغط شرياني شديد أو معند على العلاج.

٢- عمر المريض أقل من ٣٠ سنة أو أكثر من ٥٠ سنة.

٣- اكتشاف الضغط الشرياني حديثاً (أقل من سنة).

٤- ترافقه تبدلات شديدة في قعر العين من الدرجة الثالثة أو الرابعة.

٥- تسمع نفخة بطنية حول السرة، وهي ترجح التضيق بنسبة ٥٠-٧٠٪ من الحالات.

٦- وجود مؤشرات مخبرية على تدني الوظيفة الكلوية، مثل ارتفاع اليوريا والكرياتينين، مع بيلة بروتينية وأسطوانات مرضية في فحص البول والراسب.

٧- يعدّ تشخيص تضيق الشريان الكلوي مهماً جداً؛ لأنه قابل للإصلاح الجراحي أو التوسيع عبر الجلد مع وضع شبكة داعمة، مما يُمكِّن من السيطرة على أرقام الضغط الشرياني إضافة إلى حماية الوظيفة الكلوية.

ثالثاً- أعراض ارتفاع الضغط الشرياني الوعائي الكلوي:

١- البدء في عمر، أقل من ٣٠ سنة في ثلث الحالات أو أكثر من ٥٠ سنة في ٣/٢ الحالات.

٢- ارتفاع ضغط شرياني معالج سابقاً، تفاقم حديثاً.

٣- حدوث تدهور في الوظيفة الكلوية في مريض يعالج لارتفاع ضغط شرياني أساسي مشخص سابقاً.

٤- قصور كلوي حاد حدث خلال معالجة الضغط الشرياني.

٥- وذمة رئة مع احمرار الوجه وتوهجه.

رابعاً- أسباب تضيق الشريان الكلوي:

١- التصلب العصيدي.

٢- فرط تنسج جدار الشريان الكلوي يتناول الطبقة الليفية أو العضلية.

٣- كتلة خارجية تضغط الشريان الكلوي.

٤- التهابات الأوعية؛ إذ يؤدي الإرتشاح الالتهابي في جدار الشريان إلى تضيق لمعة الشريان يتلوه ارتفاع الضغط الشرياني.

وأكثر هذه الأسباب أهمية السببان الأولان:

١- **التصلب العصيدي:** يتميز هذا المرض بأنه يصيب أوعية الجسم كافة، ويتصف بما يلي:

أ- يشكل ٧٠-٨٠٪ من أسباب تضيق الشريان الكلوي.

ب- أكثر مصادفة في الأعمار التي تزيد على ٥٠ سنة، حيث يشاهد ارتفاع كولستيرول المصل والشحوم الثلاثية في كثير من الحالات.





الشكل (١) تضيق الشريان الكلوي في التصلب العصيدي.

ج- تكثر مشاهدته عند المدخنين (أكثر من ٨٠٪ من الحالات).

د- يشاهد التضيق عند منشأ الشريان الكلوي من الأبهر (الثلث الإنسي)، وغالباً ما تشاهد حلقة تضيق واحدة يتلوها توسع (الشكل ١).

هـ- لا يحدث ارتفاع الضغط الشرياني إلا إذا كانت نسبة التضيق في لمعة الشريان أكثر من ٧٠٪.

و- قد يكون التضيق ثنائي الجانب. وتختلف الآلية الإمراضية هنا كما سيُرى.

ز- ترافقه غالباً التهابات عصيدية متعددة، فقد تسمع نفخات على مسير الشريان السباتي أو الفخذي.

ح- تصاب الكلية اليمنى أكثر من الكلية اليسرى، والسبب مجهول.

٢- فرط التنسج الليفي العضلي في جدار الشريان:

أ- يشكل ٢٠-٣٠٪ من أسباب تضيق الشريان الكلوي.

ب- يشاهد في الأعمار الباكرة؛ ولاسيما في الشابات والمدخنات.

ج- يأخذ التضيق شكلاً سبحياً، إذ قد تشاهد عدة مناطق





الشكل (٢) سوء تصنع ليفي عضلي في جدار الشريان الكلوي.

متضيقة على شكل حلقات السبحة، ولا يشاهد توسع بعد التضيق عادة (الشكل ٢).

د- قد تصاب كل طبقة من جدار الشريان بفرط التنسج، ولكن إصابة الطبقة العضلية المتوسطة هي الأكثر شيوعاً.

هـ- تكون الإصابة بعيدة عن منشأ الشريان الكلوي.

خامساً- آلية ارتفاع الضغط الشرياني الناجم عن تضيق الشريان الكلوي:

لفهم هذه الآلية؛ لابد من مراجعة سريعة لجملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون. ففي الحالات التي ينخفض فيها الضغط الشرياني ينخفض الجريان الدموي الكلوي؛ مما يحرض الجهاز المجاور للكبب؛ كي يفرز الرينين الذي يحول مولد الأنجيوتنسين المفرز من الكبد إلى أنجيوتنسين ١ الذي يتحول إلى أنجيوتنسين ٢ بفعل الإنزيم المحول.

للأنجيوتنسين ٢ عدة تأثيرات مهمة، وأهمها:

- تقبض الأوعية الشديد.
- تحريض قشر الغدة الكظرية على إنتاج الألدوستيرون الذي يعمل على حبس الماء والملح وزيادة طرح البوتاسيوم في البول.

وبالنتيجة، فإن تقبض الأوعية مع حبس الماء والملح يؤديان إلى ارتفاع الضغط الشرياني لدرجة تكفي لتوفير جريان دموي كلوي مناسب.

ينجم عن ارتفاع الضغط الشرياني الناجم عن الآليات السابقة زيادة في تروية الكليتين ينجم عنها تثبيط جملة الرينين- أنجيوتنسين، وتثبيط حبس الماء والملح؛ وذلك بآلية التلقيم الراجع السلبي.

واستناداً إلى هذه المعلومات قام العالم غولدبلات Goldblatt بتجارب على الكلاب أوضحت الآليات التي تؤدي إلى ارتفاع الضغط الشرياني الوعائي الكلوي.

١- التجربة الأولى: يوضع ملقط على شريان كلوي واحد لإحدى الكليتين، عند حيوان تجربة (كلب) له كليتان طبيعيتان، ويعادل هذا تضيقاً أحادي الجانب.

٢- التجربة الثانية: يوضع ملقط على الشريان الكلوي، وتستأصل الكلية الأخرى، ويعادل هذا تضيقاً ثنائي الجانب أو تضيقاً أحادياً على كلية وحيدة.

يلاحظ في التجربة الأولى ما يلي:

أ- ينخفض الجريان الدموي الكلوي في الكلية التي تضيق شريانها؛ مما يفعّل جملة الرينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون، فيحدث تقبض وعائي وحبس الماء والصوديوم.

ب- ولكن بما أن الكلية الأخرى سليمة، وتعمل على نحو طبيعي؛ فإن ارتفاع الرينين يسبب زيادة التروية الكلوية داخلها، فتستجيب لذلك بزيادة الرشح الكبيبي وطرح الصوديوم والماء؛ مما يقلل من حبس السوائل.

ج- يكون عمل الكليتين في هذه التجربة متعاكساً بالنسبة إلى حبس الماء والملح؛ على نحو يبقى معه الحجم الوعائي مستقراً (أي لا يوجد زيادة في حجم الدم عند هؤلاء المرضى).

د- إن آلية ارتفاع الضغط الشرياني في هذه التجربة تعتمد على فعالية الرينين - أنجيوتنسين والتقبض الوعائي فقط، وليس بآلية حبس السوائل وزيادة الحجم.

هـ- على ضوء ما تقدم؛ فإن إعطاء محصرات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE يفيد في خفض الضغط، أما الحمية عن الملح فليست ذات أهمية كبيرة.

في التجربة الثانية يلاحظ ما يلي:

أ- ينخفض الجريان الدموي الكلوي نتيجة التضيق المحدث؛ مما يؤدي بدوره إلى تفعيل جملة الرينين - أنجيوتنسين- ألدوسترون، وينجم عن ذلك تقبض وعائي وحبس الماء والصوديوم.

ب- إن غياب الكلية الأخرى التي تقلل من حبس الماء والملح تجعل آلية ارتفاع الضغط الشرياني في هذه التجربة يعود إلى سببين: التقبض الوعائي وزيادة الحجم الناجم عن حبس السوائل.

ج- عندما تكون آلية حبس الماء والملح هي المسيطرة يحدث تثبيط راجع لجملة الرينين-أنجيوتنسين، وبالتالي يعود مستوى الرينين إلى الطبيعي.

د- لا يفيد استعمال محصرات الإنزيم في هذه الحالة، بل قد تكون ضارة ومضاد استطباب؛ لأنها قد تسبب قصوراً كلوياً حاداً.

هـ- وللسيطرة على الضغط الشرياني في هذه الحالة تستخدم المدرات أو موسعات الأوعية.

و- والحمية عن الملح مهمة جداً؛ لأن الكلية غير قادرة على طرحه.

واستناداً إلى ما تقدم، وعلى ضوء التجارب والآليات السابقة؛ فإن قياس فعالية الرينين في البلازما يساعد على تمييز حالتين سريريتين مهمتين:

(١)- فعالية عالية للرينين: أي لا يوجد تلقيم راجع سلبي للرينين، أي إن التضيق يكون وحيد الجانب، وتسمى هذه الحالة ارتفاع ضغط شرياني معتمد على الرينين.

(٢)- فعالية طبيعية للرينين: ويوجد هنا تلقيم راجع

سلبي للرينين ناجم عن زيادة الحجم، وهو ما يحدث في التضيق ثنائي الجانب، أو في كلية وحيدة تضيق شريانها، وتسمى هذه الحالة ارتفاع ضغط شرياني غير معتمد على الرينين.

ويوضح (الجدول ٢) كلتا الحالتين:

سادساً- الاستقصاءات المخبرية والشعاعية لتشخيص تضيق الشريان الكلوي:

١- الاستقصاءات المخبرية:

أ- فعالية رينين البلازما: وهي لا تعني كمية الرينين في الدم وإنما يقصد بها مقدار الأنجيوتنسين ١ الذي يتشكل من مولد الأنجيوتنسين بوساطة الرينين في الوحدة الزمنية (أي قدرة الرينين وفعاليته).

مصداقية هذا الاختبار جيدة: إذ وجد أن ٥٠-٨٠٪ من المصابين بتضيق الشريان الكلوي وحيد الطرف لديهم أرقام رينين مرتفعة، ولكن لسوء الحظ؛ فقد وجدت أرقام مرتفعة أيضاً عند ١٥٪ من المصابين بارتفاع الضغط الشرياني المجهول السبب.

أما الأرقام المنخفضة لهذا الاختبار فتؤكد أن تضيق الشريان الكلوي ليس هو سبب ارتفاع الضغط الشرياني.

ب- شوارد الدم: يعدّ نقص بوتاسيوم الدم من العلامات المخبرية المهمة في تشخيص تضيق الشريان الكلوي؛ وذلك بسبب زيادة ألدوستيرون الدم الثانوية الناجمة عن تفعيل جملة الرينين- أنجيوتنسين.

ج- وظائف الكلية: قد يشاهد ارتفاع الضغط الشرياني الوعائي الكلوي عند مرضى أسوياء الوظيفة الكلوية، أو على العكس قد تكون الوظيفة الكلوية مضطربة.

وتدهور الوظيفة الكلوية المترقي في مريض مصاب بتصلب شرايين متعدد قد يثير الشك بحدوث تضيق الشريان الكلوي لديه.

٢- الاستقصاءات الشعاعية:

أ- ومضان الكليتين: يستعمل التغنسيوم المشع ٩٩، الذي يدل على الوظيفة الكلوية والرشح الكبيبي، ويمكن تقدير وظيفة كل كلية على حدة، أي يقدر الفرق بين عمل الكليتين؛ ولاسيما الكلية التي يكون شريانها متضيقاً. بيد أن عدم دقة هذه الطريقة أدى إلى أن أهملها الكثير من الباحثين.

ب- الومضان الكلوي بعد استعمال الكابتوبريل: يجرى ومضان الكلية وتحدد درجة الرشح الكبيبي في الكليتين، مثلاً ٣٥٪ في الكلية ذات الشريان المتضيق و٦٥٪ في الكلية الأخرى، ثم يعطى الكابتوبريل، فيلاحظ تراجع الرشح الكبيبي في الكلية ذات الشريان المتضيق حيث تقل ذروة قبط المادة المشعة، كما يقل طرحها للمادة المشعة. ويلجأ إلى هذا الاختبار عادة حين تعذر إعطاء المادة الظليلة للمريض.

ج- تصوير جهاز البول الظليل بالطريق النازل IVP: استعمل كثيراً في الماضي، ويجرى بحقن المادة الظليلة في الوريد بسرعة مع أخذ صور شعاعية متلاحقة بعد ٢ و٣ و٤ و٥ دقائق من الحقن، ثم إكمال الصور بحسب المعتاد. تلاحظ في أثناء التصوير مرحلتان:

- مرحلة صورة الكلية nephrogram في الدقائق الخمس الأولى: إذ تدخل المادة الظليلة الشريان الكلوي، وتصل إلى الكبيبات الكلوية؛ مما يسبب توهجاً كلوياً.
- ومرحلة طرح المادة الظليلة - وتدعى pyelogram - تؤدي إلى ظهور الكؤيسات والحالب.

	الحالة الأولى (تضيق أحادي الطرف)	الحالة الثانية (تضيق ثنائي الطرف)
رينين البلازما	مرتفع	طبيعي
احتباس الصوديوم والسوائل	طبيعي	مرتفع
استجابة الضغط للحمية عن الصوديوم	تغيرات طفيفة بالضغط	تغيرات مهمة (ينخفض الضغط الشرياني)
استجابة الضغط للعلاج بمحصرات الإنزيم	ينخفض الضغط الشرياني	مضاد استطباب، ويتبدل تبدلاً بسيطاً
طرح الصوديوم مع البول بعد إزالة العائق	ينخفض الضغط، وينخفض طرح الصوديوم	ينخفض الضغط، ويزداد طرح الصوديوم

(الجدول ٢) أنواع تصفية الشريان الكلوي

تكون الكلية ذات الشريان المتضيق أصغر حجماً، ويتأخر ارتسامها عن الكلية الطبيعية ٢-٣ دقائق كما أن ارتسام الكؤيسات والحالب يكون أقل وضوحاً.

د- تصوير الشرايين الكلوية: وهي أفضل طريقة لوضع التشخيص، وتزيد حساسيتها على ٩٠٪، ولكنها تتطلب حقن كميات كبيرة من المادة الظليلة قد تكون خطرة في حالات القصور الكلوي أو الداء السكري.

كان تصوير الشرايين الكلوية يجرى عن طريق بزل الشريان الفخذي والوصول إلى الشرايين الكلوية، وقد أهملت هذه الطريقة حالياً، واستبدل بها تصوير الشرايين الكلوية المقطعي المحوسب CT.M.S متعدد الشرائح الذي يجرى بحقن المادة الظليلة عن طريق وريد محيطي ثم دراسة صور الشرايين الكلوية بعد معالجتها بوساطة الحاسوب.

هـ- قياس فعالية الرينين في الوريد الكلوي: تعتمد هذه الطريقة على قياس الرينين في الوريدين الكلويين وإجراء مقارنة بينهما؛ حيث يلاحظ ارتفاع فعالية الرينين في الكلية ذات الشريان المتضيق.

هذا الإجراء راضٍ نسبياً؛ لأنه يتطلب بزل الوريد الفخذي والدخول بالقثطار الخاص لأخذ عينات من الأوردة الكلوية، لذلك لا يلجأ إليه إلا في بعض الحالات الخاصة.

و- التصوير بالرنين المغنطيسي MRI: لا يحتاج إلى حقن وسط تبايني contrast medium، ولكن من مساوئه أنه يظهر الجزء القريب من الشريان الكلوي فقط؛ عدا أن كلفته كبيرة وغير متوافر دائماً كما أنه يعدّ مضاد استطباب عند المرضى الذين يخافون من الأماكن الضيقة أو الذين يحملون أجساماً معدنية في أجسامهم.

ز- دراسة الشريان الكلوي بالدوبلر الملون: وهو وسيلة غير راضة، وتستعمل خصوصاً عند المرضى الذين لديهم مضاد استطباب للمادة الظليلة، تعتمد النتائج في هذا الفحص على قدرة الطبيب الفاحص وخبرته.

سابعاً- علاج تضيق الشريان الكلوي:

١- العلاج الدوائي: يستطب العلاج الدوائي قبل إجراء أي تداخل جراحي على الشريان، كما أنه يستعمل عند المرضى الذين لا تسمح حالتهم السريرية باللجوء إلى العمل الجراحي أو الوسائل العلاجية الأخرى. بيد أن للعلاج الدوائي صعوبات عديدة، أهمها:

- صعوبة ضبط الضغط الشرياني.
- الحاجة إلى استعمال عدة أدوية معاً لخفض الضغط.
- مراقبة الوظيفة الكلوية دورياً.

د الانتباه إلى الآفات الشريانية المرافقة؛ ولاسيما الشرايين الإكليلية.

يُذكر من المعالجات الدوائية:

أ- محصرات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE) ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين٢ ARBS.

تستعمل هذه المركّبات في تضيق الشريان الكلوي أحادي الطرف مع كلية ثانية طبيعية، يمكن إشراكها بأدوية أخرى خاصة المدرات.

ب- حاصرات قنوات الكلسيوم: تحافظ على الوظيفة الكلوية على نحو أفضل من الأدوية السابقة، كما يمكن استعمالها في التضيقات الشريانية ثنائية الطرف. منها: مركبات الأملودبين - الديلتيازم - الفيرباميل، وينتقى أحد هذه العلاجات بحسب حالة كل مريض وبحسب عدد دقات القلب.

٢- العلاجات الجراحية تتضمن:

أ- توسيع الشريان الكلوي عبر الجلد مع وضع شبكة داعمة، وهي طريقة مفضلة وناجحة في أغلب الحالات، ولكنها قد لا تعطي الفائدة المرجوة منها؛ إذا كان لدى المريض آفات شريانية مضيقة منذ فترة طويلة.

ب- التداخل الجراحي على الشريان مباشرة لإصلاح التضيق أو بعد وضع طعم أو مجازة: تستعمل هذه الطريقة في المرضى الذين لم يستفيدوا من الطرق العلاجية السابقة، أو المصابين بتضيقات عديدة على مسير الشريان الكلوي كما هو الشائع في حالات فرط التصنع الليفي العضلي لجذر الشريان.

التهاب الكلية الخلالي

بسام سعيد

يعود توصيف الخلال الكلوي بأنه بنية تشريحية مستقلة إلى أواسط القرن التاسع عشر، بيد أن مصطلح التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis لم يدخل في تصنيف الأمراض الكلوية إلا في مطلع القرن العشرين وتحديداً في العام ١٩١٤م من قبل فولهارد وفاهر، ومنذ ذلك التاريخ توالت التقارير التي تربط الأذية الأنبوبية الخلالية بالكثير من العوامل المسببة لها، ومنها الأدوية كالصادات والمسكنات في بادئ الأمر، ثم تبين لنيلسون في العام ١٩٨٤م أن استئصال غدة التوتة مع ما يؤدي إليه من نضوب الخلايا التائية يؤدي إلى تراجع ملحوظ في التهاب الكلية الخلالي وهو الأمر الذي دفع إلى الاعتقاد بوجود خلل ما في المناعة الخلوية قد يكون له شأن في تفسير آلية حدوث الأذية الأنبوبية الخلالية.

ترافق الأمراض الكلوية المزمنة المترقية عادة أذية أنبوبية خلالية بمعزل عن سبب الداء الكلوي، ويُنظر اليوم إلى هذه الأذية الخلالية على أنها مساهم أساسي لا مفر منه في تطور الإصابة الكلوية الأصلية وترقيها.

من المعروف أن معظم الأمراض الكلوية المتقدمة وغير الكيسية هي من منشأ كبيبي، ومع ذلك فإن شدة الأذية الأنبوبية الخلالية المرافقة هي التي تسمح على نحو أفضل من شدة الأذية الكبيبية بالتنبؤ باحتمال تراجع الوظيفة الكلوية مستقبلاً؛ ولذلك يمكن الاعتماد عليها في تحديد الإنذار.

آليات الأذية الأنبوبية الخلالية:

قد يكون التهاب الكلية الخلالي ثانوياً لإصابة كبيبية أو وعائية، أو أن ينشأ من الخلال نفسه، وهنالك العديد من الآليات التي يمكن أن تفسر الضرر الشديد الذي يلحق بالوظيفة الكلوية نتيجةً للإصابة الخلالية، ولعل أبسطها هو الانسداد الأنبوبي الناجم عن الحدثية (العملية) الالتهابية والتليف الخلالي مما يسيء إلى صرف البول وارتفاع الضغط داخل الأنبوبي وبالتالي تراجع الرشح الكبيبي. التفسير الثاني هو انخفاض حجم الأوعية الشعرية حول الأنبوبية وبعد الكبيبية نتيجة الالتهاب والتليف الأنبوبيين مما يجعل الوسط الخلالي قليل التوعية وناقص التروية نسبياً، الأمر الذي يرفع من المقاومة الوعائية بعد الكبيبية وبالتالي ارتفاع الضغط داخل الكبيبات الذي يؤدي بدوره إلى إحداث أذية بنيوية فيها مع تدهور الوظيفة الكلوية على نحو مترقٍ. أما التفسير الثالث الذي ربما كان الأهم فهو التبدلات الحادثة على التلقيم الراجع الأنبوبي الخلالي tubulointerstitial feedback الذي قد يتأثر ويصبح أقل حساسية حين ارتفاع الضغط في الخلال الكلوي الناجم عن وجود الوذمة والالتهاب، فعندما يحدث التليف الخلالي يتأذى التنظيم الذاتي للصبيب الدموي الكلوي تلقائياً وعلى نحو دائم. أما التفسير الرابع والأخير فهو الانفصال الكبيبي الأنبوبي glomerular-tubule disconnection كالذي يحدث في اعتلال الكلية الشعاعي أو في التسمم الأنبوبي بالليثيوم.

الأذية الأنبوبية المحدثة بالبيلة البروتينية:

أكدت الدراسات شأن البيلة البروتينية بوصفها عامل خطورة مستقلاً يعبِّر عن شدة الإصابة الكلوية نظراً لدورها المهم في الآلية المرضية لترقي الداء الكلوي وتطوره. والسؤال المطروح هو كيف لهذه البيلة البروتينية أن يكون لها هذه السمية الكلوية، والجواب هو أن ذلك متعدد العوامل أقلها الانسداد في لمعة الأنابيب بالأسطوانات. تشير الدلائل الحديثة إلى وجود تأثير مباشر للبيلة البروتينية في الخلايا الأنبوبية ولاسيما في الأنبوب الداني، ويعتمد هذا التأثير على كمية البروتين في البول الأولي الأنبوبي وعلى مدة التعرض له، الأمر الذي قد يؤدي في النهاية إلى موت الخلية الذي يتلوه الوصول إلى حالة الانفصال الكبيبي - الأنبوبي الذي ينتهي بالضمور الكبيبي وضياع النفرون (الكليون).

تحمل البروتينات الراشحة من ضمن ما تحمل الحموض الدسمة، وهي أيضاً مؤذية للنسيج الخلالي، ولربما كانت الأوليئات oleate واللينوليات linoleate أكثر الحموض الدسمة قدرة على إحداث السمية الأنبوبية وحدوث التليف الخلالي. كما تحتوي البروتينات الراشحة على العديد من العناصر الأخرى المؤذية للأنبوب الكلوي وخاصة عناصر المتمِّمة القادمة من مصل المريض، وهي شديدة الأذى للأنبوب الكلوي ولاسيما بعد أن تتفعَّل داخل الخلية الأنبوبية، وبالتالي لها شأن أساسي في الاستجابة المناعية للكلية بتحريضها على هجرة الخلايا التائية نحو الخلال؛ ولذلك ربما كان من المفيد استعمال الأدوية المثبطة للخلايا التائية مثل المايكوفينولات موفتيل mycophenolate mofetil مع الأدوية المضادة للبيلة البروتينية مثل حاصرات الإنزيم

المحول للأنجيوتنسين ACEIs في علاج الأمراض الكلوية الأولية غير المناعية التي تتميَّز بترسب المتمِّمة في الأنابيب، إذ إن حاصرات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACEIs تعمل على الحد من تراكم C3 و IgG في الأنابيب، وكذلك تحد من شدة التهاب النسيج الخلالي إضافة إلى أثرها الواقي من البيلة البروتينية.

يعد تثبيط جهاز الرينين أنجيوتنسين من المقاربات المعروفة التي تهدف إلى الوقاية من البيلة البروتينية أو الإقلال منها، ويتم ذلك عادة باستعمال الأدوية الحاصرة للإنزيم المحول للأنجيوتنسين التي لا يقتصر أثرها على إنقاص البيلة البروتينية والأذية الخلالية الناجمة عنها، بل إنها تؤثر أيضاً على نحو مباشر في إضعاف التأثير السمي المباشر للبروتين في الخلايا الأنبوبية.

بروتين "تام هورسفول":

يعد البروتين السكري "تام - هورسفول"-Tamm (THP) Horsfall glycoprotein أكثر البروتينات البولية وفرة في الثدييات، إذ يوجد في الجزء الثخين من عروة هانلة والجزء المعوج من الأنبوب القاصي على سطح الخلايا الأنبوبية المطل على لمعة الأنابيب. يرافق كلاً من التهابات الكلية الخلالية المزمنة والداء الكيسي اللبي واعتلال الكلية بالجزر المثاني الحالبي وجود ترسبات غير طبيعية لبروتين "تام هورسفول" في الخلال الكلوي مع ما يرافقها من ارتكاس مناعي؛ إذ إن هذا البروتين يعد من المستضدات الذاتية القوية. لايتعرَّف الجهاز المناعي في الأحوال الطبيعية هذا البروتين ولا تتشكَّل الأضداد لمواجهته مادام تموضعه مقتصراً على سطح الخلايا الأنبوبية المطل على لمعة الأنابيب بعيداً عن هذا الجهاز حيث تقوم الخلايا الأنبوبية بدور الحاجز بين هذا البروتين من جهة والجهاز المناعي من جهة أخرى. غير أن هذا الحاجز قد يُقوَّض لسببٍ أو لآخر مما يخل بقيام الخلية الأنبوبية بوظائفها الطبيعية كأن يحدث تبادل بين أدوار أقطابها القمية والقاعدية فينطلق بروتين THP في الجهة الخطأ أي القاعدية عوضاً عن القمية، الأمر الذي يكشف هذا البروتين ويعرضه للجهاز المناعي الذي يقوم بتعرُّفه للمرة الأولى ويشكل بعد ذلك الأضداد الخاصة التي ترتبط به، فتتشكل المعقدات المناعية التي تحتوي على كل من بروتين THP والأضداد المشكلة ضده، وغالباً ما تكون هذه المعقدات أو البروتين نفسه محاطاً بالعدلات أو بوحيدات النوى أو بالخلايا البلازمية plasma cells. يكون ارتباط البروتين بالعدلات مسؤولاً عن الاستجابة الالتهابية الحادة، أما ارتباطه بالوحيدات فغالباً مايشير إلى الطور المزمن من الالتهاب الذي يتميز بحدوث التليف الخلالي.

الأدوية بوصفها مستضدات كلوية:

قد تحرض بعض الأدوية حدوث التهاب كلية خلالي حاد وذلك بآلية ارتكاسية متواسطة بالخلايا نتيجة فرط التحسس تجاه هذه الأدوية، وما يدعم هذه الفرضية سيطرة ارتشاح الخلايا التائية في النسيج الخلالي. يعتقد أن هذه الأدوية ترتبط بمستضدات الأنابيب الكلوية، أو أن يكون هنالك تشابه بينهما، أو أن تترسب في الخلال، مما يؤدي إلى تحفيز الارتكاس المناعي. وقد يكون للمناعة الخلطية فعل في بعض الحالات النادرة من التهاب الكلية الخلالي كالتي ترى حين استعمال دواء الميتيسيللين، إذ يمكن لجزء من هذا الدواء أن يقوم بفعل الناشبة hapten فيرتبط بالغشاء القاعدي الأنبوبي ويكون السبب بالتالي في ظهور أضداد لهذا الغشاء.

أولاً- التهاب الكلية الخلالي الحاد:

يتصف التهاب الكلية الخلالي الحاد بتراجع الوظيفة الكلوية الحاد والسريع، ترافقه علامات تشريحية مرضية مميزة تتألف من الوذمة والالتهاب في نسيج الكلية الخلالي. ومع أن مصطلح التهاب الكلية الخلالي الحاد هو الأكثر شيوعاً واستعمالاً إلا أن مصطلح التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي هو أكثر تعبيراً عن واقع الحالة؛ لأن الإصابة تشمل أيضاً الأنابيب وليس فقط الخلال. أما الأسباب الأكثر شيوعاً فهي التهاب الحويضة والكلية الحاد والنخر الأنبوبي الحاد والرفض الحاد للكلية المزروعة. لقد أصبح التهاب الكلية الخلالي الحاد واحداً من الأسباب المهمة للقصور الكلوي الحاد الناجم عن ارتكاس فرط التحسس للأدوية ولاسيما مع استعمال الصادات الحيوية الواسع والمتزايد وغيرها من الأدوية التي قد تحرِّض على حدوث استجابة أرجية في الخلال الكلوي، ففي إحدى الدراسات كان التهاب الكلية الخلالي الحاد مسؤولاً وحده عن ٥- ١٥٪ من أسباب القصور الكلوي الحاد. وتصنف أسباب التهاب الكلية الخلالي الحاد في ثلاث مجموعات: ١- المحدث بالأدوية، ٢- المرافق للأخماج، ٣- المرافق للأمراض المناعية الذاتية مجهولة السبب الأساسي.

١- الأدوية: هناك عدد كبير من الأدوية التي قد يسبب استعمالها حدوث التهاب الكلية الخلالي الحاد وهو في ازدياد مستمر. كانت الصادات الحيوية وما تزال تتصدر قائمة هذه الأدوية، وتعد مسؤولة تقريباً عن ثلث حالات التهاب الكلية

الخلالي الحاد الدوائي المنشأ وخاصة مجموعة البيتالاكتام، ومنها السيفالوسبورينات على وجه الخصوص غير أن اللائحة تطول لتشمل مركبات السلفا والريفامبيسين والفانكومايسين والسيبروفلوكساسين. هناك عاملان اثنان يساعدان على زيادة احتمال حدوث السمية الكلوية لدواء ما عما هو متوقَّع، وهما أولاً المشاركات الدوائية، إذ قد يفاقم أحد الأدوية السمية الكلوية لدواء آخر حينما يستعملان معاً، وأفضل مثال على ذلك المشاركة بين الأمينوغليكوزيدات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وثانياً تراجع الوظيفة الكلوية الأمر الذي يرفع من تركيز الدواء بالمصل، وبالتالي

Drugs responsible for acute interstitial nephritis

الصادات		المسكّنات	أدوية أخرى
Penicillin G* (benzylpenicillin*)	Rifampin* (rifampicin*)	Aminopyrine	Allopurinol*
Ampicillin*	Ethambutol	Antipyrine	Alpha methyldopa
Amoxicillin	Isoniazid	Dipyrone (nor-amidopyrine, metamizole)	Amlodipine
Methicillin*	Nitrofurantoin*	Clometacin*	Azathioprine
Oxacillin*	Sulfonamides*	Antrafenine	Bethanidine*
Cloxacillin	Cotrimoxazole*	Floctafenine*	Bismuth salts
Carbenicillin	Acyclovir (aciclovir)	Glafenine*	Captopril*
Mezlocillin	Foscarnet		Carbimazole
Piperacillin	Atanavir	**مضادات الاختلاج**	Chlorpropamide*
Nafcillin	Indinavir	Carbamazepine*	Cyclosporine (cyclosporin A)
Aztreonam	Interferon	Diazepam	Clofibrate
Cefaclor	Quinine	Phenobarbital (phenobarbitone)	Clozapine
Cefamandole	**مضادات الالتهاب غير الستروئيدية**	Phenytoin*	Cyamemazine*
Cefazolin	Aspirin (acetyl salicylic acid	Valproic acid (valproate sodium)	Cytosine arabinoside
Cephalexin	Mesalamine (mesalazine,5-ASA)		Diltiazem
Cephaloridine	Sulfasalazine	**المدرات**	D-penicillamine
Cephalothin	Diflunisal*	Chlorthalidone	Fenofibrate*
Cephapirin	Fenoprofen*	Ethacrynic acid	Gold salts
Cephradine	Ibuprofen*	Furosemide*	Griseofulvin
Cefixime	Naproxen	Hydrochlorothiazide*	Interleukin-2
Cefoperazone	Benoxaprofen	Indapamide	Lamotrigine*
Cefoxitin	Fenbufen	Tienilic acid*	Nicergoline
Cefotetan	Flurbiprofen	Triamterene*	Phenindione*
Cefotaxime	Ketoprofen		Phenothiazine
Latamoxef	Pirprofen	**مضادات القرحة الهضمية**	Phentermine/Phendimetrazine
Ciprofloxacin*	Suprofen	Cimetidine*	Phenylpropanolamine
Levofloxacin*	Indomethacin*	Famotidine	Probenecid
Moxifloxacin	Tolmetin	Ranitidine	Propranolol
Norfloxacin	Zomepirac	Esomeprazole	Propylthiouracil
Piromidic acid	Sulindac	Lansoprazole	Streptokinase
Azithromycin	Alclofenac	Omeprazole	Sulphinpyrazone
Erythromycin*	Diclofenac	Pantoprazole	Warfarin
Flurithromycin	Fenclofenac	Rabeprazole	Zopiclone
Lincomycin	Mefenamic acid		
Tetracycline	Niflumic acid		
Minocycline	Piroxicam*		
Spiramycine*	Meloxicam		
Gentamicin	Azapropazone		
Colistin	Phenylbutazone		
Polymixin B*	Phenazone		
Vancomycin	Rofecoxib		
Teicoplamin	Celecoxib		

الجدول (١) الأدوية المسببة لالتهاب كلية خلالي حاد.

يزيد من فرص حدوث السمية الكلوية المحدثة بالدواء، وقد يكون هذا التراجع ناجماً عن سمية هذا الدواء نفسه أو عن أي سبب آخر.

يتعرض ١-٥٪ من مستعملي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs إلى أحد أشكال السمية الكلوية، ومع ازدياد عدد المرضى الذين يستعملون هذه الأدوية (الذي يقدر بواحد من كل خمسة أشخاص في الولايات المتحدة الأمريكية مثلاً) يؤدي هذا الاستعمال إلى حدوث درجة من اضطراب الوظائف الكلوية في المعرضين للأذيات الكلوية . والمشكلة تصبح أكثر خطورة في المؤهبين على نحو خاص لتطور السمية الكلوية والذين يقدرون بنحو ٢٠٪ من مستعملي هذه الأدوية كناقصي الحجم الدوراني لسبب ما، وناقصي الصبيب القلبي، وباقي الحالات الأخرى التي تسوء فيها تروية الكليتين. ولازدياد حدوث الاضطرابات العضلية والهيكلية والمفصلية مع التقدم بالسن وما يتلوه من زيادة استعمال هذه الأدوية فإن فرص الأذية الكلوية المحدثة بها تزداد أيضاً ولاسيما بوجود واحد أو أكثر من العوامل سالفة الذكر. قد تكون الإصابة الكلوية الأنبوبية الخلالية المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على شكل كلاء قليل التبدلات. ويختلف زمن حدوث الإصابة الكلوية، فقد يكون مبكراً خلال أسبوعين، أو يتأخر حتى ١٨ شهراً تبعاً للدراسات المختلفة. قد يكون لكل أدوية هذه المجموعة سميّة كلوية ولكن بدرجات متفاوتة، ولكن الفينوبروفين fenoprofen هو أكثرها خطورة. ويعتقد أن الآلية التي تحدث من خلالها السمية الكلوية تمر عبر الجهاز المناعي حيث تثبط هذه الأدوية السيكلوأوكسيجيناز مما يزيد من إنتاج اللوكوترينات leukotrienes المحرضة على حدوث الالتهاب. بيد أن الرشاحة الخلالية لبعض حالات التهاب الكلية الخلالي المرافق لاستعمال هذه الأدوية تحتوي على الحمضات إضافة إلى باقي دلائل الارتكاس بفرط التحسس المتواسط بالغلوبولين المناعي IgE، الأمر الذي يدفع إلى الاعتقاد أيضاً بوجود فعلٍ للأرج في تفسير الأذية الكلوية المحدثة دوائياً.

٢- الأخماج: قد ترافق الأخماج الكلوية الأولية - كالتهاب الحويضة والكلية الحاد والتدرن الكلوي والتهاب الكلية بالفطور - بعض حالات التهاب الكلية الخلالي الحاد. وكذلك الأخماج الجهازية قد تسبب أيضاً إصابات خلالية حادة، إما بإصابة الكلية بالعوامل المرضة مباشرة، وإما نتيجة للأدوية المستعملة في علاج الخمج، والمثال على ذلك التهاب الكلية الخلالي الحاد بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) حيث تصاب الكلية إما بطريقة مباشرة بالأخماج الانتهازية وإما غير مباشرة بأحد الأدوية المستعملة في علاج الفيروس، أو الخمج الانتهازي مثل الاندينافير indinavir أو السلفوناميد.

٣- التهاب الكلية الخلالي الحاد الأساسي: قد يحدث العديد من الأمراض المناعية إصابة خلالية حادة في الكليتين، ومن هذه الأمراض يذكر داء بهجت Behcet's disease ومتلازمة جوغرين Sjögren's syndrome والساركوئيد والذئبة الحمامية الجهازية والتهابات الأوعية، ولكن من النادر أن تكون الإصابة الخلالية هنا السبب في حدوث قصور كلوي حاد.

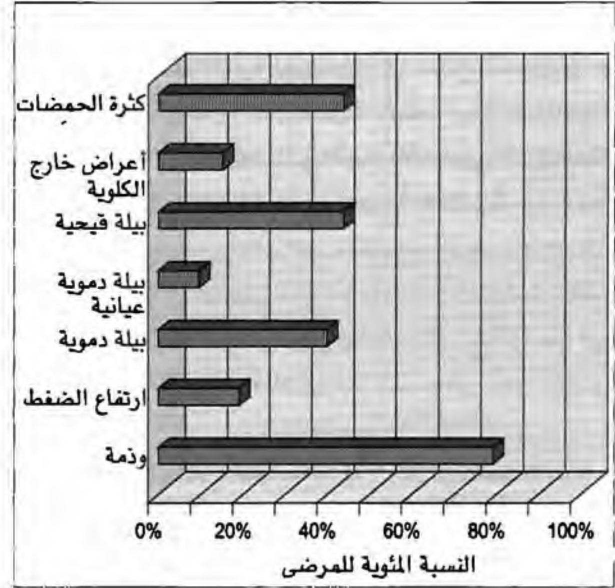
يُطلق على اجتماع التهاب الكلية الخلالي الحاد الأساسي مع التهاب القميص الوعائي الأمامي للعين anterior uveitis اسم متلازمة التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي والتهاب القميص الوعائي أو ما يرمز له TINU، يصيب الإناث أكثر من الذكور، ويبدأ بنقص الوزن يرافقه فقر دم وارتفاع سرعة التثفل، أما الإصابة العينية فقد تسبق الإصابة الكلوية - التي تكون عادة على شكل قصور كلوي حاد - أو ترافقها أو تتلوها. يدل وجود الخلايا التائية الكثيف في النسيج الكلوي على السبب المناعي لهذه المتلازمة الذي يعتقد أنه من النمط المتأخر للارتكاس بفرط التحسس. أما من الناحية الوراثية فمن الشائع أن يرافق هذه الحالة مستضد التوافق النسيجي HLA-DR6 وبتواتر يفوق احتمال مصادفته عند عامة الناس. تنجح المعالجة المطولة بالستيروئيدات في تحسين كل من الإصابة الكلوية والعينية، غير أن التهاب القميص الوعائي قد ينكس لاحقاً.

العلامات التشريحية المرضية:

ارتشاح الخلايا الالتهابية، والوذمة في النسيج الخلالي الكلوي هو العلامة المميزة لالتهاب الكلية الخلالي الحاد، وتكون الكبيبات والأوعية بمنأى عن هذه التغيرات، وتتألف الرشاحة من اللمفاويات التائية والبائية والعدلات ولاسيما الحمضات. أما التهاب الأنابيب فيشاهد في الحالات الشديدة. التالق المناعي سلبي، وقد تصادف المعقدات المناعية على طول الغشاء القاعدي الأنبوبي.

التظاهرات السريرية والتشخيص:

يتظاهر التهاب الكلية الخلالي الحاد ببدءٍ حاد أو تحت الحاد لأعراض القصور الكلوي الحاد من شح بول ووهن ونقص شهية وغثيان وقياء، غير أنها قد تراوح من ارتفاع غير عرضي بكرياتينين المصل أو اليوريا الدموية أو بموجودات غير طبيعية في الرسابة البولية حتى الأعراض العامة

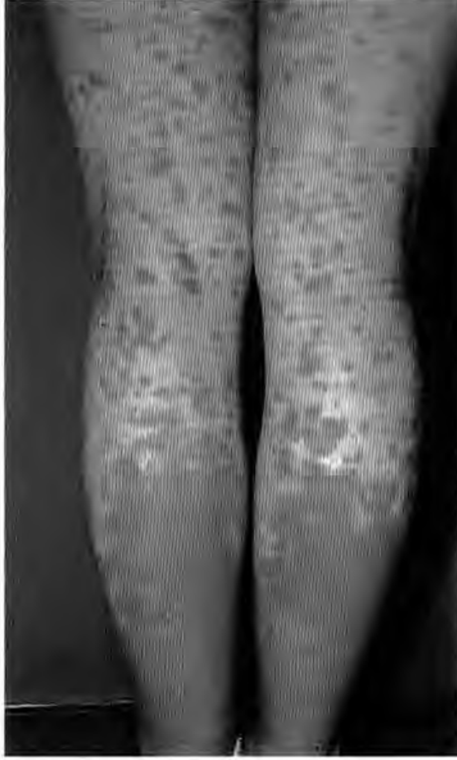


مخطط العلامات السريرية في التهاب الكلية الخلالي الحاد بعد استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

الشديدة لفرط الحساسية من حمى وطفح جلدي (الشكل ١) وارتفاع حمضات الدم مع قصور كلوي شحيح البول. الضغط الشرياني طبيعي في معظم الأحيان باستثناء حالة القصور الكلوي شحيح البول.

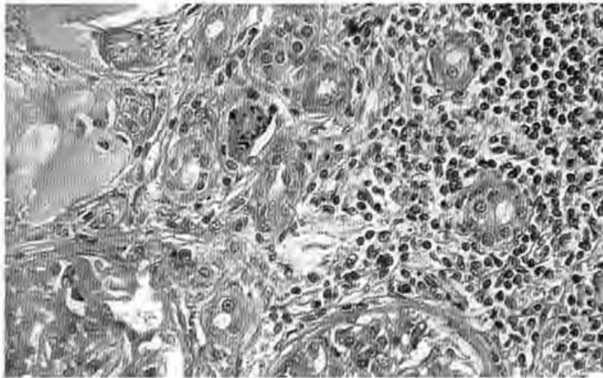
يجب الشك بتشخيص التهاب الكلية الخلالي الحاد في كل ارتفاع الكرياتينين غير المفسَّر وغير المرافق لدلائل واضحة على مرض كبيبي أو شرياني أو عوامل قبل كلوية أو استسقاء في الجهاز المفرغ. ومما يعزِّز هذا الشك وجود قصة مرضية إيجابية لتناول أحد أدوية البيتالاكتام أو الأمينوغليكوزيدات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو وجود حالة استعداد للأخماج البولية. أما صعوبة التشخيص فتكمن خاصة في الحالات التي يتزامن فيها تقريباً تطبيق واحد من الأدوية السامة للكليتين مع تعرض المريض لجراحة كبرى أو لخمج خطر أو لحالة مرضية شديدة؛ إذ إن كل هذه الحالات قد تؤهب بمفردها لحدوث النخر الأنبوبي الحاد. وقد تساعد بعض الموجودات المخبرية على توجيه التشخيص نحو العوامل المسببة، فبيلة الحمضات المهمة eosinophiluria مثلاً قد توجه نحو صادات البيتالاكتام، أما البيلة البروتينية الشديدة فقد توجِّه إلى الشك بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، ولكن الدراسات الحديثة تشكك كثيراً في فائدة بيلة الحمضات سواء في تشخيص التهاب الكلية الخلالي الحاد أم في استبعاده.

يفيد تصوير الكليتين بالأمواج فوق الصوتية في استبعاد



الشكل (١) طفح جلدي حطاطي عند مريض مصاب بالتهاب كلية خلالي حاد دوائي

بعض الأسباب الانسدادية للقصور الكلوي الحاد، لكنه لا يفيد في إثبات التشخيص، يكون حجم الكليتين طبيعياً أو زائداً قليلاً مع ارتفاع صدى القشر الكلوي. تعد خزعة الكلية الإجراء التشخيصي الأساسي والمعتمد من أجل إثبات التشخيص (الشكل ٢) حيث يتم البحث عن ارتشاح اللمفاويات في المناطق الخلالية حول الأنابيب الذي ترافقه وذمة خلالية، لكن ذلك لا يعني بالضرورة أن إجراء الخزعة هو مستطب في كل الحالات، بل يمكن الاستغناء عنها في الحالات التي يرجَّح بأن تكون ناجمة عن بعض الأدوية قيد الاستعمال التي يؤدي إيقافها إلى تحسُّن ملحوظ في



الشكل (٢) التهاب كلية خلالي حاد دوائي المنشأ

الموجودات الكلوية، عندئذٍ يتابع تطبيق التدابير الداعمة من دون إجراء خزعة كلية. أما إذا لم يحدث التحسُّن المنتظر رغم إيقاف الدواء موضع الاتهام ولاسيما بوجود خطة محتملة للمعالجة بالستيروئيدات، عندئذٍ يستطب إجراء الخزعة الكلوية.

الإنذار:

يشفى غالبية المرضى الذين أصيبوا بالتهاب الكلية الخلالي الحاد المحدث بالأدوية شفاء كاملاً أو شبه كامل خلال أسابيع قليلة من إيقاف الدواء المسبِّب. يتعلق الإنذار بالفترة الزمنية التي مضت على استعمال الدواء بدءاً من لحظة ارتفاع الكرياتينين حتى إيقافه، فإن لم تتجاوز هذه الفترة الأسبوعين يكون الإنذار جيداً مع احتمال كبير بعودة الوظيفة الكلوية إلى سابق عهدها، في حين يقل هذا الاحتمال إذا بلغت هذه الفترة ثلاثة أسابيع أو أكثر. والقصور الكلوي الذي يستمر فترة ثلاثة أسابيع هو ذاته من علامات سوء الإنذار، وكذلك تقدم عمر المريض، أما التركيز الأعلى لكرياتينين المصل الذي بلغه المريض في أثناء الطور الحاد للمرض فيبدو بأنه غير مرتبط بتحديد الإنذار. وكذلك علاقة العلامات التشريحية المرضية بالإنذار فهي أيضاً موضع جدل.

المعالجة:

الخطوة الأولى والأهم في تدبير المرضى هي إيقاف تناول الدواء المتهم بتسببه في التهاب الكلية الخلالي الحاد؛ إذ يتلوه تراجع القصور الكلوي على نحو واضح في أغلب الحالات. أما المعالجات الداعمة الأخرى فتوجه لكل حالة على حدة، وقد يحيج الأمر إلى وضع المريض على الديال الدموي أو الصفاقي. أما استعمال الستيروئيدات فما زال إلى اليوم موضع جدل، ويبنى قرار استخدامها على معطيات كل حالة، وذلك بعد إيقاف الدواء المتهم حين وجوده ودرجة الاستجابة السريرية والمخبرية التي تتلو ذلك. أما في التهاب الكلية الخلالي الحاد الأساسي فللستيروئيدات تأثيرها المؤكد في التدبير، ومثل ذلك الحالات المرافقة لالتهاب القميص الوعائي الأمامي للعين؛ إذ يؤدي استعمالها فترة وجيزة إلى تحسن مذهل لكل من الإصابة الكلوية والعينية. أما في الحالات الناجمة عن الأخماج فمن غير المجدي استعمال الستيروئيدات في العلاج ولابد بالمقابل من توجيه العلاج نحو استبعاد الخمج.

وحين يقرر تطبيق الستيروئيدات يستعمل البردنيزولون بجرعة ١ملغ/كغ/ باليوم بطريق الفم أو الوريد مدة ٢-٣ أسابيع، ثم تخفض الجرعة تدريجياً إلى أن توقف كلياً بعد فترة ٣-٤ أسابيع. أما مثبطات المناعة الأخرى ومنها السيكلوفوسفاميد والسيكلوسبورين فينحصر استعمالها على الحالات المرافقة لترسب المعقدات المناعية في الخزعة الكلوية أو التي يتم التأكد فيها من وجود أضداد الغشاء القاعدي الأنبوبي، أو ما يدل على استهلاك المتمِّمة، وكذلك حين فشل المعالجة بالستيروئيدات مدة أسبوعين.

ثانياً- التهاب الكلية الخلالي المزمن:

تتألف المظاهر التشريحية المرضية لالتهاب الكلية الخلالي المزمن من ضمور الخلايا الأنبوبية مع تسطح الخلايا البشروية وتوسع أنبوبي وتليف خلالي ومناطق من ارتشاح خلوي بين الأنابيب، أما الغشاء القاعدي الأنبوبي فغالباً ما يكون متسمكاً. تتألف الرشاحة الخلوية على نحو رئيس من اللمفاويات والبالعات والخلايا البائية، وقد تصادف العدلات والبلازميات والحمضات. تعد الكيسات الأنبوبية البؤرية التي تتشكل على حساب الأنبوب القاصي والجامع من المظاهر التشريحية المرضية النوعية والمصادفة في ١٠٠٪ من حالات التهاب الكلية الخلالي المزمن المحدث بالليثيوم الذي يستعمل في علاج بعض الأمراض النفسية كالكآبة والهوس. أما الكبيبات فتبقى طبيعية بالمجهر الضوئي حتى بوجود اضطراب مهم في الوظيفة الكلوية، ولكن مع ترقي الإصابة تبدأ الاضطرابات الكبيبية بالظهور، وتتألف من التليف حول الكبيبي والتصلب القطعي وأخيراً التصلب الكلي للكبيبات. تتعرض الشرايين الصغيرة والشرينات إلى تصلب البطانة وتليفها بدرجات متفاوتة. والجدول رقم (٢) يلخص أسباب التهاب الكلية الخلالي المزمن.

ثالثاً- اعتلال الكلية بالمسكنات:

يعد اعتلال الكلية بالمسكنات **analgesic nephropathy** نوعاً خاصاً من أمراض الكلية يتميز بتنخُّر الحليمات الكلوية مع التهاب خلالي مزمن نتيجة للتعرض المطوَّل والمفرط لمزيج من المسكنات كالتي تجمع الأسبرين مع الفيناسيتين.

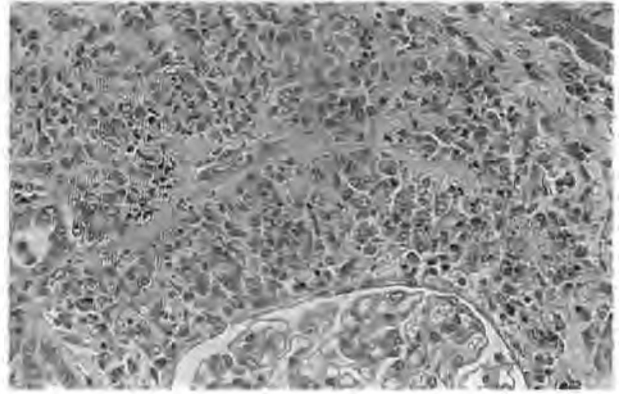
وكان هذا المزيج يعد من الأسباب الشائعة للقصور الكلوي المزمن ولاسيما في أستراليا حيث كان مسؤولاً عن ١٣-٢٠٪ من الحالات وذلك قبل أن تُسن القوانين التي تشترط عدم صرف المسكنات المركبة أي الحاوية على أكثر من مسكن واحد إلا بوصفة طبية، وتلا ذلك أيضاً سحب دواء الفيناسيتين من المسكنات المركبة مما ساهم إلى حد بعيد في خفض نسبة حدوث اعتلال الكلية بالمسكنات بوصفه سبباً للفشل الكلوي

الأولي	
المحدث بالأدوية	**المسكنات**
	الساليسيلات 5- aminosalicylic acid
	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
	الأعشاب الصينية
	الليثيوم
المحدث بالسموم	**الرصاص**
	الكادميوم
	اعتلال الكلية الوبائي البلقاني Balkan epidemic nephropathy
اضطرابات الاستقلاب	**اضطرابات استقلاب حمض البول**
	نقص بوتاسيوم الدم
	فرط كلسيوم الدم
	فرط أوكزالات البول
المتواسط مناعياً	**الساركوئيد**
	تناذر جوغرين Sjögren syndrome
الخمج	**التهاب الحويضة والكلية الجرثومي**
	فيروس هانتا hantavirus
	داء البريميّات leptospirosis
الاضطرابات الدموية	**الداء المنجلي**
	اعتلال الكلية بالسلاسل الخفيفة light chain nephropathy
	الداء النشواني
الثانوي	**ينجم عن حدثية مرضية تبدأ في الكبيبات أو الأوعية أو الجهاز الأنبوبي ثم يتلوها أذية في الوسط الأنبوبي الخلالي**

الجدول (٢) أسباب التهاب الكلية الخلالي المزمن

في المرضى الموضوعين تحت المعالجة بالكلية الصناعية في أستراليا والعديد من الدول الأوربية.

تكون تظاهرات الإصابة الكلوية غير نوعية، وتتألف من قصور (فشل) كلوي مزمن مترقٍّ ببطء وبيلة قيحية عقيمة وبيلة بروتينية أقل من ١,٥ غرام في اليوم، أما في الحالات المتقدمة فمن الشائع مصادفة ارتفاع الضغط الشرياني وفقر



الشكل (٣) التهاب كلية خلالي حاد حبيبي عند مصاب بالساركوئيد

الدم وازدياد البيلة البروتينية لتصل إلى ٣,٥ غرام يومياً الأمر الذي يظهر شدة الأذية الكبيبية التالية لتبدل الحركيات الدموية في الكليتين. لا يشكو المرضى أعراضاً خاصة بالطرق البولية، لكن قد يشكو بعضهم آلاماً في الخاصرة مع بيلة دموية عيانية أو مجهرية نتيجة انسداد الحليمات الكلوية أو تخشرها sloughed papilla. ومن الشائع أن تتعرض النساء المصابات للأخماج البولية أيضاً. يراوح سن المرضى بين ٣٠ إلى ٧٠ سنة. وغالباً ما يكشف الاستجواب عن وجود قصة صداع مزمن أو ألم أسفل الظهر كانا السبب في استعمال هذه المسكنات استعمالاً مديداً. قد تكون الإصابة الكلوية عكوسة إذا تمَّ وضع التشخيص باكراً وأوقف استعمال المسكنات، أما إذا تأخَّرَ التشخيص وتعرض المريض لضياع النفرونات (الكليونات) فالحالة تستمر بالترقي حتى بعد إيقاف المسكنات.

تتضاعف المراحل المتقدمة من سير المرض بمشكلتين إضافيتين وهما السرطان والتصلب العصيدي. يُعزى سرطان الطرق البولية بدءاً من الحليمات ومروراً بالحالب ثم وصولاً إلى المثانة على الأغلب إلى الفعل المؤلكل alkylating action القوي لمستقلبات الفيناسيتين التي تتراكم في الحليمات الكلوية. يعتمد تشخيص الحالة على البحث عن التغيرات التشريحية في الكليتين، ويكون ذلك بالتصوير المقطعي المحوسب للكليتين من دون حقن المواد الظليلة الذي يبين وجود **العلامات الثلاث لاعتلال الكلية بالمسكنات وهي** أ- صغر حجم الكليتين ب- تعرج محيط الكليتين ج- التكلسات الحليمية. ينبغي الحذر في تفسير المعطيات السابقة الذي يجب أن يتم في ضوء المعطيات السريرية والمخبرية الأخرى قبل وضع التشخيص النهائي.

رابعاً- اعتلال الكلية بالأعشاب الصينية:

لاحظ أطباء الكلية في بلجيكا منذ العام ١٩٩٢م ازدياداً واضحاً في حالات القصور الكلوي النهائي في بعض النساء اللاتي كنَّ يتَّبعن أنظمة غذائية معينة تهدف إلى تخفيض الوزن وتحتوي على أعشاب صينية، ومنذ ذلك التاريخ سجلت حالات أخرى عديدة في دول أوربية وأخرى آسيوية مما دفع إلى التفكير بأن نسبة حدوث السمية الكلوية المحدثة بالأعشاب أكثر مما يعتقد. ومن أهم محتويات الأعشاب المسببة للسمية الكلوية التي تمت دراستها aristolochic acid، وفيها تحدث الأذية الأولية بالخلال الكلوي بإصابة جدر الأوعية الدموية مما يؤدي إلى نقص التروية الدموية والتليف الخلالي.

تتظاهر الإصابة بقصور كلوي مع باقي العلامات المميزة للإصابة الأنبوبية الخلالية، أما الضغط الشرياني فيكون طبيعياً، ويبدي فحص رسابة البول القليل من الكريات الحمر والبيض. لا تتجاوز البيلة البروتينية ١,٥ غرام في اليوم، وهي بمعظمها من منشأ أنبوبي، كما تصادف البيلة الغلوكوزية مما يدل دلالة واضحة على اضطراب الوظائف الأنبوبية.

يعتمد التشخيص على الشك بهذه الحالة في كل قصور كلوي غير مفسَّر يتطور بسرعة في مريض يستعمل أو يفرط في استعمال الأعشاب لأغراض علاجية. ولعل مفتاح التشخيص في مثل هذه الحالات يكون بتحديد المنشأ الأنبوبي للبيلة البروتينية ولاسيما في المراحل الأولى من المرض. أما المظاهر التشريحية المرضية فغير وصفية. يظهر التصوير المقطعي المحوسب للبطن كليتين منكمشتين محيطهما متعرج والبرانشيم غير متكلس.

ليس هنالك علاج مثبت الفعالية لاعتلال الكلية بالأعشاب الصينية، وتشير بعض الدراسات إلى احتمال فائدة الستيروئيدات في الإبطاء من سرعة تفاقم الإصابة الكلوية. ومن المهم في المتابعة المستقبلية لهؤلاء المرضى التأكد على نحو دوري من خلو رسابة البول لديهم من الخلايا الشاذة نظراً لنسبة الحدوث المرتفعة للخلايا اللانمطية cellular atypia في الطرق البولية التناسلية الأمر الذي دفع بعضهم إلى الاعتقاد بضرورة الذهاب حتى استئصال الكليتين والحالبين الأصليين عند المرضى الذين فقدوا كامل وظيفة الكليتين وعلى نحو خاص بعد أن يجرى لهم زرع الكلية. لكن فائدة هذا الإجراء ونتائجه ما تزال غير واضحة وبحاجة إلى المزيد من البحث والدراسة.

هنالك العديد من الأسباب الأخرى والمهمة لالتهاب الكلية الخلالي المزمن يكتفى بالإشارة إليها، منها اعتلال الكلية

المزمن بحمض البول وبمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وبالساليسيلات وبالرصاص وبنقص البوتاسيوم وبالليثيوم وبالكادميوم وبالساركوئيد. وهي كلها مسببات محتملة يجب التفكير بها حين مقاربة كل حالة قصور كلوي مترقٍ مع علامات إصابة أنبوبية خلالية من أجل التشخيص المبكر، ومحاولة تجنُّب ترقي الإصابة نحو الفشل الكلوي فيما لو استمر التعرض للعامل المسبب بغياب التشخيص الصحيح.

تحديد الجرعة الدوائية في القصور الكلوي

عنان لايقة

يتناسب طرح الدواء بطريق الكلية ومعدل الرشح الكبيبي، لذا من الطبيعي استعمال هذا القياس من أجل تحديد جرعة الدواء في المصابين بالقصور الكلوي. إضافة إلى نقص معدل الرشح الكبيبي glomerular filtration rate (GFR) في هؤلاء المرضى فإن لديهم غالباً تبدلات في الحركية الدوائية مثل التوافر الحيويbioavailability، والبروتين الرابط binding protein، والتحول الحيوي biotransformation الكبدي، وحجم التوزع volume of distribution؛ لذلك فإن تعديل الجرعة لا يمكن أن يستند إلى معدلات نقص الطرح الكلوي فحسب.

قد تنقص معدلات امتصاص العديد من العناصر الدوائية بسبب القياء الناجم عن ارتفاع اليوريا (البولة الدموية)، أو بسبب اضطراب الحركية المعوية الناجم عن الاعتلال العصبي اليوريميائي، أو استعمال رابطات الفسفور. فقد تؤلف رابطات الفسفور المحتوية على الألمنيوم مركبات غير منحلة مع بعض الأدوية مثل التتراسيكلين أو سلفات الحديد وتمنع الامتصاص. كما أن وذمة جدار الأمعاء عند المصابين بنقص ألبومين الدم قد تنقص أيضاً من امتصاص الدواء.

إن حجم التوزع Vd بالنسبة إلى دواء ما هو ناتج قسمة الكمية الكلية للدواء في الجسم على تركيزه في البلازما؛ ولكنه لا يشير إلى حيز تشريحي محدد، في حين أنه يستخدم حسابياً لتحديد جرعة الدواء الضرورية للوصول إلى التركيز المطلوب في البلازما. قد يتبدل حجم التوزع بالنسبة إلى دواء ما عند المصابين بالقصور الكلوي خاصة بتبدل حجم السائل خارج الخلوي. وعلى نحو عام فإن تركيز الدواء في البلازما يتناسب عكساً مع حجم التوزع بالنسبة إلى الدواء.

غالباً ما يتبدل معدل الارتباط بالبروتين في حالة القصور الكلوي، وقد يؤثر في حجم التوزع وفي نسبة الجزء الحر والجزء الفعال بيولوجياً من الدواء. تنقص خاصة الارتباط بالبروتين بالنسبة إلى الأدوية المحبة للحامض في المصابين بالقصور الكلوي، وينجم ذلك عن إزاحتها من قبل الحموض العضوية المتراكمة وعن تغييرات بنيوية في الألبومين أيضاً، ومن الأمثلة على ذلك (البنسلين والفينوتيئين التي ترتبط بدرجة عالية بالبروتين فتتم إزاحتها عن الألبومين بوساطة الحموض العضوية المتراكمة في المصابين بالقصور الكلوي، مما يؤدي إلى زيادة الجزء الحر والفعّال من الدواء).

قد يتبدل التحول الحيوي في القصور الكلوي؛ إذ قد تتسارع طرق الأكسدة الكبدية لأدوية معينة مثل (الفينوتيئين - البروبرانولول)، كما قد تتباطأ وظائف استقلابية مثل الأستلة والانحلال في الماء. وقد تتراكم المستقلبات الفعالة أو السمية للمركبات الأصلية في المصابين بالقصور الكلوي، مثال ذلك دواء الميبيريدين meperidine المستعمل مسكناً، ويتحول إلى نورميبيريدين ويطرح عن طريق الكلية. ومع أن لهذا المستقلب تأثيراً مسكناً بسيطاً فإنه يصبح منقصاً للاختلاجات عندما يتراكم في المصابين بالقصور الكلوي. وعلى نحو مشابه قد تتراكم المستقلبات الفعالة للبروديازيبام Pro- diazepam في المصابين بالقصور الكلوي مما يؤدي إلى إطالة التسكين فيهم. وهكذا تتطلب اعتبارات دوائية تقدير تبدل عناصر الحركية الدوائية في المصابين باضطراب الوظيفة الكلوية.

يعتمد استقلاب العديد من الأدوية ومستقلباتها الفعالة دوائياً وطرحها على وظيفة كلوية طبيعية. وتراكم الدواء وسميته قد يحدثا سريعاً إذا لم يتم تعديل جرعة الدواء في المصابين بالقصور الكلوي، إضافة إلى أن الكثير من الأدوية التي لا تعتمد في طرحها على الكلية قد تحدث تأثيرات غير مرغوب فيها في الوسط اليوريميائي للمرض الكلوي المتقدم.

إن حساب معدل الرشح الكبيبي للمريض؛ واختيار الدواء، وتحديد الجرعة والجرعة الداعمة، ومعايرة تراكيز الدواء على نحو صحيح؛ يجب أن توصل معالجة المريض الكلوي إلى التأثيرات العلاجية المرغوبة مع تجنب السمية الدوائية.

يجب ألا يبالغ الأطباء السريريون في تبسيط التعقيدات الدوائية المطروحة من قبل المريض الكلوي وذلك بتبني المخططات والوصفات الجاهزة في الكتب. ويجب الحذر أيضاً من المستقلبات الفعالة والسامة للمركبات الأصلية التي تتراكم عند نقص معدل الرشح الكبيبي؛ إذ إن العديد من الأدوية يطرح عن طريق الكلية، لذلك يجب تعديلها حين إعطائها للمصابين بالقصور الكلوي. إضافة إلى ذلك فإن بعض الأدوية التي لا تعتمد على الكلية في طرحها بل تتحول في الكبد إلى مستقلبات فعالة؛ يمكن أن تتراكم عند تدني الوظيفة الكلوي.

ولتجنب السمية الناجمة عن الدواء نفسه أو عن مسقلباته

الفعالة؛ فإن جرعة الكثير من الأدوية يجب تعديلها وإنقاصها في المصابين بالقصور الكلوي. ولا يطلب دائماً إحداث تغييرات جوهرية في جرعة الدواء مثل الصادات الحيوية كالبنسيلين والسيفالوسبورينات، فهذه الصادات توصف بجرعات أقل للمصابين بقصور كلوي شديد ولديها هامش أمان واسع، وإنما يجب التدقيق حين تعديل الجرعة في أدوية لديها هامش أمان ضيق مثل الأمينوغليكوزيدات التي يمكن قياس مستوياتها المصلية لتحديد الجرعات المطلوبة خشية الوصول إلى مستويات سمية للدواء.

إن من خصائص القصور الكلوي إحداث تراكم حموض عضوية داخلية المنشأ في البلازما. ومن المتوقع أن تنافس هذه الحموض الحموضَ العضوية الخارجية المنشأ على الارتباط بالألبومين، وبالتالي إنقاص ارتباط البروتين بهذه الحموض، ولذلك فإن كل سبب لنقص ألبومين الدم يؤدي إلى إنقاص ارتباط الدواء بالألبومين، والتغير في الارتباط بالبروتين قد يؤثر في تركيز الدواء غير المرتبط مما يعني تركيز الدواء الفعال في البلازما.

تحديد الجرعة الدوائية في أثناء التحال dialysis and drug dosing:

إضافة إلى مشكلة تراكم الدواء في المصابين بالقصور الكلوي هناك مشكلة أخرى في المرضى المعالجين بالطرق المتعددة للتحال الدموي والتحال الصفاقي تتمثل بانتزاع الدواء من الدوران بوساطة التحال، لذلك من الضروري إعطاء جرعة تعويضية إضافية بحسب كمية الدواء المنزوعة.

تتعلق قابلية التحال لنوع محدد من الأدوية ونزعه من الدوران بعدة عوامل منها: قابلية الدواء للاتحاد مع البروتين الذي يحد من إمكانية تحاله، والحجم الجزيئي للدواء. تختلف هذه العوامل اختلافاً كبيراً حتى بين الأدوية التي هي من الزمرة الدوائية نفسها.

من الممكن التنبؤ واستباق بعض تأثيرات المرض الكلوي والتحال الدموي في تركيز الدواء في الدم؛ إذ إن القصور الكلوي يسبب تراكم المطروح عبر الكلية. ويتراكم الدواء إلى درجة كافية لإحداث تأثيرات سريرية في نحو ٣٠٪ أو أكثر من الحالات.

يوجد لدى المصابين بالقصور الكلوي النهائي المعالجين بالتحال الدموي آلية إضافية لطرح الدواء. وإذا كان الطرح عن هذا الطريق كبيراً؛ فيجب إعطاء جرعة إضافية من الدواء. وتعطى هذه الجرعة الإضافية عادة في التحال الدموي في نهاية جلسة التحال، وكميتها تساوي كمية الدواء المطروحة في جلسة التحال.

تستلزم جميع أشكال التحال الدموي مرور المادة المطروحة عبر الغشاء، وقد تشير بعض الخصائص المتعلقة بالدواء إلى درجة قابليته للطرح عن طريق عملية التحال؛ إذ إن ارتباط الدواء ببروتينات البلازما يمنع عملية طرحه وتنقيته عبر التحال. كما أن الحجم الكبير يحد من عملية تنقية الدواء نظرياً، لكن معظم الأدوية صغيرة الحجم إلى درجة تفقد هذا العامل أهميته.

أما في التحال الصفاقي المستمر فإن الدواء ينزع باستمرار، لذلك يجب إجراء حساب دقيق للوظيفة الكلوية المتبقية و لتصفية الدواء عبر التحال الصفاقي لتحديد كمية جرعة الدواء الإضافية.

يبقى جزء صغير من المجموع الكلي للدواء في الحيز الوعائي، ويمكث القسم الأكبر في النسج المحيطية، وكمية الدواء المتبقية في الحيز الوعائي هي ما يمكن نزعه في عملية التحال، لكن في نهاية التحال يعود القسم الأعظم من الدواء الموجود في الأنسجة ليملأ الحيز الوعائي. فالتحال الدموي إذاً ينزع فقط جزءاً غير محدد من الدواء من الجسم. ولإيضاح هذا المبدأ يُذكر المثال التالي: وهو أن الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides التي هي صادات حيوية قابلة للانحلال في الماء وتطرح على نحو كلي من الكلية (١٠٠٪ من الجرعة تطرح في البول من دون تبدل)، وقسم ضئيل جداً يرتبط بالبروتين، ولديها حجم توزع صغير. هذا الدواء ينزع من الجسم بالتحال بكمية كافية تتطلب جرعة إضافية. في حين أن cefonicid له حجم توزع صغير، لكنه يرتبط على نحو واسع ببروتينات المصل (٩٨٪)، لذلك لا يمكن طرحه بالتحال الدموي أو الصفاقي. من ناحية أخرى على الرغم من أن السيفادروكسيل cefadroxil له حجم توزع كبير قياساً بالسيفونيد؛ فهو يرتبط ببروتينات المصل بنسبة (١٦٪) فقط، وطرحه عن طريق التحال الدموي يحيج إلى جرعة إضافية. أخيراً: إن أدوية مثل الفينوتيازين phenothiazines ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic antidepressants لها حجم توزع كبير جداً؛ لا تطرح بالتحال ولو أن ارتباطها ببروتينات المصل ضئيل.

ترشيح الدم hemofiltration: هذا الإجراء ينزع فقط الجزء غير المرتبط بالبروتين من المصل، وتحسب الكمية المنزوعة وبالتالي الجرعة الإضافية اللازمة بحسب المعادلة التالية:

الكمية المنزوعة = (التركيز في المصل. الجزء غير المرتبط بالبروتين. معدل الرشح زمن التحال
mg mg/L mg L/min min

آليات السمية الكلوية:

الكلية هي الطريق الأساسي لطرح معظم الأدوية التي لها سمية كلوية nephrotoxicity مباشرة. ولذلك ليس من المستغرب تأذي الكلية بالأدوية التي تطرح عبرها إذا علم الجريان الدموي العالي وسطح الخلايا الظهارية الواسع للكلية حيث يصبح العامل - الذي ليس له سمية بتراكيز منخفضة - سمياً حينما يتركز في النفرون (الكليون) الكلوي قبل طرحه من الكلية. والنبيب الكلوي الداني PCT هو الأكثر حساسية للأذية السمية نظراً لقدرته العالية على نقل المواد بين الدم والبول .

وقد أدى ازدياد متوسط عمر الإنسان في العقود الثلاثة الماضية وحدوث مشاكل طبية متعددة لديه؛ إلى زيادة تعرضه للأدوية وللفحوص التشخيصية والإجراءات العلاجية التي قد تؤذي الوظيفة الكلوية. وأصبحت الأدوية السبب في نحو ٢٠٪ من حالات القصور الكلوي الحاد في الحياة العامة، ونسبة حدوث السمية الكلوية الدوائية أصبحت عالية تصل إلى ٦٦٪ في كبار السن.

وقد تكون الأدوية التي تمثل مصدراً مهماً للأذية الكلوية الحادة سامة بآليات إمراضية شائعة. **تتضمن:**

١- تغيرات هيموديناميكية داخل الكبيبات: قد تتدخل الأدوية المضادة لفعالية البروستاغلاندين - مثل (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) (NSAIDs)، أو المضادة لفعالية الأنجيوتنسين (ACE Inhibitors، ARBs) - في تنظيم الضغط الذاتي داخل الكبيبة الكلوية وفي إنقاص معدل الرشح الكبيبي GFR.

٢- سمية الخلية الأنبوبية: قد تسبب بعض الأدوية - مثل الأمينوغليكوزيد aminoglycosides ، Zoledronate، foscarnet، cisplatin amphotericin,B، والمادة الظليلة - تسمم الخلية الأنبوبية بتعطيل وظيفة المتقدرات mitochondria، أو التداخل مع النقل النبيبي، أو تشكيل جذور حرة.

٣- الالتهاب: قد تؤدي بعض الأدوية إلى تغيرات التهابية في الكبيبة الكلوية، وفي خلايا النبيب الكلوي، وفي النسيج الخلالي المحيط، مما يقود إلى التليف والتندب الذي يسبب التهاب كبيبات الكلى والتهاب الكلية الخلالي حاداً أو مزمناً.

٤- اعتلال الكلية بالبلورات crystal nephropathy: ينجم عن الأدوية التي تنتج بلورات غير منحلة في بول الإنسان، مثل بعض الصادات الحيوية، ومضادات الفيروسات methotrexate، indinavir، triameterine.

٥- متلازمة الانحلال العضلي rhabdomyolysis: قد تحدث بعض الأدوية انحلالاً عضلياً مباشراً بتأثير سمي في وظيفة الخلية العضلية، أو بتهيئة الخلية العضلية للأذية. وأكثر هذه الأدوية شيوعاً الستاتينات statins، وهناك أكثر من ١٥٠ دواء قد تحدث المرض.

٦- اعتلال الأوعية الشعرية الخثري thrombotic microangiopathy: تشمل آلية الأذية الكلوية الناجمة عن الأدوية المسببة لاعتلال الأوعية الشعرية الخثري؛ التفاعلَ المناعي أو سمية الخلية البطانية مباشرة، والأدوية المسببة هي مضادات الصفيحات والسيكلوسبورين و quinine و mitomycin.

الوقاية من السمية الكلوية الدوائية:

لما كانت السمية الكلوية الدوائية تحدث غالباً في بعض المرضى وفي بعض الحالات المرضية الخاصة؛ فإن الوقاية الناجعة تتطلب معرفة:

- الآليات الإمراضية للأذية الكلوية.
- عوامل الخطورة المتعلقة بالمريض.
- عوامل الخطورة المتعلقة بالدواء.

هذه المعرفة مضافة إلى اليقظة والتدخل الباكر قد تسهل الإجراءات الوقائية.

١- عوامل الخطورة المتعلقة بالمريض لإحداث السمية الكلوية الدوائية هي:

- العمر أكبر من ٦٠ سنة.
- وجود قصور كلوي سابق GFR < ٦٠مل/د.
- نقص حجم الدم (تجفاف).
- السكري.
- قصور القلب.
- الخمج.

٢- الإجراءات الوقائية العامة المقترحة لإنقاص عوامل الخطورة المحدثة للأذية الكلوية الدوائية هي:

- استبدال أدوية غير ذات سمية كلوية بالأدوية ذات السمية الكلوية متى أمكن ذلك.
- تحديد عوامل الخطورة المتعلقة بالمريض وتصحيحها متى كان ذلك ممكناً.
- تحديد الوظيفة الكلوية قبل البدء باستعمال العلاجات السمية من أجل تعديل الجرعة الدوائية.
- قياس الوظيفة الكلوية والعلامات الحيوية في أثناء المعالجة.
- تجنب استخدام الأدوية ذات السمية الكلوية متشاركة.

أمثلة عن الأدوية ذات السمية الكلوية:

١- الأدوية التي تؤثر في الضغوط داخل الكبيبات الكلوية intraglomerular hemodynamics:

أ- مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEIs).

ب- حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBS).

ج- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDS).

الاستراتيجية الناجعة لتجنب السمية الكلوية لهذه الأدوية هي:

● استعمال المسكنات ذات الفعالية القليلة المضادة للبروستاغلاندين مثال: (اسيتامينوفين - باراسيتامول - الأسبرين- nabumetone).

● تصحيح نقص حجم الدم قبل البدء باستعمال الدواء.

● قياس الوظيفة الكلوية والعلامات الحيوية الأساسية حين بدء العلاج بالدواء أو حين زيادة جرعته.

د- السيكلوسبورين والتاكروليموس + cyclosporin: tacrolimus تؤثر في الدوران داخل الكبيبة الكلوية ويجب استعمالها بأقل جرعة فعالة، كما يجب عدم استعمالها مشتركة بعضها مع بعض، أو مع أدوية أخرى ذات سمية كلوية، أو أدوية يمكن أن تثبط استقلاب السيكلوسبورين والتاكروليموس.

٢- الأدوية المحدثة لسمية خلايا النبيبات:

أ- الأمينوغليكوزيد aminoglycosides: خاصة عندما تتجاوز مدة المعالجة ١٠ أيام، أو يتجاوز تركيز الدواء ٢ ميكروغرام/مل (2 Mg/ml) أو في أمراض الكبد أو نقص ألبومين الدم. **وطريقة الوقاية هي:**

● مباعدة الجرعات الدوائية.

● تحديد مدة المعالجة.

● قياس مستويات الأدوية في المصل وقياس الوظيفة الكلوية ٢-٣ مرات أسبوعياً؛ مع المحافظة على مستوى مصلي ١ ميكروغرام/مل أو أقل.

ب- الأمفوتيريسين B (amphotericin - B): هو دواء آخر مسبب لأذية خلوية نبيبية كلوية. قد يكون أقل سمية إذا أعطي المريض سوائل ملحية قبل استعمال الدواء وبعد استعماله، وعلى أن يتم تسريب الدواء وريدياً بمدة ٢٤ ساعة، وإعطاء الأشكال ذات الجسيمات الشحمية liposomal formulation، وإعطاؤه فترة محدودة.

ج- المادة الظليلة المحدثة لأذية خلايا نبيبية:

● تطبيق المادة الظليلة قليلة الحلولية بأقل جرعة ممكنة.

● تجنب القيام بعدة إجراءات تشخيصية متعددة خلال ٢٤-٤٨ ساعة.

● إعطاء سوائل ملحية ٠,٩٪ أو بيكربونات الصوديوم (١٥٤ مل مكافئ) قبل الإجراء التشخيصي وبعده.

● إيقاف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمدرات قبل التصوير الشعاعي بالمادة الظليلة وبعد التصوير بـ ٢٤ ساعة.

● قياس الوظيفة الكلوية بعد ٢٤ - ٤٨ ساعة من الإجراء.

● إعطاء N- acetyl cysteine قبل الإجراء التشخيصي بـ ٢٤ ساعة على الأقل.

٣- الأدوية المحدثة لالتهاب الكلية الخلالي هي: الباراسيتامول، والأسبرين، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والليثيوم lithium.

يجب تجنب الاستخدام الطويل الأمد لأكثر من مسكن، كما يجب استخدام دواء بديل في حالة الألم المزمن.

٤- الأدوية المحدثة لاعتلال الكلية البلوراتي crystal nephropathy: ومنها الأسيكلوفير acyclovir.

الدليل الإرشادي لنظام تحديد الجرعة في القصور الكلوي المزمن guidelines for drug dosing regimens in chronic kidney disease:

لا تحتاج جرعة التحميل إلى تعديل في المصابين بالقصور الكلوي المزمن. والدليل الإرشادي المنشور يقترح فقط عدة طرق لتعديل الجرعة الداعمة وتتلخص بـ: تخفيض الجرعة أو مباعدة الفواصل بين الجرعات، أو كليهما معاً.

يتضمن تخفيض الجرعة إنقاص الجرعة المحددة مع المحافظة على الفواصل بين الجرعات، هذه المقاربة تحافظ على تراكيز ثابتة في المصل، لكنها ترافقها خطورة أعلى لحدوث السمية إذا لم تكن الفواصل بين الجرعات كافية تسمح بطرح الدواء.

طريقة إطالة الفواصل بين الجرعات - مع الحفاظ على الجرعة الطبيعية - تسمح بطرح الدواء من الجسم قبل تطبيق الجرعة التالية. خطر السمية في هذه المقاربة أقل، لكن لها خطورة أكبر في حدوث تراكيز تحت علاجية من الدواء (خاصة في نهاية الفواصل بين الجرعات).

وحين يفرض القصور الكلوي الحاجة إلى تعديل نظام الجرعة هناك خيارات عدة متاحة.

التغيير في جرعة التحميل بإعطاء جرعة أكبر أو أصغر: اعتماداً على ارتفاع حجم التوزع أو انخفاضه. ومن أجل تحديد الجرعة الداعمة بدقة هناك عدة طرائق يمكن تطبيقها، والهدف الأول هو المحافظة على تركيز ثابت للدواء

في الدم، كما لو أن المريض ليس لديه مرض كلوي. ولأن معظم الأدوية تخضع لحركية ذات شكل خطي في طرح الدواء؛ فإن التغير في التصفية الكلوية يمكن تعويضه بتغيير مناسب في معدل الجرعة. وهكذا إذا كانت التصفية الكلوية لمريض مصاب بقصور كلوي نصف ما هي لدى إنسان طبيعي؛ فإن الجرعة الداعمة للمريض يجب أن تكون نصف ما يطبق عادة للإنسان الطبيعي. ويحافظ هذا التعديل على تركيز ثابت للدواء في الدم في المريض المصاب بالقصور الكلوي كما في الإنسان ذي الوظيفة الكلوية الطبيعية.

إذا كان المريض يتلقى الدواء عن طريق التسريب الوريدي؛ فإن تعديل الجرعة الداعمة يقتصر على تعديل معدل التسريب. أما إذا كان المريض يتلقى الدواء عن طريق جرعات متقطعة؛ فإن إنقاص الجرعة الكلية المطبقة يمكن أن يتم بثلاث طرق:

١- تخفيض الجرعة مع المحافظة على عدد الجرع، وتسمى هذه المقاربة طريقة الجرعة المتغيرة.

٢- المحافظة على الجرعة الشخصية مع إقلال عدد الجرع، هذه المقاربة تسمى طريقة تعددية الجرع المتغيرة.

٣- تعديل كل من الجرعة الشخصية وعدد المرات اليومية لتطبيق الجرعة، وتسمى هذه طريقة المشاركة.

توصل الطرق الثلاث إلى متوسط تركيز الدواء في الدم نفسه، غير أنها تختلف في بروفيل (مرتسم) تركيز الدواء المصلي.

يؤثر القصور الكلوي المزمن على الطرح الكلوي للدواء، وفي آليات الحركية الدوائية المسؤولة عن عمل الدواء مثل "امتصاص الدواء" وتوزعه واستقلابه أو طرحه غير الكلوي. يجب أن يعتاد الأطباء السريريون على استعمال الأدوية التي تتطلب تعديل جرعة الدواء بدقة. وهناك مصادر وقواعد تساعد على تحديد جرعة الدواء بدقة في القصور الكلوي المزمن. ولتجنب الأخطاء يجب قياس مستويات الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية وتعديلها استناداً إلى التصفية الكلوية للكرياتينين أو إلى معدل الرشح الكبيبي GFR.

لا تتطلب جرعة التحميل loading dose عادة تعديلاً في المصابين بالقصور الكلوي المزمن الذي يعرَّف بأنه "وجود أذية كلوية أو نقص في الرشح الكبيبي لأكثر من ثلاثة أشهر". واعتماداً على معدل الرشح الكبيبي يمكن تصنيف القصور الكلوي المزمن في خمس درجات:

- الدرجة الأولى: أذية كلوية مع معدل رشح كبيبي GFR طبيعي أو زائد (٩٠ مل/د/١٧٣م أو أكبر).
- الدرجة الثانية: أذية كلوية مع انخفاض خفيف في معدل الرشح الكبيبي GFR (٦٠-٨٩ مل/د/١٧٣ أو أكبر).
- الدرجة الثالثة: انخفاض متوسط في معدل الرشح الكبيبي GFR (٣٠- ٥٩ مل/د/ ١,٧٣م).
- الدرجة الرابعة: انخفاض شديد في معدل الرشح الكبيبي GFR (١٥-٢٩ مل/د).
- الدرجة الخامسة: قصور كلوي مع معدل رشح كبيبي GFR (١٥ مل/د/١,٧٣م) يتطلب تحالاً دموياً.

قد يسبب تعديل الجرعة الدوائية غير المتناسب في مرضى القصور الكلوي المزمن سمية أو عدم فعالية في المعالجة. ولما كانت الوظيفة الكلوية تنخفض مع تقدم العمر، وبسبب استعمال عدة أدوية لعلاج إصابات متعددة فإن المرضى المتقدمين في العمر معرضون على نحو خاص لخطر ترقي مرضهم الكلوي أولاً، ولحدوث تأثيرات جانبية أكبر عند معالجتهم بالأدوية المختلفة ثانياً.

هناك حالات سريرية خاصة هي:

- يجب أن يسأل المصابون بالقصور الكلوي المزمن عن تناول أدوية مرافقة للتأكد من أن جميع أدويتهم مستطبة.
- يجب تجنب الأدوية ذات المستقلبات السمية؛ إذ يجب استعمال أقل ما يمكن من العناصر السامة للكلية، واستعمال الأدوية البديلة لهذه الأدوية ذات السمية الكلوية إن أمكن. ويجب أن يكون الأطباء السريريون حذرين من الأدوية التي قد تكون مستقبلاتها الفعالة ذات تأثير أقوى حين وجود قصور كلوي. كما يجب معايرة الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية وتعديل جرعتها استناداً إلى الوظيفة الكلوية؛ أي بحسب تصفية الكرياتينين أو معدل الرشح الكبيبي.

ينخفض إنتاج الكرياتينين وطرحه مع العمر، وهكذا فإن قيم كرياتينين المصل الطبيعية قد لا تمثل وظيفة كلوية طبيعية في الأشخاص المتقدمين في العمر. في هذه المجموعة من الناس وجد أن طريقة "تعديل الحمية في الإصابات الكلوية" modification of diet in renal disease (MDRD)هي الطريقة الأمثل من أجل تحديد معدل الرشح الكبيبي الأقل من ٩٠ مل/د.

تحديد الجرعة الدوائية لعدد من العلاجات الأساسية في حالة القصور الكلوي:

١- أدوية ارتفاع الضغط الشرياني: المدرات التيازيدية هي الخط الأول للمعالجة من أجل معالجة ارتفاع الضغط الشرياني غير المتضاعف، لكنها غير مستطبة إذا كان كرياتينين المصل أكثر من ٢,٥ ملغ/د.ل (2.5 mg/d.l)، أو إذا

كانت تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ مل/د ؛ لأنها تفقد تأثيرها عند هذا الحد. وغالباً ما تستعمل مدرات العروة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني غير المتضاعف لدى المصابين بالقصور الكلوي المزمن.

وإضافة حاصرات الألدوستيرون ينقص الوفيات في المصابين بقصور القلب الشديد، لكن المدرات الحافظة للبوتاسيوم وحاصرات الألدوستيرون يجب تجنبها في القصور الكلوي الشديد بسبب ارتفاع بوتاسيوم الدم الذي يرافق القصور الكلوي عادة.

٢- **ينصح بتجنب استعمال الميتفورمين metformin** للمصابين بالأذية الكلوية، وحين وجود أمراض أخرى مرافقة مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد، والخمج الشديد، والأمراض التنفسية وأمراض الكبد ؛ إذ تزداد خطورة حدوث الحماض اللبني في هذه الحالات. وإذا رأى الطبيب ضرورة استعماله في هؤلاء المرضى فينصح بالبدء بجرعات صغيرة والتدرج نحو الجرعات الأكبر مع مراقبة لصيقة معتمدة على استجابة المريض وتحمله الدوائي، وإيقاف الدواء عند اللزوم.

يجب تجنب مركبات السلفونيل يوريا في المصابين بالقصور الكلوي المزمن من الدرجات III، IV، V ولا تعديل على مركباتglipizide .

٣- يطرح الكثير من الصادات الحيوية عن طريق الكلية لذلك يجب **تعديل الجرعة** حين وجود قصور في الوظيفة الكلوية، وهناك عدد من هذه الأدوية المستعملة لا يتطلب تعديل الجرعة غالباً.

٤- تسبب **الأدوية المخدرة** على الأغلب **أعراضاً غير مستحبة** في المصابين بالقصور الكلوي من الدرجة الرابعة والخامسة (morphine، tramadol، codein meperidine)، وقد تؤدي مستقلباتها الجهاز العصبي المركزي والجهاز التنفسي.

٥- قد تشمل التأثيرات الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية القصور الكلوي الحاد، ومتلازمة الكلاء مع التهاب الكلية الخلالي، والقصور الكلوي المزمن مع التهاب الكبيبات الكلوية أومن دونه أو التهاب الكلية الخلالي أو النخر الحليمي، كما تشمل النقص في طرح البوتاسيوم مما يؤدي إلى **ارتفاع بوتاسيوم الدم؛ والنقص في طرح الصوديوم** الذي يؤدي إلى وذمات محيطية وارتفاع ضغط الدم ومفاقمة القصور القلبي. كما قد يؤثر في الجريان الدموي والرشح الكبيبي والإفراز النبيبي.

التوصيات في تحديد الجرعة:

يقال باختصار إن الاستجابة للمعالجة الدوائية في المصابين بالقصور الكلوي متنوعة على نحو واسع، وتتطلب الأخذ باعتبارات كثيرة وإعادة تقييم مستمرة من قبل الطبيب المعالج.

يمكن قياس انخفاض معدل الرشح الكبيبي حسابياً بتطبيق طرائق معايرة دقيقة، ويمثل هذا الخطوة الأولى أو أحد المبادئ الكثيرة المتعلقة بالحركية الدوائية وبالاستقلاب التي يجب أخذها بالحسبان.غير أن المعلومات المتعلقة بتقدير الجرعة يجب تطبيقها في كل مريض على حدة وعلى نحو حذر؛ آخذين بالحسبان بعض التبدلات النوعية للدواء والناجمة عن درجة القصور الكلوي أو أي مشاكل أخرى.

حين يؤثر القصور الكلوي في حجم توزع الدواء فإن جرعة التحميل يجب أن تعدل. كما أن التعويض عن النقص في التصفية الكلوية يكون بتعديل الجرعة الداعمة؛ إذ إن الأهم في هذه المبادئ هو التناسب الموجود بين كل من: التصفية والجرعة وتركيز الدواء الثابت في الدم.

يستطيع الطبيب السريري التبديل بين تغيير الجرعة المحددة للشخص، والفاصل بين الجرعتين، أو كليهما. وتعتمد هذه الأمور على الدواء وعلى حالة المريض. ومنطقياً قد تكون نقطة البدء لمعظم الأدوية في زيادة الفواصل بين الجرعات حتى تصل إلى مدة أقصاها ٢٤ ساعة، ثم بعدها الانتقال إلى تعديل الجرعة الشخصية المناسبة.

المدرات

نهاد عساف

المدرات diuretics من الأدوية الأكثر استخداماً في الممارسة السريرية، وهي تؤثر في زيادة إطراح الماء والصوديوم في البول بآلية تثبيط عود امتصاص كلور الصوديوم في مواضع متعددة على مسير الكليون (النفرون). إن قدرة المدرات على تحقيق توازن سلبي للسوائل في الجسم جعل استخدامها مفيداً في حالات سريرية عديدة ولاسيما في المصابين بالوذمات وارتفاع الضغط الشرياني وأمراض استقلابية أخرى.

أولاً- لمحة فيزلوجية:

الكلية عضو مزدوج في الإنسان وتحوي كل كلية نحو مليون نفرون (كليون)، وهي الوحدة الوظيفية في الكلية. يتألف النفرون من:

١- الكبيبة glomerulus.

٢- النبيب الملفف الداني convoluted tubule proximal.

٣- عروة هانله loop of Henle.

٤- النبيب الملفف القاصي distal convoluted tubule .

٥- النبيب الجامع collecting tubule.

تتلخص وظيفة النفرون بما يلي:

١- الرشح الكبيبي glomerular filtration (G.F).

٢- عود امتصاص السوائل والشوارد والمواد العضوية على مسير النفرون.

٣- إفراز الماء والشوارد في اللمعة الأنبوبية.

هذه الوظائف الثلاث متداخلة وتتعلق بعوامل أخرى كالضغط الشرياني وبروتينات المصورة والوارد من الغذاء والسوائل، وتؤدي هذه الوظائف الثلاث إلى الناتج البولي مع تعديل تركيبه والمحافظة على التوازن الداخلي للجسم، كما تحافظ على الضغط الشرياني الطبيعي.

يتأثر الرشح الكبيبي في الحالات المرضية بهبوط الضغط الشرياني، ويزداد الاضطراب الشاردي في حالات مرضية كالاعتلالات الكلوية بالمسكنات والحالات الالتهابية.

واستخدام المدرات سلاح ذو حدين فهو قد يعدل بعض الاضطرابات الموجودة في الحالات المرضية، ولكنه قد يحدثها في استخدامه العشوائي.

آلية عود امتصاص الصوديوم:

تحوي الخلايا الأنبوبية التي تعيد امتصاص شاردة الصوديوم مضخة صوديوم - بوتاسيوم (Na - ATPase - K) في غشاء الخلية الأنبوبية جانب القاعدي. تعيد هذه المضخة امتصاص الصوديوم إلى الدوران الجهازي وتحافظ على تركيز منخفض لشاردة الصوديوم ضمن الخلية الأنبوبية، ويسمح هذا التركيز المنخفض لشاردة الصوديوم بدخولها إلى الخلية الأنبوبية على نحو منفصل اعتماداً على ممال التركيز gradient concentration بين الخلية والرشاحة الكبيبية. تحتاج هذه الآلية إلى ناقل عبر الغشاء الخلوي أو قناة لنقل الصوديوم sodium channel، وهي موجودة على نقاط محددة على مسير النفرون، وتعمل الأدوية المدرة على مستوى هذه النقاط.

ثانياً- آلية عمل المدرات:

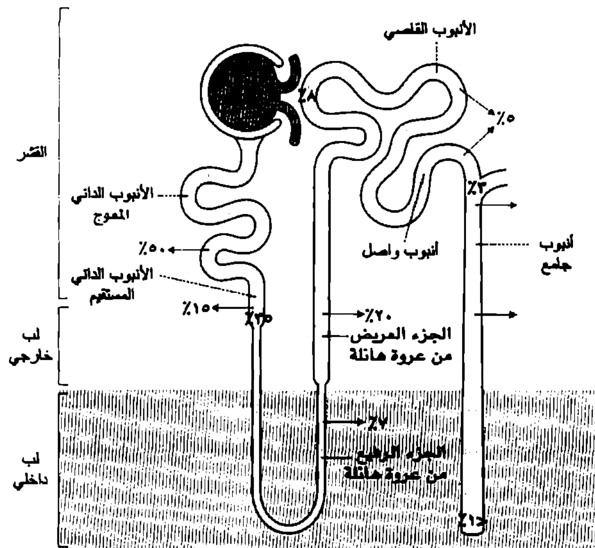
تعمل المدرات على منع عود امتصاص الصوديوم ومبادلة الشوارد وطرح الماء بآليات مختلفة بحسب نوع المدر، وهذه الآليات مبينة في الجدول (١).

ثالثاً- الاستطبابات السريرية للمدرات:

يتعلق الاستخدام السريري بعدة أمور هي:

١- اختيار المدر المناسب للعلاج: يتعلق الاختيار بعوامل عديدة:

أ- إذا كان الهدف من العلاج الوصول إلى تأثير سريع وشديد يلجأ إلى المدرات القوية (فيروسمايد furosemide).



الشكل (١) يظهر توزع عود امتصاص الصوديوم والشوارد الأخرى والماء على مسير النفرون في الحالة الطبيعية

المدر	الآلية	مكان التأثير
١- المدرات التيازيدية thiazides diuretics	- تثبيط الحامل المساعد للشوارد NA+ -CL- - تثبيط إنزيم كاربونيك أنهيدراز. - تثبيط إنزيم فسفو دي استراز.	القطعة القشرية من الجزء الصاعد من عروة هانله.
٢- مدرات العروة loop diuretics	-- تثبيط Na - K-2CL - تثبيط إنزيم كاربونيك أنهيدراز - تثبيط إنزيم فسفو دي استراز.	- الجزء الصاعد من عروة هانله. - النبيب الداني.
٣- مثبطات إنزيم كاربونيك أنهيدراز. carbonic anhydrase inhibitors	- تثبيط كاربونيك أنهيدراز.. - عود الامتصاص بالشوارد السالبة. - تثبيط إنتاج شاردة الهدروجين داخل الخلية الأنبوبية.	- الجزء الصاعد من عروة هانله. - النبيب الداني.
٤- المدرات الحلولية osmotic diuretics مناهضات الهرمون المضاد للإدرار ADH antagonists.	- تعاكس عمل الهرمون المضاد للإدرار (ADH). - منع عود امتصاص الماء بإيجاد قوة حلولية في اللمعة الأنبوبية.	- عروة هانله.
٥-مدرات حافظات البوتاسيوم potassium- sparing diuretics.	- تثبيط مستقبلات الهرمونات المعدنية (ألدسترون) - تثبيط إفراز البوتاسيوم. - تثبيط الحامل المساعد NA-CL.	- الجزء القشري والجزء اللبي للنبيب الجامع. - النبيب القاصي.

الجدول (١)

ب- الآلية الإمراضية: في فرط الألدسترونية الثانوية توصف مضادات الألدسترون spironolactone، وفي المرحلة المبكرة من الأذية الكلوية الحادة تستخدم المدرات الحلولية، وحين احتمال حدوث نقص البوتاسيوم يشارك المدر بحافظات البوتاسيوم.

ج- استخدام الجرعة الأقل والأكثر فعالية، والفترة الأقصر، ومراقبة التأثيرات الجانبية باستمرار.

د- قصة المريض الذي يستخدم المدرات والفحص السريري، ويتم التركيز على المواضيع التالية:

- تقدير الحمية والمتناول من الصوديوم والبوتاسيوم والماء.
- الظروف التي تؤثر في توازن السوائل والشوارد (الترفع الحروري والقياء والإسهال).
- قصة حديثة لنقص الوزن أو لزيادته.
- استخدام بعض الأدوية وتحديد تداخلاتها.
- التدقيق حول أمراض الكلية أو الأمراض الجهازية المرافقة.
- تقدير مستوى الصوديوم في الجسم.

٢- **الاستطبابات العلاجية**: هناك **نوعان** من استطبابات المدرات في العلاج هما: علاج الوذمات، وعلاج أمراض من دون وذمات مثل (ارتفاع الضغط الشرياني).

أ- **الأمراض التي ترافقها الوذمات**: انحباس الماء والصوديوم وتشكل الوذمة هو تعبير عن عدم فعالية حجم الدم الشرياني بسبب نقص الحجم الناجم عن تجمع السوائل خارج الأوعية. واستخدام المدرات هنا يحسن حجم الدم الشرياني الفعال ويحسن تروية الأعضاء المختلفة وتنقل السوائل المسببة للوذمة الخلالية لتعوض حجم البلازما اللازم.

(١)- قصور القلب الاحتقاني failure congestive heart: هدف العلاج هو تحسين وظيفة العضلة القلبية بزيادة قلوصية هذه العضلة وإزالة الاحتقان الوعائي الرئوي الذي يحسن الأكسجة، وبالتالي يحسن وظيفة العضلة القلبية.

(٢)- التشمع الكبدي: تحدث الوذمة في التشمع الكبدي نتيجة ارتفاع الضغط الوريدي الكبدي ونقص الضغط الجرمي الناجم عن نقص بروتينات الدم، ولاسيما الألبومين الذي يتم تصنيعه في الكبد والمفاغرات الشريانية الوريدية.

حالياً تبدو نظرية التوسع الوعائي vasodilation أكثر قبولاً، فالتوسع الوعائي يؤدي إلى تفعيل المقبضات الوعائية الداخلية وزيادة حبس الماء والصوديوم وتقبض الأوعية الكلوية.

(٣)- متلازمة الكلاء: تبدأ آلية حدوث الوذمة هنا من نقص الألبومين في الدم. وبالتالي حبس الماء والصوديوم بزيادة فعالية تبادل (H+ - NA+) في النبيب الداني بزيادة فعالية Na- K (ATPase (فرط الألدسترونية الثانوية).

(٤)- متلازمة الوذمة مجهولة السبب idiopathic edema syndrome: تحدث في النساء غالباً وترتبط بالدورة الطمثية، وتتميز باختلاف الوزن بين الليل والنهار، ويبدو أن آلية حدوثها زيادة النفوذية الوعائية أكثر من أنها زيادة السوائل خارج الخلوية.

ب- الأمراض التي لا ترافقها الوذمات:

(١)- ارتفاع الضغط الشرياني.

(٢)- آفات كلوية مضيعة للبوتاسيوم.

(٣)- الحماض الأنبوبي الكلوي.

(٤)- القصور الكلوي الحاد.

رابعاً- الاستطبابات النوعية لكل مدر:

١- مثبطات إنزيم carbonic anhydrase مثل أستيازولاميد acetazolamide (Diamox) يستخدم هذا المدر في الحالات التالية:

أ- الزرق glaucoma.

ب- قلونة البول للحماية من اعتلال الكلية بحمض البول.

ج- معالجة القلاء الاستقلابي بزيادة طرح الكربونات عن طريق البول.

د- مرض المرتفعات التي تزيد على ٣٠٠٠م، تؤدي إلى معاكسة القلاء الاستقلابي الذي يحدث عند تسلق المرتفعات؛ وذلك بحالة الحماض التنفسي الناجم عن نقص الأكسجين الذي تحدثه.

هـ- معالجة فرط فسفور الدم بزيادة إطراح الفسفور عن طريق البول.

و- استخدامات أخرى (معالجة الصرع وفرط بوتاسيوم الدم والشلل الدوري بنقص البوتاسيوم ونوب توقف التنفس في أثناء النوم ومرض منيير Meniere's disease).

التأثيرات الجانبية: حماض استقلابي بفرط الكلور، وحصيات كلوية، ونقص بوتاسيوم الدم وفرط حساسية، والتهاب كلية خلالي.

مضادات الاستطبابات: التشمع الكبدي؛ لأنه يحدث اعتلال دماغ بزيادة طرح الأمونيوم في الدم.

الجرعة العلاجية: تعطى مثبطات إنزيم carbonic anhydrase عن طريق الفم أو وريدياً؛ بمقدار: ١٥٠-٣٧٥ مغ/ ٢٤ ساعة عن طريق الفم، أو ٥٠٠مغ وريدياً.

٢- المركبات التيازيدية: تستخدم في الحالات التالية:

أ- زيادة الحجم خارج الخلوي.

ب- البيلة الكلسية الأساسية.

ج- البيلة التفهة كلوية المنشأ.

د- الحماض الأنبوبي الكلوي من النمط الثاني.

هـ- نقص تكلس العظام.

و- ارتفاع الضغط الشرياني.

التأثيرات الجانبية: ضعف ووهن، ونقص البوتاسيوم في الدم، وقلاء استقلابي واضطراب استقلاب السكريات، وفرط حمض البول في الدم وفرط شحوم الدم، ونقص صوديوم الدم وفرط كلسيوم الدم، وتأثيرات تحسسية ودموية، والتهاب كلية خلالي.

مضادات الاستطباب: يفضل عدم استخدام المدرات التيازيدية في الحالات التالية: تشمع الكبد، والقصور الكلوي، والمعالجة بالديجتال.

الجرعة العلاجية: المركبات التيازيدية thiazide ٢٥-١٠٠ مغ/ ٢٤ ساعة عن طريق الفم.

٣- مدرات العروة: تستخدم في الحالات التالية:

أ- وذمة الرئة الحادة.

ب- وذمة معندة على العلاج.

ج- فرط كلسيوم الدم.

د- معالجة التسممات بوساطة الإدرار القشري.

هـ- فرط حمض البول في الدم.

و- ارتفاع الضغط الشرياني.

ز- نقص صوديوم الدم الحاد.

ح- متلازمة الإفراز الشاذ للهرمون (ADH): syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH).

التأثيرات الجانبية:

- نقص البوتاسيوم.
- نقص الكلسيوم والمغنزيوم الدموي.
- قلاء استقلابي.
- نقص السمع ototoxicity (بالجرعات الكبيرة).

مضادات الاستخدام:

- التحسس للدواء.
- تثبيط النقي.
- اضطراب الوظيفة الكبدية الشديدة.
- التهاب الكلية الخلالي.

الجرعة العلاجية: تستخدم مدرات العروة بحسب وظيفة الكلية، تعطى الجرعات التالية:

* furosemide 20-100-500-مغ عن طريق الفم / ٢٤ ساعة.

* ٢٠-٥٠٠ مغ عن طريق الوريد على دفعات بحسب الاستجابة.

٤- حافظات البوتاسيوم potassium- sparing: تستخدم هذه المدرات في الحالات التالية:

أ- زيادة إفراز الهرمونات القشرية الثانويةConn's syndrome- ectopic-ACTH production.

ب- فرط الألدسترونية الثانوية.

ج- معالجة متلازمة بارتر Bartter's syndrome.

د- المتلازمات الطارحة للبوتاسيوم.

هـ- قصور القلب.

و- تشمع الكبد.

ز- متلازمة الكلاء.

التأثيرات الجانبية:

أ- فرط بوتاسيوم الدم.

ب- الحماض الاستقلابي.

ج- اضطرابات غدية.

د- تثدي gynecomastia ولاسيما بعد استعمال السبيرومولاكتون.

هـ- تأثيرات إندروجينيية الشكل.

و- إمكانية تشكل حصيات كلوية باستخدام الـ triamterene.

ز- قصور كلوي حاد في أثناء العلاج بـ triamterene الذي يسبب نقص الصبيب الكلوي الذي يعطل آلية التنظيم الذاتي الكلوي.

مضادات الاستطباب:

أ- الشك بحدوث فرط بوتاسيوم الدم.

ب- وجود قصور كلوي.

الجرعة العلاجية:

* spironolactone ١٠٠-٢٠٠مغ عن طريق الفم.

* amiloride ٥ -١٠مغ عن طريق الفم.

٥- المدرات الحلولية ومناهضات الهرمون المضاد للإدرار ADH antagonists and osmotic diuretics: أهمها الـ mannitol الذي يعطى عن طريق الوريد.

الاستطبابات:

أ- شح البول لزيادة الناتج البولي.

ب- فرط الضغط داخل القحف.

التأثيرات الجانبية:

أ- نقص صوديوم الدم بالمعالجة بالمدرات الحلولية.

ب- فرط سوائل خارج الخلوية.

ج- صداع، قياء، غثيان.

د- إصابة قدرة التكثيف في الكلية.

هـ- استخدام مناهضات ADH قد يحدث التجفاف.

و- زيادة صوديوم الدم.

الجرعة العلاجية: ٥ -١٢,٥غ وريدياً.

خامساً- مراقبة العلاج:

١- تقدر فعالية العلاج بالمدرات بـ:

أ- نقص الوزن (الوزن اليومي) يعادل نقص ١كغ من الوزن وفقد لتر واحد من السوائل وخسارة ١٤٠ مولاً من الصوديوم.

ب- غياب العلامات السريرية لزيادة الوزن (أو زيادة السوائل).

توجه عدم فعالية العلاج وعدم الاستجابة للمدرات نحو دراسة:

٢- الوضع القلبي، والاضطراب الشاردي، واضطراب وظيفة الكلية، واضطراب الامتصاص الهضمي للدواء.

مراقبة حدوث التأثيرات الجانبية للعلاج بالمدرات تتم بوزن المريض يومياً، وإجراء بعض التحاليل المخبرية: اليوريا والكرياتينين وحمض البول وسكر الدم والشوارد والتوازن الحمضي القلوي بحسب كل حالة.

الخلاصة: المدرات من الأدوية المهمة في الممارسة السريرية، واستعمالها ضروري وإسعافي أحياناً، ولكن يجب أن يتابع استعمالها بدقة بسبب المضاعفات المهمة التي قد تحدث في أثناء العلاج العشوائي والمديد.

الشَيْخوخَة والجهازُ البولي التناسلي

محسن دندل

المقدمة:

تمر حياة الإنسان بمرحلتين رئيستين هما: الحياة الرحمية والحياة خارج الرحم. تتوالى أطوار الحياة الرحمية من البويضة الملقّحة أو الزيجوت Zygote فالمضغة غير المخلّقة embryo ثم المضغة المخلّقة والمكتملة التمايز (الجنين) foetus لبشر سوي، لتبدأ بعد الولادة مرحلة الحياة خارج الرحم بطور الوليد neonate فالرضيع infant فالصبي ثم اليافع adolescent ثم البالغ الشاب، ومن بعد الشباب الكهولة ثم الشيخوخة ثم الهرم ومن بعده الموت. يختص كل طور بخصائص ومعايير طبيعية وكذلك بأمراض واضطرابات خاصة.

يتميز طور الشيخوخة بتغيرات شكلية ووظيفية في الجسم تختلف في التأثير وطرائق التشخيص والتدبير عمّا يحدث في أطوار عمرية أخرى مثلها؛ كمثل التغيرات والأمراض في طور الوليد أو الرضيع التي تختص بمعايير مختلفة عن تغيرات وأمراض طور الشباب أو الكهولة.

بدأ الاهتمام بصحة الشيخوخة يزداد مع ارتفاع متوسط الأعمار وتزايد نسبة الشيوخ في المجتمعات ولاسيما في البلدان المتقدمة بعد الحرب العالمية الثانية، وبدأت الهيئات والجمعيات الطبية بمختلف الاختصاصات خلال العقدين الماضيين بوضع أسس طب الشيخوخة وخطوط الإرشادات guidelines الطبية لأمراض الشيخوخة.

تؤثر التغيرات الخلطية humoral والوظيفية لدى الشيوخ في سلوكهم فيتّصفون بالحلم والحكمة والورع والتروّي ما يمنحهم الوقار في مجتمعاتهم، ولا يقبل منهم حتماً سلوك الأطفال ولا سلوك الشباب المندفع والمتحمس الذي يعد مخالفاً لسلوك الشيوخ المألوف.

يتضح مما سبق أن الشيخوخة مرحلة عمرية طبيعية يبلغها الإنسان خلال تطوره، تتّسم بسمات شكلية ووظيفية وسلوكية، وكذلك باضطرابات وأمراض مختلفة عن مثيلاتها في الفئات العمرية الأخرى.

تبدأ فترة الشيخوخة في النساء بحدوث الإياس menopause وانقطاع الطمث الناجم عن توقف المبيضين عن إنضاج الجريبات المفرزة لهرمون الإستروجين مما تنجم عنه تغيرات في البنية الشكلية والوظيفية والسلوكية للمرأة، ويحدث هذا عادة بعمر يقارب الخمسين عاماً.

أما عند الرجل فيبدأ طور الشيخوخة مع انخفاض مستويات هرمون الذكورة (إندروجين) androgen لديه وما ينجم عن ذلك من تغيرات في البنية الشكلية والوظيفية والسلوكية للرجل؛ أي إياس الذكور andropause.

ولما كانت الشيخوخة قد اقترنت بنقص الهرمونات الجنسية فمن المنطق أن تنال التغيّرات البنيوية والوظيفية الأجهزة والأعضاء الهدف target organs لهذه الهرمونات على نحو أساسي، ولكن يجب ألا تغفل تغيرات الأخلاط والهرمونات الأخرى في طور الشيخوخة.

أولاً- فيزيولوجية الإندروجين:

١- إفراز الهرمون:

تفرز خلايا ليديغ Leydig cells في الخصية الهرمون الذكري الرئيسي التِستوستيرون testosterone، ويُنَظَّم هذا الإفراز مركزياً بالهرمون الملوتن LH المفرز من الفص الأمامي للنخامى بتحريض متكرر من الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH من نويّات الوطاء hypothalamus جانب البطينية، كما يفرز الهرمون الذكري من خلايا المنطقة الشبكية Zona reticularis في قشر الكظر لدى الذكور والإناث بتحريض هرمون النخامى الأمامية الموجّه لقشر الكظر ACTH، وتفرز خلايا دماغية كميات ضئيلة جداً من الهرمون الذكري أيضاً.

٢- أشكال التستوستيرون الدموي:

يجول التِستوستيرون في الدم بثلاثة أشكال هي:

أ- التِستوستيرون المرتبط بالغلوبين الرابط للهرمونات الجنسية sex hormone binding globulin (SHBG)، ويكوّن نسبة ٦٠٪ تقريباً، وهو قسم التِستوستيرون غير الفعال حيوياً.

ب- التِستوستيرون المرتبط بالألبومين ويكوّن نسبة ٣٨٪.

ج- التِستوستيرون الحر free testosterone ويكوّن نسبة ١-٢٪.

يؤلف كل من التِستوستيرون المرتبط بالألبومين والتِستوستيرون الحر القسم الفعال من التِستوستيرون الجائل في الدم.

٣- مُستَقلبات التستوستيرون testosterone metabolites:

يتحوّل جزء من التِستوستيرون إلى مُستقلَبَين آخرَين هما:

أ- الدي هدرو تِستوستيرون dihydrotestosterone (DHT) المرجع بالإنزيم 5α-reductase في خلايا بعض الأعضاء الهدف للهرمون الذكري؛ إذ يؤلف DHT ٩٠٪ من إندروجين الموثة، وهو أقوى عشرة أضعاف من التِستوستيرون، وأشْرَه منه للارتباط بمستقبلات الإندروجين androgen (AR) receptors فيشكّل معها معقداً أكثر ثباتاً من الذي يشكله التستوستيرون.

ب- الإستراديول 17β- estradiol (E_2) الذي يتفعل بالإنزيم aromatase.

يُعد كلٌ من التِستوستيرون والتِستوستيرون المرجع DHT الشكلين الرئيسين للإندروجين القادرين على تقرير النموذج الذكري للإنسان؛ ومن ثم دعمه لاحقاً.

٤- متطلّبات عمل التستوستيرون:

لكي يؤدي الهرمون الذكري فعله يحتاج إلى:

أ- نقله إلى مكان تأثيره.

ب- اختراق الغشاء الخلوي ليرتبط داخلَ النواة بالحمض النووي DNA.

ج- إمكان تحوّله إلى مُستقلَبات أخرى بحسب الحاجة.

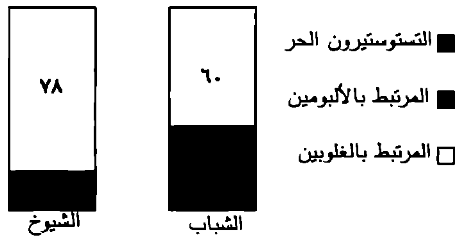
د- ارتباط بمستقبِلات الإندروجين التي لها شأن مهم في الاستجابة للإندروجين.

٥- التأثيرات الفيزيولوجية للإندروجين:

تتلخّص تأثيرات الإندروجين ومُستَقلَباته في الأعضاء الهدف بالمخطّط رقم (١).

٦- تغيّرات الإندروجين المرتبطة بالعمر:

ينخفض مستوى التِستوستيرون الكلي فيزيولوجياً بمعدل ١٪ سنوياً بدءاً من سن الأربعين، ويزداد مستوى الغلوبين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG، مما يؤدي إلى نقص نسبة التِستوستيرون الفعّال حيوياً في الدم. يوضّح ذلك المخطّط رقم (٢).



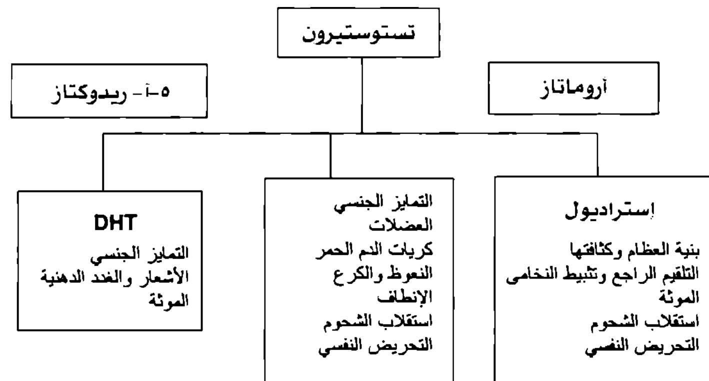
المخطّط (٢) يُبيّن نوع التستوستيرون الجائل في الدم ونسبته لدى الشباب والشيوخ.

٧- الموجودات السريرية لنقص الإندروجين:

يُكَوِّن عَوَز الإندروجين عند الشيوخ androgen (ADAM) deficiency aging male متلازمة مرضية تنال الأجهزة والأعضاء الهدف للإندروجين، وتختلف الموجودات السريرية من حيث توافرها وشدتها بين رجل وآخر، كما قد تتفاوت الشكاوى شدة في الرجل ذاته أحياناً وذلك تبعاً لتفاوت تأثّر الأعضاء الهدف بالمرض وشدة النقص في الهرمون، وليس من الضروري وجود جميع الأعراض والعلامات السريرية بنمط واحد عند جميع المرضى، وبعض هذه الأعراض والعلامات غير نوعيٍ، وقد توجد في أمراض أخرى أيضاً.

أ- الجهاز الحركي: يشعر المرضى بالتعب وضعف القوة العضلية والقدرة على تحمّل الجهد بسبب تراجع الكتلة العضلية، كما يشكو المرضى آلاماً عظمية ومفصلية ناجمة عن تخلخل العظام osteoporosis، ويزداد حدوث الكسور المرضية.

ب- الجهاز العصبي: يشكو المرضى اضطراب النوم والنعاس، ونقص التركيز الذهني والذاكرة، ويبدو لديهم التهيّج والقلق anxiety، والاكتئاب depression وعدم الرضا،



المخطّط (١) التأثيرات الفيزيولوجية للإندروجين ومستَقلَباته في الأعضاء الهدف.

والتغنّي بأيام شبابهم والشعور بفوات تلك الفترة الزاهية من حياتهم.

ج- شكل الجسم: تتّضح البدانة المركزية بسبب زيادة الشحوم الحشوية ونقص كتلة العضلات الهيكلية واندخالها بالشحم؛ مما يؤهّب المرضى للفتوق.

د- الجلد: يشكو المرضى من فرط التعرّق مع الهبّات الساخنة hot flashes، ويبدو الجلد رقيقاً جافاً ومجعّداً ناقص الدهن والأشعار ولاسيما أشعار الوجه والعانة.

هـ- الوظيفة الجنسية: نقص الشبق libido والمتعة وضعف النعوظ erection ونقص تواتره ولاسيما الصباحي ونقص الخصوبة subfertility وصغر الخصيتين.

و- الأعراض البولية السفلية lower urinary tract (LUTS) symptoms الناجمة عن ضخامة الموثة بسبب خلل توازن الهرمونات الجنسية وعوامل النمو (DHT, TGF-β).

ز- القلب والأوعية الدموية: ارتفاع الضغط الشرياني الانبساطي بسبب زيادة المقاومة الوعائية، وزيادة عوامل خطورة الإصابة بنقص التروية القلبية.

ح- المتلازمة الاستقلابية: الداء السكري النموذج II بسبب زيادة مقاومة الإنسولين وزيادة الشحوم الدموية، وفقر الدم.

٨- الفحوص المخبرية الأساسية:

يعاير التستوستيرون الكلي في الدم مساءً، وإذا كانت القيمة أقلّ من الحد الأدنى الطبيعي البالغ ٣ نانوغرام/مل أو ١٠,٣ نانومول/دل يجب إعادة معايرة التستوستيرون الكلي؛ إضافة إلى معايرة هرمونات النخامى FSH, LH والبرولاكتين.

إذا لم تدعم النتائج المخبرية السابقة الصورة السريرية الواضحة يجب استبعاد الأسباب الأخرى للمتغيّرات السريرية وإجراء فحوص مخبرية أخرى في إطار البحث العلمي مثل ديهايدروايبي أندروستيرون (DHEA) والإستراديول (E2) والميلاتونين وهرمون النمو (GH)، وعامل النمو المشابه للإنسولين insulin-like GF.

٩- علاج نقص الإندروجين في الشيخوخة:

أ- استطبابات العلاج: يستطبّ العلاج التعويضي بالتستوستيرون في المرضى المصابين بالقصور الخصوي السريري الواضح والمثبت بانخفاض مستوى التستوستيرون في المصل دون الحدّ الأدنى الطبيعي، وكذلك يستطب العلاج التجريبي مدة ثلاثة أشهر فقط إذا توافرت الموجودات السريرية ومستوى التستوستيرون في المصل بالحدود الدنيا. ويعد كلٌّ من سرطان الموثة وسرطان الثدي والورم الموثي الحميد BPT مضاد استطباب contraindication قطعياً للعلاج بالتستوستيرون. ويتفاقم انقطاع النفس النومي sleep apnea بالمعالجة المديدة لأكثر من ثلاث سنوات.

ب- الأشكال الدوائية: تتوافر المستحضرات العلاجية الآمنة بأشكال صيدلانية مختلفة منها:

- **الحقن العضلية:** testosterone undecanoate 1000 mg تعطى مرة كل ثلاثة أشهر فيرتفع التستوستيرون والإستراديول في الدم، ولكن يبقى DHT دون ارتفاع.
- **محافظ جيلاتينية:** testosterone undecanoate 40 mg تؤخذ مع الطعام بجرعة ١٢٠-١٦٠ملغ يومياً.
- **لصاقات جلدية:** Androderm 5 mg/day, Testoderm 10-15 mg/day.
- **هلام جلدي:** AndroGel 5-10 gr/day.

ج- مدة العلاج والمتابعة: تستمر المعالجة مدة ثلاث سنوات، ويتمّ اختيار المستحضر المناسب اعتماداً على فعّاليته وأمانه وتوافره، وتحمّل المريض له، وخبرة الطبيب المعالج، ويجب مراقبة وظائف الكبد قبل المعالجة؛ وشحوم الدم في أثناء المعالجة كل ٣-٦ أشهر، ومراقبة الموثة بالمس الإصبعي ومعايرة المستضد الموثي النوعي PSA، وكذلك التعداد الدموي العام CBC قبل العلاج، ثم كل ٣-٦ أشهر طوال مدة العلاج، ومراقبة بنية العظم والعضلات كل سنة.

وإضافة إلى العلاج التعويضي بالتستوستيرون يجب التوقف عن التدخين والكحول، والتخلّص من الشحوم الحشوية وتحسين كتلة العضلات بالحمية والتمارين، ومعالجة تخلخل العظام والاكتئاب.

قد تحدث تأثيرات جانبية غير مرغوبة في أثناء العلاج بالتستوستيرون مثل احتباس السوائل والتثدّي وكثرة الحمر polycythemia؛ وتفاقم نوبات انقطاع النفس في أثناء النوم.

يبيّن الجدول رقم (١) مظاهر نقص الإندروجين في الشيخوخة وتأثير العلاج التعويضي بالتستوستيرون فيها.

١٠- التشخيص التفريقي لمتلازمة نقص الإندروجين:

ينخفض إنتاج العديد من الهرمونات الأخرى بتقدّم العمر، وقد تتشابه التغيّرات الناجمة عن ذلك بالموجودات السريرية الناجمة عن نقص الإندروجين، وهذه الهرمونات هي:

أ- هرمون النمو growth hormone (GH) الذي يتراجع إنتاجه بمعدل ١٤٪ كل عقد بعد البلوغ، وله تأثير في الكتلة العضلية، وكثافة العظم، وتوزع الشعْر، ونموذج البدانة؛ لكنّه لا يؤثّر في الموثة أو في قيمة PSA.

الأعضاء والوظائف المتأثّرة بالإندروجين	تأثير الشيخوخة	تأثير العلاج بالتِستوستيِرون
الكتلة العضلية	انخفاض	زيادة
القوة العضلية	انخفاض	زيادة
الشحوم الحشوية	زيادة	انخفاض
الشحوم الدموية LDL cholesterol	زيادة	انخفاض
مقاومة الأنسولين	زيادة	انخفاض
الضغط الشرياني الانبساطي	زيادة	انخفاض
الأمراض القلبية والوعائية	زيادة	انخفاض
بنية العظم وكثافته	انخفاض	زيادة
الرغبة والمتعة الجنسية	انخفاض	زيادة
نعوظ القضيب والخصوبة	انخفاض	تحسّن
التركيز الذهني والمزاج النفسي	انخفاض	تحسّن
كريات الدم الحمر	انخفاض	زيادة

الجدول (١) يُلخِّص التغيّرات الشكلية والوظيفية للجسم في الشيخوخة وتأثير المعالجة التعويضية بالتستوستيرون فيها.

ب- الميلاتونين melatonin الذي يفرز من الغدة الصنوبرية pineal gland استجابة لنقص السكر وفي الظلام، وينخفض إنتاجه بتقدم العمر.

ج- التيروكسين thyroxin الذي ينخفض ويؤدّي إلى قصور الدرق في ٢٠٪ من الشيوخ.

د- ليبتين leptin الذي يرتفع في الشيوخ المصابين بنقص الإندروجين، وهو يحثّ نمو الموثة وربّما يحرّض تطوّر سرطانة الموثة؛ إذ تتناسب مستويات الليبتين عكساً مع التستوستيرون في البلازما في المصابين بسرطانة الموثة المتقدّمة المرحلة.

ثانياً- تأثير الشيخوخة في الجهاز البولي الأنثوي:

تتوزع مستقبلات الإستروجين في القناة التناسلية الأنثوية وفي البشرة المبطنة للطرق البولية السفلية ولاسيما الإحليل، وتساعد على إثارة مستقبلات ألفا-١ وزيادة الجريان الدموي تحت المخاطية، كما يحسّن الإستروجين تكاثر الظهارة البولية الطبيعية ولاسيما الخلايا السطحية.

يؤدّي نقص الإستروجين إلى تعرية الظهارة البولية وضمورها فتتعرّض مستقبلات الألم الموجودة تحتها للتخريش بالبول، ويَحدُث الإلحاح البولي urgency وربما حدث السلس البولي الزحيري والبيلة الدموية، وتضعف آلية إغلاق الإحليل.

يساهم نقص الإستروجين عند النساء أيضاً بمساهمته في حدوث السلس البولي الجهدي أو تفاقمه، وكذلك تدلّي الإحليل urethral prolapse عند النساء في سن الإياس.

تعالج الأعراض التخريشية بالأدوية المضادة للتشنّج، إضافة إلى الإستروجين الموضعي (كريم أو بويضات مهبلية) أو عن طريق اللصاقات الجلدية، أو عن طريق الفم ما لم يكن هناك مضاد استطباب لاستخدامه.

ثالثاً- البيلة الجرثومية والخمج البولي في الشيخوخة bacteriuria and urosepsis:

الحدوث: يزداد حدوث البيلة الجرثومية لدى الشيوخ من كلا الجنسين لتبلغ ١٠٪ في الرجال، و٢٠٪ في النساء بأعمار بعد الخامسة والستين، وتكون في الغالب لاعرضية asymptomatic ونوبية أو متكررة مما يجعل نسبة الحدوث الحقيقية أكثر من ذلك. وفي حين تكون نسبة الإصابة في سن الشباب ثلاثين من الإناث إلى ذكر واحد (١/٣٠)، فإنها تصبح اثنتَيَن فقط مقابل ذكر واحد (١/٢) في الشيخوخة.

الإمراضية: تساهم في الإصابة التغيرات المرتبطة بالشيخوخة والهرم مثل نقص المناعة الخلوية، واعتلال

المثانة العصبي neuropathic bladder، وتلوث العجان بالبراز والبول لكثرة استخدام الحفاضات. والركودة البولية وزيادة استخدام القثاطر البولية. ونقص الإستروجين في النساء، والداء السكري، ونقص المواد المضادة للجراثيم في المهبل ونقص مفرزات الموثة المترافق وتغيُّر قيمة pH ونقص الزِّنك.

الجراثيم المُمرضة: الجراثيم المعوية وعلى رأسها الأشريكية القولونية E. coli. وهي العامل الممرض الأكثر شيوعاً، وتزداد العدوى بالجراثيم إيجابية الغرام في الرجال أكثر من النساء، كما تزداد في الشيخوخة العدوى بعدة أنواع جرثومية معاً - ولاسيما الأنواع المقاومة للصادات الحيوية - لكثرة إقامة المسنّين في المستشفيات وخضوعهم لإجراءات طبية مُعدية وإنهاك جسمهم بالأمراض المزمنة.

التشخيص: تغيب الأعراض غالباً أو تُطمس بالأمراض المصاحبة في الشيوخ، فقد لا ترتفع الحرارة ولا تزداد كريات الدم البيض في خمج الطرق البولية العلوية خلافاً لما يحدث في الشباب والأطفال. لذا يجب - عند توقُّع الإصابة - إجراء فحص البول وزرعه، ويعد وجود أكثر من مئة جرثومة في عينة بول مأخوذة بالقثطرة علامة مرضية. وفي حين لا تعد البيلة القيحية pyuria وحدها عند المسنّين دليلاً أكيداً على وجود البيلة الجرثومية ولا استطباباً لعلاجها؛ فإنّ غيابها مؤشِّرٌ جيد على غياب البيلة الجرثومية. يمكن البحث عن العوامل المؤهِبة والمفاقمة للمرض وإجراء الاستقصاءات اللازمة (بحسب الحاجة) مثل معايرة كرياتنين الدم، والفحص بالأمواج فوق الصوتية وتصوير الجهاز البولي الظليل IVU والتصوير المقطعي المحوسب CT، والفحوص الديناميكية البولية urodynamic، وتنظير الإحليل والمثانة.

العقابيل والإنذار: البيلة الجرثومية شائعة جداً عند المسنّين رجالاً ونساءً. وفي حين لا تؤدّي البيلة الجرثومية اللاعرضية أو الخمج البولي البسيط وغير المتضاعف إلى تدهوّر الوظيفة الكلوية، بيد أنها تؤذي الوظيفة الكلوية إذا ما رافقتها اضطرابات بولية أو استقلابية كالداء السكري. ويزداد حدوث الخمج البولي urosepsis والصدمة الخمجية عند المسنين لكثرة العوامل المؤهِبة عندهم.

التدبير: يجب أخذ الحالة الفيزيولوجية في الشيخوخة في الحسبان، فالمسنون أكثر حساسية للتأثيرات الجانبية والسُميّة للصادات بسبب تأذّي استقلابها وإطراحها، لذلك يجب أن يخضع استخدامها للمراقبة ووفقاً للاستطباب الصحيح. تعالج البيلة الجرثومية المرافقة لأعراض بولية سفلية LUTS بالصادات لمدة أسبوع، في حين يحتاج الخمج الجهازي المرافق للحمّى إلى مدة أطول (١٠-١٤ يوماً) كي تزول الأعراض. لا تحتاج البيلة الجرثومية البسيطة اللاعرضية إلى معالجة بالصادات الحيوية بسبب التأثيرات الجانبية للأدوية ووفرة فرص حدوث خمج إضافي superinfection. تفيد مركّبات فلوروكينولون fluoroquinolone في المعالجة ويجب الحذر حين وصفها لمرضى مصابين بتطاول زمن البروثرومبين الجزئي Quick test، وانخفاض البوتاسيوم أو المغنيزيوم في الدم، وكذلك حين مشاركتها لمنظِّمات ضربات القلب. قد تثير مركّبات فلوروكينولون اعتلال الأوتار عند الشيوخ الأكبر من الستّين سنةً ولا سيما إذا صاحبَها مرض كلوي مزمن أو تناول الكورتيزون.

رابعاً- الأمراض البولية ذات الحدوث الغالب في فترة الشيخوخة:

قد تحدث هذه الأمراض في الجهاز البولي التناسلي في كل فترة عمرية، لكنّ قمة حدوثها توافق سن الشيخوخة "سيرد ذكرها بالتفصيل في بحوث أخرى" وهي:

١- **سرطانة الخلية الكلوية** renal cell carcinoma.

٢- **سرطانة القضيب حرشفية الخلايا** squamous (SCC) cell carcinoma: وهي قليلة الحدوث عموماً، وتبلغ قمة حدوثها في الأعمار ٦٠-٨٠ سنة.

٣- **سرطانة الظهارة البولية:** سواء كانت ذات الخلايا الانتقالية transitional cell carcinoma (TCC) أم الحرشفية SCC، ويبلغ متوسط عمر المرضى حين تشخيص السرطانة ٦٩ سنة في الرجال و٧١ سنة في النساء. وتزداد معدّلات حدوث هذا النوع من الأورام والوفيات الناجمة عنها مع تقدّم العمر.

٤- **أورام الموثة:** سواء الحميدة benign، أم الخبيثة هي أمراض مرتبطة بالسن المتقدمة لدى الرجال، ويتناسب معدل حدوثها وإمراضيتها طرداً مع زيادة العمر.

٥- **تناقص الوظيفة الكلوية:** تنخفض تصفية الكرياتنين فيزيولوجياً، كما تتغيّر قيم مخبرية عديدة لدى الشيوخ عمّا هي لدى الشباب.

٦- **الاعتلال العصبي في المثانة** neuropathic bladder: المرافق للخرف الشيخوخي senile dementia وداء ألزهايمر، وداء باركنسون.

أخماج الجهاز البولي التناسلي في الذكور

- أخماج السبيل البولي النوعية
- أخماج الجهاز البولي اللانوعية
- الأمراض المنقولة جنسياً ومظاهرها الجلدية

أخماج السبيل البولي النوعية

حسين سعيد

يقصد بأخماج السبيل البولي النوعية urinary tract infection وجود مستعمرات عضويات ممرضة في البول وغزو نسيجي لجزء من السبيل البولي (الكلية، المثانة، الإحليل، الموثة)، وغالباً ما تكون الجراثيم هي السبب وقد تكون الفطور والفيروسات.

قد تكون الأخماج البولية خفيفة مثل التهاب المثانة في شهر العسل، أو شديدة جداً مثل خراجات الكلية في المضعفين مناعياً.

تعزى البيلة الجرثومية الشديدة إلى وجود أعداد من الجراثيم في البول تزيد على ١٠٠,٠٠٠ جرثوم/مل في العينة الطازجة المأخوذة من منتصف التبويل، وهذا الرقم مؤشر موثوق لخمج السبيل البولي، ولكنه لا يحدد ما إذا كان الخمج هو التهاب مثانة أو التهاب حويضة وكلية. يقصد بالبيلة الجرثومية اللاعرضية وجود أعداد كبيرة من الجراثيم في البول من دون حدوث أعراض مرافقة. أما عسر التبول والتكرر frequency مع غياب البيلة الجرثومية المهمة فمشاكل شائعة عند الشابات، وقد سميت هذه الحالة بالمتلازمة الإحليلية الحادة، وتسببها في ٢٥٪ من الحالات المتدثرة التراخومية Chlamydia trachomatis.

والتهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية هي أكثر الأخماج البولية شيوعاً، أما الخراجات الكلوية وحول الكلية فهي مضاعفات غير شائعة وقد تحدث عادة في:

١- انسداد السبيل البولي.

٢- تجرثم الدم bacteriemia ولاسيما بالعنقوديات أو المبيضات.

٣- الأشخاص السكريين أو الذين يعالجون بكابتات المناعة أو المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز).

تعزى الأخماج البولية المتضاعفة إلى بيلة جرثومية ترافقها عيوب بنيوية أو عصبية في آلية التبويل (الجزر المثاني- الحالبي، أو المثانة عصبية المنشأ)، أو إلى أجسام أجنبية (الحصيات أو القثاطر الدائمة)، أو إلى مرض كلوي داخلي المنشأ (اعتلال الكلية السكري، أو الكلية عديدة الكيسات).

أما التهاب الحويضة والكلية المزمن فيعزى إلى موجودات مرضية وشعاعية مثل التندب القشري المزمن، والتخرب الأنبوبي الخلالي وتشوه الكؤيس calix المستبطن. قد يكون التهاب الحويضة والكلية الجرثومي المزمن فعالاً، يحدث عند المرضى المصابين بأخماج مستمرة متضاعفة، أو غير فعال يتألف من تندبات بؤرية عقيمة تالية لخمج سابق. وقد يؤدي الخمج الناكس إلى تندبات عديدة مع بؤر فعالة من الخمج. ومن النادر أن تُحدث أخماج السبيل البولي انكماشاً وتندباً ونخراً كلوياً تنتهي بالقصور الكلوي المزمن، في غياب الانسداد أو الجزر أو الأجسام الغريبة أو المريض مكبوت المناعة (وخاصة المريض السكري).

وقد تؤدي حالات مرضية أخرى إلى آفات كلوية تشبه التهاب الحويضة والكلية المزمن؛ إذ لوحظت حالات مشابهة مع غياب الخمج في المرضى الذين عانوا من جزر مثاني - حالبي شديد في الطفولة. ويشير تعبير اعتلال الكلية الجزري إلى وجود علامات شعاعية للجزر المثاني - الحالبي والتندب وترقق القشر مع غياب الآفات الانسدادية الأخرى، وقد يؤدي في النهاية إلى القصور الكلوي الانتهائي مع كليتين متندبتين منكمشتين. وقد ينجم اعتلال الكلية الجزري عن تخرب كلوي مناعي ذاتي أكثر مما ينجم عن خمج جرثومي يصيب الكلية، ومع ذلك فإن اجتماع الخمج الراجع والاعتلال الكلوي الجزري قد يؤدي إلى التهاب الحويضة والكلية المزمن.

وقد يؤدي الاعتلال الكلوي بالمسكنات إلى نخر حليمي، وقد يشبه أيضاً التهاب الحويضة والكلية الجرثومي على الصورة الشعاعية.

أولاً- الآلية الإمراضية:

يكون السبيل البولي الطبيعي خالياً من الجراثيم ما عدا بعض العضويات التي توجد في الحالة الطبيعية قرب الصماخ الخارجي، وبعض العنقوديات والخناقيات التي توجد في الحالة السوية في الإحليل الخارجي.

يساعد البول عموماً - وهو وسط مناسب للزرع - على تكاثر الجراثيم ولكن التراكيز العالية من اليوريا والأسمولية المفرطة (التي تكون موجودة في اللب الكلوي) والباهاء pH الحمضي والأحماض العضوية في البول كلها تمنع النمو الجرثومي. إضافة إلى ذلك يبدو أن الجريان البولي الحر والخواص المضادة للجراثيم للأغشية المبطنة للسبيل البولي والخلايا الظهارية المهبلية وحول الإحليل هي آليات دفاع مهمة. كما تفرز غدة الموثة عند الذكور العامل المضاد

للجراثيم prostatic antibacterial factor (PAF) الذي يفسر ندرة الأخماج البولية في الذكور البالغين.

أكثر ما تنجم أخماج السبيل البولي عن غزو المثانة الصاعد عبر الإحليل بعصيات سلبية الغرام توجد في الأمعاء الغليظة والعجان ولاسيما عند النساء، وعلى نحو متسلسل تهاجر الجراثيم من الشرج إلى الناحية حول الإحليل وعلى طول الإحليل إلى المثانة، حيث تحدث الأخماج إذا توطنت الجراثيم. تساعد هذه الآلية الممرضة على تفسير المعدل الأعلى لحدوث خمج السبيل البولي عند النساء حيث يكون الإحليل أقصر مما هو عند الرجال، كما تفسر زيادة الخمج البولي الواضحة عند استخدام أدوات التنظير البولي. وما عدا ذلك ترافق زيادة باهاء pH سائل المهبل استعمار المدخل بالأشريكية القولونية والخمج العرضي الحاد في السبيل البولي عند الشابات اللواتي يستعملن الواقي.

تشمل السبل الأخرى التي تصل بين الأمعاء الغليظة والسبيل البولي والكليتين السبيلين الدموي واللمفاوي. أما السبيل الدموي وهو الآلية الأقل شيوعاً للخمج البولي فيتطلب في الغالب تخرب الكلية تخرباً بنيوياً سابقاً. قد يؤدي تجرثم الدم بالعنقوديات إلى خراجات دقيقة عديدة في الكلية. كما أن الأخماج بالمبيضات البيض عند المضيف مكبوت المناعة قد تصيب الكلية، وأخيراً قد تمثل الصمات الخمجية - وخاصة في التهاب شغاف القلب الجرثومي - نمطاً تقليدياً للخمج المنتشر دموياً إلى الكلية.

إن فرط الضغط في لب الكلية يجعله أكثر استعداداً للخمج من القشر، ففي التهاب الحويضة والكلية التجريبي يمكن لعدد قليل (١٠-١٠٠) من الأشريكية القولونية أن يؤدي إلى خمج اللب، أما إصابة القشر بالخمج فتتطلب ١٠٠,٠٠٠ من الأشريكية، ويعتقد أن استعداد اللب الزائد ناجم عن ضعف تحرك الكريات البيض وضعف البلعمة في المحيط المفرط التوتر. كما أن فوعة الجراثيم عامل مهم في إمراضية الأخماج البولية العرضية.

ثانياً- المظاهر السريرية:

تختلف أعراض الأخماج الحادة في السبيل البولي، وتشمل تكرار frequency البيلات أو عسر التبول dysuria أو حرقة في أثناء التبول وانزعاجاً فوق العانة وعكر البول وتلوثه بالدم أحياناً، وحمى وإيلاماً في الزاوية الضلعية - الفقرية أو ألماً في الخاصرة وعرواءات.

تحدث أعراض السبيل البولي ولا سيما عسر التبول عند نحو ٢٠٪ من النساء كل سنة، نصفهن فقط يطلب العناية الطبية. إن أعداداً مساوية تقريباً من هؤلاء النسوة مصابات بالمتلازمة الإحليلية الحادة (التهاب الإحليل)، أو البيلة الجرثومية المثانية (التهاب المثانة)، أو الخمج الكلوي. وعلى نحو عام لا تؤلف الأعراض السريرية قاعدة ثابتة للتفريق بين المرضى المصابين بالمتلازمة الإحليلية الحادة والمرضى المصابين بالبيلة الجرثومية المثانية أو الكلوية نظراً لوجود التكرر والحرقة والألم فوق العانة في مجموعات المرضى الثلاث بمقادير متساوية تقريباً.

قد يوجد إيلام الزاوية الضلعية - الفقرية والحمى عند المرضى المصابين بالمتلازمة الإحليلية الحادة بتواتر مماثل لما في المصابين بالبيلة الجرثومية الكلوية، وتحدث العرواءات على نحو متساوٍ تقريباً (١٥٪) في المرضى المصابين بالمتلازمة الإحليلية والمصابين بالتهاب المثانة الحاد. وليس من النادر أن يحدث الإيلام في منطقة إحدى الكليتين أو كلتيهما في أخماج السبيل البولي السفلي. ولكن الحمى المفاجئة التي تصل ٣٩-٤٠,٥ ْم والعرواءات والألم المتواصل في الزاوية الضلعية - الفقرية أو الخاصرة وأعراض الخمج أكثر دلالة على التهاب الحويضة والكلية الحاد منها على التهاب المثانة أو التهاب الإحليل.

تظهر الفحوص المخبرية زيادة الكريات البيض في التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية. تشاهد البيلة القيحية في التهاب الإحليل والتهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية، ويظهر تلوين الراسب البولي وزرع البول وجود الجراثيم (سلبية الغرام عادة)، كما قد تكون زروع الدم إيجابية في بعض حالات التهاب الحويضة والكلية. توجد طريقة بسيطة ومناسبة لتحديد خمج السبيل البولي بفحص البول مجهرياً، فوجود الجراثيم في البول يشير عموماً إلى وجود أكثر من ١٠٠٠٠٠ مستعمرة في ١مل من البول، ولكن غياب الجراثيم لا ينفي تشخيص الخمج البولي.

نادراً ما يشاهد ضعف الوظيفة الكلوية أو فرط ضغط الدم الحاد في التهاب الحويضة والكلية الحاد، ولكن قدرة التكثيف الكلوية قد تضعف. كما قد تحدث أشكال دون سريرية من التهاب الحويضة والكلية الحاد؛ لأن الاختبارات التي تفرق بين الخمج العلوي (الكلية) والخمج السفلي (المثانة) قد تشير إلى وجود الخمج الكلوي مع غياب الحمى والألم في الخاصرة.

إن الاختبارات الوحيدة الموثوقة كقثطرة الإحليل وغسالة المثانة تعد من إجراءات البحث العلمي. ويمكن البحث عن الجراثيم المغطاة بالضد في البول بوصفها واسماً للبيلة

الجرثومية الكلوية، ولكن حساسية هذا الاختبار ونوعيته ليست مثالية. يتظاهر التهاب الحويضة والكلية أحياناً بأعراض لا تشير إلى السبيل البولي. فقد يبدي بعض المرضى ألماً في الظهر من دون إيلام كلوي. ويظهر آخرون ألماً بطنياً علوياً أو سفلياً مع أعراض اضطراب الوظيفة المعدية المعوية، ويشكو بعضهم من تعب معمم فقط. وتعد الآلام البطنية عند الأطفال من الأعراض المهمة المرافقة للخمج البولي.

ومع غياب الآفات الانسدادية في السبيل البولي أو الكبت المناعي عند المضيف كما عند السكريين تكون أخماج السبيل البولي العلوي أو السفلي محددة لذاتها عموماً، وتستمر من ١٠-١٤ يوماً. أما حين وجود الانسداد أو الضعف المناعي عند المضيف فقد يتضاعف التهاب الحويضة والكلية بالنخر الحليمي، أو الخراج حول الكلية، ويجب الاشتباه بوجود هذه المضاعفات حين لا يستجيب ألم الخاصرة والحمى وزيادة عدد الكريات البيض للمعالجة.

قد يحدث خمج السبيل البولي الحاد المتضاعف بالتهاب الحويضة والكلية في المرضى الذين أجري لهم التنظير البولي، أو في مستعملي القثاطر الكامنة المديدة. يكون الخمج الناجم عن التهاب الحويضة والكلية سبباً كبيراً للموت في الأشخاص المصابين باضطرابات عصبية تتطلب وضع قثاطر كامنة طويلة الأمد.

ثالثاً- التشخيص:

١- الفحص المجهري: تعرّف البيلة القيحية بأنها وجود ١٠ كريات بيض أو أكثر في ساحة العينة المثفلة، ويشير وجود البيلة القيحية في عينة منتصف التبويل إلى وجود خمج في السبيل البولي. قد تشاهد بعض الكريات الحمر في البول، كما قد تحدث البيلة الدموية العيانية حين يكون التهاب المثانة شديداً. والبيلة البروتينية في أخماج السبيل البولي غير شائعة، أما في التهاب الحويضة والكلية والتهاب الكلية الخلالي الحاد الشديد فقد تظهر درجات كبيرة من بيلة بروتينية عابرة.

وزرع البول الذي يكشف وجود ١٠٠,٠٠٠ جرثوم/مل هو مشخص مهم.

٢- البيلة الجرثومية المهمة: يفرق هذا التعبير بين الجراثيم التي تتكاثر فعلاً في البول والجراثيم التي تلوثه. يمكن إجراء هذا التمييز بمعرفة موضع جمع البول من المريض وطريقة تحديد عدد العضويات الموجودة في العينة. إن وجود ١٠٠,٠٠٠ أو أكثر من العضويات/مل من البول كافٍ لتشخيص البيلة الجرثومية المهمة، وهو تعريف عملي ممتاز، وذلك عندما تستعمل طريقة إفراغ نظيفة لجمع عينات البول التي تفحص مباشرة، ولكن بعض النسوة اللواتي يعانين التهابَ المثانة الحاد الذي يتظاهر بعسر التبول والتكرار (المتلازمة الإحليلية الحادة) قد يبدين كمية قليلة من الجراثيم تصل إلى ١٠٠ جرثومة/مل.

يشير عزل أنواع عديدة من الجراثيم في البول إلى التلوث عادة ولاسيما في المرضى اللاعرضيين. إن البول الذي يجمع بالرشف فوق العانة أو قثطرة المثانة أقل احتمالاً للتلوث. في هذه الحالة يحتمل أن يكون عدد الجراثيم الأقل من ١٠٠٠٠٠/مل مهماً.

٣- الموجودات الجرثومية: تعتمد معرفة أنواع الجراثيم التي يرجح عزلها من الأشخاص المصابين بالبيلة الجرثومية على قصة الخمج السابق والمعالجة السابقة المضادة للجراثيم، والاستشفاء أو استعمال الأدوات في السبيل البولي **(جدول رقم١).**

الأمعائيات Enterobacteriaceae أكثر الجراثيم المعروفة شيوعاً، فالإشريكية القولونية مسؤولة عن أكثر من ٨٠٪ من كل الأنواع المستخلصة في الحالات غير المتضاعفة، أما المتقلبات والكليبسيلا والأمعائية Enterobacter والزوائف والمكورات المعوية والعنقوديات فأكثر مشاهدة في المرضى الذين أصيبوا بخمج سابق أو تعرضوا لاستعمال أدوات. وقد تسبب السراتية الذابلة Serratia marcescens والجراثيم العنبية Acinetobacter أو المبيضات البيض والمستخفيات المورمة Cryptococcus neoformans خمجاً في السبيل البولي عند السكريين وعند المرضى مثبطي المناعة أو الذين يتناولون الستيروئيدات القشرية. والجراثيم القولونية (القولونيات) coliforms من أكثر العضويات المسؤولة عن المتلازمة الإحليلية الحادة عند النساء اللواتي يبدين أقل من ١٠ جراثيم/مل. وتسبب العنقوديات الرمّامة Staphylococcus saprophyticus والمتدثرة الحثرية Chlamydia trachomatis بعض الحالات.

تبدو في المرضى المصابين بالمتلازمة الإحليلية الحادة الناجمة عن المتدثرة الحثرية بيلة قيحية مع بول مثاني عقيم حين يزرع في الأوساط الجرثومية القياسية.

توجد اللا هوائيات عموماً في الإحليل القاصي والمهبل، وهي وافرة في الأمعاء ولكنها نادراً ما تؤدي إلى خمج السبيل البولي. ورشف البول فوق العانة أو فحص النسج ضروري لإثبات الأخماج اللاهوائية. وحين تكون اللاهوائيات هي المسؤولة ترافقها عادة أخماج متضاعفة طويلة الأمد.

Bacterial etiology of urinary tract infections		
	Urinary Tract Infection (%)	
Organisms	*Uncomplicated*	*Complicated*
Gram-negative organisms		
Escherichia coli	70-95	21-54
Proteus mirabilis	1-2	1-10
Klebsiella species	1-2	2-17
Citrobacter species	<1	5
Enterobacter species	<1	2-10
Pseudomonas aeruginosa	<1	2-19
Other	<1	6-20
Gram-positive organisms		
Coagulase-negative staphylococci (S. saprophyticus)	5-20 or more	1-4
Enterococci	1-2	1-23
Group B streptococci	<1	1-4
Staphylococcus aureus	<1	1-2
Other	<1	2

الجدول (١) الجراثيم المسببة للإنتان البولي

٤- الأشعة: يجري تقييم السبيل البولي الشعاعي لتحري الآفات القابلة للعلاج التي قد تشارك في شدة الخمج البولي أو نكسه.

يستطب التقييم عند الرجال المصابين في كل أنماط أخماج السبيل البولي، أو في حالات تجرثم الدم. أما عند النساء فلا يستطب التصوير البولي ما لم يشتبه بمضاعفة كالنخر الحليمي أو الخراج حول الكلية أو الورم.

رابعاً- الوبائيات:

كانت دراسة البيلة الجرثومية عند الوليد صعبة بسبب المشاكل المرافقة لجمع البول، وتشير زروع البول المأخوذة ببزل المثانة إلى معدل حدوث ١-٢٪. قد يكون الخمج البولي في هذه المجموعة العمرية جزءاً من خمج معمم بسلبيات الغرام مهدد للحياة، وهو أكثر شيوعاً عند الصغار منه عند الصغيرات. وأخماج السبيل البولي العرضية أكثر انتشاراً بين البنات في سنوات قبل المدرسة، وترافقها غالباً آفات انسدادية أو عصبية المنشأ، والاستقصاء الشعاعي مفيد في هذه المجموعة العمرية. أما التقييم الشعاعي عند الذكور فإلزامي في كل الأعمار بسبب التواتر العالي لحدوث الشذوذ البنيوي (الصمامات، والتشوهات، والآفات الانسدادية، وشذوذات عصبية المنشأ).

يبلغ معدل حدوث البيلة الجرثومية بين بنات المدارس ١-٢٪، وهو ٣,٠٪ فقط بين صبيان المدارس في العمر نفسه، ويرتفع معدل حدوث البيلة الجرثومية عند الإناث بمعدل ١٪ كل عقد.

يكثر خمج السبيل البولي بعد الزواج. ويبقى إمراض متلازمة (التهاب المثانة في شهر العسل) غير واضح: إذ قد يكون للعوامل الفيزيائية المرافقة للنشاط الجنسي عند النساء اللواتي كن غير نشيطات جنسياً شأن بارز إذ تشكو كثير من المريضات المصابات بالتهاب المثانة في شهر العسل عسر التبول بسبب التهيج الموضعي أكثر مما يكون بسبب الخمج، وهو ما يجب تفريقه بوضوح بوساطة زرع البول.

خامساً- العلاج:

١- الخمج اللاعرضي:

يستعمل العلاج الوقائي لمنع التخرب الكلوي، وإنقاص احتمال انتشار الخمج إلى مواقع أخرى، ولمنع حدوث الخمج العرضي الكثير النكس.

يجب معالجة البيلة الجرثومية اللاعرضية في المرضى المعرضين على نحو شديد لخطر حدوث أخماج عرضية. وتستطب لذلك في الحوامل لمنع حدوث المرض العرضي في الثلث الأخير من الحمل، وعند المرضى المؤهبين للإصابة مثل: اعتلال الكلية السكري والكلية عديدة الكيسات، أو في المصابين بشذوذات تشريحية أو عصبية المنشأ، وعند مكبوتي المناعة أو الذين سيخضعون للاستقصاءات البولية التنظيرية أو تفتيت الحصيات. فإذا فشلت المعالجة في استئصال الخمج اللاعرضي في هؤلاء الأشخاص يجب أن يحتفظ بالمعالجة الإضافية لمعالجة الأعراض الحادة. وعلى النقيض يجب ألا تعالج البيلة الجرثومية اللاعرضية عند الإناث حين غياب الآفات البنيوية أو العصبية المستبطنة، إذ إن احتمال حدوث التخرب الكلوي ضئيل.

وكذلك يجب ألا تعالج البيلة الجرثومية اللاعرضية في المرضى الذين يحملون قثاطر كامنة، والمسنين جداً، والمرضى غير المتحركين (المقعدين)؛ لأن سمية المعالجة وكلفتها قد تفوق خطر المرض.

٢- الخمج العرضي:

تعالج الأعراض الحادة في البيلة الجرثومية العرضية المتوضعة في السبيل البولي السفلي (المثانة أو الإحليل) على نحو فعال باستعمال المعالجة بجرعة وحيدة عن طريق الفم، (أموكسيسلين حمض الكلافولانيك Augmentin ٣ غ)، أو الكوتريموكسازول (٣٢,٠ غ تريميتوبريم × ١,٦غ سلفاميتوكازول) أو الكينولونات (سيبروفلوكساسين، نورفلوكساسين). تفشل المعالجة بالجرعة الوحيدة عادة في استئصال البيلة الجرثومية الكلوية أو الأخماج المتضاعفة، وتكون أكثر فعالية عند النساء الصغيرات منها عند النساء كبيرات السن، وتزاد مدة العلاج عند النساء المسنات حتى ٣ أيام. يستجيب التهاب الإحليل العرضي الناجم عن المتدثرة الحثرية للدوكسيسيكلين فموياً (١٠٠ ملغ مرتين باليوم)، أو التتراسكلين (٥٠٠ ملغ أربع مرات يومياً) مدة أسبوع.

أما التهاب الحويضة والكلية فيتطلب علاجه ٧-١٤ يوماً أو شوطاً أطول من المعالجة. يمكن معالجة التهاب الحويضة والكلية الحاد غير المتضاعف فموياً باستعمال الكوتريموكسازول مدة ١٤ يوماً. أما الأخماج المتضاعفة التي لم يُزل منها الانسداد أو الجسم الأجنبي فربما لا تستجيب لمثل هذا الشوط العلاجي. ويعالج التهاب الحويضة والكلية دموي المنشأ معالجة نوعية موجهة نحو العضوية الغازية.

يعتمد اختيار طريق استعمال الدواء (الفم أو الزرق الوريدي أو العضلي) (جدول٢ وجدول٣) على شدة الخمج وقدرة المريض على تناول الدواء عن طريق الفم. ويعتمد اختيار الدواء استناداً إلى الكلفة والتأثيرات الجانبية والطيف المضاد للجراثيم. يجب استعمال اختبارات التحسس المضاد للجراثيم لتوجيه معالجة العوارض الراجعة. تشمل الأدوية الفموية الفعالة السلفاميدات والأموكسيسللين، والكينولنات، والسيفالوسبورينات والكوتريموكسازول والأمينوغليكوزيدات. تنجم الهجمة الأولى للخمج البولي عادة عن الأشريكية القولونية التي تكون حساسة لمعظم الأدوية المضادة للجراثيم؛ لذلك تنجح معالجتها بالأدوية المذكورة سابقاً ولكن استعمال الصادات الواسع قد أنقص من درجة الثقة التي كانت لها سابقاً. يضع الفحص المجهري للبول وزروع البول التشخيص الدقيق لأخماج السبيل البولي. ولكن قد تكون زروع البول قبل العلاج غير ضرورية، كما أنها غير فعالة إذا قورنت بالكلفة عند الشابات المصابات بعسر تبول حاد وبيلة قيحية، حيث يرجح احتمال الإصابة بالتهاب المثانة الجرثومي غير المتضاعف. ويكتفى بإجراء زرع البول للمرضى الذين فشلت معالجتهم. وعلى النقيض يجب إجراء زروع البول قبل المعالجة عند المرضى الرضع والأطفال والرجال المسنين، والمرضى المشتبه بإصابتهم بالتهاب الحويضة والكلية أو الخمج المتضاعف والمصابين بأخماج ناكسة، والمصابين بأخماج عرضية ترافق القثطرة أو الأدوات أو الاستشفاء، وعند الحوامل لكشف البيلة الجرثومية اللاعرضية في أثناء الحمل.

يجب أن تختفي البيلة الجرثومية في ٢٤ ساعة حين تكون المعالجة ناجحة حتى لو استمرت البيلة القيحية والأعراض، ويجب تكرار زرع البول بعد ٧٢ ساعة من المعالجة للذين أجري لهم زرع قبل العلاج، فالزرع الإيجابي في هذا الوقت يشير إلى فشل المعالجة. ومن المهم أن يكشف الفشل باكراً للانتقال إلى دواء آخر. قد تكون الأدوية زرقاً (السفالوسبورينات أو الأمينوغليكوزيدات) ضرورية في بعض الحالات. ويعاد الزرع للمتابعة بعد أسبوع من إتمام العلاج لإثبات الشفاء. وينصح بعضهم بإجراء زروع دورية متتالية عدة مرات خلال سنة لتحري البيلة الجرثومية الناكسة، ولكن هذه الفكرة مكلفة ويصعب تسويغها طبياً.

Oral regimens for acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection			
Drug	Dose (mg)	Interval	Comment
Fluoroquinolones			Preferred for empiric treatment,avoid if possible in pregnancy, nursing mothers, or persons <18 years old.
Ciprofloxacin	500	q 12 hr	
Ciprofloxacin extended release	1000	q 24 hr	
Levofloxacin	250-500	q 24 hr	
Ofloxacin	200-300	q 12 hr	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160/800	q 12 hr	Widely used in pregnancy, although not an approved use. Avoid in first trimester.
Cefpodoxime proxetil	200	q 12 hr	Data are sparse.
Amoxicillin	500	q 8 hr	Used only when the causative pathogen is known to be susceptible or in addition to a broad-spectrum agent when empiric coverage against enterococci is desirable.

الجدول (٢) العلاجات المستعملة عن طريق الفم في معالجة التهاب الحويضة والكلية.

Perenteral regimens for acute uncoplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection		
Drug	Dose(mg)	Interval
Ceftriaxone	1000-2000	q 24 hr
Cefepime*	1000-2000	q 12 hr
Flouroquinolones†		
Ciprofloxacin	200-400	q 12 hr
Levofloxacin	250-500	q 24 hr
Ofloxacin	200-400	q 12 hr
Gentamicin(± ampicillin)	3-5 mg/kg body weight	q 24 hr
	I mg/kg body weight	q 8 hr
Ampicillin(+gentamicin)	1000	q 6hr
Trimethoprin-sulfamethoxazole‡	160/800	q 12 hr
Aztreonam	1000	q 8-12 hr
Ampicillin-sulbactam*	1500	q 6 hr
Ticarcillin-clavulanate*	3200	q 8 hr
Piperacillin-tazobactam*	3375	q 6-8 hr
Imipenem-cilastatin*	250-500	q 6-8 hr
Ertapenem*	1000	q 24 hr
Vancomycin§	1000	q 12 hr

الجدول (٣) العلاجات المستعملة عن طريق الزرق الوريدي أو العضلي في معالجة التهاب الحويضة والكلية دون مضاعفات، والتهابات السبيل البولي مع مضاعفات.

٣- الخمج الناكس:

ينجم النكس الباكر (ضمن أسابيع) عن بقاء البؤرة الإنتانية نفسها، أما النكس المتأخر ولا سيما عند النساء فينجم غالباً عن عودة الخمج.

يمكن تدبير الإنتانات الناكسة المتكررة بمتابعة دقيقة ومعالجة كل عارضة بالوقاية باستعمال الكينولونات والتريميتوبريم - الكوتريموكسازول جرعة وحيدة قبل النوم. وقد تصل مدة العلاج الوقائي ٣-٦ أشهر.

يتطلب ارتفاع حوادث نكس الخمج عند الأشخاص المصابين بعيوب بنيوية تبديل الدواء إذا استمرت البيلة الجرثومية في أثناء المعالجة. وينصح الجميع بإصلاح هذه العيوب جراحياً إن أمكن.

العلاج الوقائي غير فعال في الذين يحملون قثاطر بولية مديدة؛ مما يؤدي إلى ظهور جراثيم مقاومة.

يجب أن يتناول المريض ٢-٣ لترات من السوائل كي تكون كمية البول المطروح كبيرة، إذ يستطب طرح كمية مضاعفة من البول عند المرضى المصابين بجزر مثاني - حالبي، يعتقد بعضهم أن التبول بعد الجماع ينقص من حدوث الخمج البولي ولكن العلاج الوقائي بعد الجماع أكثر فعالية.

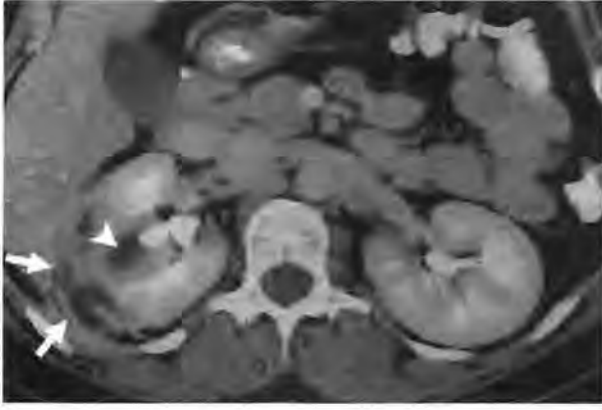
٤- الخمج المتضاعف:

تتزايد صعوبة استئصال الأخماج البولية المعقدة الموجودة عند المصابين باعتلال بولي انسدادي كالمثانة العصبية أو استعمال القثاطر المتردد، ويفضل غالباً تركها من دون علاج والاكتفاء بتدبير العوارض الحادة، ويكون أساس التدبير إزالة الانسداد والأجسام الغريبة، وتفيد القثاطر البولية الذاتية المتقطعة المصابين بالمثانة العصبية.

سادساً- المضاعفات:

١- النخر الحليمي:

وهو يرافق الخمج البولي الشديد والداء السكري وفقر الدم المنجلي والاعتلال البولي الانسدادي واعتلال الكلية بالمسكنات، ويعد الخمج أهم عامل في إمراضية التنخر الحليمي. تزيد المظاهر السريرية للنخر الحليمي من شدة



الشكل (١) خراج كلية كما يبدو في التصوير المقطعي

أعراض التهاب الحويضة والكلية السابق فيحدث الألم الشديد مع امتداد حالبي وحمى عالية وبيلة دموية عيانية. ويجب التفكير بالنخر الحليمي عند المسنين السكريين الذين تتردى حالتهم العامة تردياً سريعاً. يوضع التشخيص بكشف القطع اللبية المتنخرة من الحليمة في الثفالة البولية، ويظهر تصوير الحويضة الظليل وجود أجواف وجيوب في الحليمات.

توجه المعالجة نحو السيطرة على الخمج ودعم الحالة العامة ولاسيما في السكريين.

٢- الخراج الكلوي:

يحدث عند انتشار العنقوديات الذهبية بطريق الدم، ويشخص بالتصوير الظليل عن طريق الوريد وبالصدى والتصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي. يجب الشك به حين يفشل العلاج، ولابد عندها من اللجوء إلى الجراحة.

٣- الخراج حول الكلية:

تشخيصه صعب لأن أعراضه تسير تدريجياً في مدة تزيد على أسبوعين (حمى، آلام خاصرة). يجب التفكير بوجوده حين تقييم مريض لديه حمى مجهولة السبب مع قصة خمج بولي حديثة، ويشاهد غالباً عند السكريين أو المصابين بالحصيات. ويتأكد التشخيص شعاعياً، ولابد فيه من التداخل الجراحي.

أخماج الجهاز البولي اللانوعية

نذير الربيع

أولاً- التهاب المثانة اللاجرثومي abacterial cystitis:

هو مرض نادر، يتظاهر فجأة بأعراض تخريش غشاء المثانة المخاطي من دون وجود خمج بولي مرافق.

الأسباب: غالباً ما يكون السبب مجهولاً، أما العوامل المؤهبة فقد تكون حمامات الجاكوزي، وبعض المنظفات والمطهرات التناسلية في البخاخات النسائية، وبعض الفوط النسائية، وتحاميل مانعات الحمل القاتلة للنطاف، والمعالجة الشعاعية أو الكيميائية لمنطقة الحوض، وبعض الأدوية والمستحضرات الكيميائية.

الأعراض والعلامات: التهاب المثانة اللاجرثومي أو الخلالي شائع عند النساء في سن النشاط التناسلي، ويتظاهر على شكل التهاب مثانة حاد، وأهم أعراضه:

- ألم ضاغط في أسفل البطن والحوض.
- ألم في أثناء التبول.
- تعدد بيلات ليلي ونهاري.
- إلحاح أو زحير بولي.
- عدم القدرة على استمساك البول.
- تغير لون البول أو رائحته.
- بيلة دموية انتهائية أو وجود دم مجهري في البول.
- ألم في أثناء الجماع.
- ألم في القضيب عند الرجل.
- شعور بالتعب.

يكشف الفحص السريري إيلاماً فوق العانة، ونزاً إحليلياً، وتكون الموثة طبيعية بالمس الشرجي.

فحص البول: قد تظهر فيه كريات حمر وبعض الكريات البيض من دون نمو جراثيم على الزرع. بالتنظير تبدو مخاطية المثانة شديدة الاحتقان مع توذم، وتشاهد أحياناً تقرحات سطحية مع أغشية رقيقة على الجدار.

الموجودات الشعاعية: قد يظهر حين إجراء التصوير الظليل توسع خفيف في الجهاز البولي يزول تلقائياً بعد الشفاء، مع صغر حجم المثانة ووجود جزر مثاني reflux حالبي أحياناً.

المعالجة تتضمن:

١- الحمية: تجنب شرب السوائل التي تسبب تهيج المثانة مثل الكحول، وشراب الليمون والكافئين.

٢- الأدوية:

- مضادات الكولين تساعد على تخفيف تقلص المثانة، من تأثيراتها الجانبية: انخفاض الضغط، وجفاف الفم والإمساك.
- المرخيات العضلية مثل ديازيبام diazepam.
- حاصرات ألفا alpha blockers.
- مركبات التتراسكلين قد تحسن الأعراض في ٧٥٪ من الحالات.

neoarsphenamine (أحد مركبات الزرنيخ) مفيد وقد يكون الدواء الأمثل.

٣- العلاجات الأخرى:

- تدريب المثانة مع وضع جدول زمني للتبول، وزيادة المدة بين فترات التبول تدريجياً حتى تصل إلى ٣-٤ ساعات.
- تمارين لعضلات الحوض Kegel exercises تستعمل عادة حين وجود سلس البول الجهدي، لكنها مفيدة أيضاً في السلس الإلحاحي والتهاب المثانة اللاجرثومي.

ثانياً- سل الجهاز البولي التناسلي:

أخذ تواتر السل الرئوي في الازدياد خلال العقد الماضي بسبب زيادة عدد المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) من جهة، وتطور سلالات جرثومية مقاومة لأدوية السل المعروفة من جهة أخرى.

يعد سل الجهاز البولي التناسلي tuberculosis of genitourinary tract من أكثر التوضعات خارج الرئوية شيوعاً، غالباً ما يكون تشخيصه صعباً لتشابه أعراضه مع أعراض كثير من الأمراض، ولصعوبة عزل العامل الممرض.

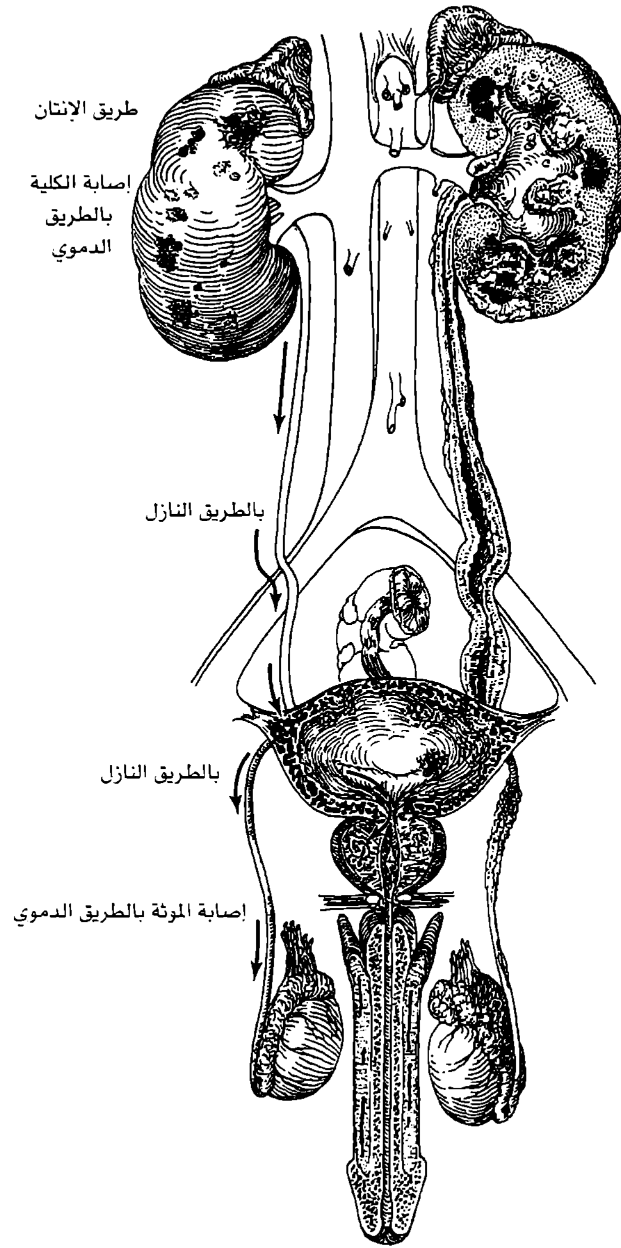
التوضعات الممكنة: الكلية والحالب والمثانة والجهاز التناسلي الذكري والأنثوي (الشكل١).

سل الجهاز البولي التناسلي هو مظهر متأخر لخمج رئوي أولي عرضي أو لاعرضي، وقد تمتد فترة الهجوع أو الكمون بين الخمج الأولي وظهور أعراض السل البولي التناسلي من ٥ سنين حتى ٤٠ سنة.

يؤلف السل البولي التناسلي في العالم نحو ٢٠٪-٧٣٪ من حالات السل خارج الرئوي، ويصاب الجهاز البولي التناسلي بانتقال العصية السلية Mycobacterium tuberculosis من الرئة إلى الجهاز البولي أو الجهاز التناسلي عن طريق الدم.

الباثولوجيا:

١- الكلية والحالب: تتطور الإصابة ببطء يمتد ١٥-٢٠



الشكل (١) طرق إصابة الجهاز البولي

ـسنة لتخرب الكلية، ولا تظهر الأعراض حتى تصل الإصابة لمكؤيسات والحويضة، ويظهر القيح في البول مع أعراض تخريش، المثانة وتؤدي في النهاية إلى تضيق الحالب وحدوث لاستسقاء الكلوي ثم التجبن الكلوي، وتأخذ فوهات الحالب ـكل حفرة ملعب الغولف.

٢- المثانة: تظهر أعراض تخريشية في المثانة مع ظهور ـبيبات صغيرة حول صماخي الحالبين وتقرحات، وفي لحالات الشديدة يحدث تليف في المثانة مع انكماشها.

٣- الموثة والحويصلات اللمفوية: تحدث الإصابة الأولية المنتقلة بالدم في الموثة وقد تصعد إلى المثانة أو تنزل إلى البربخ.

٤- الخصية والبربخ: تصاب الخصية بانتقال الإصابة من الموثة عبر الأسهر أو الأوعية اللمفوية، ويحدث خراج في المراحل المتقدمة.

الأعراض والعلامات: الأعراض غير نوعية؛ مما قد يسبب تأخر التشخيص، وهي: آلام قطنية، وعسر تبول، وبيلة دموية مجهرية أو عيانية، وإلحاح بولي، وتعرق ليلي، وتعب، ونقص وزن، وفقدان الشهية، وحمى.

التشخيص: يجب التفكير بالتشخيص حين وجود ما يلي:

- أعراض التهاب مثانة مزمن لا يستجيب للمعالجة.
- بيلة قيحية عقيمة.
- ضخامة بربخ غير مؤلمة.
- ملمس موثة عقدي.

تساعد القصة السريرية المفصلة على التوجه نحو التشخيص، وتشمل بلد الولادة وبلد المنشأ وهل هو من البلاد الموبوءة، وقصة سفر متكرر خارج البلاد، وسوابق التلقيح بعصية Calmette Guerin (B.C.G)، وسوابق غسيل كلية أو زرع كلية، واستعمال الستيروئيدات القشرية وأخيراً سوابق أخماج بولية متكررة لا تستجيب للصادات الشائعة.

الموجودات المخبرية:

- **تفاعل السلين tuberculin test:** يؤدي حقن السلين في الأدمة إلى ارتكاس التهابي بعد (٤٨-٧٢ ساعة) من الحقن، ما يعني أنّ الشخص تعرض لخمج بِعُصَية السل لكنه لايعني ذلك بالضرورة وجود سل نشط.
- تحليل ٣-٥ عينات بولية صباحية وزرعها للتفتيش عن العصيات صامدة للحمض acid-fast bacilli. ويشاهد بتحليل البول المنوالي بيلة قيحية وبروتينية ودموية من دون عزل أي من الجراثيم اللاهوائية.
- **إيجابية تفاعل** polymerase chain reaction (PCR).



الشكل (٢) الإصابة السلية في كؤيسات الكلية "منظر نخرة العث".

الموجودات الشعاعية: تُشاهد بتصوير جهاز البول تكلسات كلوية، وتغير أشكال الكؤيسات (منظر نخرة العث moth-eaten) (الشكل ٢)، وفي الحالات المتقدمة (الشكل٣) يتكلس معظم النسيج الكلوي في كلية عديمة الوظيفة. ترى في الحالب تضيقات متعددة، وفي المثانة تشاهد علامات التهاب مثانة سلي يفضي إلى نقص السعة الفيزيولوجية أو مثانة صغيرة متقلصة.

تنظير المثانة والخزعة: يجري تحت التخدير العام، تفحص المثانة بالنظر المباشر في أثناء الامتلاء بالمحلول الملحي، ويمكن أخذ خزعات من مخاطية المثانة للتشريح المرضي.

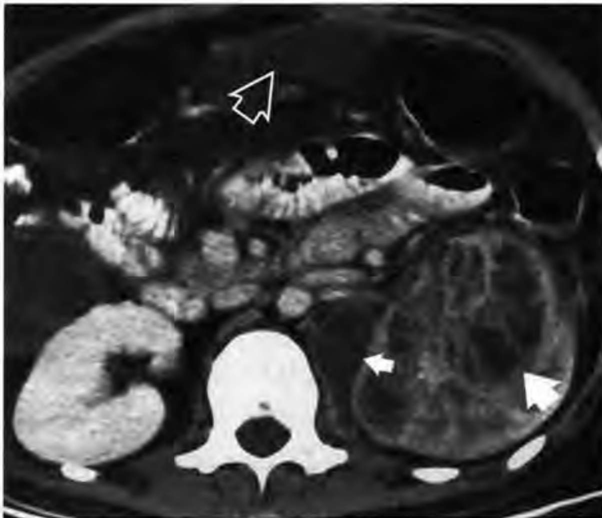
المعالجة:

١- **دوائية:** المشاركة الدوائية هي حجر الزاوية في معالجة السل لتقصير مدة العلاج ولتخفيف نسبة المقاومة الجرثومية. مدة العلاج ستة أشهر بمشاركة (ريفامبيسين، إيزونيازيد، بيرازيناميد والإيتامبيتول) بحسب الجمعية الصدرية الأمريكية. يراقب المريض بعد ٣ و٦ و١٢ شهراً من المعالجة، وفي كل زيارة تؤخذ ثلاث عينات بول صباحية للزرع.

٢- **جراحية:** تبدل الاعتقاد السابق باستئصال أي عضو مصاب بالسل إلى المحافظة ما أمكن على هذا العضو مع المعالجة الدوائية. تختلف المداخلة الجراحية بحسب طبيعة الآفة، **وتشمل:**

أ- استئصال الكلية الصامتة التي لا تعمل مع تكلسات أو من دونها.

ب- بزل الخراج بوساطة التوجيه بالصدى ولا حاجة إلى التفجير الجراحي.



الشكل (٣) مظاهر السل الكلوي المتقدم بالتصوير المقطعي المحوسب.



الشكل (٤) داء المبيضات في الأعضاء التناسلية في الأنثى

ج- استئصال البربخ القاسي المصاب بخمج مزمن لا يستجيب للعلاج.

د- في تضيق الحالب توضع قثطرة oj مع المعالجة الدوائية، أو يعاد زرع الحالب في تضيق الموصل الحالبي المثاني.

ثالثاً- داء المبيضات:

المبيضات هي فطور قد تكون جزءاً من النبيت flora الطبيعي أو تكون ممرضة، ويراوح إمراضها من خمج سطحي في الغشاء المخاطي إلى مرض منتشر وخاصة حين الإصابة بنقص المناعة. تتكاثر المبيضات بالتبرعم وتستعمر على نحو طبيعي الجلد والبلعوم والأغشية المخاطية والجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي.

١- التهاب المهبل والفرج بالمبيضات vulvovaginal candidiasis: ينجم عن نمو النبيت المهبلي نمواً زائداً بسبب استعمال المضادات الحيوية استعمالاً مديداً، أو استعمال مانعات الحمل أو وجود لولب أو نقص المناعة بسبب الداء السكري أو متلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS).

٢- التهاب الحشفة بالمبيضات candidal balanitis (الشكل٥): يحدث بسبب الممارسة الجنسية مع شريك مصاب بخمج فطري، يتظاهر بحمامى وحويصلات، ويشكو المريض من حكة وحرقة، وقد يتطور إلى داء فورنيير التنخري Fournier's gangrene في مرض عوز المناعة.



الشكل (٥) التهاب الحشفة بالمبيضات

٣- التهاب الإحليل بالمبيضات urethral candidiasis: يحدث عند الرجال والنساء، ويكون امتداداً لالتهاب المهبل بالمبيضات، وقد يمتد إلى المثانة والكلية بالطريق الصاعد كما قد ينتقل بالطريق الدموي.

المعالجة: مختلف عليها بسبب عدم وجود معايير واضحة تفرق بين الفطور الطبيعية غير الممرضة (النبيت) والفطور الممرضة، كما أنّ وجود المبيضات في البول قد ينجم عن تلوث خارجي في أثناء جمع العينة.

ينصح بالمعالجة الجهازية في الحالات التالية:

أ- عند حديثي الولادة ناقصي الوزن.

ب- في زرع الكلية.

ج- في التداخلات البولية التنظيرية.

د- حين وجود أعراض.

الأدوية:

● الفلوكونازول ١٠٠ملغ مرتين يومياً مدة عشرة أيام، ويعد المعالجة المفضلة.

● الأمفوتريسين ب يستخدم وريدياً في الحالات المعندة.

رابعاً- داء الشُّعيات actinomycosis:

خمج حبيبي مزمن، يحدث بجراثيم لا هوائية تعيش بين الأسنان واللثة وعلى اللوزات وعلى الأغشية المبطنة للأمعاء والمهبل. الخمج غير معدٍ، ويحدث نتيجة حدوث مدخل في النسج المحيطة بالأماكن التي تحتوي هذا العامل الممرض بسبب سحجة أو جرح.

أنواع داء الشعيات: يتوضع داء الشعيات في أماكن مختلفة أهمها:

● الوجه والرقبة: في ٥٠-٧٠٪ من الحالات (الشكل ٦).

● الصدر: في ١٥-٢٠٪ من الحالات.

● البطن: في ١٠٪ من الحالات.

● الحوض: في ١٠٪ من الحالات والفخذ (الشكل ٧). ويحدث في الرحم الذي يحوي لولباً عدة سنوات (الشكل ٨).

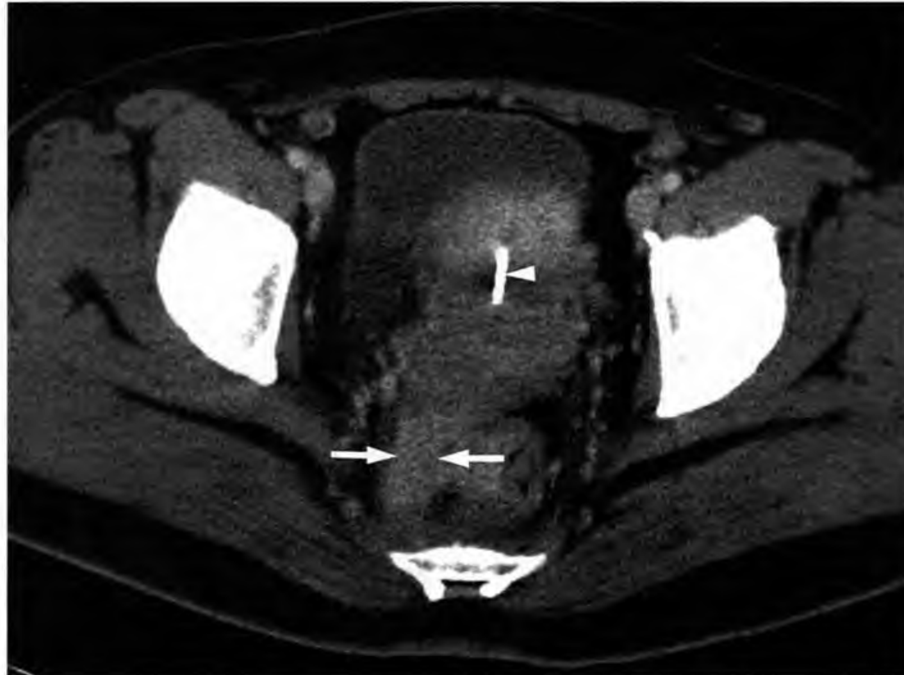
الأعراض: يتطور الخمج عادة إلى خراجات، ويتسبب بألم وحمى مع قياء وأعراض هضمية، وقد تحدث نواسير بين



الشكل (٦) داء الشعيات في الوجه والرقبة.



(الشكل ٧) داء الشعيات في الفخذ.



(الشكل ٨) تصوير مقطعي محوسب للحوض يظهر داء الشعيات.

الرحم والأعضاء المجاورة كالمثانة. ويتم التشخيص بالتصوير الشعاعي وزرع القيح المستخرج من الخراج.

المعالجة: تكون المعالجة بتفجير الخراج وإعطاء الصادات مثل البنسلين ج (penicillin G) ‏١٠-٢٠ مليون يومياً مدة ٤-٥ أسابيع أو التتراسكلين وقد تستغرق المعالجة مدة ستة أشهر إلى سنة.

خامساً- الداء العداري hydatid disease:

داء التهابي تسببه يرقات دودة شريطية تسمى المُشوكة Echinococcus، وهو تشكل كيسات متفاوتة الأحجام قد تصيب معظم الأحشاء ولاسيما الكبد والرئتين والكلية (٣٪ من الإصابات) (الشكل ٩).

تبدأ دورة حياة الدودة الشريطية المشوكة من أمعاء الكلاب حيث تعيش وتكون بطول ٥ ملم تقريباً، المرحلة الكيسية تمر بمضيف وسيط كالأغنام والأبقار والجمال والخنازير، ثمّ تأكل الكلاب والقطط أشلاء هذه الحيوانات المصابة فتتم دورة حياة الدودة، تحدث عدوى الإنسان بملامسة الأطفال للكلاب والقطط وابتلاع اليرقات تلقائياً من تلوث الأيدي.

تختلف الصورة السريرية لهذا الداء بحسب:

- حجم الكيسات.
- والعضو أو الحشا المصاب.
- والمضاعفات الناجمة عن ضغط الأحشاء المجاورة أو تمزق الكيسات التلقائي وما يسببه من ارتكاسات تحسسية أو خمجية. فقد تؤدي الكيسة خلف المثانة لأسر بولي، وقد تتمزق عبر المثانة مؤدية إلى بيلة عدارية يوضع معها التشخيص.



الشكل (٩) الكيسة العدارية وداخلها الكيسات البنات

الاستقصاءات:

- تظهر الصور الشعاعية والتصوير بالصدى الكيسات الموجودة في أحشاء البطن (الشكل ١٠) والتكلسات التي قد توجد في جدار الكيسة.
- كما يكشف تصوير الصدر أو التصوير المقطعي المحوسب كيسات الرئتين.
- الفحوص المخبرية المصلية التي تتضمن الرحلان المناعي immunoelectrophoresis والتراص الدموي غير المباشر indirect hemagglutination.

المعالجة: تستأصل الكيسات جراحياً بعد معالجتها كيميائياً بمركبات mebendazole أو albendazole. وقد يحدث النكس بعد العملية الجراحية إذا بقيت بعض الكيسات البنات، أو تمزقت الكيسة في أثناء استئصالها؛ لذلك يفضل إجراء التوخيف marsupialization لكيسات خلف الصفاق، واستئصال الكلية المصابة هو العلاج الأمثل.

الوقاية:

- تجنب ملامسة القطط والكلاب.
- المحافظة على النظافة الشخصية.
- غسل الخضار والفواكه غسلاً جيداً.

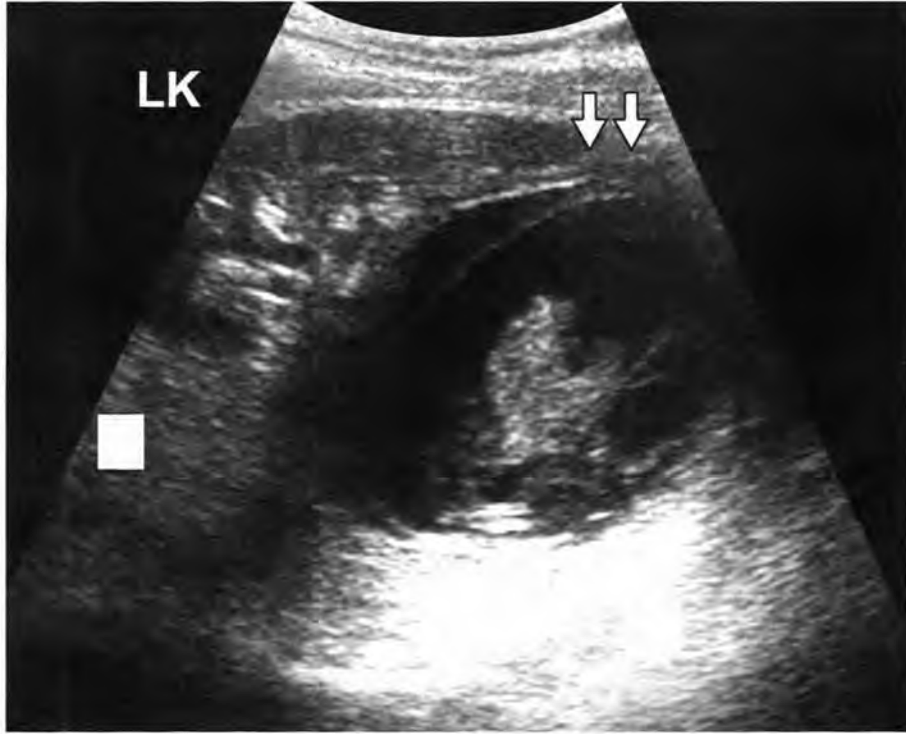
سادساً- داء البلهارزيات bilharziasis:

من أكثر الأمراض الطفيلية التي تصيب الإنسان شيوعاً؛ إذ يصاب به نحو ٢٠٠ مليون شخص في العالم ولاسيما في إفريقيا، حول نهر النيل في مصر والسودان، وفي جزء من إسرائيل، وفي شمالي سورية، وفي السعودية وإيران، والعراق، وفنزويلا، والبرازيل، والدومينيك، وتايوان، وأجزاء من الصين، والفيليبين، واليابان، وتايلاند.

يسمى الطفيلي البلهارزيا Schistosoma الذي يصيب الإنسان والقرود والخنازير، ينتقل عن طريق الماء الملوث ببول المصاب أو برازه، تدخل البيوض قواقع داخل مياه المستنقعات والترع. وبعد فقس البيوض تخرج اليرقات الذوانب cercaria وتسبح في الماء وتخترق جلد الإنسان الملامس للماء الملوث، ثم تدخل الدوران عبر الأوردة المحيطية والقنوات اللمفاوية وتصل إلى الرئة ثم إلى القلب ثم إلى أوعية المثانة والموثة.

ولهذا الطفيلي أشكال ثلاثة:

- Schistosoma mansoni.
- Schistosoma japonicum وهي تصيب القولون غالباً.
- Schistosoma haematobium وهي تصيب الجهاز البولي التناسلي.



الشكل (١٠) تصوير بالصدى يظهر الكيسة العدارية



الشكل (١١) طفيلي البلهارزيا

والبلهارزيات **لا** تنتقل من شخص إلى آخر بعدوى مباشرة.

الأعراض: يحدث مكان دخول الطفيلي عبر الجلد احمرار وحكة تدوم عدة أيام ثم تظهر أعراض تهيج القولون والمثانة، وقد تصل إلى التقرح والنزوف من الشرج أو بيلة دموية.

يحدث بعد ثلاثة أسابيع إلى اثني عشر أسبوعاً من العدوى ترفع حروري، وإعياء، وآلام بطنية، وسعال، وحكة جلدية، وتعرق، وعرواءات، وقياء وغثيان وأحياناً أعراض عصبية، كما يحدث نقص الوزن وفقر دم وضخامة كبد وطحال.

تهجع الأعراض بعد المرحلة الحادة، ويبقى الطفيلي في الجسم مدة قد تصل إلى ثلاثين سنة.

داء البلهارزيات المزمن: أكثر شيوعاً من الطور الحاد ويحدث فيه تعدد بيلات، وآلام حوضية، وسرعة التبول مع إلحاح بولي ناجم عن صغر السعة الفيزيولوجية للمثانة وقد تصل حتى السلس البولي.

يتناقص عدد البيوض المطروحة في البول والبراز ويحدث التهاب مزمن في المثانة والحالبين يؤدي إلى استسقاء كلوي، وتحدث أحياناً تقرحات في المثانة.

الموجودات المخبرية: يظهر فحص البول البيوض ذات النهاية الشوكية حية وميتة مع وجود الدم والخلايا القيحية، وأحياناً الخلايا الحرشفية squamous الخبيثة.

استعمل العديد من الاختبارات المناعية للتشخيص، ولكنها تشير إلى حدوث تعرض سابق وليست دليلاً على الإصابة الحالية.

التشخيص: وجود البيوض في البول علامة مشخصة للمرحلة الحادة من المرض، وقد تشاهد البيوض في خزعة



الشكل (١٢) تكلس في جدار المثانة والحالب

المثانة أو المستقيم، التحاليل المصلية تؤكد التشخيص حين عدم وجود البيوض، والصور الشعاعية البسيطة قد تُظهر تكلسات في الجهاز البولي (الشكل ١٢)، وتظهر الصور الظليلة استسقاء الكلية والحالب وصغر حجم المثانة، كما أن الظل الفراغي في المثانة قد يمثل ورماً خبيثاً، وتصوير المثانة الراجع يظهر جزراً مثانياً حالبياً بسبب انكماش المثانة، كما يظهر تنظير المثانة حبيبات متكلسة صفراً وتقرحات مزمنة وحصيات وأوراماً خبيثة. تكشف البيوض بفحص البول أو البراز أو كليهما.

المعالجة:

١- دوائية: يجب معالجة جميع المرضى مهما كانت درجة الإصابة بالـ praziquantel، وهو الدواء الأول في معالجة البلهارزيا وهو فعّال في معالجة جميع مراحل المرض، نسبة الشفاء باستعماله ٨٣٪ -١٠٠٪، الدواء جيد التحمّل ولا يسبب أعراضاً جانبية تذكر.

٢- جراحية: للمضاعفات فقط، مثل تقرحات المثانة العميقة التي قد تستأصل من أجلها المثانة جزئياً، أو تضيقات الحالب التي تعالج بالتوسيع التنظيري أو المفاغرة الجراحية أو إعادة زرع الحالب.

أما أورام المثانة الخبيثة فتعالج باستئصال المثانة وتحويل مجرى البول.

الوقاية:

١- البعد عن المياه الملوثة.

٢- لبس الأحذية الواقية حين التعرض للمياه.

٣- توعية عامة عن طريق انتقال العدوى.

سابعاً- داء الفيلاريّات filariasis:

داء الفيلاريّات اللمفاوي ويسمى أيضاً داء الفيل، هو مرض مؤلم ومشوّه بشدة، وعلى الرغم من أنّ العدوى تحدث في الطفولة فإنّ مظاهر المرض تحدث في الكهولة وتسبب عجزاً مؤقتاً أو دائماً، كما تؤدي إلى مشكلة اجتماعية واقتصادية في البلاد الموبوءة بهذا المرض.

يحدث المرض بوساطة دودة مدورة دقيقة تدعى الفُخَرية البانكروفتية Wuchereria bancrofti تسكن الجهاز اللمفاوي وتؤدي إلى جملة أعراض منها:

١- الوذمة اللمفاوية في الساقين (الشكل ١٣).

٢- قيلة مائية ولمفاوية.

٣- تورم كيس الصفن والقضيب (الشكل ١٤).



الشكل (١٣) الوذمة اللمفاوية في الساق.



الشكل (١٤) وذمة في الصفن.

٤- أخماج متكررة.

٥- بيلة بروتينية.

٦- بيلة دموية.

طريقة العدوى: ينتقل المرض بوساطة البعوض، تضع البعوضة المصابة الطفيلي على جسم الإنسان فيخترق الجلد ويذهب إلى الطرق اللمفاوية حيث يتطور إلى دودة كهلة في فترة تراوح بين ٦-١٢ شهراً مما يسبب توسع الطرق اللمفاوية. تعيش الدودة في جسم الإنسان عدة سنوات تنتج خلالها ملايين الفيلاريات الدقيقة غير الناضجة التي تسبح في الدوران المحيطي حيث يلتقطها البعوض عندما يلدغ جسم المصاب وتتطور اليرقات داخل البعوضة قبل أن تصبح مُعدية لإنسان آخر.

الموجودات السريرية: يشكو المريض وعكة، والتهاب العقد اللمفاوية، وترفعاً حرورياً مع التهاب الخصية والبربخ والصفن والحبل المنوي، ثم لا تلبث هذه الآفة أن تصبح وذمية، وتظهر في الحالات المتقدمة بيلة كيلوسية chyluria وداء الفيل elephantiasis.

التشخيص: تشخص الآفة بوجود الفيلاريات الدقيقة في الدم المحيطي والبيلة اللمفاوية مع وجود القيلة المائية. قد تظهر الصورة البسيطة الديدان المتكلسة، وقد يُظهر الصدى حركة الديدان في الأوعية اللمفاوية المتوسطة (علامة رقص الفيلاريات).

المعالجة:

تستخدم في المعالجة ثلاثة أدوية هي:

* diethylcarbamazine (DEC).

* ivermectin.

* albendazole.

استخدم الدواء الأول (DEC) خمسين عاماً، ويجب أن يعالج به كل المرضى سواء كانوا عرضيين أم لا بمقدار ٦ملغ/كغ/يومياً على ثلاث جرعات مدة أسبوعين، هدف هذه المعالجة قتل الديدان الكبيرة والقضاء على الفيلاريات الدقيقة. التأثيرات الجانبية تتضمن الحمى والصداع والغثيان والقياء وآلام المفاصل، وتنجم هذه الأعراض عن موت الفيلاريات.

* والـ ivermectin بجرعة وحيدة ٢٠٠-٤٠٠ ميكروغرام/كغ تقتل الفيلاريات الدقيقة، لكنها لا تؤثر في الفيلاريات الكبيرة، في حين يقتل الـ albendazole الشكلين معاً.

● **المعالجة الجراحية** نادرة وليست ضرورية. للوقاية يمكن استخدام دواء الـ (DEC) جرعة سنوية ٦ملغ/كغ، ومكافحة البيوض.

الأمراضُ المَنقولةُ جنسياً ومظاهرها الجلدية

صالح داود

تعرف الأمراض المنقولة جنسياً sexually transmitted diseases أيضاً بالأمراض الزهرية venereal diseases، وهي مجموعة من الأمراض يغلب انتقالها من المصاب إلى السليم عن طريق الاتصالات الجنسية. تقدر منظمات ضبط الأمراض والوقاية منها حدوث ٢٠ مليون إصابة جديدة سنوياً، نصفها في الأعمار تحت ٢٥ سنة.

تسبب هذه الأمراض الجراثيم والفيروسات والطفيليات والمبيضات البيض، **وتصنف بحسب العامل المسبب في:**

١- الأمراض الجرثومية المنقولة جنسياً: الزهري والقريح وداء السيلان والورم الحبيبي المنقول جنسياً وداء الدونوفانيات وعدوى الكلاميديا التناسلية والتهاب الفرج الجرثومي.

٢- الأمراض بالأوالي وبالطفيليات وبالمبيضات البيض: داء المشعرة المهبلية، وداء الجيارديا اللمبلية وقمل العانة والجرب.

٣- الأمراض الفيروسية المنقولة جنسياً: الحلأ (الهربس) التناسلي، والثآليل التناسلية، والمليساء المعدية، والتهابات الكبد الفيروسية، وداء الفيروس المضخم للخلايا، وداء إبشتاين- بار، وفيروس عوز المناعة الإنساني/الإيدز.

أولاً- الأمراض الجرثومية المنقولة جنسياً:

١- الزهري (syphilis (lues)) (الإفرنجي):

كان الزهري يسمى سابقاً الإفرنجي، تسببه اللولبية الشاحبة Treponema pallidum التي تنتمي إلى زمرة الملتويات. ينتقل من المريض إلى السليم بطريق الاتصالات الجنسية بأشكالها، وقد ينتقل من الأم المصابة إلى جنينها من خلال المشيمة. انتشر هذا المرض انتشاراً واسعاً في النصف الأول من القرن العشرين وما يزال موجوداً. قدرت الإصابة في الولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٩٩ بـ ٢,٥ في كل مئة ألف إنسان تحت عمر ٥٠ سنة.

أدوار الزهري غير المعالج والمكتسب: يمر الزهري غير المعالج والمكتسب بدور حضانة يراوح بين ١٠ و٩٠ يوماً (وسطياً ٣ أسابيع)، ثم مرحلة الزهري الباكر وتشمل الزهري الأولي والزهري الثانوي يليه الزهري المتأخر (الثالثي).

أ- الزهري الأولي: يحدث مكان دخول اللولبية بقعة حمراء اللون قاسية، تتشكل عليها حطاطة تتقرح وتؤدي إلى القرح chancre (الشكل١) الذي يتصف بأنه غير مؤلم؛ وحيد وقد يتعدد.

يتوضع القرح عند الذكور على القضيب وفي الثلم





الشكل (١) القرح الزهري

الحشفي القلفي أو على رأس القضيب أو في جذره، وقد يتوضع في ناحية العانة أو داخل الإحليل، أو في المنطقة المحيطة بالشرج أو داخل القناة الشرجية عند الجنوسيين. أما عند النساء فيتوضع على عنق الرحم وقد يتوضع لديهن أيضاً على الشفرين الصغيرين أو الكبيرين وحول صماخ البول والبظر والمنطقة المحيطة بالشرج. ترافق القرح ضخامة العقد اللمفية الموافقة، وهي غير مؤلمة. يتراجع القرح بعد ٣-٨ أسابيع من دون أن يترك أثراً واضحاً.

يعتمد تشخيص القرح الزهري على السريريات والقصة المرضية وترافقه مع ضخامة العقد اللمفية الموافقة لنزح اللمف، إضافة إلى الكشف عن اللولبيات الشاحبة بطريقة الساحة المظلمة أو بطريقة التألق المناعي وبالاختبارات المصلية VDRL، RPR التي تصبح إيجابية بعد ٤-٥ أسابيع من العدوى؛ أما FTA - Abs فأبكر إيجابية.

ب- الزهري الثانوي: تتعمم عدوى الزهري إذا لم تعالج وتصيب الجلد والأغشية المخاطية وأجهزة أخرى. يظهر الطفح الزهري الثانوي بعد ٢-١٢ أسبوعاً. قد يصاب بعض مرضى الزهري الثانوي بالدعث malaise، وفقدان الشهية والحمّى والصداع، والألم العضلي والمفصلي، والدماع، والنجيج الأنفي، وتضخم العقد اللمفية ضخامة معممة



الشكل (٢) زهريات حطاطية، أعلى الجذع

بنسبة كبيرة، وهي متناظرة. أما **التظاهرات الجلدية في الزهري الثانوي فهي:**

(١)- الوردية الزهرية roseola syphilitica (الشكل ٢): تظهر على شكل بقع أو لويحات حمر وردية اللون بيضوية أو مدورة، تقيس ٠,٠٥ -٢سم، أكثر ما تظهر على الجذع والثنيات في الطرفين العلويين ترافقها ضخامة العقد اللمفية.

(٢)- الطفح الحطاطي الزهري (الزهريات الحطاطية): تصبح البقع حطاطية مجسوسة، قاسية غير حاكة ولا مؤلمة. تظهر غالباً على الناحية التناسلية والوجه والراحتين والأخمصين ومحيط شعر الرأس.

(٣)- الزهري البثري والتقرحي: تتشكل بثرات في ذرى الحطاطات الزهرية، قد تجف وتتشكل فوقها جُلبات crust. وتشاهد في الفم وعلى الجلد، وقد تنتشر بسبب نقص مقاومة العضوية.

(٤)- زهريات الأغشية المخاطية (الشكل ٣): تتظاهر بشكل ورم لقمي مسطح، ولطخات زهرية، والتهاب بلعوم، تغيب العلامتان الأخيرتان خلال ٢-٣ أسابيع، في حين يستمر الورم اللقمي أشهراً، وأكثر ما يتوضع في الشرج والناحية التناسلية.

(٥)- الأظفار والشعر في الزهري الثانوي: تصاب الأظفار في الزهري الثانوي، وقد يؤدي إلى انفصال الظفر وتساقط شعر الرأس الذي يُشبّه بالشعر المأكول بالعث.

(٦)- اضطرابات صباغ الجلد في الزهري الثانوي: يتلو



الشكل (٣) زهريات الأغشية المخاطية أورام لقمية مسطحة في الأعضاء التناسلية

الآفات الثانوية نقص تصبغ الجلد أو زيادة تصبغه.

ج- **الزهري الخافي latent s.**: تغيب فيه أعراض الزهري الثانوي وعلاماته. ولكن تبقى التفاعلات المصلية إيجابية.

د- **الزهري الثالثي tertiary s.**: يتطور ثلث حالات الزهري الخافي إلى الزهري الثالثي إذا لم يعالج، أما الثلثان الباقيان فتبقى حالاته في الطور الخافي لفترة طويلة. يصيب الزهري الثالثي الجلد والأغشية المخاطية والجهاز العظمي والعصبي والأجهزة الأخرى.

أما التظاهرات الجلدية فهي العقيدات الورمية الحبيبية، والصمغات. تكون العقيدات مجتمعة أو متلاقية أو حلقية، حمراً بنية صلبة، أقطارها ٣-٥ ملم، قد تستر بوسوف وقد تتقرح أو تشفى لتترك مكانها ندبة.

أما الصمغة فهي كتلة تحبب نسيجي زهري، الجلد فوقها أحمر بني، قاسية القوام، تتقرح في مركزها ويترمم التقرح تاركاً مكانه ندبة. تتوضع في الجبهة وفروة الرأس والأعضاء التناسلية أو في أي مكان آخر من الجلد، وقد تصيب الصمغة الأغشية المخاطية، كما يمكن أن تصيب أي جهاز داخلي.

الاختبارات الزهرية المشخصة: هي الفحص النسيجي في بعض الحالات المشكوك فيها، وكشف اللولبيات الشاحبة بالساحة المظلمة أو بالتألق المناعي المباشر. تجرى على نحو واسع الاختبارات المصلية اللانوعية للولبيات والتفاعلات المصلية النوعية.

تعتمد التفاعلات المصلية اللانوعية على الرواجن reagin ومنها rapid plasma reagin (RPR) وVDRL التي تصبح إيجابية عادة بعد ٤-٥ أسابيع من الإصابة. أما الاختبارات النوعية فهي أكثر حساسية ومنها fluorescent (FTA- Abs) treponemal antibody- absorbed، وكذلك حديثاً المقايسة المناعية الإنزيمية اللولبية (EIA) وأحد أشكالها IgM EIA. ويجرى أيضاً PCR لكنه ما زال قيد الدراسة. يجرى فحص السائل الدماغي النخاعي حين كشف الزهري العصبي.

معالجة الزهري: يُعدّ البنسلين حقناً العلاج الأمثل في معالجة الزهري بجميع مراحله، ويعطى في الزهري الأولي مدة ٧-١٠ أيام، وأكثر من ذلك في الزهري المتأخر.

يعطى البنزاتين بنسلين بمقدار ٢,٤ مليون وحدة حقناً عضلياً جرعة واحدة، أما في الزهري الخافي فيعطى ٢,٤ مليون حقناً عضلياً أسبوعياً لمدة ٣ أسابيع. يمكن إعطاء ceftriaxone ٢غ يومياً لمدة ١٠-١٤ يوماً حقناً عضلياً. أما في الزهري الثالثي فيعطى البنزاتين بنسلين ٢,٤ مليون وحدة حقناً عضلياً أسبوعياً لمدة ٣ أسابيع. يعطى في حالات التحسس نحو البنسلين الدوكسي سيكلين أو التتراسكلين.

٢- **القريح chancroid**:

مرض ينتقل بطريق الجنس.

العامل المرض: المستدمية الدوكريه، وهي سلبية الغرام ولا هوائية، تزرع في أوساط خاصة. يتوطن المرض في إفريقيا وآسيا وأمريكا الجنوبية. تقدر منظمة الصحة العالمية الإصابة بالقريح بـ ٦ ملايين إصابة سنوياً.

التظاهرات السريرية: تدخل المستدمية الدوكريه الجلد عبر السحجات في الظهارة الجلدية التي تسببها الاتصالات الجنسية. يؤدي دخولها بعد ساعات حتى أيام إلى حدوث حمامى عليها حطاطة تتطور إلى بثرة تتقرح. يراوح عدد القريحات من ١-٤ قريحات (**الشكل ٤**)، وهي مؤلمة، يصعب أحياناً تفريقها عن قرح الزهري أو الحلأ. يرافق الإصابة اعتلال عقد لمفية قد تنفتح بعد فترة من ظهور القريح.

يتوضع القريح عند الذكور على الحشفة، وفوهة الإحليل، والقضيب، والمنطقة المحيطة بالشرج. أما عند النساء فيتوضع داخل الفرج، وعنق الرحم، والأعضاء التناسلية الخارجية، والمنطقة المحيطة بالشرج، وقد يظهر على الجلد في المناطق القريبة من الأعضاء التناسلية. يبقى لمدة ٢-٤ أشهر إذا لم يعالج، ويترك مكانه ندبة حين تراجعه.

التشخيص: يعتمد تشخيص القريح على القصة السريرية. أما التشخيص المخبري فيعتمد على كشف المستدمية الدوكريه من القريح أو العقد اللمفية المصابة؛





الشكل (٤) القريح

لكن هذا التحليل ليس نوعياً. وPCR هو وساطة التشخيص المخبري الأساسي، كما يمكن كشف المرض مخبرياً بطريقة الأضداد وحيدة النسيلة.

المعالجة: من المعالجات التي تفيد في القريح حقنة عضلية واحدة من ceftriaxone ٢٥٠ ملغ، أو الإزترومايسين ١غ جرعة واحدة فموياً، أو الإريثرومايسين ٥٠٠ ملغ ٣ مرات يومياً مدة ٧ أيام، أو ciprofloxacin بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً مدة ٣ أيام (لا يعطى للحوامل أو المرضعات). ويجب متابعة المصاب والانتباه لاحتمال مشاركة القريح للإيدز أو الزهري.

٣- داء السيلان gonorrhea:

مرض ينتقل عن طريق الاتصالات الجنسية، تسببه المكورات البنية gonococci وتسمى أيضاً النيسريات البنية. يُقدر عدد الإصابات في الولايات المتحدة بـ ٧٠٠٠٠٠ إصابة سنوياً، والمرض منتشر في جميع أنحاء العالم، وأكثر ما يصيب الشباب والمراهقين.

السببيات والإمراض: تسبب داء السيلان المكورات البنية، وهي سلبية الغرام، وقد ينتقل الداء من الأم المصابة إلى وليدها في أثناء الولادة. تصيب هذه الجراثيم الخلايا المخاطية للأعضاء التناسلية عند الرجل والمرأة، وتتجلى أكثر إصاباتها بالتهاب الإحليل والتهاب عنق الرحم والشرج والبلعوم والملتحمة، والإنسان هو المضيف الوحيد لهذه المكورات.

التظاهرات السريرية: يختلف سير المرض بين الذكور والإناث، ويقدر دور الحضانة بين ٢-٨ أيام وقد يمتد حتى أسبوعين.

أ- داء السيلان عند الذكور: يتظاهر عند الذكور بالتهاب إحليل (الشكل ٥)، يشكو المصاب حساً واخزاً وألماً حارقاً في الإحليل عند التبول، ثم يخرج نجيج قيحي الشكل أصفر اللون، أو أخضر ضارب إلى الصفرة. يبقى السيلان حاداً لمدة ٢-٣ أسابيع، ثم تخف الأعراض بعد فترة ليدخل في طور الإزمان إذا لم يعالج. قد تمتد الإصابة إلى الخصية والبربخ. يصاب المستقيم عند الجنوسيين كما يصاب البلعوم عند الشاذين جنسياً، وهو نادر، ترافقه ضخامة العقد اللمفية واحمرار البلعوم والتقرح أحياناً. يؤدي السيلان عند الذكور إلى العقم أحياناً.

ب- داء السيلان عند الإناث: قد يكون لاعرضياً عند الإناث لذا يجب الانتباه لهذه الحالات؛ لأن الداء السيلاني قد يؤدي فيهن إلى العقم. تظهر أعراض التهاب الإحليل بنجيج وحكة فرجية وعسر تبول وألم. قد تمتد الإصابة إلى غدد بارتولان وإلى المبيض والبوق مع ظهور التهاب الملحقات والحوض، وتتظاهر بالأعراض المجموعية. لا يصاب المهبل في العادة عند الشابات؛ ولكن قد يصاب عند غير البالغات أو في سن الإياس، ويصاب الشرج والمستقيم في حال الشذوذ الجنسي، وإصابة البلعوم محتملة كما في الذكور.

ج- انتشار داء السيلان إلى أعضاء أخرى: يؤدي انتشار المكورات البنية من منطقة الإصابة إلى أجهزة أخرى عبر الدم إلى عدوى سيلانية منتشرة تؤدي بدورها إلى التهاب جلد والتهاب مفاصل. تتظاهر الإصابة الجلدية ببثرات أو بقع على باطن اليدين والقدمين أو على الجذع، وقد تأخذ شكل الحمامى العقدة أو الحمامى العديدة الأشكال.

تشخيص داء السيلان: يقوم تشخيص داء السيلان على القصة المرضية وفحص الإحليل السريري، ويثبت التشخيص مخبرياً بالفحص المباشر لتحري المكورات البنية، والزرع وسيلة تشخيصية ذات أهمية، ويجرى في أوساط خاصة، ويمكن إجراء PCR وهو نوعي وحساس إلى درجة عالية.

المضاعفات: من مضاعفات داء السيلان العقم إذا لم يعالج، وإصابة المفاصل وتخريبها، وإصابة السحايا والشغاف، إضافة إلى إصابة أجهزة أخرى.

المعالجة: يعالج داء السيلان الموضع غير المنتشر بإحدى المعالجات الآتية بجرعة واحدة:

١٢٥ملغ ceftriaxone حقنة عضلية، أو ٥٠٠ملغ ciprofloxacin فموياً، أو ٤٠٠ملغ ofloxacin فموياً، أو levofloxacin ٢٥٠ملغ فموياً، وحين وجود التحسس نحو



الشكل (٥) التهاب إحليل سيلاني، نجيج قيحي ووذمة في القلفة

السيفالوسبورينات أو الكينولونات يعطىspectinomycin حقناً عضلياً.

٤- أخماج المتدثرات:

تعد أخماج المتدثرات الحثرية Chlamydia trachomatis infections بالأنماط المصلية D-K، من أكثر الأمراض المنقولة جنسياً شيوعاً، وتحدث أغلب الإصابات عند الشباب من ١٩-٢٤ سنة.

العامل المسبب: المتدثرة الحثرية ولها ١٥ نوعاً، وهي تصنف بين الجراثيم والفيروسات، لها أنماط مصلية من D-K، وهي تعدي المجاري التناسلية.

التظاهرات السريرية: يراوح دور الحضانة بين ١-٣ أسابيع، وتمر نسبة كبيرة من إصاباتها التناسلية البولية من دون أعراض، وقد تشاركها أمراض منقولة جنسياً أخرى ولاسيما داء السيلان، وقد تصاب عين الوليد في أثناء المخاض من أم مصابة.

أ- الخمج عند الرجل: المتدثرة من أكثر العوامل المسببة لالتهاب الإحليل عند الرجل. تتجلى الإصابة بنجيج أبيض- أصفر اللون من الإحليل وعسر تبول. يصعب أحياناً تفريقه عن داء السيلان. قد تنتشر العدوى إلى البربخ والخصيتين والموثة، وقد يصاب المريض بالحمى والألم في المناطق المصابة، وقد تؤدي الإصابة إلى انسداد الأقنية التناسلية والعقم.

ب- الخمج عند المرأة: أكثر توضعات الخمج بالمتدثرة الحثرية عند المرأة هي إصابة عنق الرحم، ومنه قد تنتقل الإصابة إلى المجاري البولية، والحالة شائعة عند الناشطات جنسياً المصابات بعسر التبول. قد تؤدي الإصابة إلى التهاب بطانة الرحم والتهاب البوق، وبالتالي قد تؤدي إلى انسداد بوق فالوب الذي قد يؤدي إلى العقم، ويمكن أن تنتشر الإصابة إلى الأجهزة الأخرى كما في داء السيلان.

ج- التهاب المستقيم: يصاب المستقيم عند اللواطيين أو السحاقيات، وقد يكون لا أعراضياً، أو يتظاهر بالألم والحكة والاحمرار حول الشرج.

د- خمج الوليد: قد يصاب الوليد في أثناء الولادة بالتهاب الرئتين والملتحمة انتقالاً من أمه المصابة بالخمج، وبوجه عام قد تصاب الملتحمة عند المصابين وتؤدي إلى مضاعفات عينية خطيرة.

التشخيص: يعتمد التشخيص على القصة السريرية، ويتم إثبات الإصابة بالاختبارات، وتكشف المتدثرة بالتألق المناعي المباشر من مسحة من الظهارة أو المخاطية التناسلية أو بإجراء PCR أو بطريقة المقايسة المناعية الإنزيمية (EIA) enzyme immunoassay، أو بالزرع.

المعالجة: تقوم معالجة عدوى المتدثرة الحثرية على إعطاء الإزترومايسين ١غ في جرعة واحدة أو دوكسي سيكلين ١٠٠ملغ مرتين يومياً لمدة أسبوع، أو Floxacim ٣٠٠ ملغ مرتين يومياً، أو الإريثرومايسين ٥٠٠ ملغ أربع مرات يومياً لمدة أسبوع. ويعالج الوليد بالإريثرومايسين، أما التراخوما فتعالج بالإزترومايسين أو التتراسكلين.

٥- الورم الحبيبي اللمفي الزهري:

أكثر ما يشاهد الورم الحبيبي اللمفي الزهري lymphogranuloma venereum في آسيا وإفريقيا وأمريكا الجنوبية، وإصابته أكثر عند الرجال من النساء.

العامل المسبب هو المتدثرة الحثرية L1، L3 تدخل العضوية بالاتصالات الجنسية إلى الخلايا المخاطية التناسلية، ثم تنتقل الإصابة إلى العقد اللمفية والإصابات الجهازية الأخرى.

التظاهرات السريرية: يراوح دور الحضانة بين ٣ و٣٠ يوماً، ويمر بالأدوار التالية:

أ- الدور الأول (الآفات الأولية): يتظاهر بحطاطة قطرها ٥-٨ ملم، وحيدة أو متعددة، تتقرح وتنز سائلاً مصلياً. القرحة مؤلمة وتظهر على القضيب عند الرجل، أما عند النساء فتظهر على عنق الرحم أو في المهبل أو الفرج، غالباً ما تشخص على أنها ناجمة عن الرضح أو الإصابة بالحلأ التناسلي، وقد يصاب المستقيم أيضاً عند الشاذين جنسياً. يصاب المرضى بالأعراض المجموعية كالحمى والتوعك.

ب- الدور الثاني (إصابة العقد اللمفية): تنتقل الإصابة إلى العقد اللمفية في جهة واحدة (الشكل ٦). تتضخم العقد اللمفية ثم تتنوسر وتنز، ويصاب الشرج - وخاصة عند النساء - بالخراجات والنواسير حول الشرج، وقد يتضيق ويصعب التبرز. يتطور المرض إلى تليف في الأجزاء المصابة، وقد يؤدي



الشكل (٦) الورم الحبيبي اللمفي الزهري

إلى داء الفيل.

التشخيص: يعتمد التشخيص على القصة المرضية والفحص السريري، ومخبرياً بالزرع من بزالة العقد اللمفية، وبالاختبارات المصلية أو PCR. وأما التشريح المرضي فليس مفيداً.

المعالجة: المعالجة الرئيسية الدوكسي سيكلين ١٠٠ ملغ مرتين يومياً لمدة ٣ أسابيع، أو الإرثرومايسين ٥٠٠ ملغ أربع مرات يومياً لمدة ٣ أسابيع. قد يحتاج المريض في الحالات المتقدمة إلى الجراحة. ومثل أي مرض منقول جنسياً لابدّ من فحص الشريك الجنسي والانتباه للأمراض الأخرى المنقولة جنسياً.

٦- الورم الحبيبي الأُربي (داء الدونوفانيات donovanosis):

ينتقل الورم الحبيبي الأُربي **granuloma inguinale** عن طريق الجنس، ويذكر انتقاله عن طريق التماس في البيئات الفقيرة، ويؤهب للإصابة بالإيدز.

العامل الممرض هو المغمدة الورمية الحبيبية Calymmatobacterium granuloma وهي جراثيم سلبية الغرام، يصعب زراعتها، ووجدت حديثاً أوساط يمكن زراعتها فيها.

التظاهرات السريرية: يراوح دور الحضانة بين ١ و١٠ أسابيع. تبدأ الإصابة بحطاطة أو حطاطات تتقرح وتؤدي إلى قرحة (الشكل ٧) أو قرحات حمر مؤلمة عميقة. تختلط بالعداوى الثانوية، وترافقها وذمة لمفية، كما ترافق الإصابة الحمى ونقص الوزن. تنتشر الإصابة حتى إنها قد تصل إلى



الشكل (٧) الورم الحبيبي الأربي

العظام والمفاصل والكبد.

التشخيص: يتم التشخيص بكشف الجرثومة المسببة بالفحص المباشر، وقد يفيد PCR.

المعالجة: يعالج المرض بالإرترومايسين ١غ مرة أسبوعياً لمدة ٣ أسابيع، وهو العلاج المفضل، أما البدائل فهي السيبروفلوكساسين أو الدوكسي سيكلين أو novfloxacin.

٧- المفطورات التناسلية:

تصيب المفطورات **Mycoplasma** جهاز التنفس والمجاري التناسلية. توجد بنسبة كبيرة في المجاري التناسلية عند النساء في طور النشاط الجنسي. تؤلف ٢٠٪-٣٠٪ من التهابات الإحليل غير السيلانية.

التظاهرات السريرية: العامل المسبب هو المفطورات، ولها أنواع تزداد مع كثرة المشاركين جنسياً. تشبَّه الإصابة بها عند الرجال بأعراض عدوى المتدثرة الحثرية وقد تشتركان معاً. تتجلى الإصابة عند النساء بظهور نجيج مهبلي أبيض ترافقه حكة وعسر تبول، وقد تصيب الآفة عنق الرحم والمشيمة والسلى.

التشخيص: مخبري ويتم بكشف المفطورات بالزرع أو إجراء PCR .

المعالجة: تعالج بمعالجة المتدثرة الحثرية نفسها.

٨- داء المهبل الجرثومي vaginosis:

هو مرض شائع عند الحوامل، ينجم عن عدم التوازن في النبيت الجرثومي المهبلي. يمكن لجراثيم مختلفة أن تسبب التهاب إحليل كالمكورات العنقودية والإشريكيات وخاصة عند اللواطيين.

ثانياً- الأمراض بالأوالي وبالطفيليات وبالمبيضات البيض:

١- داء المشعرات المهبلية trichomonas vaginitis:

هو مرض شائع، ويصيب الرجال أيضاً. العامل المسبب هو المشعرة المهبلية وهي من الطفيليات الأوالي وتنتقل بطريق الجنس، ويمكن عزلها عند المرأة من المهبل والإحليل وعنق الرحم وغدة بارتولان والمثانة. توجد عند الرجل في الإحليل والموثة والبربخ والمني.

التظاهرات السريرية: يقدر دور الحضانة بـ ٤-٢٨ يوماً. تتجلى الإصابة عند النساء بنجيج أصفر إلى أخضر مع حكة فرجية، وعسر تبول، وألم أسفل البطن، وعسر جماع، ورائحة كريهة في الناحية التناسلية. قد يصاب الوليد من أم مصابة في أثناء الولادة. تشارك هذا المرض الأمراض الأخرى المنقولة جنسياً.

الاختبارات: تكشف المشعرة المهبلية من مسحة مهبلية، ويمكن زرعها في الوسط الخاص، كما يمكن تشخيصها بوساطة PCR.

المعالجة: إنذار المرض جيد إذا عولج المعالجة الصحيحة، وهي بالميترونيدازول بمقدار ٢غ بجرعة فموية واحدة، أو يعطى بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً لمدة أسبوع، أو بإعطاء tinidazole بمقدار ٢غ جرعة فموية واحدة.

٢- التهاب الإحليل بالمبيضات البيض:

تصيب المبيضات البيض الإحليل، وهي شائعة عند السكريين والمضعفين مناعياً. يمكن كشف الإصابة بزرع البول أو مفرزات الإحليل، وتتم معالجتها بمركبات الإيميدازول، منها الإتراكونازول itraconazole ١٠٠-٢٠٠ ملغ يومياً مدة ٧ أيام، أو الفلوكونازول fluconazole ١٠٠ ملغ/ يوم مدة ٧ أيام.

ثالثاً- الأمراض الفيروسية التي تنتقل عن طريق الجنس:

تنتقل بعض الأمراض الفيروسية عن طريق الجنس ومنها:

١- الثآليل التناسلية:

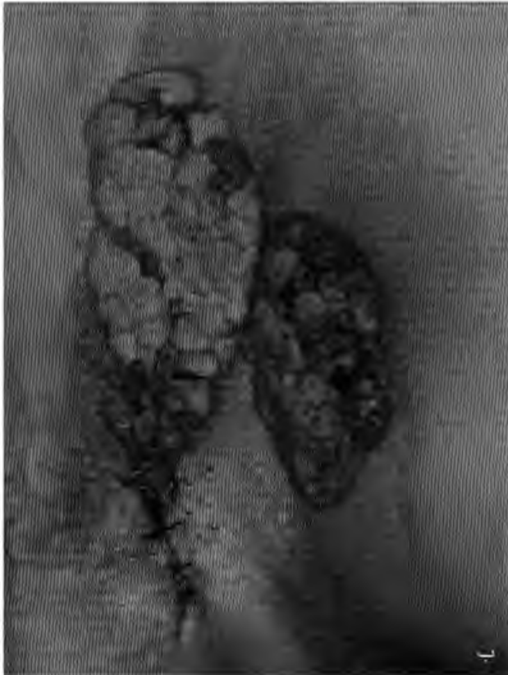
تسببها الفيروسات الحليمية الإنسانية human papilloma virus. وتنجم أكثر الإصابات التناسلية عن HPV 11، HPV 6. وتسبب الأنواع ١٦، ١٨ سرطانات تناسلية وشرجية. تتظاهر سريرياً بالأورام اللقمية المؤنفة condyloma acuminatum وبالثآليل التناسلية في المناطق التناسلية والمنطقة المحيطة بالشرج (الشكل ٨). تنتقل بطريق الجنس بأشكاله ونادراً عن غير هذا الطريق. تعالج بمركب البودوفيللين موضعياً أو مشتقاته، أو بالمعالجة بالبرد بالنتروجين السائل، أو بتطبيق مركب imiquimod، أو بحقن ٥- فلورويوراسيل، أو بحمض ثلاثي كلور أسيتيك. لابدّ من متابعة المصاب والانتباه لمشاركة الإصابة بأمراض أخرى منقولة جنسياً، وتطبق حديثاً لقاحات وقائية.

٢- الحلأ التناسلي genital herpes:

عامله المسبب هو فيروس الحلأ، ولهذا الفيروس نوعان هما: HSV-1؛ ونادراً herpes simplex virus (HSV-2). تتم العدوى به عن طريق الجنس. يدخل الفيروس خلايا الأغشية المخاطية التناسلية ويصل إلى العقدة العصبية الموافقة، ويؤدي ذلك إلى العدوى الأولية وظهور الاندفاعات الموضعية للحلأ التناسلي. يؤدي كمون الفيروس في العقدة العصبية إلى النكس، ويتتالى النكس بحسب مناعة الجسم عند المصاب؛ إذ إن للخلايا T الفاتكة التي تحد من تكاثر الفيروس شأناً مهماً، وكذلك الإنترفيرون IFN-α.

أغلب الحالات لا أعراضية، وتبدأ بعض الحالات بحويصلات أو تقرح سطحي (الشكل ٩) بعد دور حضانة ١-١٤ يوماً، ووسطياً ٤ أيام من التماس الجنسي، تتراجع هذه الاندفاعات وتتشكل عليها جلبات. تتراجع الإصابة لتنكس عدة مرات سنوياً. تؤهب الإصابة بالحلأ التناسلي للإصابة





الشكل (٨) الثآليل التناسلية: أ- على القضيب، ب- حول الشرج.



الشكل (٩) الحلأ التناسلي على القلفة.

بفيروس الإيدز.

يتم تشخيص المرض سريرياً، ويمكن اللجوء إلى كشف أضداد الفيروس، وهو اختبار عالي الحساسية، وكذلك بتفاعل ELISA أو لطاخة تزانك.

المعالجة: تقوم المعالجة بتخفيف شدة الحالة والنكس. يعطى الأسيكلوفير acyclovir فموياً ٤٠٠ملغ ثلاث مرات يومياً لمدة ٧-١٠ أيامٍ في العدوى الأولية، أو يعطى الفامسيكلوفير famciclovir ١غ مرتين يومياً لمدة ٧-١٠ أيام. وفي النكس يعطى الأسيكلوفير ٤٠٠ملغ ثلاث مرات يومياً لمدة ٥ أيام، أو يعطى valacyclovir ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً لمدة ٣ أيام، وتطبق بوجه عام المطهرات الموضعية.

٣- المليساء المُعدية molluscum contagiosum:

المليساء مرض جلدي، يسببه فيروس المليساء المعدية الذي ينتمي إلى فصيلة الفيروسات الجدرية. تنتقل الإصابة في العادة عند الأطفال عن غير الاتصالات الجنسية، ويمكن انتقالها بالحوائج أو بالحلاقة أو عن طريق أحواض السباحة، وقد تنتقل بطريق الاتصالات الجنسية.

تتظاهر سريرياً - بعد دور حضانة ٢-٣ أشهر- بحطاطات قطرها ٢-٥ ملم وحيدة وغالباً متعددة (الشكل ١٠)، مسررة في مركزها، بيضاء اللون، أو مُصفرّة قليلاً، إذا ضغطت خرج منها مادة بيضاء. تتوضع غالباً حين الانتقال بالتماس الجنسي في المنطقة التناسلية، ويمكن انتشارها إلى مناطق أخرى.

التشخيص: تشخيصها سهل ويعتمد على السريريات.

المعالجة: تقوم المعالجة على تخريب الاندفاعات وتطبيق مطهر مناسب. يمكن تخريبها بتطبيق حمض الساليسيليك أو بالليزر أو بعلاجات أخرى، ولا بد من الانتباه أنها ككل الأمراض المنقولة جنسياً يرافقها الإيدز أو أمراض أخرى منقولة جنسياً.

٤- عدوى الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus:

مرض شائع، قد يحمل المريض الفيروس من دون أعراض. ينتقل في أثناء الحياة الجنينية، وعند الولادة، وعن طريق الاتصالات الجنسية، ونقل الدم والأعضاء. يتظاهر بحمّى





(الشكل ١٠) المليساء المُعدية.

وطفح حصبيَ لطخي حطاطي، أو بالتقرحات. ويعالج بمضادات الفيروسات وأهمها ganciclovir.

٥- عدوى فيروس إبشتاين - بار:

هو من الفيروسات الحلئية ويؤدي إلى اللمفومات والطلوان المشعر. قد ينتقل عن طريق الجنس ويرافق الإيدز.

٦- التهابات الكبد الفيروسية:

قد تنتقل الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد عن طريق الجنس عدا الطرق الأخرى المعروفة، وأهمها الفيروس B وC اللذان ترافق إصاباتهما أمراض جلدية عديدة.

٧- فيروس عوز المناعة الإنساني human immunodeficiency virus (HIV / AIDS) يؤدي فيروس عوز المناعة الإنساني إلى نفاد متدرج لخلايا CD 4+ T وعوز مناعي، مما يؤهب لإصابة المريض بالأخماج الانتهازية والأورام، ويؤدي بالنهاية إلى متلازمة عوز المناعة المكتسب (م ع م م، AIDS).

السبب والإمراض: فيروس م ع م م هو فيروس قهقري retrovirus من زمرة الفيروسات البطيئة lentivirus ذات الميل إلى الخلايا T المساعفة CD4. لهذا الفيروس نوعان:-HIV-1 وHIV-2. الأول هو العامل المسبب لأكثر الإصابات في العالم، أما الثاني فهو العامل المسبب لأكثر الإصابات في إفريقيا.

تؤدي عدوى الخلايا المناعية بالفيروس إلى تلف هذه الخلايا وموتها وحدوث عوز مناعي شديد، مما يؤدي إلى الإصابة بالأخماج الانتهازية والأورام. ينتقل الفيروس عن طريق الاتصالات الجنسية، ويساعد الجلد المؤوف أو الأغشية المخاطية المصابة بالحلأ البسيط أو الزهري على زيادة خطر الإصابة بفيروس عوز المناعة الإنسانيHIV. ينتقل الفيروس من الأم الحامل إلى جنينها، وقد ينتقل بنقل الدم أو منتجاته، ويحدث عند مدمني المخدرات الذين يتبادلون المحقنة الواحدة.

تصنيف عدوى فيروس عوز المناعة الإنساني: يصنف الخمج في: خمج حاد، ومرحلة خفية، ومتلازمة اعتلال العقد اللمفية، والمركب المرتبط بالإيدز، والإيدز الكامل الإصابة full- blown AIDS. وتصنفه مراكز مراقبة الأمراض والوقاية بحسب تعداد خلية CD4+ إلى > ٥٠٠، وبين ٢٠٠-٤٩٩ و< ٢٠٠.

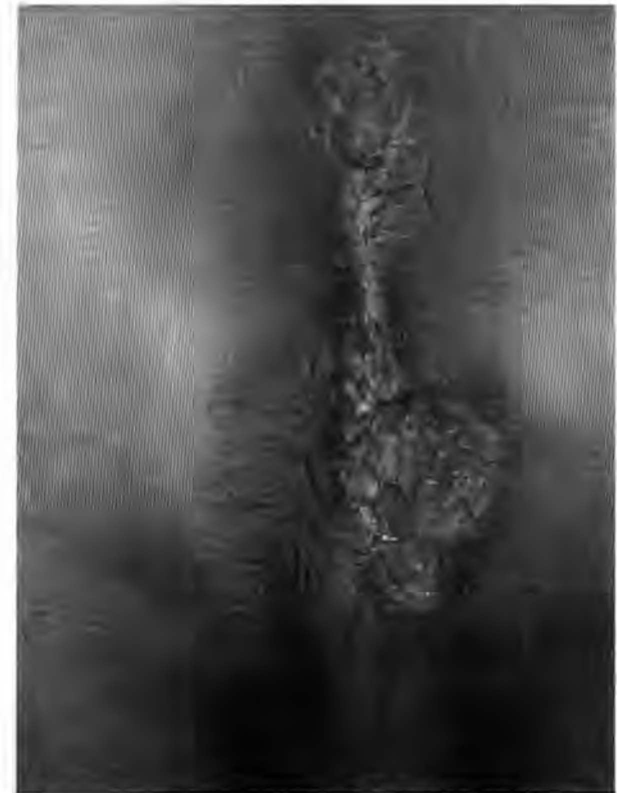
أ- خمج فيروس عوز المناعة الإنساني الحاد: تحدث العدوى بعد ٢-٨ أسابيع، يؤدي إلى حالة حادة فيروسية، يتظاهر بالحمّى والدعث، وقد يصاب المريض بضخامة العقد اللمفية، وتعرق ليلي، وآلام مفصلية وعضلية، وقد تبدو تظاهرات أخرى تتجلى بطفح فيروسي غير نوعي، وقد تكون الإصابة لا أعراضية. يتم التشخيص باستعراض القصة المرضية مع تقويم مستمر حتى ١٢ أسبوعاً، ومخبرياً بقياس المستضد P24 والأضداد النوعية للفيروس بـ PCR.

ب- مرحلة الإيدز المركب: يحدث بعد فترة خفيّة تمتد بضع سنوات، تقدر وسطياً بعشر سنوات، ويموت في مرحلة الإيدز المركب نسبة كبيرة إذا لم يعالج خلال أربع سنوات من بداية هذه المرحلة، ولكن المعالجة تمد في حياة المصاب فقط من دون أن تشفيه.

التظاهرات الجلدية المرافقة للإيدز:

● **الأخماج الفيروسية:** وأهمها الحلأ البسيط التناسلي الذي يبدو بأشكال خاصة (**الشكل١١**)، والحلأ النطاقي الحماقي ويسير سيراً حاداً، والفيروس المضخم للخلايا، والطلوان المشعر، والفيروسات الحليمية الإنسانية المسببة للثآليل، والمليساء المعدية.

● **الأخماج الفطرية والخمائرية:** ومنها داء المبيضات البيض، واللسان المشعر الأسود، وخمج فطور penicillin marneffei، وخمائر الملاسيزية، والعداوى الفطرية، وخمج Pneumocystis jiroveci، والأخماج الفطرية العميقة.



الشكل (١١) الحلأ التناسلي في المنطقة المحيطة بالشرج عند مريض مصاب بالإيدز.

● **الأخماج الجرثومية:** منها تقيح الجلد كداء الدمامل أو الخراجات، والتهاب الأجربة الشعرية، والورام الوعائي العصوي bacillary angiomatosis. والزهري، وخمج المتفطرات كالسل أو أنواعها الأخرى. والإصابة بالمتفطرات غير النموذجية.

● **الأخماج الطفيلية:** منها الجرب والأخماج بالطفيليات الأوالي التي تسبب الإسهال.

● **الأورام:** ساركومة كابوزي التي يسببها الفيروس البسيط ٨ وتنتشر بسرعة، وكذلك اللمفومات منها لمفومة B، وسيرها عدواني في المصابين بالإيدز، وكذلك أنواع أخرى من اللمفومات والسرطانات الجلدية.

● **الجلادات غير العدوائية:** منها التهاب الجلد المثي الذي يسير سيراً شديداً ومنتشراً، والصدفية، وداء رايتير، والتهاب الجلد التأتبي، وجفاف الجلد والحكة، والاندفاع الحطاطي الحاك، والتهاب الجريبات الشعرية اليوزيني، والحساسية الضوئية، وأمراض الأشعار، والأمراض المناعية الذاتية، والقلاع، والتهاب اللثة النخري الحاد، والاندفاعات الدوائية.

تسير الأمراض المذكورة المرافقة للإيدز في العادة سيراً شديداً، وتحتاج في معالجتها إلى المعالجات المناسبة والمتابعة.

التشخيص والاختبارات: يعتمد التشخيص على القصة المرضية بتعدد الاتصالات الجنسية مع شركاء عديدين، والإصابة بالأمراض المنقولة جنسياً، وإصابة المومسات والطفل من أم مصابة، والإصابة بأمراض عدوائية متعددة، والإصابة بالأمراض التي ذكرت أعلاه وسيرها غير المألوف. يؤكد التشخيص بكشف فيروس عوز المناعة HIV بالتحري عن الفيروس أو محتوياته، أو بالطريقة غير المباشرة بإجراء اختبار ELISA أو Western blot.

المعالجة: إذا لم يعالج فيروس عوز المناعة الإنسانيHIV يتطور المرض بنسبة كبيرة إلى الإيدز وظهور الأمراض المرافقة. يعالج بأدوية مثبطات المنتسخة العكسية reverse transcriptase inhibitors، إضافة إلى protease inhibitor أو non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor، يجب متابعة المصاب والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

اضطرابات الجهاز البولي التناسلي

- اضطرابات الكلية
- اضطرابات الغدة الكظرية الجراحية
- اضطرابات الحالب والوصل الحويضي الحالبي
- اضطرابات المثانة والموثة والحويصلات المنوية
- اضطراب الإحليل المذكر
- اضطراب الإحليل المؤنث
- الجزر المثاني الحالبي
- اضطرابات المَثانَة العَصَبيّة
- الدراسَة البَوليَة الديناميكيَّة
- داء الحصيات البولية
- أذيات الجهاز البولي التناسلي

اضطرابات الكلية

محمد العوم

أولاً- تشوهات الكلية الخلقية congenital anomalies of the kidneys:

نسبة التشوهات الخلقية في الكلية أكثر من نسبتها في أي عضو آخر في الجسم، ويسبب بعض هذه التشوهات ضعفاً في الوظيفة الكلوية. وكثيراً ما ترافق تشوهات الكلية تشوهات خلقية أخرى في القلب والعمود الفقري والعظام والأعضاء التناسلية الظاهرة.

١- عدم تخلق الكلية renal agenesis:

عدم تخلق الكلية ثنائي الجانب نادر جداً، والأطفال المصابون بهذا التشوه لا يمكنهم البقاء على قيد الحياة، ويشك بوجود هذا التشوه قبل الولادة حين يلاحظ وجود نقص كمية السائل الأمينوسي حين فحص الجنين بالأمواج فوق الصوتية، ويوضح هذا التشخيص فحص البطن بالأمواج فوق الصوتية.

وقد تكون إحدى الكليتين غائبة خلقياً بنسبة حدوث ١ لكل ٤٥٠- ١٠٠٠ ولادة. لا يسبب عدم تخلق الكلية أي أعراض، ويكشف عرضاً في أثناء إجراء التصوير الطبي للبطن أو الكليتين.

ويستدعي الوصول إلى التشخيص إجراء دراسات بالنظائر المشعة والتصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب (CT).

وقد لوحظ زيادة في نسبة حدوث الأخماج والاستسقاء الكلوي وتشكل الحصيات في الكلية المقابلة، وتشاهد تشوهات خلقية أخرى مرافقة لهذه الحالة في الأعضاء المختلفة.

٢- نقص التنسج الكلوي renal hypoplasia:

يعني نقص التنسج الكلوي الكلية الصغيرة، وقد تنقسم كتلة النسيج الكلوي الكاملة قسمين غير متساويين، فتكون إحدى الكليتين صغيرة والأخرى أكبر من الحجم الطبيعي على نحو معاوض، ويبين الفحص بالتشريح المرضي لبعض الكلى الصغيرة خلقياً وجود خلل التنسج dysplasia، ومن الصعب التفريق بين هذا التشوه وبين الضمور المكتسب. يساعد تصوير الوريد الكلوي الانتقائي على التشخيص التفريقي بين الكلية الغائبة خلقياً والكلية الصغيرة غير المرئية بالتصوير الطبي.

٣- تعدد الكلية الزائد supernumerary kidneys:

من النادر جداً وجود ثلاث كلى، وذكر وجود أربع كلى في حالة واحدة فقط، ويجب عدم الخلط بين هذا التشوه وتضاعف أو تثلث الجهاز المفرغ في كلية واحدة وهو أمر شائع.

٤- خلل التنسج والكلية متعددة الكيسات dysplasia & multicystic kidney:

هنالك تظاهرات مختلفة لخلل التنسج الكلوي. والكلية متعددة الكيسات عند الولدان تكون وحيدة الجانب وغير وراثية، وتتميز بوجود كتلة من الكيسات المفصصة على نحو غير منتظم ويغيب الحالب أو يكون رتقياً.

تصوير الجهاز البولي الشعاعي الظليل يكون طبيعياً، وقد تلاحظ مادة ظليلة في بعض الكيسات. ويمكن أن تكشف الطبيعة الكيسية لهذه الآفة بتصوير الجنين ضمن الرحم بالأمواج فوق الصوتية. وإذا تأكد الطبيب من التشخيص فلا حاجة إلى المعالجة، وإذا كان هنالك شك بالتشخيص فإن استئصال الكلية هو الخيار العلاجي المفضل.

قد ترافق الكلية متعددة الكيسات تشوهات حالبية وكلوية في الجهة المقابلة، منها انسداد الوصل الحويضي الحالبي الذي يعد أحد المشاكل الشائعة الحدوث.

٥- داء الكلى متعددة الكيسات الكهلي adult polycystic kidney disease:

داء الكلى المتعددة الكيسات الكهلي مرض وراثي ينتقل بوصفه صفة سائدة على الصبغيات الجسدية، وهو ثنائي الجانب في ٩٥٪ من الحالات، ويختلف هذا المرض في الولدان عنه في البالغين.

فالنمط المصادف عند الولدان يعد مرضاً وراثياً ينتقل بوصفه صفة متنحية على الصبغيات الجسدية، وتكون البقيا فيه قصيرة. أما النمط الكهلي فينتقل بوصفه صفة سائدة ولا تظهر الأعراض قبل سن الأربعين. قد يرافق هذا المرض - بشكليه الكهلي والطفلي - كيسات في الكبد والطحال والمعثكلة، وتكون الكليتان أكبر من الحجم الطبيعي ومرصعة بكيسات من مختلف الأحجام.

السببيات: يعتقد أن الكيسات تحدث بسبب عيوب في تطور الأنابيب الجامعة والأنابيب الناقلة البولية وآلية اتصالهما. وعندما تتسع هذه الكيسات فإنها تضغط البرانشيم المجاور وتخربه، وينجم عن ذلك اختلال الوظيفة الكلوية اختلالاً مترقياً.

المرضيات: تبدو الكليتان عيانياً متضخمتين بشدة، ويكون

سطحهما مغطىً بكيسات من مختلف الأحجام (الشكل ١). مقطعياً تبدو هذه الكيسات بشكل متناثر ضمن البرانشيم وتكون التكلسات نادرة، ولون سائل الكيسة عادة مصفر وقد يكون نزفياً.

الموجودات السريرية: يشكو المريض ألماً في الخاصرة أو الخاصرتين بسبب انضغاط السويقات الوعائية نتيجة ثقل الكليتين المتضخمتين أو بسبب الانسداد أو الخمج أو النزف ضمن الكيسة. وليس من النادر حدوث البيلة الدموية المجهرية أو العيانية . وقد يحدث قولنج كلوي بسبب مرور خثرات دموية أو حصيات، وقد يلاحظ المريض نفسه وجود كتلة بطنية.

الخمج (عرواءات وحرارة وألم كلوي) مضاعفة شائعة لداء الكلية متعددة الكيسات الكهلي، وقد تكون الشكاية الأولى هي أعراض التخريش المثاني. وحين يحدث القصور الكلوي يشكو المريض صداعاً وغثياناً وقياءً وضعفاً عاماً ونقص وزن.

تجس الكلية أو الكليتان، وقد تكون ذات ملمس عقيدي، واذا حدث الخمج يصبح الجس مؤلماً، ويشاهد ارتفاع الضغط الشرياني بنسبة ٦٠-٧٠٪ من الحالات.

وترتفع الحرارة حين وجود التهاب حويضة وكلية أو خمج الكيسات. وقد يحدث فقر دم ونقص وزن حين ارتفاع البولة الدموية.

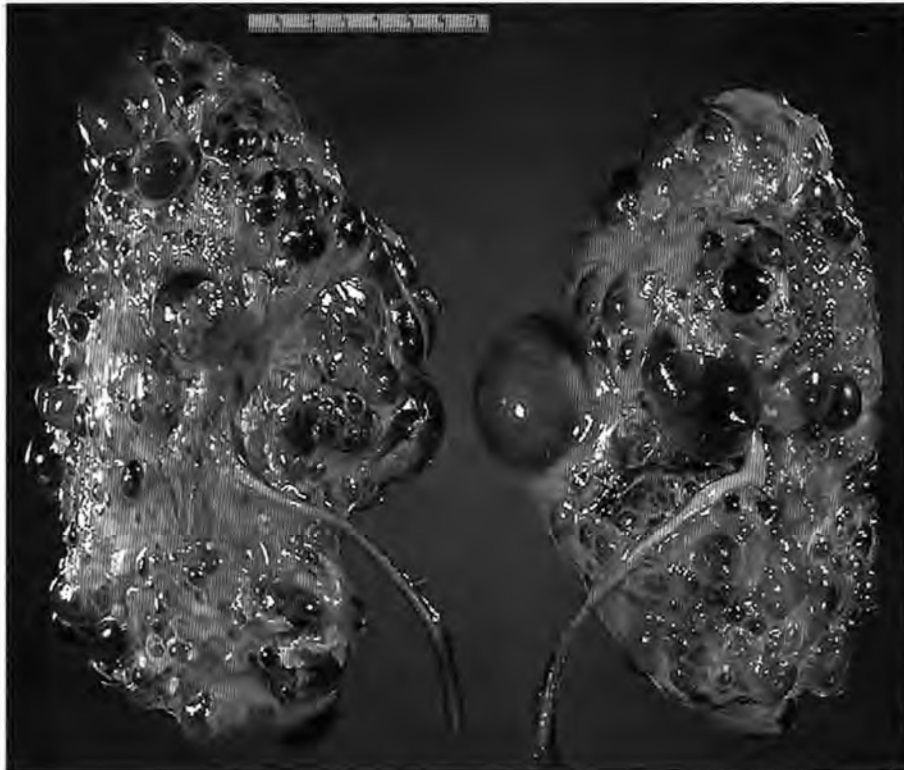
الموجودات المخبرية: يشاهد فقر الدم إما بسبب فقد الدم المزمن، وإما بسبب تثبيط تكون الدم المرافق لليوريمية. توجد البيلة البروتينية والبيلة الدموية المجهرية على نحو دائم تقريباً، وكذلك من الشائع حدوث البيلة القيحية والبيلة الجرثومية. وتكون اليوريا مرتفعة في ثلث المرضى المصابين بداء الكلية المتعدد الكيسات الكهلي حين يشاهدون للمرة الأولى.

الموجودات الشعاعية: تظهر الصورة البسيطة للبطن ضخامة في ظل الكليتين قد تصل إلى خمسة أمثال الحجم الطبيعي، ويشك بهذا المرض حين يكون طول الكلية أكثر من ١٥سم.

التصوير المقطعي المحوسب طريقة ممتازة لوضع التشخيص في ٩٥٪ من الحالات، ويكشف وجود كيسات متعددة ذات جدر دقيقة ومملوءة بسائل مع ضخامة حجم الكلية.

التصوير بالأمواج فوق الصوتية: يفوق التصوير الظليل النازل والومضان بالنظائر المشعة في تشخيص داء تعدد الكيسات الكلوي.

التشخيص التفريقي: قد يتظاهر الاستسقاء الكلوي



الشكل (١) داء الكلى المتعدد الكيسات الكهلي. كيسات متعددة في عمق البرانشيم وعلى سطحه، يلاحظ تشوه الكؤيسات بسبب الكيسات.

المزدوج (سواء كان خلقياً أم مكتسباً بسبب انسداد حالبي) بكتل مجسوسة في الخاصرتين مع علامات اختلال الوظيفة الكلوية، لكن التصوير بالأمواج فوق الصوتية يكشف تبدلات مختلفة عن تلك المشاهدة في داء تعدد الكيسات الكلوي.

قد تقلد الأورام الكلوية ثنائية الجانب داء تعدد الكيسات الكلوي على الصورة الظليلة لجهاز البول، لكن الأورام تتوضع عادة في جزء من الكلية في حين تكون الكيسات مبعثرة ومنتشرة، وتكون الوظيفة الكلوية الإجمالية طبيعية في الورم أحادي الجانب في حين تكون ضعيفة في المرضى المصابين بداء تعدد الكيسات الكلوي، وقد يلجأ إلى التصوير المقطعي المحوسب للتفريق بين الحالتين.

ويدخل في التشخيص التفريقي داء فون هيبل ليندو Von Hippel Lindau (الورم الوعائي في الشبكية) الذي قد يتظاهر بكيسات كلوية متعددة ثنائية الجانب أو بأورام غدية سرطانية في الطرفين، لكن وجود آفات أخرى مرافقة يوضح التشخيص، ويؤكد التشخيص بالتصوير المقطعي والتصوير الوعائي والتصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير بالنظائر المشعة.

التصلب الحدبي tuberous sclerosis: يتظاهر بوجود أورام في عدة أعضاء ومنها الكلية، وإن وجود الآفات الأخرى واستخدام التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالأمواج فوق الصوتية يوضح التشخيص.

٦- الكيسة البسيطة simple (solitary) cyst:

تكون الكيسة البسيطة (الشكل ٢) مفردة ووحيدة الجانب والوظيفة الكلوية الإجمالية طبيعية، ومن الممكن أن تكون متعددة ولكنها نادراً ما تكون ثنائية الجانب وتختلف عن تعدد الكيسات الكهلي سريرياً ومرضياً.

السببيات والإمراض: من غير الواضح ما إذا كان منشأ الكيسة البسيطة خلقياً أو مكتسباً، وعندما يزداد حجم هذه الكيسة فإنها تضغط على البرانشيم الكلوي وتخربه، ولكنها نادراً ما تؤدي إلى نقص في الوظيفة الكلوية.

المرضيات: تصيب الكيسات البسيطة عادة القطب السفلي للكلية، والكيسات العرضية يكون قطرها أكبر من ١٠سم. ولكن نادراً ما تكون كبيرة جداً لتملأ كامل الخاصرة، وهي تحوي سائلاً رائقاً مصفراً. وفي نصف الحالات توجد على جدرانها سرطانات حليمية.

لا تتصل هذه الكيسات بالحويضة الكلوية (الشكل ٢)، ويظهر النسيج الكلوي المجاور بشكل مضغوط ومتليف، وقد يلتبس الأمر بين الكيسات الكلوية والورم، ويؤكد التشخيص بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية، وقد يكون التصوير المقطعي (CT) وبالرنين المغنطيسي (MRI) ضرورياً لإثبات التشخيص.

قد يحدث التباس بين الكيسات المتعددة المساكن multilocular والورم حين إجراء تصوير الجهاز البولي، ويتم التشخيص بإجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية.

الموجودات السريرية:

أ- الأعراض والعلامات: ألم متقطع ومبهم في الخاصرة والظهر، وقد يكون الألم مفاجئاً وحاداً إذا حدث نزف سبّب توسيع جدران الكيسة، وتلاحظ أحياناً أعراض معدية ومعوية تثير الشبهة بوجود قرحة هضمية أو آفة مرارية، وقد يكشف المريض كتلة في البطن على الرغم من أن كيسات بهذا الحجم أمر غير اعتيادي، وإذا أصيبت هذه الكيسة بالخمج يعاني المريض ألماً في الخاصرة ودعثاً وحمى.

يكون الفحص السريري عادة طبيعياً، وقد تجس أحياناً أو تقرع كتلة في منطقة الكلية، كما قد يلاحظ إيلام



الشكل (٢) كيسة كلوية في القطب العلوي للكيسة.

بالخاصرة إذا أصبحت الكيسة مخموجة.

ب- الموجودات المخبرية: يكون تحليل البول طبيعياً، والبيلة الدموية المجهرية نادرة، كما أن اختبارات الوظيفة الكلوية طبيعية ما لم تكن الكيسات متعددة وثنائية الجانب وهو أمر نادر، وحين يحدث تخرب حاد في وظيفة كلية واحدة فإن ضخامة الكلية الأخرى المعاوضة تحافظ على وظيفة كاملة طبيعية.

التصوير: التصوير المقطعي المحوسب CT أكثر وسيلة دقيقة في التفريق بين كيسة الكلية والورم (الشكل ٣)، ويبدو البرانشيم أكثر كثافة عند التصوير بحقن المادة الظليلة الوريدي ولكن الكيسة لا تتأثر بذلك. وتبدو حدود الكيسة واضحة متميزة من بقية البرانشيم، في حين لا تكون حدود الورم واضحة.

وتصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية وسيلة تشخيصية غير غازية، ويميز بين الكيسة والكتلة الصلبة بنسبة عالية من الحالات. وإذا بقي الشك بالتشخيص يمكن التفريق بين الكيسة والورم عن طريق بزل الكيسة وحقن المادة الظليلة داخلها.

التشخيص التفريقي: يشغل سرطان الكلية حيزاً داخل البرانشيم الكلوي ولكنه يميل إلى التوضع عميقاً ضمن العضو مسبباً تشوه الكؤيسات تشوهاً أكبر، أما البيلة الدموية فشائعة في الورم ونادرة في الكيسة، وإذا توضع الورم الصلب على حافة عضلة البسواس امحت حافة العضلة على الصورة البسيطة، أما الدلائل على وجود نقائل (مثل نقص الوزن والقوة، والعقد المجسوسة فوق الترقوة، والعقيدات النقائلية في الرئة) فإنه يثير الشبهة بوجود السرطان، ويجب التذكر على أي حال إمكان حدوث استحالة سرطانية في جدران



الشكل (٣) تصوير مقطعي محوسب يظهر الكيسة الكلوية البسيطة ذات كثافة قليلة.

الكيسة، ومن الحكمة افتراض أن كل آفة شاغلة للحيز في الكليتين هي سرطان حتى يثبت العكس.

الكلية متعددة الكيسات هي غالباً ثنائية الجانب وما يرافقها من تشوه الحويضة والكؤيسات المنتشر هو القاعدة، في حين تكون الكيسة البسيطة عادة وحيدة وبجانب واحد، ويرافق الكلية متعددة الكيسات غالباً ضعف الوظيفة الكلوية وارتفاع الضغط الشرياني وهو ما لا يشاهد في الكيسة البسيطة.

خراج القشر الكلوي نادر، وتكون فيه قصة خمج جلدي عدة أسابيع قبل بدء الأعراض الكلوية كالحمى والألم في المنطقة، ويظهر التصوير المقطعي المحوسب CT علامات الخراج، كما يظهر التصوير بالغاليوم ٦٧ الطبيعة الالتهابية للآفة، ولكن الكيسة البسيطة المخموجة قد تبدو بمظهر مشابه.

وقد تبدو في الاستسقاء الكلوي أعراض الكيسة البسيطة نفسها وعلاماتها، ولكن التصوير الظليل يظهر الاختلاف بينهما، إذ تظهر الكيسة تشوه الكؤيسات في حين يبدو في الاستسقاء توسع الكؤيسات والحويضة الناجم عن الانسداد، ويحدث الاستسقاء الكلوي الحاد وتحت الحاد ألماً موضعياً أشد بسبب زيادة الضغط ضمن الحويضة، وهو أكثر ميلاً للتضاعف بالخمج.

قد يسبب الورم خارج الكلية مثل (ورم الكظر، والساركومة خلف الصفاق المتضاعفة) انزياح الكلية، ولكن من النادر أن تغزو الكلية وتسبب تشوهاً في الكؤيسات.

إذا لم تتصل الكيسة العدارية بالحويضة الكلوية قد يكون من الصعب التفريق بينها وبين الكيسة البسيطة لعدم ظهور الرؤيسات scolices، وغالباً ما تظهر تكلسات على الصورة الشعاعية في حالة الكيسة العدارية، وقد تفيد الاختبارات المناعية في الكشف عن هذه الكيسات.

إن خمج الكيسة البسيطة التلقائي نادر، وإذا كان مفاجئاً قد يسبب ألماً حاداً، وقد يأتي النزف من سرطان ناشئ على جدار الكيسة.

قد يحدث الاستسقاء الكلوي إذا ضغطت الكيسة المتوضعة في القطب السفلي الحالب، ويؤدي هذا الانسداد إلى الخمج الكلوي.

المعالجة: إجراءات خاصة:

إذا لم يؤدِّ التصوير بالأمواج فوق الصوت أو CT أو MRI إلى تشخيص أكيد فمن الضروري إجراء تصوير الأوعية الكلوية أو بزل محتويات الكيسة بالإبرة الموجهة بالصدى،

وخروج سائل رائق يميز الكيسة الحميدة، ويجب تأكيد التشخيص بالفحص الخلوي. أما إذا حوت المفرزات المسحوبة الدم فإن الاستقصاء الجراحي يصبح ضرورياً لوجود احتمال كبير لنمو سرطاني.

إذا تم التوصل إلى تشخيص واضح أمكن ترك الكيسة من دون علاج؛ لأنه من النادر أن تؤذي الكلية، ويفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية في مراقبة المصابين بالكيسات.

إذا أصيبت الكيسة بالخمج يجب استخدام الصادات الحيوية المركزة، فقد وجد أن تراكيز الصادات في سائل الكيسة يبقى خفيفاً لذلك يجب التفجير عبر الجلد. وعندما يفشل التفجير عبر الجلد يجب استئصال القسم خارج الكلوي لجدار الكيسة والتفجير جراحياً لشفاء الآفة. وحين وجود الاستسقاء فإن استئصال الكيسة المسببة للانسداد يزيل انسداد الحالب.

الإنذار: يمكن أن تشخص الكيسات البسيطة بدقة عالية باستخدام الصدى والتصوير المقطعي المحوسب، ويوصى بإجراء التصوير بالصدى سنوياً لمتابعة الكيسة ومعرفة ما يحدث فيها من تغير في الحجم والشكل والمحتوى الداخلي.

وإذا أثارت تبدلات الكيسة الشبهة بالسرطان يجرى التصوير الطبقي المحوسب، ويبزل محتوى الكيسة للوصول إلى التشخيص.

٧- الالتحام الكلوي renal fusion:

يصاب نحو ١ من كل ١٠٠٠ شخص بأحد أشكال الاندماج الكلوي، والشكل الأكثر شيوعاً هو نمط كلية نعل الفرس horse shoe (الشكل ٤)، وتحتوي الكتلة الكلوية المندمجة جهازين مفرغين وحالبين، ويمكن أن يقسم النسيج الكلوي على نحو متساوٍ بين الخاصرتين، أو تكون مجمل الكتلة الكلوية في جانب واحد وحتى حين وجود الكتلة في جانب واحد فإن الحالبين ينفتحان في المكان الطبيعي في المثانة.

يبدو أن التحام الكليتين الانتهائيتين يحدث مبكراً في الحياة الجنينية، وتتوضع الكليتان على نحو منخفض في الحوض، ويرى في ٧٨٪ من المرضى الذين يعانون الاندماج الكلوي والكلية الهاجرة معاً شذوذات خارج بولية وفي ٦٥٪ منهم خلل بولي تناسلي آخر.

التشريح المرضي: لا يمكن حدوث الدوران الطبيعي بسبب التحام الكليتين مبكراً، وقد يحدث انسداد حالبي بسبب وعاء واحد أو أكثر من الأوعية الشاذة؛ لذلك فإن نسب حدوث الاستسقاء الكلوي ومن ثم الخمج تكون عالية، ويشاهد الجزر المثاني الحالبي على نحو متكرر مشتركاً والاندماج الكلوي.



الشكل (٤) الالتحام الكلوي (كلية نعل الفرس).

الموجودات السريرية: لا يشكو معظم المرضى الذين لديهم كلى ملتحمة من أعراض، وقد يحدث لدى بعضهم انسداد حالبي. وقد يشكو بعض المرضى أعراضاً تقلد القرحة الهضمية أو الحصيات المرارية، وهناك ميل لحدوث الخمج حين حدوث الانسداد الحالبي والاستسقاء أو تشكل الحصيات.

يكون الفحص السريري سلبياً ما لم تتوضع الكتلة الكلوية توضعاً غير طبيعي حيث يمكن جسها. ومن الممكن جس البرزخ في الكلية بشكل نعل الفرس فوق الناحية القطنية السفلية، أما في الهجرة المتصالبة فيمكن جس الكتلة في الخاصرة أو أسفل البطن.

يبقى تحليل البول ضمن الحد الطبيعي ما لم يحدث الخمج. وتكون الوظيفة الكلوية طبيعية ما لم يرافق الحالة مرض في أي من الكتلتين الكلويتين الملتحمتين.

الموجودات الشعاعية: تكون المحاور الكلوية للكليتين موازية للعمود الفقري حيث يمكن تمييز البرزخ، ويمكن أن تظهر الصورة الشعاعية كتلة كبيرة من النسج الرخوة في إحدى الخاصرتين من دون أن تظهر الظل الكلوي على الجانب الآخر. وقد يؤكد تصوير الجهاز البولي الظليل التشخيص حين وجود برانشيم كلوي ذي وظيفة جيدة؛ إذ إن زيادة كثافة النسيج الكلوي قد تظهر مكان الكلية وحوافها على نحو أكثر وضوحاً، ويظهر التصوير الظليل أيضاً الحويضة والحالب. والدليل الأهم لتشخيص الكلية بشكل نعل الفرس هو وجود الكؤيسات الكلوية في القطب السفلي متجهة



(الشكل٥) كلية نعل الفرس الكؤيسات في القطب السفلي متوضعة إنسي الحالب.

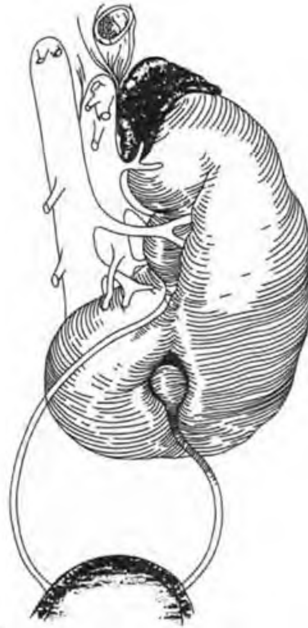
للإنسي ومتوضعة إنسي الحالب (الشكل ٥).

في الكلى الهاجرة المتصالبة مع الالتحام تظهر الحويضتان والحالبان، وهناك حالب يتصالب ويعبر الخط الناصف ليصب في المثانة في المكان الملائم (الشكل ٦).

يحدد التصوير المقطعي المحوسب الكتلة الكلوية بوضوح، ويظهر التصوير الراجع مكان الحويضتين الكلويتين، ويظهر التبدلات المتفقة والخمج والانسداد. ويوضح التصوير المقطعي المحوسب للكليتين الكتلة الكلوية وحوافها، وكذلك التصوير بالصدى.

المضاعفات: هناك ميل لحدوث الانسداد الحالبي في الكلى الملتحمة بسبب كثرة حدوث الأوعية الكلوية الشاذة، وبسبب تشكيل الحالبين قوساً حول النسيج الكلوي أو فوقه، لذلك من الشائع حدوث الاستسقاء الكلوي والحصيات والخمج.

المعالجة: لا ضرورة للمعالجة ما لم يحدث الانسداد أو الخمج، وقد يتحسن تصريف الكلية بشكل نعل الفرس



الشكل (٦) كلية هاجرة متصالبة

بتقسيم برزخها وإذا حدث تخرب سيء في أحد أقطاب هذه الكلية فقد يتطلب ذلك استئصالها جراحياً.

الإنذار: الإنذار جيد في معظم الحالات، وحين حدوث الانسداد الحالبي والخمج يجب تحسين التصريف الكلوي بوسائط جراحية كي تصبح المعالجة بالصادات الحيوية فعالة.

٨- الكلية الهاجرة ectopic kidney:

يعني اصطلاح الكلية الهاجرة الخلقية توضع الكلية على نحو منخفض في الجانب نفسه (الشكل ٧)، حيث تفشل



الشكل (٧) تصوير ومضاني لكلية يمنى حويضية

الكلية في الصعود إلى مكانها الطبيعي ويمكن أن تتوضع فوق حافة الحوض أو داخل الحوض. وفي حالات نادرة قد توجد في الصدر. وتأخذ الكلية ترويتها من الأوعية المجاورة ويكون حالبها قصيراً، وقد يحدث انسداد حالبي وخمج مما يسبب ألماً أو حمى، وقد تكون أحياناً مجسوسة مما يسبب خطأ في التشخيص (سرطان أمعاء أو خراج زائدي). يكشف تصوير جهاز البول النازل المكان الحقيقي للكلية. ويكون الاستسقاء واضحاً حين وجوده. لا يوجد تعرج في الحالب كما في حالة الهبوط الكلوي أو الهجرة المكتسبة (انزياح بسبب ورم كظر كبير فوق الكلية). ووجود الانسداد والخمج يعقد الهجرة البسيطة، ويجب أن يعالج العلاج المناسب.

٩- الكلية الهاجرة المتصالبة من دون اندماج كلوي crossed ectopic kidney without fusion:

تتوضع الكلية في هذه الحالة في الجانب المقابل من الجسم من دون أن تكون متصلة بالكلية الطبيعية الموجودة في ذلك الجانب، وإن لم يظهر ظلان كلويان منفصلان يكون من الصعب تمييز هذه الحالة من حالة الكلية الهاجرة المتصالبة مع اندماج كلوي، لكن التصوير بالصدى والتصوير الوعائي أو المقطعي المحوسب يضع التشخيص الدقيق (الشكل ٨).



الشكل (٨) صورة ظليلة لكلية هاجرة متصالبة.

١٠- الدوران الشاذ abnormal rotation:

عندما تصعد الكلية للناحية القطنية تتوضع الحويضة على سطحها الأمامي وتتوضع بعد ذلك في إنسي الكلية، ولكن هذا الدوران يفشل أحياناً مؤدياً لما يسمى الدوران الشاذ، وهو لا يسبب حالة مرضية في الكلية، ويوضح التصوير البولي بالطريق النازل هذا الموضع الشاذ.

١١- الكلية الإسفنجية medullary sponge kidney:

الكلية الإسفنجية (توسع الأنابيب الكلوية الجامعة توسعاً كيسياً) عيب خلقي ينتقل بوصفه صفة جسدية متنحية، ويتميز بتوسع قطر الأنابيب القاصية، ويكون عادة ثنائي الجانب ولكنه قد يكون أحادي الجانب، وأحياناً قد تكون حليمة واحدة مصابة. يتظاهر غالباً بتوسع كيسي في الأنابيب التي قد يحدث فيها خمج وحصيات أحياناً نتيجة للركودة. ويعتقد أن الكلية الإسفنجية لها علاقة بداء الكلى المتعدد الكيسات. والأعراض الوحيدة المشاهدة هي الأعراض الناجمة عن الخمج والحصيات. يتم التشخيص بوساطة التصوير الظليل النازل (الشكل ٩) أو المقطعي المحوسب مع الحقن، تكون الحويضة والكؤيسات طبيعية، وتكون الأنابيب المتسعة وحشي الكؤيسات، ويحتوي العديد من هذه الأنابيب المتسعة على حصيات مدورة كلسية.

التشخيص التفريقي: يشمل التدرن والتنخر الحليمي الالتئامي healed وتكلس البرانشيم (المتن) الكلوي. يكون التدرن أحادي الجانب مع تشوه الكؤيسات ووجود عصيات كوخ بالفحص الجرثومي، في حين تكون تكلسات البرانشيم والأنابيب المشاهدة في التكلس الكلوي أكثر انتشاراً مما يرى في الكلية الإسفنجية، إضافة إلى وجود أعراض فرط نشاط جارات الدرق أو الحماض الأنبوبي الكلوي.

لا يوجد معالجة للكلية الإسفنجية، توجه المعالجة نحو المضاعفات مثل التهاب الحويضة والكلية أو حصيات الكلية، والمضاعفات في الكلية الأسفنجية قليلة.

الإنذار: جيد على نحو عام، وقد يطرح بعض المرضى حصيات صغيرة أحياناً.

١٢- شذوذات الأوعية الكلوية abnormalities of renal vessels:

يلاحظ وجود شريان كلوي وحيد في نحو ٧٥- ٨٥٪ من الناس، ووريد كلوي وحيد في نسبة أعلى من ذلك، قد توجد أوردة شاذة وأحياناً شرايين شاذة، قد يسبب الشريان الشاذ



أ



ب

الشكل (٩) الكلية الإسفنجية

أ- صورة بسيطة للكلية اليمنى تبين وجود حصيات صغيرة متعددة في الجزء المتوسط من الكلية.

ب- صورة ظليلة تبين علاقة الحصيات بالكؤيسات، الكؤيسات كبيرة والحصيات موجودة في الأنابيب الجامعة المتسعة.

الذي يغذي القطب السفلي انسداداً واستسقاءً، ويمكن أن يشخص الشذوذ بتصوير الشرايين أو التصوير المقطعي المحوسب الحلزوني.

ثانياً- آفات الكلية المكتسبة

١- أم دم الشريان الكلوي aneurysm of the renal artery:

تنجم أم الدم عن داء الشرايين التنكسي الذي يضعف جدار الشريان؛ إذ يؤدي الضغط المرتفع داخل الوعاء إلى انتفاخه. وتنجم أم الدم عن تصلب الشرايين العصيدي أو التهاب الشرايين العديد العقيدي، ولكنها قد تتلو الرض أو الإصابة بالزهري. وتكشف معظم الحالات اتفاقاً في أثناء تصوير الأوعية الظليل.

ليس لأم الدم أي تأثير في الكلية ما لم تضغط الكتلة الشريان الكلوي، وفي هذه الحالة يتوقع حدوث نقص تروية بسيط يتلوه ضمور. قد تحدث أم الدم في شريان صغير ضمن البرانشيم الكلوي، وقد تنبثق داخل الحويضة الكلوية أو الكؤيس.

لا تسبب معظم أمهات الدم أعراضاً ما لم تتمزق، وفي هذه الحالة قد تسبب ألماً حاداً في الخاصرة وحالة صدمة، وإذا تمزقت أم الدم ضمن الحويضة الكلوية تحدث بيلة دموية عيانية، والسبب الشائع للوفاة في أم الدم هو حدوث نزف حاد ناجم عن تمزقها.

لا يرتفع الضغط الشرياني، ويجب تحري النفخة bruit فوق الزاوية الضلعية الفقرية أو فوق الشريان الكلوي في الأمام. وإذا تمزقت أم الدم تمزقاً تلقائياً أو رضياً فقد تجس كتلة في الخاصرة.

قد تبين صورة البطن البسيطة تكلساً شبيهاً بالخاتم داخل الكلية أو خارجها. وقد يكون التصوير الظليل طبيعياً أو يظهر ضمور الكلية، وقد يُلحظ بعض الاختلال في وظيفة الكلية إذا ضغط الشريان الكلوي أو سُدَّ سداً جزئياً، ويحدد تصوير الأبهر الظليل (الشكل ١٠) حواف أم الدم. ويساعد التصوير بالصدى والتصوير المقطعي المحوسب أيضاً لوضع التشخيص.



الشكل (١٠) أم دم الشريان الكلوي داخل الكلية.

ولما كان تمزق أمهات الدم التلقائي كثير الحدوث فإن وجودها يعد استطباباً للعمل الجراحي ولاسيما في أثناء الحمل. وإذا توضعت أم الدم في قطب واحد من قطبي الكلية يجرى الاستئصال القسمي. أما إذا كانت في منتصف الكلية فيجب استئصال الكلية، وقد ذكر الإغلاق العلاجي لأم الدم بوساطة حقن نسج عضلية ذاتية داخل الشريان. وفي المصابين بارتفاع الضغط الشرياني قد يصبح الضغط لديهم طبيعياً بعد الجراحة الانتقائية.

٢- احتشاء الكلية renal infarcts:

ينجم احتشاء الكلية عن الانسداد الشرياني، ومن الأسباب الرئيسة لذلك التهاب الشغاف الخمجي تحت الحاد والخثرات الأذينية أو البطينية وتصلب الشرايين والتهاب الشرايين العديد العقيدي والرضي، وقد تمتد عملية التخثر في الأبهر البطني تدريجياً نحو الأعلى لتسد الشريان الكلوي. قد يكون الاحتشاء وحيداً أو ثنائي الجانب، وإذا حدث الانسداد في الشرايين أو الشرينات الصغيرة فإن النسج المروية من هذه الشرايين تنتبج ثم يحدث التنخر والتليف. أما حين انسداد الشريان الكلوي الرئيسي فان الكلية بكاملها تتنكس وتصبح غير وظيفية وضامرة، بسبب حدوث التنخر والتليف.

احتشاء الكلية الجزئي مرض صامت، ولكنه قد يسبب ألماً في الخاصرة وبيلة دموية مجهرية أو عيانية، وقد يؤدي الاحتشاء المفاجئ والكامل إلى ألم في الكلية أو في الصدر وأحياناً بيلة دموية مجهرية أو عيانية، وقد تحدث بيلة بروتينية وارتفاع الكريات البيض أو تظهر الخلايا الظهارية في البول ناجمة عن توسف خلايا الأنابيب الكلوية، وقد يحدث إيلام بجس الخاصرة، ولكن لا تحدث ضخامة كلوية ملموسة حين الانسداد الشرياني.

حين الشك بوجود الاحتشاء الكلوي الكامل يجب إجراء تصوير الكلية بالنظائر المشعة، تُظهر فيه الكلية المصابة بالاحتشاء التام فعالية شعاعية قليلة أو لا تظهر أبداً. وتشاهد صورة مماثلة عند إجراء التصوير المقطعي المحوسب بعد حقن المادة الظليلة، وعلى الرغم من فقد الوظيفة الكلوية فقداً تاماً قد تعود التروية الكلوية تلقائياً في حالات نادرة.

قد يقلد الاحتشاء في أثناء الطور الحاد حصاة الحالب؛ إذ يظهر التصوير الظليل في الحصاة نقصاً في الوظيفة الكلوية الإفرازية، هذا وإن وجود آفة قلبية أو وعائية يفيد في الوصول إلى التشخيص الملائم .

وعلى الرغم من إجراء التداخل الجراحي الإسعافي تعدّ المعالجة بمضادات التخثر الخيار الأمثل، كما تبين أن تسريب الستريبتوكيناز قد يذيب الصمات، وتعود الوظيفة الكلوية في معظم الحالات.

٣- خثرة الوريد الكلوي thrombosis of the renal vein:

نادرة عند الكبار، ويكثر حدوثها في جانب واحد، يرافقها عادةً التهاب كبب وكلية غشائي membranous glomerulonephritis أو المتلازمة الكلائية، وقد يكون السبب غزواً ورمياً للوريد الكلوي أو مرضاً خلف الصفاق، أو تحدث مضاعفة لمرض ما مثل التجفاف الحاد عند الأطفال الذين يعانون الإسهال الحاد. وقد يمتد التخثر من الأجوف السفلي باتجاه الأوردة المحيطية، أو يمكن أن ينشأ من الأوردة المحيطية وينتشر باتجاه الوريد الكلوي الرئيس.

يسبب الاحتقان السلبي الحاد الحادث انتفاخاً في الكلية، ينجم عنه تنكس في الكليونات (النفرونات) الكلوية. يشكو المصاب ألماً في الخاصرة وقد تحدث بيلة دموية. وتجس كتلة مؤلمة كبيرة غالباً في الخاصرة، وقد يلاحظ نقص الصفيحات ووجود الألبومين والكريات الحمر في البول. يظهر تصوير الجهاز البولي الظليل في الطور الحاد إفرازاً ضعيفاً أو معدوماً للمادة الظليلة في الكلية الكبيرة، وقد يشاهد تمطط الكؤيسات وترققها. وتسبب الخثرات في حويضة الكلية ظلالاً فراغية وقد تضمر الكلية فيما بعد.

يظهر التصوير بالصدى الخثرة في الوريد الأجوف في ٥٠٪ من الحالات مع ضخامة العضو المصاب، وللتصوير المقطعي المحوسب قيمة تشخيصية مهمة، كما أن التصوير بالرنين المغنطيسي (MRI) وسيلة تشخيصية عالية الحساسية.



الشكل (١١) خثرة الوريد الكلوي.

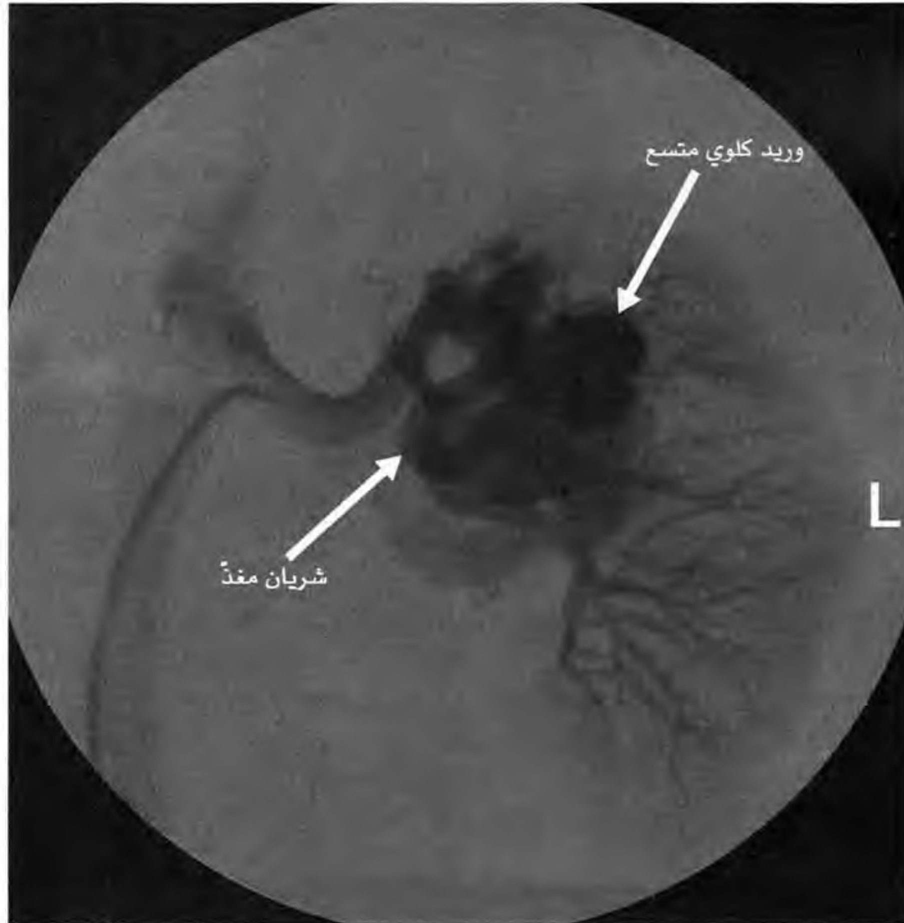
ويظهر تصوير الأجوف السفلي الظليل - والأفضل تصوير الأوردة الكلوية الانتقائي - الخثرة في الوريد الكلوي (الشكل ١١) وأحياناً في الوريد الأجوف.

تشابه الأعراض والعلامات أعراض الانسداد الحصوي الحالبي. لكن وجود الحصاة ضمن الحالب يكون واضحاً، مع درجة طفيفة من توسع الحالب والحويضة الكلوية. ويجب التفريق بين الخثرة السادة ضمن الحالب والحصاة السادة. كان استئصال الخثرة وربما استئصال الكلية هو العلاج الموصى به سابقاً، وأصبح من الواضح حالياً أن المعالجة الدوائية ناجعة غالباً. فإن استخدام الهيبارين في المرحلة الحادة والوارفارين مدة طويلة يؤدي إلى نتائج مرضية عند معظم المرضى.

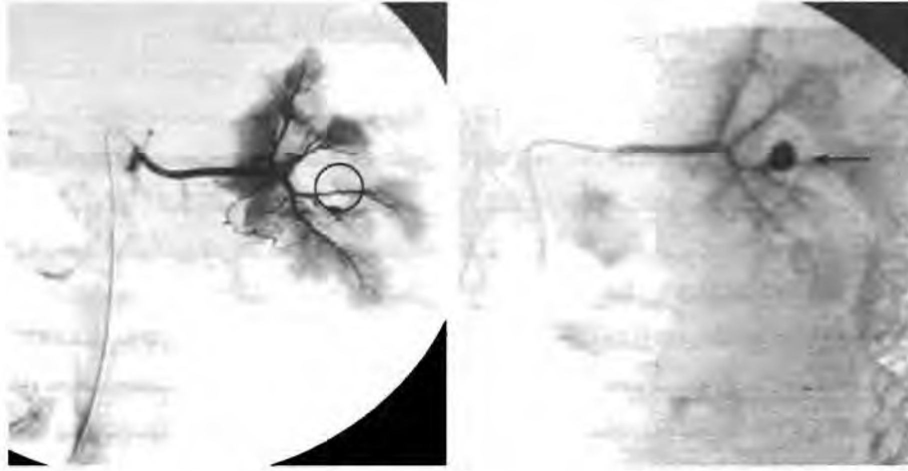
ومن الأمور الأساسية عند الأطفال والرضع تصحيح توازن السوائل والشوارد وإعطاء مضادات التخثر. وللمعالجة الحالية بالفيبرين نتائج جيدة أيضاً، وتتحسن الوظيفة الكلوية عادةً لتصبح طبيعية.

٤- الناسور الشرياني الوريدي arteriovenous fistula:

قد يكون خلقياً بنسبة ٢٥٪ أو مكتسباً، وقد ذكر حدوث كثير من هذه النواسير بعد إجراء خزعة كلوية بالإبرة أو حدوث رض على الكلية، ويحدث أيضاً بعد استئصال الكلية الثانوي لوجود غرزة أو ربطة جراحية تغلق عنيقة pedicle الكلية، ويتطلب إصلاحاً جراحياً، وقد ترافق النواسير سرطان الكلية الغدي. وغالباً ما يجس الهرير thrill وتسمع النفخة من الأمام والخلف، وحين يكون الاتصال الشرياني الوريدي واسعاً يرتفع الضغط الدموي الانقباضي. ويساعد على التشخيص تصوير أوعية الكلية الظليل (الشكل ١٢) والتصوير بالنظائر المشعة، والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالصدى ومؤخراً دوبلر الملون Doppler ultrasound with color flow كلها مفيدة للتشخيص، ويتطلب الناسور الشرياني الوريدي إصلاحاً جراحياً أو استئصال الكلية. ومن الممكن إغلاق الكثير من النواسير بالإصمام embolization، كما تميل النواسير التي تحدث بعد خزعة الكلية للالتئام تلقائياً.



الشكل (١٢) ناسور شرياني وريدي.



الشكل (١٣) أم دم شريانية وريدية. تصوير أوعية كلوية انتقائي. يلاحظ أم دم في مركز الكلية مع امتلاء الوريد الأجوف في الوقت نفسه (موضح بالأسهم).

٥- أم الدم الشريانية الوريدية arteriovenous aneurysm:

ذكر نحو ١٠٠ حالة (الشكل ١٣) من هذه الآفات، معظمها يتلو حدوث الرض. يتوقع حدوث ارتفاع ضغط شرياني مرافق لقصور قلب عالي النتاج، وتكون النفخة عادة موجودة ويستطب هنا استئصال الكلية.

٦- الناسور الكلوي الهضمي renoalimentary fistula:

ذكر أكثر من ١٠٠ حالة ناسور كلوي هضمي، وهي تتناول المعدة والعفج أو القولون المجاور. سبب الحدوث تقيح الكلية أو سرطان الخلية الكلوية حيث تلتصق الكلية بقسم من السبيل الهضمي ثم يحدث التمزق تلقائياً محدثاً الناسور، وقد ذكر حدوث بعض الحالات بعد الرض. تحدث عند المريض أعراض التهاب الحويضة والكلية وعلاماته. ويظهر التصوير البولي الظليل تسرباً للمادة الظليلة إلى السبيل الهضمي، كما يظهر تصوير الأمعاء أيضاً الاتصال بالكلية. العلاج باستئصال الكلية وإغلاق الاتصال مع الأنبوب الهضمي.

اضطرابات الغدة الكظرية الجراحية

عدنان أحمد

الغدة الكظرية adrenal gland: غدة صغيرة صفراء اللون مثلثة الشكل تتوضع أعلى كل كلية وأنسيّها. كانت أمراض الغدة الكظرية تقيّم حين تبدو أعراض أو علامات جهازية ناجمة عن تغير وظيفة الغدة، وقد وفر التصوير المقطعي المحوسب CT الوسيلة لكشف الكتل اللاعرضية في الكظر، وهو ما يعالجه هذا البحث بوصف الكتل الكظرية ومقاربتها وتقييمها وتشخيصها ومعالجتها.

التشريح الجراحي:

شكل غدة الكظر مثلثي في الأيمن وهلالي في الأيسر وتتوضع أنسي القطب العلوي لكل كلية (الشكل ١). تتألف كل غدة من قشر ولب: القشر هو الجزء الظاهر من الغدة، ويُمَيَّز من الشحم حول الكلية بلونه الأصفر الداكن وملمسه الناعم وقوامه الثابت. اللب لونه أحمر داكن، تزن كل غدة كظرية ٦غ، وأبعادها ٤-٦سم طولاً، ٢-٣سم عرضاً، ١سم ثخناً.

التروية الدموية:

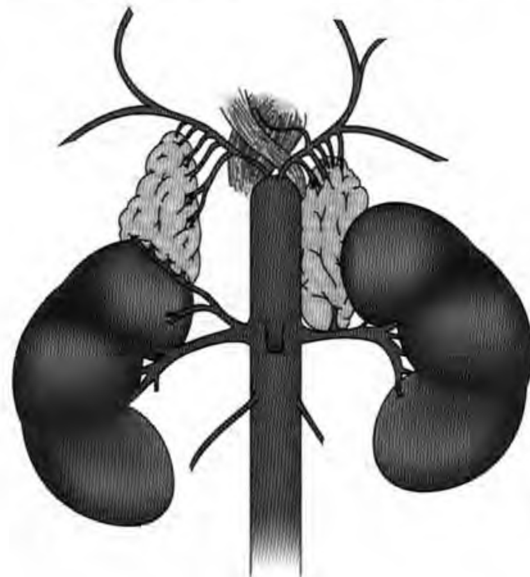
تأخذ الكظر ترويتها الشريانية من ثلاثة أفرع:

١- الشريان الحجابي السفلي.

٢- الأبهر البطني.

٣- الشريان الكلوي.

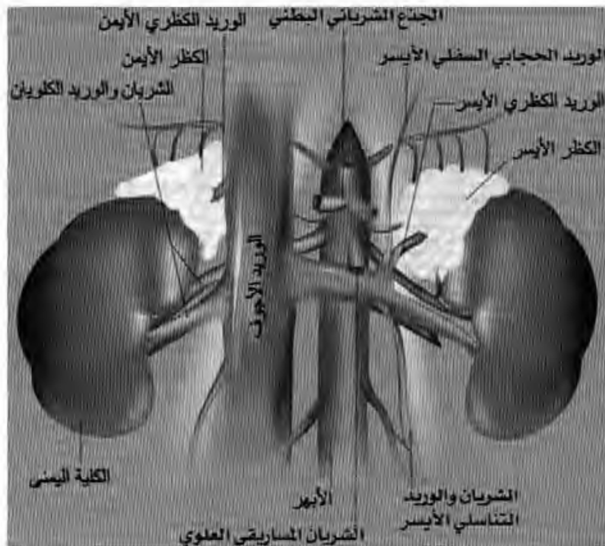
أما العود الوريدي فيكون في الجانب الأيسر بوساطة الوريد الكظري الذي يقيس ٣سم، وينتهي في الوريد الكلوي الأيسر. أما في الجانب الأيمن فيقيس الوريد الكظري ٠,٦ سم. ويصب مباشرةً في الوجه الخلفي للأجوف السفلي (الشكل ٢).



الشكل (١) توضع الكظر

الكتل الكظرية المكتشفة اتفاقاً:

تكشف بعض كتل الكظر اتفاقاً incidentally بالتصوير المقطعي المحوسب من دون قصة مرضية (الشكل ٣) أو موجودات سريرية بنسبة ١-٥٪ في الدراسات المجراة بالتصوير المقطعي على البالغين. يمثل ٧٥٪ من هذه الكتل في المصابين بسرطان نقائل سرطانية. أما في المرضى غير المصابين بأورام فإن ٦٦٪ من هذه الكتل تكون سليمة. تركز مقاربة أورام الكظر المكتشفة اتفاقاً على التفريق بين الأورام السليمة أو غير



الشكل (٢) تروية الكظر.



الشكل (٣) كتلة كظرية كشفت عرضاً بالتصوير الطبقي المحوسب.

المفرزة والأورام الخبيثة أو الكتل الكظرية المفرزة التي تتطلب معالجة أكثر. إن أكثر الحالات مشاهدة هي الأورام الغدية السليمة بنسبة ٥٠٪، والكيسات الكظرية والكيسات الكاذبة بنسبة ١٥٪، وفرط التصنع العقيدي بنسبة ١٢٪، وورم القواتم ٥٪؛ وهي تتطلب استئصالاً جراحياً. هذه الكتل في المرضى الذين ليست لديهم شكاوى غدية سريرياً هي في الغالب أورام غير وظيفية في نحو ٧٠٪ من الحالات، ويشاهد في ١٠٪ من حالات الأورام المكتشفة اتفاقاً فرط كورتيزول تحت سريري.

- ورم غدي قشري ٥٠٪ cortical adenoma
- كيسات أو كيسات كاذبة ١٥٪ cyst / pseudocyst
- فرط تصنع عقيدي ١٢٪ nodular hyperplasia
- ورم شحمي نقوي ١٠٪ myelolipoma
- ورم انتقالي ١٠٪ metastases
- ورم قواتم ٥٪ pheochromocytoma
- سرطان الكظر الغدي ٢٪ adrenal carcinoma

الجدول (١) أورام الكظر المكتشفة اتفاقاً

المتلازمات المرافقة:

الورم الصماوي المتعدد multiple endocrine neoplasia

نمط ١: متلازمة سرطانية تورث بشكل جسدي مسيطر، وهي تتظاهر بأورام الدريقات والمعثكلة والنخامى الأمامية. وقد تشاهد آفات في قشر الكظر مثل الورم الغدي أو الكارسينوما أو فرط التصنع العقيدي ثنائي الجانب في ٣٠-٤٠٪ من الورم الصماوي المتعدد نمط ١. أما **الورم الصماوي المتعدد نمط ٢**؛ فيتظاهر بكارسينوما لبية في الدرقية وفرط تصنع الدريقات وورم القواتم الذي يرافقه مرض فون هيبل ليندو von Hippel-Lindau.

التقييم الهرموني:

يجب في معظم المرضى إجراء اختبار التثبيط بالديكساميتازون ١ملغ مساءً وتحري الميتانفرين في المصل والبول لنفي ورم القواتم الوظيفي وفرط الكورتيزول، ولا يحتاج المرضى الذين لديهم كيسات كظرية أو ورم شحمي نقوي إلى تقييم هرموني، وفي حالات ارتفاع الضغط واضطراب البوتاسيوم يجب تحري تركيز الألدوستيرون في البلازما مقسوماً على نسبة فعالية الرينين في البلازما لنفي فرط الألدوستيرون الأولي.

المتابعة:

تجرى لتحري تبدلات حجم الكتلة أو حدوث فرط إفراز الهرمونات، ومع أن معظم آفات الكظر مستقرة؛ فإن نحو ٥-٢٥٪ منها قد يزيد حجمها خلال فترة المتابعة.

وفرط إفراز الهرمونات قد يحدث في ٢٥٪ من المرضى في أثناء المتابعة، ولكن تقل نسبة الحدوث إذا كان قياس الآفة أقل من ٣سم علماً أن أكثر الهرمونات التي يزداد إفرازها هو الكورتيزول، في حين يندر جداً ازدياد الألدوستيرون والكاتيكولأمين catecholamines خلال المتابعة طويلة الأمد.

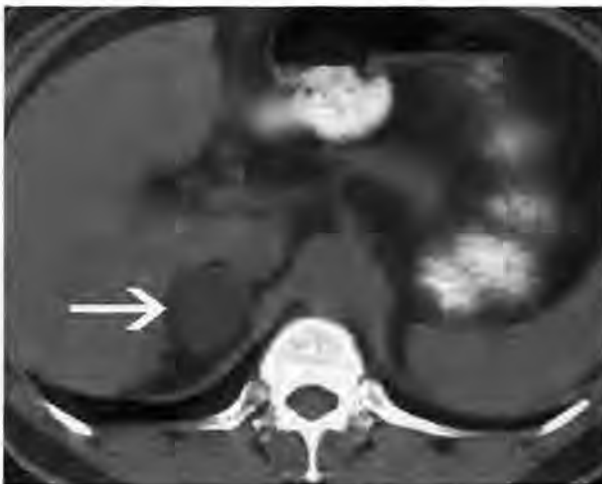
والطريقة (البروتوكول) المتبعة هي إعادة التصوير المقطعي المحوسب كل ٦-١٢ شهراً بعد كشف الورم اتفاقاً، ويعاد التقييم الهرموني بعد سنة، كما يجرى اختبار التثبيط بالديكساميتازون ١مغ مساءً وتحليل الكاتيكولأمين ومستقلباتها. إذا زاد حجم الكتلة في أثناء المتابعة فقد يجري التداخل عليها، أو تستمر المتابعة، وإن مراقبة الهرمونات في المرضى المستقرين غير واضحة الاستطباب حالياً.

أولاً- بعض الآفات الكظرية السليمة:

١- الورم الغدي الكظري adrenal adenoma:

هو أكثر كتل الكظر السليمة شيوعاً وجد بنسبة ٢-١٠٪ في تشريح الجثث، يكون الكثير منها فعالاً هرمونياً مسبباً فرط ألدوستيرونية أولية hyperaldosteronism (متلازمة كون Conn) أو فرط كورتيزول (كوشينغ).

التشخيص: الحجم عامل مهم لتمييز أورام الكظر الغدية من الكارسينوما. الغالبية العظمى من الأورام الغدية يكون قطرها أقل من ٦سم (الشكل ٤)، ونادراً ما يزيد قطرها حتى يصل إلى ١٠سم. وعلى النقيض فإن أكثر من ٩٠٪ من الكارسينوما يكون قطرها أكبر من ٦سم، ومع أن المرنان قد



الشكل (٤) ورم غدي كظري

يظهر حجم الآفات الأكبر من ٥ سم على نحو أصغر؛ فيجب أن تعالج جراحياً. هنالك نمطان نسيجيان من أورام الكظر الغدية النمط الذي يحوي مستوى عالياً من الشحم ضمن الهيولى (السيتوبلازما) (٧٠٪) والنمط الذي لا يحتوي الشحم (٣٠٪)؛ لذلك فإن وجود الشحم داخل الهيولى نوعي لأورام الكظر الغدية وقد يستخدم لتمييز تلك الآفات من النقائل والنزوف والتنشؤات الكظرية الأولية. وقد تحوي الكارسينوما رائقة الخلايا في الكلية شحماً داخل الهيولى، وقد تختلط الأمور عندما يكون هنالك نقائل منها إلى الكظر.

٢- متلازمة كون Conn's syndrome:

تتظاهر سريرياً بفرط الضغط الشرياني وهبوط البوتاسيوم، وهو ناجم عن فرط إفراز الألدوستيرون، يكون الورم الغدي الكظري الذي يسبب فرط إفراز الألدوستيرون وحيداً أو متعدداً أو ثنائي الجانب، ويسبب إفراز الألدوستيرون الزائد احتباس الصوديوم وضياع البوتاسيوم وزيادة حجم السائل خارج الخلوي وتثبيط فعالية الرنين renin، وأغلب أعراض المتلازمة (ضعف عضلي وبوال وسهاف) ناجم عن نقص البوتاسيوم، وفرط الألدوستيرونية موجود في ٥٠٪ من حالات فرط الضغط الشرياني مع نقص البوتاسيوم، ويستفيد ٨٠٪ من مرضى داء كون مع ورم غدي كظري أحادي الجانب من استئصال الكظر. ومع أن فرط الألدوستيرونية الأولي يسبب أقل من ٢٪ من فرط الضغط الشرياني؛ فإن المرض مهم لأنه يشفى بعد استئصال الورم الغدي.

٣- متلازمة كوشينغ Cushing's Syndrome:

تنجم عن فرط إفراز الكورتيزول. والأسباب النخامية للمرض أكثر بخمسة أمثال من الأسباب الكظرية، وكلا الأسباب النخامية والكظرية أكثر شيوعاً عند الإناث منها عند الذكور. وهي تتظاهر لدى الإناث بالبدانة والوجه القمري، وخطوط حمر على البطن والفخذين **(الشكل٥)** كما تتظاهر متلازمة كوشينغ بفرط الضغط الشرياني والضعف العضلي وعدم الاستقرار العاطفي وعدم تحمل الغلوكوز.

المعالجة: كل الأورام الغدية الفعالة هرمونياً يجب استئصالها، أما الأورام الغدية غير الوظيفية ولاسيما التي تقيس أقل من ٣سم؛ فيفضل مراقبتها بالتصوير المقطعي المحوسب بعد ٣ أشهر و٦ أشهر و١٨ شهراً، وتؤخذ الخزعات من الأورام الغدية التي يراوح قطرها بين ٣ و٦سم مع التوجيه بالتصوير المقطعي أو الصدى. ويعاد التقييم الهرموني إذا زاد حجم الكتلة في أثناء المتابعة، وقد يستطب استئصال الكظر إما بالفتح وإما بالتنظير، ويفضل الاستئصال بالتنظير بيد جراح خبير؛ لأن من ميزاته إنقاص الألم بعد الجراحة، وتقليص العلوص (انسداد الأمعاء ileus) وتقليل الإقامة في المستشفى وعودة أبكر للعمل.

٤- الكيسات الكظرية adrenal cysts:

غالباً ما تكون الكيسات وحيدة الجانب، وهي أكثر شيوعاً عند الإناث وأكثرها كيسات بطانية endothelial (٤٥٪)، تنجم عن توسع القنوات اللمفاوية، وقد توجد التكلسات في ١٥٪ من هذه الكيسات، ولا تكون مشعراً للخباثة. قد يكون السائل ضمن الكيسات رائقاً أو حليبياً، ويشخص نزف الكيسات بسهولة بالمرنان، وتشكل الكيسات الكاذبة ٤٠٪ من الكيسات الكظرية، وتنجم عن نزف ضمن الكظر السليم أو ضمن ورم





الشكل (٥) متلازمة كوشينغ يظهر فيه الوجه القمري وخطوط البطن الحمراء




(الشكل ٦) تصوير مقطعي يظهر الكيسة الكظرية.

في الكظر. تشخص الكيسات بالتصوير المقطعي بوجود جدار رقيق ناعم مدور قليل الكثافة (الشكل ٦)، ويتفاوت المنظر على المرنان من كيسة بسيطة إلى كيسة متضاعفة تحوي نسيجاً رخواً وحجباً ونزفاً. يرشف محتوى الكيسات المضاعفة خلوياً أو يستأصل جراحياً لنفي الخباثة.

٥- الورم الشحمي النخاعي myelolipoma:

هو ورم سليم في قشر الكظر يتكون من خلايا شحمية ناضجة وخلايا منتجة للدم بتراتيب مختلفة غير فعالة هرمونياً، ويشخص المحتوى الشحمي بالتصوير المقطعي المحوسب في معظم الحالات وبالرنين المغنطيسي (الشكل ٧). ولما كان خطر النزف والخباثة قليلاً؛ فإن هذا الورم يعالج على نحو محافظ إذا كان صغير الحجم.



الشكل (٧) ورم شحمي نخاعي في الكظر.

٦- النزف الكظري adrenal hemorrhage:

قد يكون النزف تلقائياً أو رضياً أو مرافقاً لتناول مميعات الدم. التصوير المقطعي المحوسب قد يظهر كتلة وحيدة أو ثنائية الجانب زائدة الكثافة في البدء، وترتشف تدريجياً بالمتابعة. ويظهر المرنان تحول النزف الكظري من الشكل الحاد إلى المزمن حالما يتحطم الهيموغلوبين. يتظاهر النزف بالصدى (الإيكو) بشكل كتلة عديمة الصدى anechoic قد تدفع القطب العلوي للكلية أو تضغطه (الشكل ٨).

٧- الأورام العابية hamartomas:

هي أورام تحتوي عدة نسج ضامة مختلطة مثل الورم الشحمي النقوي والورم الغدي الشحمي. تشكل هذه الأورام الشحمية السليمة غير الوظيفية أقل من ٥٪ من كتل الكظر، وتشخص غالباً بوجود كميات كبيرة من الشحم بالتصوير المقطعي المحوسب CT والرنين المغنطيسي (MRI).



الشكل (٨) النزف الكظري.

٨- الورم العقدي العصبي ganglioneuroma:

يشتق هذا الورم من خلايا العرف العصبي neural crest، وهو ورم نادر جداً غير وظيفي، وهو الشكل الناضج من الورم الأرومي العصبي neuroblastoma.

يشخص الورم العقدي العصبي بالوسائل التي تشخص بها الكتل الكظرية الأخرى. واستئصال الكظر الجراحي هو أحسن معالجة؛ لأن التشخيص لا يمكن أن يوضع على نحو أكيد قبل الجراحة وبسبب احتمال تحولها إلى الورم الأرومي العصبي.

ثانياً- الأورام الأولية الخبيثة في الكظر:

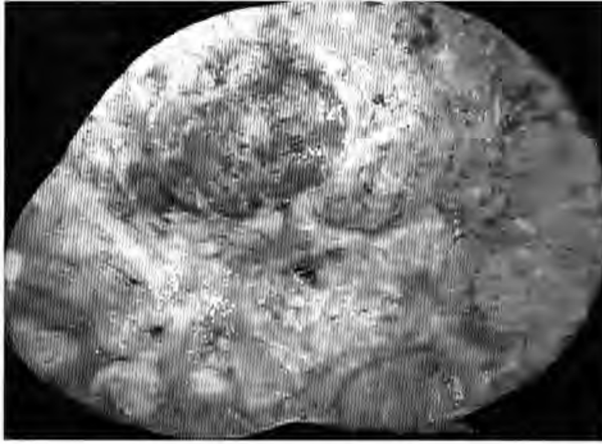
١- سرطانة (كارسينوما) الكظر adrenal carcinoma:

ورم شديد الخباثة، ولكنه لحسن الحظ نادر، ويحدث بنسبة حالة لكل ١,٧ مليون نسمة ويشكل ٠,٢٪ من كل وفيات السرطانات. معدل الحياة لخمس سنوات ٣٥٪. والنقائل الأكثر شيوعاً للرئة والكبد والعقد اللمفاوية. والجدول (٢) يوضح مراحل ورم الكظر.

T1: ورم < ٥ سم دون امتداد أو ارتشاح موضعي.
T2: ورم > ٥ سم دون امتداد أو ارتشاح موضعي.
T3: ورم بأي حجم مع انتشار موضعي دون ارتشاح.
T4: ورم بأي حجم مع غزو للأعضاء المجاورة.
N0: لا ضخامات عقدية.
N1: بوجد ضخامات عقدية.
M0: لا نقائل بعيدة.
M1: يوجد نقائل بعيدة.
مرحلة ١: T1.N0.M0
مرحلة ٢: T2.M0.No
مرحلة ٣: T1or T2.N1.MO
مرحلة ٤: any T,anyN,M1
أو T3.N1 orT4

الجدول (٢) يوضح مراحل ورم الكظر

يصيب سرطان الكظر مختلف الأعمار من الطفولة حتى العقد الثامن من العمر. وهناك ذروتان عمريتان للحدوث الذروة الأولى في عمر خمس سنوات، والثانية في العقد الرابع والخامس من العمر. نسبة الحدوث متساوية في الجنسين في سرطان الكظر غير المفرز، وهو أكثر شيوعاً عند الإناث في أورام الكظر المفرزة (الشكل ٩).



(الشكل ٩) منظر عياني لسرطان الكظر.

ويشخص المرض باكراً عند الإناث بسبب الأعراض الاسترجالية virilization التي تظهر فيهن على نحو واضح في حين يتأخر التشخيص عند الرجال، فيكون الإنذار أسوأ. ولا يوجد فرق في الجهة من ناحية نسبة الإصابة. ونحو ٧٠٪ من كارسينومات الكظر فعالة هرمونياً من الوجهة السريرية. ويميل المرضى إلى إظهار أعراض مختلطة بين تذكيرية استرجالية وأعراض داء كوشينغ (الجدول ٣).

تتظاهر أورام الكظر غير المفرزة بحمى ونقص وزن وألم بطني وألم ظهري وأعراض امتلاء البطن أو أعراض لها علاقة بظهور النقائل الورمية. وتتظاهر سرطانة الكظر عند الأطفال بأعراض داء كوشينغ في حين تكون أعراض فرط تصنع قشر الكظر هي الأكثر شيوعاً عند البالغين. وتشكل سرطانة الكظر الفعالة هرمونياً ٣٠٪ من متلازمة كوشينغ عند البالغين و٩٠٪ من الأورام الأكبر من ٦سم عند التشخيص الأولي.

الدراسة الكيميائية الحيوية: هذه الدراسة ذات شأن في التشخيص المبدئي، وتتوافر واسمات ورمية tumor markers للمتابعة بعد الجراحة. العلامة الأساسية لهذه الأورام هي

- متلازمة كوشينغ ٣٠٪
- استرجال وبلوغ مبكر ٢٢٪
- أعراض استئنات ١٠٪
- فرط ألدوستيرون أولي ٢,٥٪
- كثرة الكريات الحمر < ١٪
- فرط كلس الدم < ١٪
- نقص سكر الدم < ١٪
- قصور كظر

الجدول (٣) التظاهرات الصماوية لسرطانة الكظر

ارتفاع عيار ١٧ كورتيكوستيروئيد في بول ٢٤ ساعة، ويمكن أن يرتفع عيار كورتيزول البلازما وكورتيزول بول ٢٤ ساعة الحر. في حين ينخفض مستوى الأدينوكورتيكوتروبين في البلازما. وإن الجرعات العالية من الديكسامتازون لا تخفض مستويات ستيروئيد البول.

يجب أن ينفى ورم القواتم (الفيوكروموسيتوما) في كل مرضى الكتل الكظرية لتجنب نوبة ارتفاع الضغط الحادة التي تحدث بعد بدء التخدير أو في أثناء المداخلة الجراحية.

التشخيص الشعاعي: يعتمد على التصوير المقطعي المحوسب CT والتصوير بالمرنان MRI (الشكل ١٠). تظهر المقاطع المعترضة انزياح الكلية إلى الأسفل وتغير محورها في الجهة نفسها؛ ولكن هذه التغيرات لا تظهر إلا إذا كان طول الكتلة أكبر من ٢-٣سم.

الدراسة الومضانية بالنظائر المشعة: ترتكز على الكولستيرول الموسوم باليود ١٣١ لتشخيص الكتل الكظرية، وترتبط درجة القبط uptake عموماً بالفعالية الإفرازية



الشكل (١٠) تصوير مقطعي محوسب يظهر سرطانة الكظر.

للغدة. ولكن لا يستطيع الومضان تفريق الورم الغدي عن الكارسينوما لأن كليهما قد يكون زائد القبط أو ناقص القبط.

بزل الكتل الكيسية: يشير رشف سائل رائق إلى آفات كيسية سليمة في حين يشير السائل المدمى إلى آفات سليمة أو خبيثة، ونسبة الآفات السليمة أكثر من الخبيثة حتى في السائل المدمى، وما لم يكن هناك شذوذات في التحاليل المخبرية؛ فإن الكيسات الصغيرة تعامل كالورم الغدي الكظري الصغير من ناحية المتابعة. والفحص الخلوي للعينة المبزولة صعب بسبب قلة الخبرة في الدراسات العالمية.

الخزعة عبر الجلد: قد تستخدم الخزعة الموجهة بالصدى أو بالتصوير المقطعي CT للتشخيص التفريقي بين الكتل الكظرية الصلبة. ويتم الحصول على نسيج للفحص في أكثر من ٩٥٪ من الخزعات. وهي تفرق بين الآفات السليمة والخبيثة في أكثر من ٨٥٪ من العينات. وهذه الطريقة مفيدة لإنقاص الحاجة إلى الجراحة. من المضاعفات النادرة فيها التهاب المعثكلة.

المعالجة: تعالج كل أورام الكظر الأولية جراحياً. والجراحة التنظيرية غير مستطبة لسرطانة الكظر أو كتل الكظر الكبيرة عموماً. ذلك لأن سرطانة الكظر القشرية قد تتطلب استئصالاً جذرياً مع تجريف عقد قريبة من الأوعية الكبيرة أو دون ذلك، وإذا تعذر استئصال الورم يجب أن يزال أكبر قدر تُستطاع إزالته من الكتلة الورمية. ويجب أن يزال النكس الوحيد أو النقائل الوحيدة جراحياً؛ إذا كان ذلك ممكناً. والشفاء من الورم يمكن الوصول إليه فقط بالاستئصال الجراحي التام. أما الهدأة remission الطويلة الأمد؛ فيمكن الوصول إليها بالاستئصال الجراحي للنقائل الكبدية أو الرئوية أو الدماغية.

اسم الفحص	ذكور	إناث
بول ٢٤ ساعة:		
١٧ هيدروكسي ستيروئيد	٣-١٥ مغ	٢-١٢ مغ
١٧ كيتوستيروئيد	٠,٩-٦,١ مغ	٠-٣,١ مغ
الكورتيزول الحر	١٠-٥٠ مكغ	١٠-٥٠ مكغ
البلازما:		
كورتيزول (8A.M)	٤-٢٢ مكغ/دل	٤-٢٢ مكغ/دل
كورتيزول (5P.M)	٣-١٧ مكغ/دل	٣-١٧ مكغ/دل

الجدول (٤) القيم الهرمونية الطبيعية لقشر الكظر. قد تختلف القيم تبعاً للطريقة والمخبر.

إذا كانت السرطانة وظيفية؛ فإن إعطاء الستيروئيدات القشرية في الفترة المحيطة بالجراحة perioperative ضروري؛ ذلك لأن الكظر المقابل يكون مثبطاً (الجدول ٤). ويتطلب عودة الكظر المثبط إلى العمل على نحو تام عدة أشهر أحياناً. وخلال هذه الفترة يجب على المريض أن يتلقى دعماً بالستيروئيدات. وهذا التعويض بالستيروئيدات غير ضروري في السرطانة غير الوظيفية.

المعالجة الكيميائية بالأدوية الحاصرة لتصنيع الستيروئيدات (ميتوثان ortho para- DDD) مثل (دي كلورودي فنيل ودي كلوروايتان dichlorodiphenyl dichloroethane) بجرعة ٢-٦غ لها فعل في النقائل؛ لكن معدل الاستجابة لها ضعيف. في حين لوحظ أن السيسبلاتين والإيتوبوزيد والكيتوكونازول .cisplatin) (etoposide & ketoconazole قد تحدث هدأة في بعض المرضى. وكذلك فإن إصمام الشريان المغذي للورم يحدث هدأة جزئية، أما الأشعة فقليلة الاستعمال ما عدا تلطيف ألم النقائل العظمية.

الإنذار: سرطان الكظر ذو إنذار سيئ مع بقيا ١٨ شهراً وسطياً، والإنذار على نحو عام أفضل في الأطفال منه في الكهول، ذكرت البقيا لمدة عشر سنوات في بعض المرضى الذين خضعوا لمراقبة يقظة وجراحة فعالة للانتقالات الموضعية أو البعيدة. ويمكن الوصول للشفاء التام في بعض المرضى الذين أجري لهم عمل جراحي جيد ومبكر لسرطان كظر ذي محفظة جيدة وسليمة.

٢- ورم القواتم pheochromocytoma:

قليل المشاهدة نسبياً يشتق نسيجياً من العرف العصبي. يكشف منه نحو ٤٠٠ حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة. وجد ورم القواتم في ٠,١-٠,٤٪ من الأشخاص المصابين بارتفاع الضغط الشرياني. ومع أن ٩٠٪ من الأورام ذات منشأ كظري؛ فإن هذا الورم قد ينشأ في أي مكان يحوي خلايا الكرومافين مثل العقد الودية حول الأبهر وعند تفرع الأبهر.

هناك حالات عديدة من ورم القواتم ثنائي الجانب، وهي جزء من متلازمة الورم الصماوي المتعدد من النمط -MEN 2 (متلازمة Sipple) التي تضم سرطان الدرق اللبي وفرط تصنع الدريقات.

وتميل الأورام الخبيثة إلى أن تكون كبيرة وتسبب انتقالات إلى العظام والرئة والكبد والطحال (الشكل ١١).

التشخيص: يعتمد على الصورة السريرية التي تتألف من ارتفاع الضغط الانتيابي أو المستمر، والصداع الشديد، والخفقان، والتعرق الذي يشاهد في أكثر من ٩٠٪ من الحالات، وعلى العكس من هذا يحدث هبوط الضغط الانتصابي نتيجة نقص حجم البلازما، وقد تتحرض نوب ارتفاع الضغط بتحريض الجهاز الودي؛ ولاسيما عند التخدير بمثبطات المونوأمين أوكسيداز monoamine oxidase التي قد توقف استقلاب الكاتيكولامينات، وهناك حالة نادرة تحدث في أثناء التبويل؛ وهي الغشي التبويلي في المصابين بورم القواتم في جدار المثانة.



(الشكل ١١) منظر عياني لورم القواتم.

تتضمن القيم الكيميائية الحيوية غير الطبيعية: ارتفاع الكاتيكولأمينات ونواتج استقلابها في الدم والبول (الجدول٥)، ولأن أكثر من ٥٠٪ من الكاتيكولأمينات المفرزة تظهر في البول على شكل ميتانفرين ونورميتانفرين وحمض فانيليل مانديليك (VMA)؛ فإنه يمكن قياسها للدلالة على إنتاج الكاتيكولأمين.

التشخيص الشعاعي: للتشخيص الشعاعي شأن في تحديد مكان الورم. المرنان مفيد جداً في تحديد ورم القواتم؛ إذ يظهر على نحو مشع بالزمن الثاني. والمرنان مفيد كذلك في تحديد الأورام خارج الكظرية. والمقاطع السهمية والمحورية يمكن إعادة تركيبها من أجل الحصول على تفاصيل دقيقة عن البنى المحيطة والعلاقة بين الأورام والأوعية الدموية.

الدراسات الومضانية، الدراسة بالنظائر المشعة: تضم الدراسة MIBG التي تتركز في حبيبات خزن الخلايا الكظرية، وتستخدم للتحري عن ورم القواتم داخل الكظر وخارجه.

المعالجة: الاستئصال الجراحي هو علاج ورم القواتم، وتعتمد طريقة الوصول إلى الورم على موقعه وعدد الأورام الموجودة. والتدابير قبل الجراحة مهمة جداً لمنع حدوث ارتفاع

الضغط الخبيث في أثناء الجراحة أو هبوط الضغط بعد الجراحة. وحين وجود تسرع قلب أو لانظميات قبل الجراحة يجب إعطاء حاصر بتا مثل البروبرانولول propranolol فموياً. ويسيطر على ارتفاع الضغط الشرياني في أثناء الجراحة بإعطاء نتروبروسيد الصوديوم sodium nitroprusside. وهبوط الضغط مضاعفة مخيفة باكرة في فترة بعد الجراحة، ويجب تجنبها بتحضير المريض جيداً والمتابعة بإعطاء السوائل الوريدية. ويجب مراقبة سكر الدم؛ إذ قد يحدث نقص سكر مميت بعد العملية بسبب زوال محرضات استحداث السكر (الكاتيكولامين). إن نسبة الوفيات الجراحية من ورم القواتم داخل البطن ١-٤٪.

يجرى حالياً استئصال الكظر التنظيري في أورام الكظر الغدية أو ورم القواتم الصغير الحجم الوحيد المكتشف اتفاقاً.

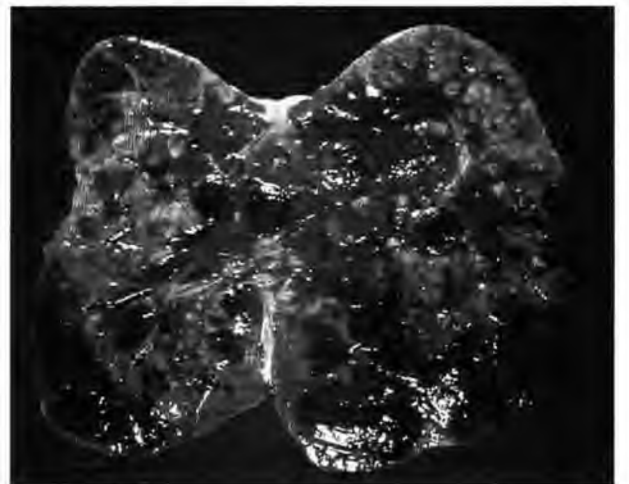
الإنذار في الأورام السليمة جيد جداً على الرغم من احتمال حدوث نكس موضعي.

ومن الضروري بعد الجراحة المتابعة بعيار فانيليل مانديليك أسيد (VMA) وميتا نفرين البول كل ٦ أشهر لمدة ٣-٥ سنوات.

نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات في ورم القواتم الخبيث ٣٣-٤٤٪، والبقيا بعد كشف النقائل أقل من ٣ سنوات في أغلب المرضى، والإنذار أسوأ في الأورام خارج الكظر مقارنة بالأورام في داخله. ولا يوجد له علاج كيميائي فعال، والعلاج الشعاعي تلطيفي فقط.

٣- ورم الأرومة العصبية neuroblastoma:

ورم عالي الخباثة، ينشأ من العرف العصبي، ويصيب الأطفال، يوجد نحو ٧٥٪ من هذه الأورام داخل جوف البطن،



(الشكل ١٢) منظر عياني لورم الأرومة العصبية.

وفي ٢٥٪ منها في الكظر أما الباقي فقد ينشأ في أماكن هاجرة مثل السلسلة الودية الرقبية ٤٪ والصدر ١٥٪ والحوض ٤٪ (الشكل ١٢).

يؤلف ورم الأرومة العصبية ٤-٦٪ من الخباثات عند الأطفال، ويشاهد نحو ٥٠٪ من الأورام عند الأطفال الأصغر من سنتين، وتشاهد في نحو ٧٠٪ من المرضى انتقالات حين التشخيص.

التشخيص: لا أعراض نوعية للمرض. ويرى في نحو ٧٠٪ من المرضى كتلة بطنية؛ وفي ٥٠٪ آلام بطنية أو عظمية؛ وفي ٢٨٪ نقص وزن أو فشل نمو؛ وفي نحو ١٨٪ وهن وضعف.

الفحص السريري: قد يشمل ضخامة الكبد أو كتلة بطنية ثابتة تتجاوز غالباً الخط المتوسط.

الفحوص المخبرية: فرط الضغط الشرياني نادر، ويفرز النوروبلاستوما كمية زائدة من الكاتيكولامينات. وفي أكثر من ٨٠٪ من المرضى يرتفع عيار الفانيليل مانديليك أسيد الذي قد يستعمل واسماً ورمياً. فقر الدم شائع جداً في الورم المنتشر. وتظهر خزعة نقي العظم خلايا ورمية في ٧٠٪ من الحالات.

التصوير الشعاعي: يمتاز الورم بوجود تكلس مرقط ناعم في وسط نحو ٥٠٪ من الكتل البطنية، ويسبب هذا الورم على نحو نموذجي انزياح الكلية على التصوير الظليل نحو الأسفل والوحشي. يفيد التصوير المقطعي في كشف الورم وتحديد امتداده وتحديد علاقته بالأجوف؛ ولاسيما غزو الأجوف، ويجب إجراء صورة الصدر وومضان العظام من أجل كشف الانتقالات. يستخدم MIBG لتحديد الأورام الأولية والانتقالات.

مراحل الورم:

(انظر الجدول (٥).

العلاج: يشمل مشاركة بين الاستئصال الجراحي والعلاج الشعاعي والكيميائي في المرحلة ١-٢ وجزء من المرحلة ٣، الاستئصال الجراحي الكامل ممكن عادة، والورم المتوضع في جوف البطن يستأصل بشق عرضي، والورم الذي لا يمكن استئصاله على نحو كامل يجب معالجته بالاستئصال تحت الكامل مع وضع مشابك على الحواف من اجل العلاج الشعاعي بعد الجراحة.

ومع أن الورم حساس للأشعة: فإن المعالجة الإشعاعية تعدّ ملطفة. وفي الأورام الكبيرة غير القابلة للاستئصال يعطى العلاج الشعاعي لإنقاص حجم الورم وإجراء عمل جراحي ثانٍ بعدها. وفي الآفات المنتشرة disseminated يستعمل العلاج

المرحلة ١ S1	محصور في العضو المصاب.
المرحلة ٢ SII	امتداد الورم دون اجتياز الخط المتوسط.
المرحلة ٣ SIII	تجاوز الخط المتوسط.
المرحلة ٤ SIV	انتقالات بعيدة.
المرحلة ٤-SIV-S S	انتقالات صغيرة للكبد - نقي العظم - الجلد - صورة عظم سليمة.

الجدول (٥) مراحل ورم الأرومة العصبية.

الإشعاعي أيضاً لتخفيف ألم الانتقالات العظمية.

يستعمل العلاج الكيميائي في المراحل ٣ و ٤ عدا المرحلة (S٤-S)، والأدوية المستعملة هي سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide وفنكريستين vincristine وداكاربازين dacarbazine.

وتستعمل زراعة نقي العظم بوصفها أحد خيارات المعالجة الكيميائية.

قد يكون MIBG الموسوم مفيداً مع العلاج الإشعاعي المصوب targeted.

الإنذار: الإنذار في الأطفال المرضى الذين تقل أعمارهم عن السنة أفضل من الإنذار في الأطفال الأكبر (نسبة الشفاء ٨٠٪ في الصغار مقابل ٢٠٪ للأكبر من سنة). أكثر الأمكنة شيوعاً للانتقال هو الكبد عند الولدان والعظام عند الأطفال. وقد ينضج الورم ليتحول إلى ورم أكثر سلامة (ورم عقدي عصبي) تلقائياً عند ٥-١٠٪ من المرضى، ويصبح إنذار المرض بذلك ممتازاً.

ثالثاً- الآفات الانتقالية إلى الكظر:

وجدت الانتقالات إلى الكظر من أماكن بعيدة عند ١٢-٢٥٪ في تشريح الجثث، وأكثر مصادر الانتقالات إلى الكظر هي الرئة والثدي عند الإناث، والميلانوما وسرطان الكلية واللمفوما والابيضاض وسرطان المعثكلة وسرطان القولون. وهذه الانتقالات غالباً ثنائية الجانب ومتعددة البؤر.

اضطرابات الحالب والوصل الحويضي الحالبي

حسان محملجي

أولاً- شذوذات الحالب الخلقية congenital anomalies of the ureter:

ينشأ الجهاز البولي من الوريقة المتوسطة الجنينية mesoderm، وتتطور كلية جنين الإنسان على ثلاث مراحل هي: الكلية الأولية والكلية الوسطى والكلية النهائية.

الكلية النهائية metanephron تتألف من:

١- القلنسوة الكلوية النهائية.

٢- البرعم الحالبي ureteral bud.

ويتألف الجهاز المفرغ من الكؤيسات والكؤوس والحويضة والحالب (الشكل ١).

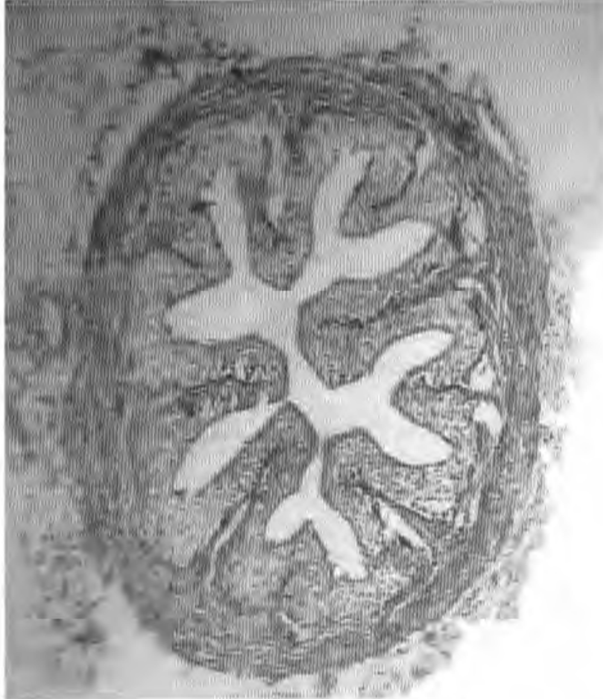
١- **الحويضة:** جوف ناجم عن اتحاد الكؤوس سعته ٣ سم^3، قد يكون داخل الكلية أو خارجها وله شكل مخروطي.

٢- **الحالب:** أنبوب طوله ٣٠سم وسطياً، وله شكل حرف S متطاول، يحوي ثلاثة تضيقات هي: الموصل الحويضي الحالبي، ومنطقة تصالب الحالب وأوعية الحوض، والموصل الحالبي المثاني (الشكل ٢).

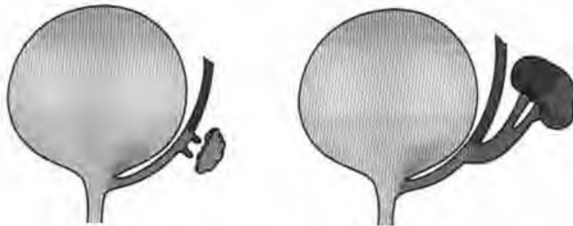
١- تضاعف الحالب ureteral duplication:

تشير معظم الدراسات إلى تأثير عوز ڤيتامين A في أثناء الحمل في تطور الاتصال الطبيعي بين الكلية والحالب والمثانة.

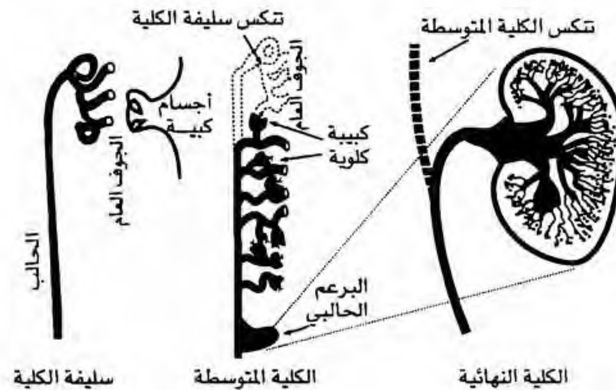
يعد تضاعف الحالب أحد شذوذات الحالب الخلقية الأكثر شيوعاً، وينشأ جنينياً من تطور برعمين حالبيين (الشكل ٣) أو من انشطار برعم حالبي وحيد انشطاراً مبكراً (الشكل ٤).



(الشكل ٢) البنية النسيجية لجدار الحالب.



(الشكل ٣) تطور برعمين حالبيين.



الشكل (١) تطور الحالب في أثناء الحياة الجنينية.

يشمل التضاعف في معظم الحالات كل الحالب فيعرف بالتضاعف الكلي ureter duplex (الشكل ٥).

ولا يؤدي تضاعف الحالب الكلي إلى إمراضية في الجهاز البولي ما لم يرافقه شذوذ في إحدى فوهتي شطري الحالب ureteral moiety orifices أو في كلتيهما، وأكثر الشذوذات حدوثاً الجزر المثاني الحالبي في شطر الحالب السفلي، والحالب العرطل في الشطر العلوي (الشكل ٦).

ويكون تضاعف الحالب جزئياً في حالات قليلة فيعرف بانشطار الحالب ureteral bifurcation الذي قد يحدث على حساب الحالب العلوي أو المتوسط أو السفلي (الشكل ٧).

لا يسبب انشطار الحالب كذلك إمراضية في الجهاز البولي إلا في حالات نادرة بسبب انسداد الحالب الوظيفي الذي يحدث حين مرور البول من أحد فرعي الحالب إلى الآخر بفعل التمعج (yo-yo phenomenon).

٢- رتق الحالب ureteral atresia:

هو شكل ناقص من تضاعف الحالب الكامل أو انشطاره، لا ينمو فيه أحد برعمي الحالب ليصل إلى الكلية فينتهي قبل ذلك بنهاية عمياء.

٣- القيلة الحالبية ureterocele:

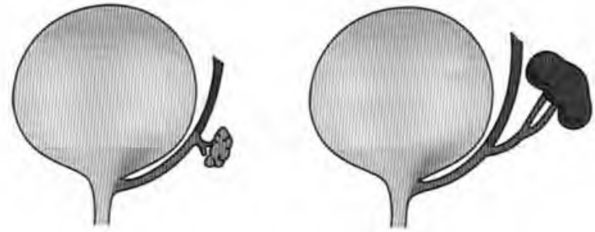
هو تضخم كيسي الشكل في القسم النهائي من الحالب المغطى بالغشاء المخاطي للمثانة مع تضيق نقطي لفوهة الحالب. يرافق القيلة الحالبية في أكثر من ٨٠٪ من الحالات تضاعف الحالب التام، وقد تكون الفوهة منتبذة ectopic orifice إما في عنق المثانة وإما في الإحليل (الشكل الطفلي infantile form) (الشكل ٨).

ويشير عدد من الدراسات إلى وجود قصة عائلية في هذا الشكل الطفلي من القيلة.

وفي ١٠-٢٠٪ من الحالات تظهر القيلة الحالبية من دون تضاعف الحالب، وتتوضع الفوهة في مكانها النظامي (الشكل الكهلي adult form) (الشكل ٩).

تظهر الأعراض السريرية للقيلة الحالبية ذات التوضع النظامي متأخرة حين حدوث المضاعفات الانسدادية، مثل التشكل الحصوي داخل القيلة الذي قد يكشف مصادفة من دون أي أعراض، أو الأخماج البولية وموه الكلية في المراحل المتطورة (الشكل ١٠).

أما القيلة الحالبية المنتبذة فترافقها سريرياً اضطرابات التبول، مثل الاحتباس البولي، وسلس البول، وتدلي القيلة من الإحليل عند الفتيات، والأخماج البولية المتكررة (الشكل ١١).



الشكل (٤) انشطار برعم حالبي وحيد.



الشكل (٥) تصوير ظليل للجهاز البولي يظهر التضاعف الكلي للحالب.

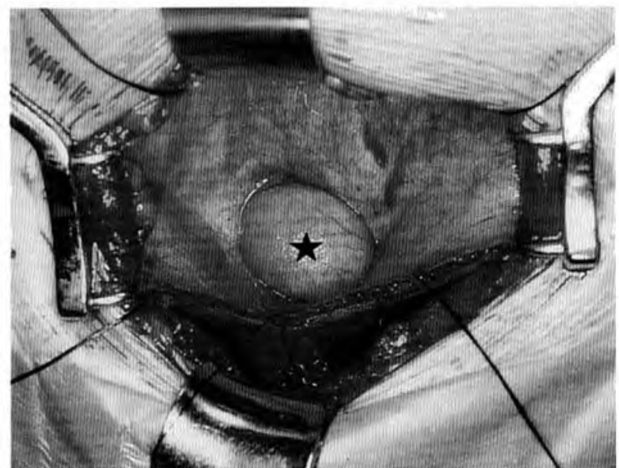


الشكل (٦) فوهة حالبية منتبذة في المهبل.

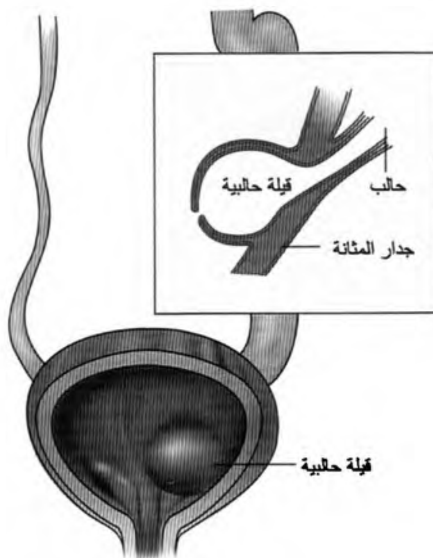




الشكل (٧) تضاعف الحالب الجزئي أو انشطار الحالب.



الشكل (٨) الشكل الطفلي للقيلة الحالبية.



الشكل (٩) الشكل الكهلي للقيلة الحالبية.



الشكل (١٠) صورة ظليلة للجهاز البولي تظهر قيلة حالبية مضاعفة ذات توضع نظامي (orthotopic orifice).

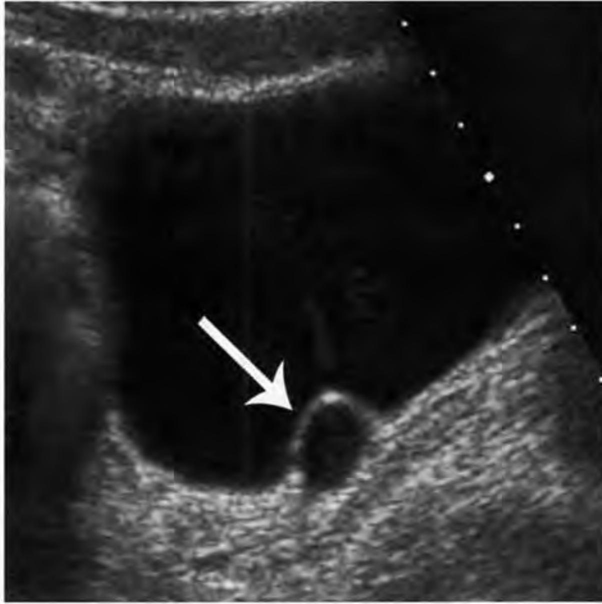


الشكل (١١) قيلة حالبية منتبذة متدلية لدى طفلة حديثة الولادة.

الوسائل التشخيصية: يجب تشخيص القيلة الحالبية المنتبذة باكراً لتلافي المضاعفات، والفترة الأمثل للتشخيص هي فترة الحياة الجنينية باستخدام الصدى في أثناء مراقبة الحمل، ويجرى التصوير بالمرنان في حالة الشك.

أما بعد الولادة فيستخدم الصدى echography (الشكل١٢) وتصوير الحويضة الوريدي IVP، إضافة إلى تصوير المثانة الرجوعي retrograde cystography.

المعالجة: معالجة القيلة الحالبية ذات التوضع النظامي هي خزع الفوهة الحالبية التنظيري مع استخراج الحصيات



الشكل (١٢) ظهور القيلة الحالبية بالصدى.

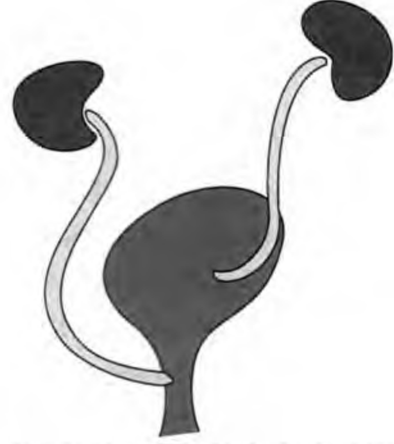


الشكل (١٣) حالب مضاعف وفوهة حالبية منتبذة.

حين وجودها، ويُمكّن العلاج المبكر للقيلة الحالبية المنتبذة من المحافظة على شطر الكلية التابع لهذه القيلة المنتبذة.

٤- الفوهة الحالبية المنتبذة ectopic ureteral orifice:

تظهر الفوهة الحالبية المنتبذة في ٧٥٪ من حالات



الشكل (١٤) فوهة حالبية منتبذة مع جملة مفرغة احادية single-system ectopic ureter

تضاعف الحالب التام (الشكل ١٣)، وترافق القيلةُ الحالبية عادة هذا الشكل من الشذوذ. وقد تكون الفوهة الحالبية منتبذة مع أن الجملة المفرغة أحادية (الشكل ١٤).

يرافق الفوهة الحالبية المنتبذة في المراحل المتقدمة دوماً موه كلوي تالٍ لتضيق أسفل الحالب (الشكل ١٥) أو الجزر



الشكل (١٥) فوهة حالبية منتبذة مع تضيق مؤدٍّ إلى موه كلوي.

المثاني الحالبي في جهة الإصابة (حالب عرطل انسدادي أو جزري)، وقد يرافق الفوهة الحالبية المنتبذة منذ البداية صغر حجم الكلية أو خلل تنسج dysplasia كلوي.

لكن الصورة السريرية تختلف باختلاف مواقع الفوهة الحالبية المنتبذة بحسب الجنس، فعند الإناث قد يصب الحالب في الإحليل، أو في الرحم أو في المهبل مؤدياً إلى سلس بولي دائم مع احتفاظ الطفلة بإمكان التبول الإرادي.

أما عند الذكور فقد يصب الحالب في عنق المثانة، أو الإحليل الموثي، أو الحويصل المنوي؛ ولذلك لا يرافق الفوهة الحالبية المنتبذة عند الذكور سلس بولي.

٥- شذوذات توضع الحالب abnormalities of ureteral position:

يمتد الحالب في الحالات الطبيعية من الحويضة التي تقع في الجزء الخلفي من نقير الكلية renal hilus، ويعد شذوذ توضع الحويضة في الجزء الأمامي من نقير الكلية (الحويضة الأمامية) أحد أشكال شذوذات توضع الحالب التي قد ترافقها شذوذات أخرى مثل تضيق الموصل الحويضي الحالبي، والكلية المنتبذة ectopic kidney، والكلية الحدوية horseshoe وغيرها.

٦- الحالب العرطل الانسدادي obstructed megaureter:

يعرف الحالب العرطل بتوسع لمعة الحالب. يعزى هذا التوسع في الحالب العرطل الأولي primary إلى انسداد القسم الأخير من الحالب - قبل دخوله المثانة - الذي يحتوى على نسبة نسيجية زائدة من الكولاجين مما يفقده خاصة التمعج، وتتفاوت درجة الانسداد (بحسب طول هذه القطعة فاقدة التمعج aperistaltic prevesical segment ومحتواها من الكولاجين) بين الحالب العرطل الجزئي segmental megaureter أو الكلي total megaureter (الشكل ١٦).

يكون الحالب العرطل الأولي ثنائي الجانب في معظم الأحيان وقد يرافقه جزر مثاني حالبي vesicoureteral reflux في١٠-١٥٪ من الحالات.

يبقى الحالب العرطل الأولي في كثير من الأحيان من دون أعراض، ويكشف بالفحص بالصدى أو تصوير الحويضة الوريدي IVP. ويتراجع التوسع الحالبي مع النمو؛ لذلك لا يستطب الإصلاح الجراحي (إعادة زرع الحالب في المثانة مع تضييق الحالب السفلي) إلا في الحالات المتطورة التي ترافقها الأخماج البولية الناكسة، أو الجزر المثاني الحالبي، أو التوسع الكؤيسي الشديد، أو تراجع الوظيفة الكلوية المثبت بالتصوير الومضاني radioisotope scan .



الشكل (١٦) صورة ظليلة تظهر الحالب العرطل.

هناك شكل خاص للحالب العرطل الأولي لا يكون سببه انسداد القسم الأخير من الحالب، وهو الحالب العرطل المرافق لمتلازمة برون- بيلي prune- belly- syndrome. إذ يوجد في هذه الحالة خلل تنسج أو غياب العضلات الملس في السبيل البولي غياباً كاملاً مع نسبة عالية لوجود خلل تنسج أو ضمور كلية مرافق. الإنذار سيئ في معظم الحالات مع نسب وفاة عالية في العامين الأولين من العمر بسبب سوء وظيفة الكلية. ولا يستطب إصلاح الحالب الجراحي في متلازمة برون- بيلي.

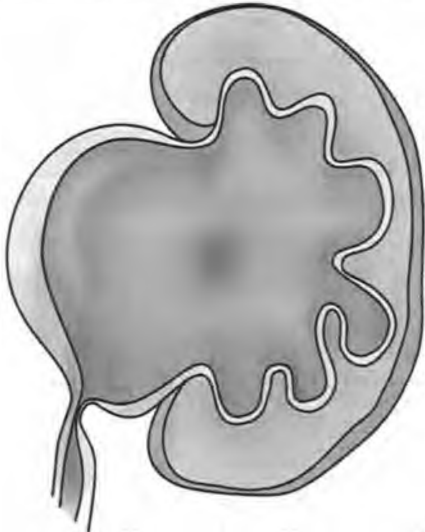
أما الحالب العرطل الثانوي secondary megaureter فيكون سبب التوسع فيه تالياً لانسداد على مستوى الإحليل لأسباب مختلفة (مثل صمام الإحليل الخلفي أو تشنج تالٍ للمثانة العصبية)، ويرافقه جزر مثاني حالبي في أكثر من ٥٠٪ من الحالات.

٧- توسع الطرق المفرغة العلوية upper urinary tract dilatation without obstruction:

هو توسع الحويضة والكؤيسات calyctasia توسعاً خلقياً من دون وجود سبب انسدادي، ولا ترافقه عادة اضطرابات مرضية.

٨- تضيق الموصل الحويضي الحالبي ureteropelvic junction obstruction:

يعني تضيق الموصل الحويضي الحالبي وجود عائق لمرور البول عند مستوى الاتصال بين الحويضة والحالب. هذا العائق أمام جريان البول هو المسؤول عن الاستسقاء الحويضي الكؤيسي المترقي الذي قد يتضاعف بالخمج وتشكل الحصيات، وقد تنتهي الحالة بالقصور الكلوي إذا كانت الآفة ثنائية الجانب أو في كلية وحيدة (الشكل١٧).



(الشكل ١٧) تضيق الموصل الحويضي الحالبي.

الوقوع: تضيق الموصل الحويضي الحالبي هو أكثر سبب خلقي لاستسقاء الكلية شيوعاً عند الأطفال خاصة، تبلغ نسبة الوقوع نحو ١/١٥٠٠ من الولادات، ويشاهد القسم الأعظم في مرحلة الطفولة ومع ازدياد استخدام الصدى في أثناء الحمل أمكن اكتشاف غالبية الحالات في الفترة حول الولادة perinatal diagnosis.

ويلاحظ الوقوع عند الفتيان غالباً أكثر من الفتيات بنسبة ٢/٥، ويشاهد في اليسار أكثر من اليمين بنسبة ٢/٥، وقد يرى التشوه عند عدة أفراد من العائلة نفسها لكن لا يشاهد نموذج وراثي واضح.

الأسباب والإمراضية:

١- الأسباب الخلقية:

أ- الانسداد الوظيفي في قطعة من الحالب.

ب- التضيق الحالبي الداخلي الحقيقي.

ج- الالتواءات والانثناءات والالتصاقات.

د- التصالب الوعائي مع الحالب.

هـ- سوء ارتكاز الحالب على الحويضة.

و- اشتراك أكثر من عامل.

٢- الأسباب المكتسبة:

أ- التضيق التالي للالتهابات المزمنة النوعية أو المرافقة للحصيات.

ب- التضيق التالي للجزر المثاني الحالبي.

ج- الأورام والسليلات في منطقة الموصل الحويضي الحالبي.

تشاهد الأسباب الثلاثة الأولى من الأسباب الخلقية والسبب الثاني من الأسباب المكتسبة على نحو رئيسي عند الأطفال، في حين تشيع الأسباب الأخرى عند البالغين.

الشذوذات المرافقة: يرتفع معدل حدوث الشذوذات الخلقية في الكلية المقابلة لجهة الإصابة وتصل النسبة إلى ٥٠٪، ومن هذه الشذوذات:

١- تضيق الموصل الحويضي الحالبي في الجهة المقابلة.

٢- خلل التنسج الكلوي والكلية متعددة الكيسات renal dysplasia and multicystic kidney.

٣- غياب الكلية الثانية agenesis.

فضلاً عن التشوهات في الأجهزة الأخرى غير الجهاز البولي، وهي نادرة وليس لها نموذج ثابت.

التظاهرات السريرية: تتظاهر معظم الحالات سريرياً قبل عمر ٦ أشهر، وقد تتأخر حتى سن الكهولة. تحافظ الكثير من الكلى المصابة على وظيفة جيدة خلال فترات طويلة من الانسداد الجزئي في الموصل الحويضي الحالبي، فضلاً عن قدرة الحويضة على المعاوضة تجاه الانسداد بسبب المطاوعة العالية للكلى ذوات الحويضات الخارجية والعكس صحيح للحويضات داخل الكلوية.

لقد تغيرت ظروف كشف الإصابة بعد انتشار التشخيص بالصدى في أثناء الحمل، وأصبحت معظم الحالات تكشف قبل الولادة بكشف الاستسقاء الكلوي.

أهم التظاهرات السريرية هي:

١- كتلة في البطن أو الخاصرة: غالباً ما يتظاهر المرض لدى الولدان والرضع على شكل كتلة بطنية لاعرضية يمكن جسها بالفحص السريري في٥٠٪ من الحالات. وقد تكون هذه الكتلة ذات المنشأ الكلوي كبيرة الحجم وتسمى عندئذ الاستسقاء الكلوي العرطل الذي يعد تضيق الموصل الحويضي الحالبي أحد أسبابه الرئيسية والمهمة جداً في هذه المرحلة من العمر. تشير الدراسات إلى أن ٥٠٪ من الكتل البطنية عند الأطفال دون السنة هي كلوية المنشأ، و٤٠٪ منها ناجمة عن تضيق الموصل الحويضي الحالبي.

٢- الخمج البولي: قد يشكو الطفل أحياناً من فشل النمو أو عسر هضم أو فقر دم أو أعراض التهاب حويضة وكلية مزمن وإنتان دموي حاد أحياناً بسبب هجمة التهاب حويضة وكلية حاد. كل هذه التظاهرات تعزى على نحو رئيس إلى خمج الجهاز البولي المتكرر الذي قد يكون التظاهرة السريرية الأولى، ويشاهد في ٣٠٪ من الحالات.

٣- البيلة الدموية: تصادف في ٢٥٪ من الحالات، وقد تكون مجهرية أو عيانية يثيرها أحياناً الرض الخفيف على البطن.

٤- ألم البطن أو الخاصرة: في الأطفال الأكبر سناً قد تكون الشكاية ألماً بطنياً مبهماً، أو قولنجياً متكرراً في الخاصرة، وقد ترافقه أعراض هضمية (غثيان وقياء) مما قد يشير إلى إصابة هضمية، أما في البالغين فقد تكون الشكوى منذ عدة سنوات على شكل ألم مبهم في الظهر أو الخاصرة يزداد بكثرة تناول السوائل.

٥- ارتفاع الضغط الشرياني: لوحظ ارتفاع الضغط الشرياني لدي بعض المرضى الأطفال والبالغين، ثم تراجع الحالة بعد إصلاح تضيق الموصل. ويعود سبب ارتفاع الضغط الشرياني إلى نقص تروية وظيفية functional ischemiaنتيجة لاتساع الجهاز المفرغ وضغط البرانشيم الكلوي مما يؤدي إلى تفعيل جهاز الرنين - انجيوتنسين.

المضاعفات:

١- يؤدي التضيق الشديد المزمن إلى ضياع وظيفة الكلية التدريجي بسبب ضمور القشر الكلوي إضافة إلى الخمج.

٢- تؤهب الركودة البولية لالتهاب الحويضة والكلية وتقيح الكلية.

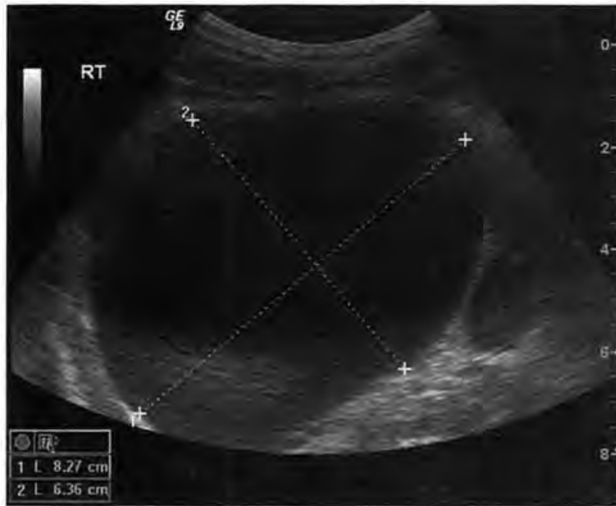
٣- الحصيات البولية التالية للركودة والخمج.

٤- ارتفاع الضغط الشرياني بسبب نقص التروية الدموية الوظيفي.

الفحوص التشخيصية:

١- التصوير بالصدى: يفترض وجود تضيق الموصل الحويضي الحالبي حين يُظهر الصدى توسع الكؤيسات والحويضة مع عدم رؤية الحالب، كما يساعد الصدى على كشف التغيرات التشريحية الطارئة على الكلية بسبب الانسداد وتقدير ثخن القشر الكلوي من دون أي معلومات عن الوظيفة الكلوية (الشكل ١٨).

وقد تلتبس الحالة مع الكلية متعددة الكيسات، ولكن وجود الاتصال بين الكؤيسات والحويضة المستسقية ينفي وجود كلية متعددة الكيسات، كما يبدو القشر الكلوي (إن وجد) بصفة نسيج زائد الصدى يحيط بالكؤوس المستسقية أو





الشكل (١٨) استسقاء كلوي أيسر شديد بالتصوير بالصدى.

يفصل بينها.

٢- تصوير الحويضة الوريدي IVP: وهو حجر الأساس في التشخيص الشعاعي، وقد يفيد في الحصول على معلومات تشريحية ووظيفية دقيقة.

يتم إثبات وجود تضيق الموصل الحويضي الحالبي على الصورة الظليلة على نحو مثالي حين يشاهد في الحويضة والكؤيسات توسع أو استسقاء خفيف أو شديد مع عدم ارتسام الحالب في الجانب ذاته. ويجب أخذ صور متأخرة حتى بعد ٢٤ ساعة لإظهار التبدلات الثانوية الناجمة عن التضيق وتقدير الوظيفة الكلوية المتبقية.

قد تكون الكلية صامتة، ويستعان هنا بالصدى لإظهار الاستسقاء من دون تحديد مكان الانسداد. وقد تبدو الكلية طبيعية في بعض حالات الانسدادات الجزئية أو المتقطعة؛ لذلك من المفيد إعطاء السوائل (إماهة المريض) والمشاركة مع المدرات كالفورسميد مما يؤدي إلى تمدد الحويضة تمدداً زائداً نتيجة الإدرار ووجود التضيق في الموصل، ويثير ذلك نوبة الألم عند المريض وهو ما يسمى تصوير الكلية الإدراري (الشكل ١٩).

٣- تصوير الحالب والحويضة الظليل الرجوعي retrograde pyeloureterography: وهي الطريقة المختارة لإظهار مكان تضيق الموصل الحويضي الحالبي وطبيعته، ودراسة تشريح الحالب دراسة كاملة وخاصة القسم العلوي بعد مكان التضيق، وهو مفيد على نحو خاص في الاستسقاء المرافق لكلية صامتة. ونظراً لصعوبة إجراء تنظير المثانة وخطورتها عند الرضع وخطر إدخال الخمج يفضل إجراء هذا الفحص قبل المداخلة الجراحية مباشرة.

٤- تصوير الحويضة والحالب الظليل النازل antegrade pyeloureterography: يجرى في الحالات التي يكون فيها التصوير الراجع غير ناجح أو خطراً، كما هو عند الذكور المولودين حديثاً أو الرضع.

٥- تصوير المثانة والإحليل الظليل الإفراغي voiding cystourethrography: يجب إجراء هذه الصورة في كل



الشكل (١٩) تصوير ظليل للجهاز البولي يظهر تضيق وصل حويضي حالبي أيمن.

حالات تضيق الموصل الحويضي الحالبي عند الأطفال حين الشك بوجود الجزر المثاني الحالبي V.U.R.

٦- **التصوير الومضاني بالنظائر المشعة scintigraphy isotope scan**: يستخدم في هذه الدراسة diethylene triamine penta - acetic acid (TC.99.m.D.T.P.A). وهو عامل يلتقط من قبل قشر الكلية ويرشح من الكبب الكلوية من دون أن يفرز أو يمتص من الأنابيب الكلوية.

أهم فوائده:

أ- كشف حالات الانسداد باكراً عند حديثي الولادة.

ب- التنبؤ بقدرة الكلية على استعادة الوظيفة في حالات عدم ارتسام الكلية بوساطة تصوير الحويضة الوريدي وكذلك تحديد النسبة المئوية للوظيفة الكامنة في الكلية المصابة، واعتماداً على ذلك يمكن اتخاذ قرار استئصال الكلية في حالات تضيق الموصل الحويضي الحالبي المهملة.

ج- في حالات الإصابة المزدوجة لتحديد الكلية ذات الوظيفة الأفضل والبدء بعلاجها.

د- التمييز بين الاستسقاء الانسدادي وغير الانسدادي عن طريق تصوير الكلية الإدراري diuretic renogram.

يسمح تفعيل الإدرار - عند المريض في أثناء تصوير الحويضة الوريدي أو التصوير بالنظائر المشعة - بإظهار حالات الانسداد الجزئي أو المتقطع في الموصل، التي ربما لا تكون واضحة في التصوير العادي، وغالباً ما تكون هذه الحالات مرافقة لأوعية شاذة (الشكل ٢٠).

٧- **دراسة الضغط - الجريان pressure-flow study (اختبار وايتكر) (Whitaker test)**: يجرى هذا الاختبار لقياس الضغط في الكلى المستسقية. ويلجأ إليه حين وجود انسداد بولي محتمل أو غير مثبت، أو في فشل الوسائل الأكثر تقليدية والأقل غزواً في إثبات الانسداد البولي على نحو مقنع.

٨- **التصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي**: ليس لهما شأن في تشخيص حالات تضيق الموصل الحويضي الحالبي، ولكنهما يفيدان في التشخيص التفريقي بين الأسباب المكتسبة والغامضة للانسداد في الأعمار المتقدمة (ورم أو حصاة شفافة أو تليف خلف الصفاق).

المعالجة:

يعالج تضيق الموصل الحويضي الحالبي بطريقتين، هما الطريقة المحافظة (المراقبة الحذرة watchful waiting) والطريقة الجراحية. ويعد التدبير المحافظ اختياراً مقبولاً في حالتين هما:

الأولى: مريض متقدم بالعمر لديه استسقاء كلوي خفيف أو متوسط ولم يصل إلى مرحلة متقدمة وخاصة بوجود كلية مقابلة سليمة مع أعراض سريرية خفيفة.

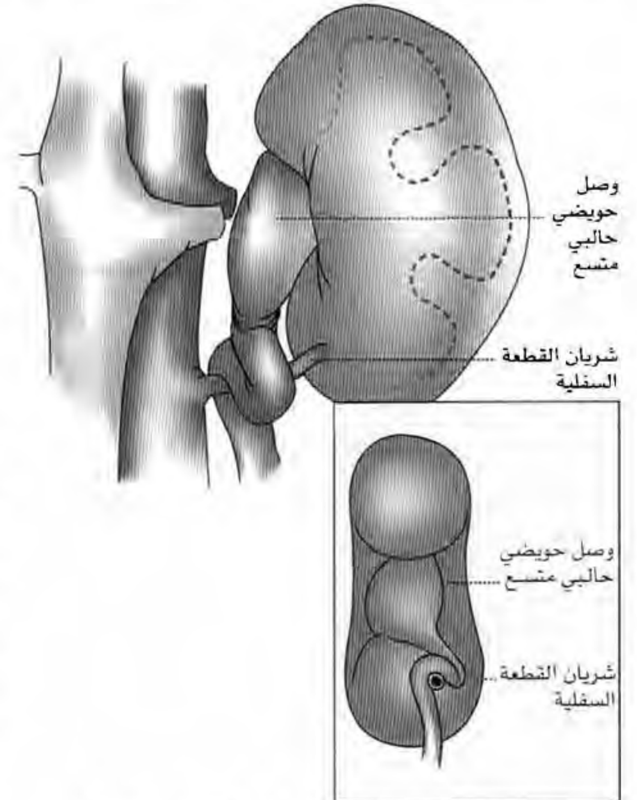
الثانية: الأطفال تحت عمر السنة والوظيفة الكلوية فيهم جيدة نسبياً، فالأفضل أن يؤجل تعرض الطفل للشدة الجراحية والمضاعفات إلى عمر أكثر تقدماً.

التدبير الجراحي:

١- **رأب (تصنيع) الحويضة pyeloplasty**: هو الإجراء المختار، وليس هناك طريقة مثالية محددة لتصنيع الحويضة في كل الحالات بسبب الاختلافات التشريحية في منطقة الموصل الحويضي الحالبي. يستطب هذا الإجراء:

- حين تبين الدراسة الشعاعية الوظيفية أن النسبة المئوية لوظيفة الكلية المصابة تتجاوز ١٠- ١٥٪ من الوظيفة الكلية.
- في الأطفال تحت عمر السنة الذين انخفضت الوظيفة الكلوية عندهم إلى أقل من ٤٥٪ في الكلية المصابة بالانسداد، فقد أظهر الباحثون أن النمو الجسدي للأطفال المصابين قد تراجع أيضاً، فكان الطول لدى ٧٢٪ منهم (تحت عمر السنة) أقل من ٥٠٪ من الطول الطبيعي لهذا العمر Homsy.

وتراوح معدلات النجاح في رأب الحويضة بين ٩٠-٩٥٪،



الشكل (٢٠) أوعية شاذة تسبب تضيقاً حويضياً حالبياً.

ويمكن تصنيف الطرائق الجراحية كما يلي:

أ- العمليات التي تعتمد على قطع منطقة التضيق ثم إعادة المفاغرة dismembered pyeloplasty: في عام ١٩٤٩م قام الجراحان الإنكليزيان Anderson- Hynes برأب الحويضة باستئصال القسم الزائد منها وإجراء المفاغرة. وهي العملية المدرسية والملائمة لمعظم حالات تضيق الموصل الحويضي الحالبي (الشكل٢١).

ب- العمليات التي تعتمد على استعمال سديلة flap من الحويضة، ولها عدة أشكال:

تصنيع الموصل بطريقة Floley Y- plasty (١٩٣٧)، أو طريقة السديلة الحلزونية spiral flap، أو طريقة السديلة العمودية vertical flap.

يلجأ أحياناً إلى وضع دعامة (استنت) حالبية ureteral stent مع رأب الحويضة، إذ إن لها فوائد عديدة وهي:

- الإقلال من خطر تمزق الخياطة.
- تسهيل التئام الحالب.
- الإقلال من التسريب البولي وبالتالي الإقلال من التليف الثانوي.
- سحب المفجرات باكراً ومنع حدوث التواءات في الحالب خلال الفترة القريبة من العملية.

كما يلجأ أحياناً إلى فغر الكلية nephrostomy الذي يكفل تصريفاً كافياً للكلية في أثناء التئام مكان الرأب، كما يكفل مدخلا لاستخراج الحصيات المنحبسة والاستقصاءات الشعاعية وغيرها بعد العمل الجراحي كتصوير الحويضة النازل.

٢- التقنيات عبر الجلد percutaneous techniques:

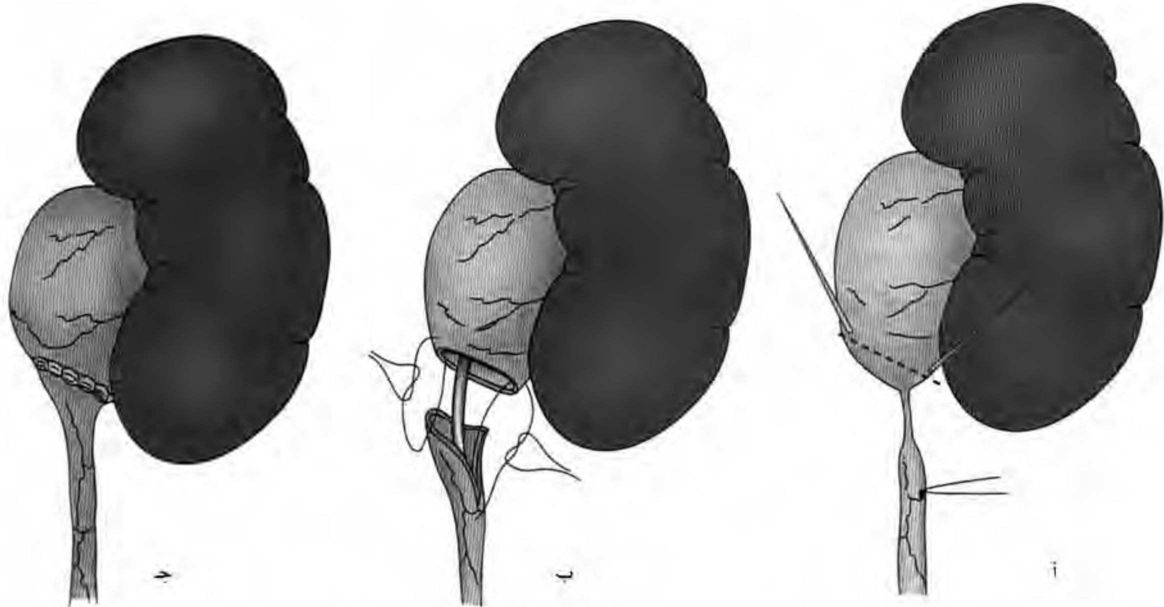
لقد كان لـ Ramsy الخبرات الأولى في هذا المجال عام ١٩٨٤م، وتهدف هذه التقنيات إلى إجراء شق باطن منطقة التضيق بكامل ثخن الجدار يصل إلى الطبقة الدهنية حول الحويضة والحالب ثم تترك للالتئام حول قثطار حالبي.

يفيد خزع الحويضة الباطن عبر الجلد كل مريض مصاب بتضيق وصل حويضي حالبي أولي أو ثانوي. وتبين الدراسات أن معدلات نجاح هذه الطريقة قد تصل حتى ٨٠-٩٥٪ عند البالغين، أما المعلومات عند الأطفال فغير متوافرة جيداً.

هناك طريقتان لخزع الحويضة الباطن:

أ- الطريق النازل antegrade endopyelotomy: يتم الدخول إلى الكلية عبر الخاصرة والكؤيس المتوسط بإجراء شق يشمل كل طبقات الحويضة والحالب ثم تدخل قثطرة D.J.S.، وتترك ٦-٨ أسابيع. ويبلغ نجاح هذه الطريقة ٦٥-٩٥٪ في الآفات الأولية، و٨٩٪ للحالات الناكسة بعد رأب جراحي.

ب- الطريق الصاعد retrograde endopyelotomy: الخبرة فيه أقل، وهذه الطريقة لا تتطلب شقاً جلدياً أو تفجيراً أو فغر كلية؛ ولذلك تكون فترة الاستشفاء أقصر،



الشكل (٢١) رأب الحويضة بقطع منطقة التضيق وإعادة المفاغرة.

وتراوح نسبة نجاح هذه الطريقة بين ٨٠-٩٤٪.

رأب الحويضة بتنظير البطن laparoscopic pyeloplasty: وصفت عمليات رأب الموصل الحويضي الحالبي عبر تنظير البطن في عدة مراكز جراحية تنظيرية. وتجاوزت معدلات النجاح في هذه الجراحة معدلاتها في الجراحة المفتوحة بحسب بعض الدراسات.

٣- استئصال الكلية:

نادراً ما يكون استئصال الكلية الإجراء المختار في حالات تضيق الموصل الحويضي الحالبي ويستطب بوصفه معالجة أولية في الحالات التالية :

- حين تكون الوظيفة الكلوية معدومة بالدراسة الشعاعية (I.V.U + نظائر مشعة) مع غياب القشر الكلوي غياباً تاماً أو قريباً من التام.
- حين يؤدي الانسداد إلى داء حصوي شديد الكثافة، أو خمج شديد مع تقيح الكلية وفقد الوظيفة الكلوية الشديد شريطة وجود كلية مقابلة طبيعية.
- كما يجرى استئصال الكلية حين فشل عمليات الرأب فشلاً متكرراً وضياع الوظيفة الكلوية مع وجود كلية مقابلة طبيعية.
- يفضل تجنب استئصال الكلية قدر الإمكان عند الأطفال إلا إذا كانت الكلية متقيحة ومتخربة تخرباً شديداً وغير وظيفية نهائياً؛ لأن كلية الطفل ذات قدرة عالية على العودة إلى وظيفتها بعد إزالة العائق الانسدادي أكثرمن كلية الإنسان البالغ.

ثانياً- أمراض الحالب المكتسبة:

١- انسدادات الحالب بسبب داخلي intrinsic ureteral obstruction:

أ- أورام الحويضة أو الحالب أو المثانة: تنشأ أورام الحالب في أغلب الأحيان على حساب الخلايا الانتقالية في الطبقة الظهارية المبطنة للحالب transitional cell carcinoma، وتسبب تضيقاً في لمعته، وتماثل الأعراض والمضاعفات الانسدادية الأعراض والمضاعفات المرافقة لانسداد الحالب الحصوي المنشأ. تساعد الوسائل الشعاعية مثل تصوير الحويضة الوريدي أو الرجوعي على التشخيص الذي يتأكد بوساطة تنظير الحالب الضوئي.

التدبير يكون دوماً جراحياً باستئصال الكلية مع كامل الحالب مع كفة من المثانة nephroureterectomy with bladder cuff.

وفي بعض الحالات كالأورام صغيرة الحجم ولاسيما في الكلى الوحيدة قد يلجأ إلى تدابير للمحافظة على الكلية مثل تبخير الورم باستخدام الليزر vaporization الذي يستدعي متابعة مركزة لتشخيص النكس المحتمل تشخيصاً مبكراً.

وقد يغلق سرطان المثانة - النامي على حساب الخلايا الانتقالية في منطقة الفوهة الحالبية - الحالب إغلاقاً جزئياً أو تاماً. وتساعد الوسائل الشعاعية مثل تصوير الحويضة الوريدي أو المثانة الرجوعي على التشخيص الذي يتأكد بوساطة تنظير المثانة الضوئي.

ب- تضيق الموصل الحالبي الحويضي المكتسب acquired ureteropelvic junction obstruction: تمت مناقشة هذا الموضوع بالتفصيل في قسم تضيق الموصل الحالبي الحويضي.

ج- سل الجهاز البولي: تعد تضيقات الحالب إحدى مضاعفات سل الجهاز البولي حين تأخر التشخيص والعلاج المناسب، وتتميز هذه التضيقات بأنها متعددة مع المظاهر الوصفية الأخرى لسل الجهاز البولي التي تشاهد بوساطة تصوير الحويضة الوريدي IVP (الشكل ٢٢).

المعالجة تتضمن التوسيع مع إبقاء قثطار حالبي دائم طوال فترة العلاج الدوائي، وإذا استمر التضيق مع تكرار محاولات التوسيع فقد يلجأ إلى خزع الحالب الباطن باستخدام أشعة الليزر، أو أن تستبدل بالحالب عروة من الأمعاء إذا كانت وظيفة الكلية في جهة الإصابة جيدة.



الشكل (٢٢) تصوير ظليل وريدي للحويضة IVP يظهر تضيقاً حالبياً ايسر متعدداً سلي المنشا.



الشكل (٢٣) التهاب الحالب الكيسي.

د- التهاب الحالب الكيسي ureteritis cystica: مرض نادر الحدوث، يعرف أيضاً باسم سليلات الحالب الذي يصيب الحويضة وكامل الحالب (الشكل ٢٣).

٢- انسدادات الحالب بسبب خارجي extrinsic ureteral obstruction:

أ- تليف خلف الصفاق retroperitoneal fibrosis:

مرض التهابي يصيب النسيج الدهني والأنسجة الضامة خلف الصفاق مؤدياً إلى تليفها، وهو يضغط الوعاءين الدمويين الرئيسين (الأبهر والأجوف السفلي) وفروعهما الرئيسية، إضافة إلى ضغط أحد الحالبين أو كليهما مما يحدث موهاً أحادياً أو ثنائي الجانب.

معدل الحدوث ١/٢٠٠٠٠٠، والعمر المتوسط للإصابة ٥٠ سنة، والذكور أكثر تعرضاً من الإناث بنسبة ٣/١.

الأسباب: لا يمكن معرفة السبب في ٧٠٪ من الحالات ويعرف بتليف خلف الصفاق مجهول السبب idiopathic.

الأسباب المكتشفة في ٣٠٪ من الحالات متنوعة، وأهمها:

- أسباب ورمية أولية (٨-١٠٪).
- أمراض التهابية مزمنة (السل - والإفرنجي syphilis- والساركوئيد sarcoidosis - والانتباذ البطاني الرحمي endometriosis).
- النزف خلف الصفاق (بعد الرضوض أو الجراحة).
- بعد تمزقات الأحشاء.
- أسباب دوائية من أهمها methysergide، وأدوية ارتفاع الضغط الشرياني من زمرة: reserpine وα-methyldopa وحاصرات β (β- blockers)، وamphetamine والمسكنات من زمرة phenacetin.
- بعد الجراحات الكبيرة على البطن والحوض.
- بعد التعرض للإشعاع radiation injury.

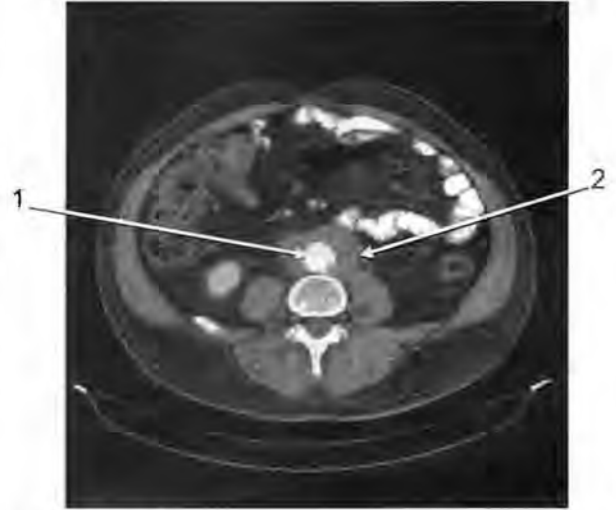
المظاهر السريرية: قد تتأخر الأعراض في الظهور بسبب طبيعة المرض المزمنة، أو تكون غامضة في المراحل الأولى **وأهمها:**

- آلام مبهمة في البطن أو الظهر أو الخاصرتين.
- تعب عام، ونقص شهية مع نقص الوزن.
- ارتفاع الضغط الشرياني في ٥٠٪ من الحالات.
- وذمة الطرفين السفليين.
- أعراض قصور الكلية الانسدادي في المراحل المتأخرة وعلاماته.

ومخبرياً ترتفع سرعة التثفل والـ gamma globulin؛ وفي المراحل المتقدمة يرتفع الكرياتنين وينخفض الخضاب الدموي.

الاستقصاءات الشعاعية:

- **تصوير الحويضة الوريدي (IVP)**: يظهر تزوي الحالب ureteral medial deviation أحادي الجانب أو ثنائي الجانب نحو الإنسي، وموه الكلية بدرجاته المختلفة حتى الصمت الكلوي بحسب تطور الحالة.
- **تصوير الحالب والحويضة الظليل الرجوعي retrograde pyeloureterography**: يجرى في حالات خاصة مثل الكلية الصامتة شعاعياً وعدم ارتسام الحالب على نحو واضح، أو قبل إجراء التحويل البولي عن طريق وضع القثطرة الحالبية (المعكزة) بوصفه حلاً علاجياً مؤقتاً أو دائماً.
- **التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغنطيسي (MRI)**: هو الاستقصاء الشعاعي النوعي الذي يكشف المرض، وتشير بعض الدراسات إلى تفوق الرنين المغنطيسي في المراحل الأولى للمرض، كما يخفف من عبء التعرض الشعاعي ولا سيما في الحالات التي تتطلب عدة جلسات للمتابعة (شكل٢٤).
- **الخزعة والفحص النسيجي:** إجراء إلزامي لنفي الخباثة، ويفضل إجراء الخزعة الموجهة بالصدى أو بالتصوير المقطعي المحوسب، كما قد يلجأ إلى الخزعة في أثناء الجراحة مع التحليل النسيجي لمقاطع تجميدية frozen section.



الشكل (٢٤) تصوير مقطعي محوسب يظهر تليفاً خلف الصفاق.

المعالجة:

المعالجة الدوائية هي الاختيار العلاجي الأول في حالات تليف خلف الصفاق مجهول السبب بعد نفي الخباثة؛ وذلك بسبب المضاعفات التالية للمعالجة الجراحية.

تهدف المعالجة الدوائية إلى تثبيط الارتكاس المناعي المفترض باستخدام الستيروئيدات القشرية، وهناك عدة أنظمة مقترحة منها إعطاء prednisolone بجرعة ٦٠ ملغ/ يومياً مدة شهرين، يليها جرعة مخففة (٥ ملغ/ يومياً) مدة أربعة أشهر.

أشارت بعض الدراسات إلى فائدة إعطاء مضادات الإستروجين غير الستيروئيدية مثل tamoxifen، أو إلى مشاركة مثبطات المناعة من زمرة& cyclophosphamide azathioprine مع الستيروئيدات القشرية في الحالات المعندة أو الناكسة مع الإشارة إلى الآثار الجانبية المحتملة لهذه الزمر الدوائية.

يحتفظ بالمعالجة الجراحية للحالات المعندة أو الناكسة، أو حين وجود مانع طبي لاستخدام الأدوية أو رغبة المريض باللجوء إلى الجراحة.

تشمل المعالجة الجراحية تحرير الحالب في الطرفين (حتى في حالة الإصابة وحيدة الجانب لتلافي النكس)، إضافة إلى نقل الحالبين من الحيز خلف الصفاق إلى الحيز داخل الصفاق intraperitonealization of ureters. يمكن اللجوء إلى الجراحة التنظيرية laparoscopy لتخفيف وطأة العمل الجراحي على المريض مع نتائج مماثلة للجراحة المفتوحة.

المضاعفات التالية للجراحة متنوعة وعديدة، أهمها حدوث القذف الراجع retrograde ejaculation بسبب إصابة الأعصاب الودية.

في الحالات الشديدة قد يحتاج الأمر إلى استبدال عروة معوية بالحالب أو قد يلجأ إلى التحويل البولي urinary diversion الداخلي بوساطة القثاطر الحالبية المعكزة، أو الخارجي بوساطة تفميم الكلية عبر الجلد بوصفه أحد الحلول المؤقتة أو الدائمة في المراحل المتطورة.

ب- أورام خلف الصفاق الأولية أو الانتقالية:

أورام خلف الصفاق الأولية **retroperitoneal tumor** قليلة الحدوث، وهي غالباً خبيثة. تؤلف الساركومة sarcoma على اختلاف أنواعها (الليفية والشحمية والعضلية الملساء أو المخططة) النسبة العظمى من هذه الأورام.

العمر الوسطي للإصابة بين العقد الخامس والسادس، مع وجود حالات نادرة عند الأطفال دون العاشرة من العمر.

المظاهر السريرية وطرق التشخيص مماثلة لحالة تليف خلف الصفاق. لكن العلاج هنا دوماً جراحي مع احتمال الحاجة إلى معالجة شعاعية أو كيميائية مساندة adjuvant تالية للجراحة بحسب النمط النسيجي للورم.

أورام خلف الصفاق الانتقالية secondary retroperitoneal tumor أكثر شيوعاً من الأولية وخاصة الانتقالات من سرطان الموثة والخصية والمبيض والمعدة والثدي. توجَّه المعالجة إلى الورم الأولي، إضافة إلى استئصال الكتل خلف الصفاق الجراحي مع المعالجة الشعاعية أو الكيميائية التالية أو السابقة للجراحة بحسب النمط النسيجي للورم.

والتحويل البولي urinary diversion الداخلي بوساطة القثاطر الحالبية المعكزة، أو الخارجي بوساطة تفميم الكلية عبر الجلد هما من أحد الحلول المؤقتة أو الدائمة في المراحل المتطورة للورم التي لا تسمح بتحرير الحالب جراحياً.

ج- سرطان الموثة:

يؤلف سرطان الموثة **adenocarcinoma of the prostate** سبباً مهماً لانسداد الحالب بسبب خارجي عند الذكور لسببين، الأول ضغط الورم المباشر على الحالب الانتهائي داخل جدار المثانة intramural segment، وفي منطقة المثلث المثاني حين نمو الورم نحو هذا الاتجاه، السبب الثاني هو الانتقال الورمي إلى العقد اللمفاوية الحوضية التي تضغط بدورها الحالب الحوضي. المعالجة توجَّه إلى الورم الأولي إضافة إلى استئصال العقد اللمفاوية الحوضية الجراحي مع المعالجة الشعاعية أو الكيميائية التالية للجراحة أو السابقة بحسب الحاجة.

التحويل البولي الداخلي بوساطة القثاطر الحالبية المعكزة، أو الخارجي بوساطة تفميم الكلية عبر الجلد هما من أحد الحلول المؤقتة أو الدائمة في المراحل المتطورة للورم.

د- أورام القولون وأورام الجهاز التناسلي عند النساء:

تسبب هذه الأورام انسداد الحالب بسبب خارجي تالٍ لضغط الورم المباشر على الحالب الحوضي حين نمو الورم نحو هذا الاتجاه، إضافة إلى الانتقال الورمي إلى العقد اللمفاوية الحوضية التي تضغط بدورها الحالب.

المعالجة جراحية للورم الأولي، إضافة إلى المعالجة المساندة الشعاعية أو الكيميائية التالية أو السابقة للجراحة بحسب الحاجة.

ومن الإجراءات الجراحية المعقدة اجتثاث أحشاء الحوض pelvic exenteration (تجريف الحوض)، مع استبدال عروة من الأمعاء بالمثانة وإعادة زرع الحالبين، قد يلجأ إليها لتدبير بعض أورام الجهاز التناسلي عند النساء ولا سيما حين توقع معدل حياة جيد بعد الجراحة.

اضطرابات المثانة والموثة والحويصلات المنوية

محمد موقع

أولاً- اضطرابات المثانة:

١- البَجَس (الإكشاف) exstrophy المثاني:

هو نقص تشكل الجيب البولي التناسلي من الناحية البطنية مع نقص تشكل جدار أسفل البطن. يصبح الجدار الخلفي للمثانة ظاهراً كرقعة مثانية في جدار البطن الأمامي، ويندمج غشاؤها المخاطي في جلد البطن (الشكل ١). تكون الشعبتان العانيتان متباعدتين؛ مما يضعف تماسك الحوض مسبباً ما يسمى بمشية البطة. يمتد هذا العيب إلى الأسفل مسبباً نقصاً في الجدار العلوي للإحليل - المبال الفوقاني epispadias - الذي يشاهد في معظم حالات البجس. كثيراً ما يرافقه التهابات كلوية وتوسع حالبي حويضي نتيجة تضيق أو انضغاط عند الوصل الحالبي المثاني. يكون العلاج بحسب العمر ودرجة الإصابة: ففي معظم الحالات يمكن إغلاق المثانة بدئياً في الأيام الثلاثة الأولى من الحياة مع تصنيع العنق أو من دون ذلك. وفي مرحلة لاحقة يتم تصنيع الإحليل الفوقي وإعادة زرع الحالبين بحسب الحالة. أما إذا تأخر التداخل فيجب خزع العظم على الوجه الخلفي للحوض؛ كي يسمح ذلك بتقريب عظمي العانة ثم إغلاق المثانة وجدار البطن. وفي حالات أخرى يضطر الطبيب إلى استئصال المثانة وتحويل الحالبين إلى طريقة من طرق التخزين أو التصريف المعوي.

٢- عدم انغلاق المريطاء persistent urachus:

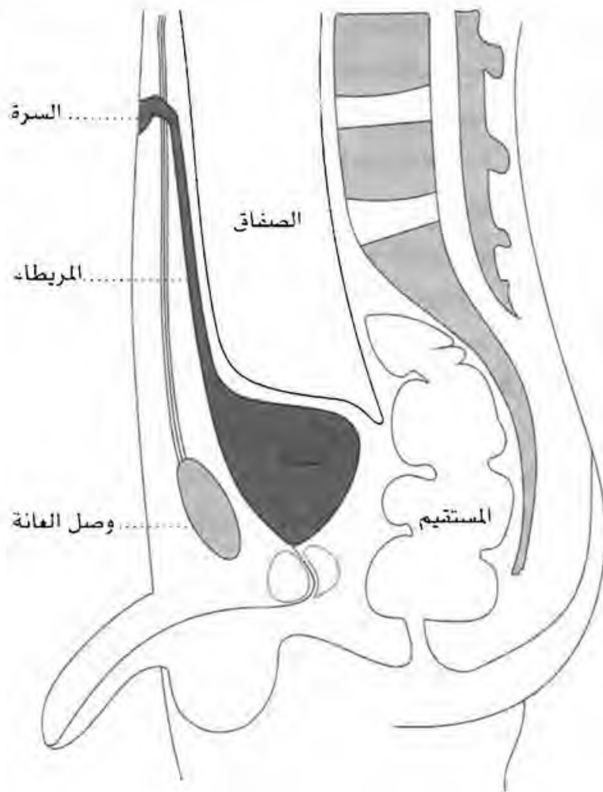
يكون الجيب البولي التناسلي في الجنين متصلاً بالحبل السري بوساطة السِّقاء (الكيس اللفائفي) (الشكل ٢) allantois الذي يغلق، ويتحول إلى حبل ليفي يصل قمة المثانة بالسرة. وأحياناً لا ينغلق هذا الكيس انغلاقاً كاملاً في قسمه العلوي مسبباً نز سائل شفاف من السرة، قد يتحول إلى سائل قيحي إذا تجرثم. أما إذا كان عدم الانغلاق في النهاية السفلية؛ فقد لا يسبب أي أعراض، أو أنه يكشف اتفاقاً. وإن لم ينغلق من طرفيه فقد يسبب ظهور البول من السرة على نحو مستمر. وأحياناً قد تنغلق النهايتان، ويبقى القسم الأوسط على شكل كيسة في الخط المتوسط خلف جدار البطن الأمامي السفلي. قد تتعرض المريطاء للالتهاب أحياناً ولتشكل حصيات أو أورام غدية ذات إنذار سيئ. العلاج بالاستئصال الجراحي.

٣- تضيق عنق المثانة constriction of the bladder neck:

يدل هذا الاصطلاح على تضيق عنق المثانة تضيقاً حقيقياً أو وظيفياً تالياً لعمليات الاستئصال الموثي أو للأخماج المثانية الشديدة المزمنة أو لبعض الإصابات العصبية (الشكل ٣). ففي الحالات الناجمة عن تندب جراحي



الشكل (١) البجس المثاني.



الشكل (٢) بقاء المريطاء.

البول طبيعي أو تبدو في البول بعض الكريات الحمر. قد تحدث بيلة دموية بعد حبس البول اضطرارياً. الفحص السريري طبيعي مع إيلام في ناحية المثانة أحياناً. تكون المثانة بالفحص الشعاعي صغيرة الحجم مع جزر مثاني حالبي وتوسع الجهاز المفرغ أحياناً. ويوضح التشخيص بالتنظير المثاني بصغر السعة الوظيفية للمثانة مع عدم ظهور تغير يذكر في شكل المخاطية غالباً. أما بعد إملاء المثانة وتمديدها فكثيراً ما تظهر نزوف نقطية تحت المخاطية (الشكل ٥) وخطوط تشققية في بعض الأحيان. يتميز هذا المرض من السل بغياب البيلة القيحية والدرنات المثانية والتغيرات الكلوية الشعاعية للسل وعدم وجود العصية السلية في البول. كما يجب نفي وجود السرطان السطحي بالخزعة أو بالفحص الخلوي.

العلاج: بالحقن المثاني بنترات الفضة أو الدي متيل سولفوكسد dimethyl sulfoxide (DMSO) أو الهيبارين أو الليدوكائين أو البنتوزان، وعن طريق الفم: مضادات الهستامين والأميتريبتيلين والكورتيزون والدوكسيسايكلين والسيكلوسبورين والسايميتيدين. واستعملت وسائل أخرى بفائدة متفاوتة أو مؤقتة كتمديد المثانة بالضغط المائي لتحسين الأعراض. أما العلاجات الجراحية فقد تراوحت بين استئصال القرحة عبر التنظير، إلى الكي بالليزر إلى



الشكل (٤) المظهر الخارجي لألم المثانة.



الشكل (٣) تصوير المثانة والاحليل تبدي تضيق عنق المثانة.

مثلاً، يكون التشخيص بتنظير المثانة والإحليل، ويعالج بالخزع التنظيري. أما في حالات التضيق الوظيفي الناجم عن تشنج العنق بسبب التهابي أو عصبي: فالعلاج دوائي بحسب السبب.

٤- التهابات المثانة الجرثومية:

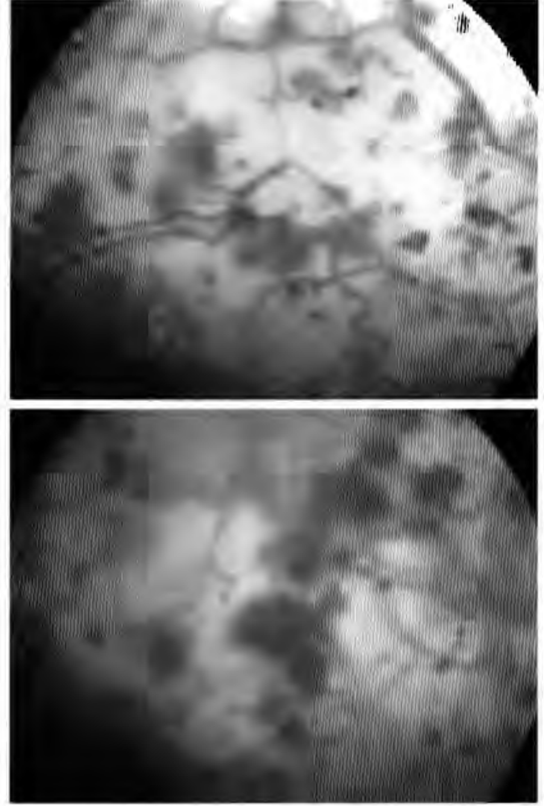
شائعة حادةً كانت أم مزمنة. تحدث غالباً عند الإناث، وتزداد شيوعاً قبل البلوغ وبعد سن اليأس. تسبب تعدد البيلات مع حرقة بولية وزحير. وقد ترافقها حمى طفيفة قد تكون مزمنة أو متكررة. وهنا يجب البحث عن الأسباب المحتملة -ولاسيما عند الأطفال - وتداركها. التشخيص بتحليل البول وزرعه. والعلاج بالصادات بحسب النتائج المخبرية. قد يصعد الخمج إلى الكلية ولاسيما عند وجود الجزر الحالبي؛ مما يزيد الخطورة وشدة الأعراض. لذا يجب البحث عن الجزر الحالبي في الأطفال حين تكرر هذه الأخماج، ولاسيما إذا كانت مصحوبة بترفع حروري.

كما قد تصاب المثانة بالتهابات طفيلية كالبلهارزيا أو فطرية أو فيروسية أو تحسسية.

٥- التهاب المثانة الخلالي interstitial cystitis:

يفضّل هذا المرض النساء في منتصف العمر على الرجال بنسبة ١:٥، ويحدث في ١,٢-٤,١/٥,٠٠٠,١٠٠ من النساء. يتميز بحدوث تليف في الطبقة العضلية العميقة لجدار المثانة مؤدياً إلى نقص سعتها وترقق المخاطية ترققاً متفاوت الشدة قد يصل إلى حد التقرح. يعتقد أن سببه مناعي ذاتي كولاجيني. وقد تفسر النظرية التحسسية استجابة بعض هذه الحالات للمركّبات الستيروئيدية. قد تؤدي هذه التغيرات مجتمعة إلى حدوث جزر مثاني حالبي في الحالات المتقدمة.

الأعراض: تعدد البيلات، والإلحاح البولي، والألم المثاني أو الحوضي (الشكل ٤)- ولاسيما حين الامتلاء - تحليل



الشكل (٥) نزوف المخاطية في التهاب المثانة الخلالي كما تظهر بالتنظير المثاني.

استئصال المثانة فوق المثلث المثاني مع التعويض بالأمعاء الدقيقة أو القولون، أو حتى استئصال المثانة والإحليل كاملاً وتحويل البول إلى الجلد أو تصنيع مثانة من الأمعاء إلخ. وعلى الرغم من تحسن الأعراض البولية بعد الجراحة؛ فإن الألم الحوضي استمر في نسبة عالية من الحالات، وهذا ما أدى إلى إبقاء العلاج الجراحي لأشد الحالات سوءاً وبعد فشل كل الوسائل العلاجية الأخرى.

٦- السلس البولي urinary incontinence:

يقسم السلس البولي خمسة أقسام:

أ- السلس البولي المستمر: سببه غالباً ناسور ناجم عن عمل جراحي (العمليات النسائية) أو ورم (كأورام المستقيم والمهبل وغيرها) أو ولادة صعبة أو تداخل ولادي رضي. وهناك أسباب ولادية خلقية كفتحة حالبية ضالة عند الإناث.

ب- السلس البولي الجهدي: هو مرور بولي مفاجئ لا إرادي يحدث حين ارتفاع الضغط ضمن البطن بسبب جهد كالسعال والعطاس والضحك الشديد وما شابه. يستهدف غالباً السيدات الولودات، وينجم عن ضعف الحجاب البولي التناسلي وعضلات الحوض وأربطته. ويحدث أحياناً حتى عند الفتيات. كما يحدث عند الرجال بعد بعض عمليات الموثة؛ ولاسيما الجذرية حين حدوث ضعف المصرة الخارجية أو تأذيها. من الصعب علاج هذا الشكل من السلس دوائياً، وغالباً ما يمكن السيطرة عليه بالجراحة أو الحقن.

ج- السلس البولي الإلحاحي: هو سلس مسبوق بإحساس ملحّ للتبول لا يمكن للمريض إيقافه. غالباً ما يكون ثانوياً لالتهاب المثانة أو تعاطي المنبهات بكثرة أو لآفة عصبية أو ضخامة موثية أو وجود جسم أجنبي في المثانة كالقثاطر والحصيات. يجب تمييزه من السلس الجهدي؛ إذ إن علاجه يكمن في إزالة السبب أو استعمال بعض الأدوية من مضادات الموسكارين أو مضادات الكولين.

د- السلس بفرط الامتلاء: يحدث في حالات الاحتباس البولي الشديدة المزمنة؛ إذ يرتفع الضغط ضمن المثانة إلى ما فوق مقاومة المصرات البولية مما يسمح لبعض البول المحتبس بالخروج. فإذا ما نقص الضغط المثاني قليلاً، تغلبت مقاومة المصرات عليه، وتوقف السلس مؤقتاً. يكون التشخيص بقياس الثمالة البولية التي تكون مرتفعة. ويعالج بإزالة الاحتباس.

هـ- السلس البولي الليلي enuresis عند الأطفال: يحدث حين النوم فقط، ويعدّ طبيعياً حتى سن الثالثة من العمر، ويستمر على نحو طبيعي في ١٥٪ من الأطفال إلى سن السادسة، وفي ١٪ إلى ما بعد ذلك. في حال استمراره لما بعد السادسة ينصح إجراء كشف بولي بسيط مع أن ذلك كثيراً ما يكون طبيعياً. يوصي بعض الأطباء بالعلاج بعد سن الخامسة أو السادسة، بيد أن الرأي الأرجح أن يبدأ العلاج حين يبدأ الطفل بالإحساس بالمشكلة وإظهار انزعاجه منها. يصل معظمهم إلى تلك المرحلة من الوعي في سن السابعة أو ما بعد. هناك عدة طرائق للعلاج، منها الدوائي: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات كالإيميبرامين (إرخاء العضلة المثانية وزيادة درجة المقاومة الإحليلية) ومضادات الكولين التي تعمل على إرخاء العضلة المثانية وتأهيلها لزيادة سعتها والدسموبريسين desmopressin الذي ينقص حجم البول المتشكل في أثناء النوم، ومنها غير دوائي كالأغطية المحتوية على حساس للرطوبة متصل بمنبه صوتي كاف لإيقاظ الطفل حين حدوث السلس. بيد أنه لم يصل أي منها إلى حد الكمال في النتائج. وهنا يكون دور الطبيب في إيجاد ما يناسب كل حالة على حدة.

٧- الرتج المثاني diverticula:

هو جيب مثاني يتشكل من الطبقة المخاطية التي تتسلل عبر الألياف العضلية إلى خارجها نتيجة لارتفاع الضغط



الشكل (٦) رتج مثاني

ضمنها، وذلك بسبب حالة انسدادية عند العنق المثاني أو أسفله، كضخامات الموثة المهملة وتضيقات الإحليل وفي حالات المثانة العصبية المصحوبة بعدم تآزر dyssynergia مثاني مصرّي (الشكل ٦). وقد تكشف أحياناً في الطفولة كرتج وحيد (غالباً عند الذكور) لأسباب خلقية ناجمة عن ضعف في المنطقة المجاورة للفتحة الحالبية مع وجود جزر مثاني مرافق. يتألف جدار الرتج من طبقة مخاطية فقط، ولذا فإنها لا تفرغ محتواها من البول على نحو فاعل، وتميل إلى احتباس كمية فيها، فتزيد بذلك من احتمال الالتهابات البولية. وقد يتشكل فيها أحياناً أورام خبيثة تغزو الأعضاء المجاورة بسهولة؛ نظراً لرقة جدارها. يجب استئصال هذه الرتوج وإزالة مسببها.

٨- النواسير المثانية vesical fistulas:

الناسور المثاني هو اتصال غير طبيعي بين المثانة وعضو مجاور كالقناة الهضمية أو الجهاز التناسلي الأنثوي أو بين المثانة والجلد وهو شائع نسبياً. وغالباً ما لا يكون السبب من المثانة نفسها. فمثلاً: تشكل التهابات الرتوج القولونية في المجتمع الغربي ٥٠-٦٠٪ من النواسير المثانية، تليها سرطانات القولون ٢٠-٢٥٪ ثم داء كرون ١٠٪. أما في الجهاز التناسلي الأنثوي؛ فتنجم معظم النواسير المثانية عن رضوض أو تداخلات ولادية أو سرطانات الرحم أو عنق الرحم أو التداخلات الجراحية على هذه الأعضاء كالعمليات القيصرية واستئصال الرحم أو العلاجات الشعاعية لأورام الحوض أو الرضوض الحوضية وفي بعض العمليات الجراحية على المثانة.

من أعراض النواسير المثانية المعوية (إضافة إلى الأعراض المعوية للداء المسبب) التبول المتكرر مع التهاب بولي لا يمكن السيطرة عليه دوائياً. وكثيراً ما يظهر في البول قليل من محتويات الأمعاء الدقيقة أو الغليظة أو مرور هواء مع التيار البولي. يؤكد التشخيص بالتنظير المعوي أو تصوير الأمعاء الظليل أو تصوير المثانة الظليل (الشكل ٧)، بيد أن التنظير المثاني قد يكون الأكثر تأكيداً.

أما في النواسير النسائية؛ فغالباً ما يكون السلس مصحوباً بالتهاب مثاني وتخرش في الجلد المحيط بالفتحة التناسلية نتيجة تعرضه للتماس المستمر مع البول. يؤكد التشخيص بفحص المهبل المباشر أو بتصوير الجهاز البولي الظليل (الشكل ٨)؛ مما يمكّن من رؤية النواسير الحالبية المثانية. كما يمكن وضع صباغ الميثيلين الأزرق في المثانة ومشاهدته وهو يخرج إلى المهبل في أثناء الفحص المهبلي. وهنا أيضاً يحدد التنظير المثاني وجود الناسور وموقعه ضمن المثانة. هناك نواسير نادرة نسبياً تحدث بين المثانة والرحم بعد العمليات القيصرية يكون تشخيصها بالتنظير أو التصوير المثاني غالباً.

يجب تمييز النواسير الحالبية - المهبلية من المثانية - المهبلية ومن السلس البولي؛ لاختلاف طريقة العلاج، كما يجب تفريق السلس البولي الجهدي خاصة عن الناسور المثاني- المهبلي أو المثاني- الرحمي، ويكون ذلك بالاستعانة



الشكل (٧) تصوير ظليل يظهر ناسوراً مثانياً معوياً.

- إضافة إلى التنظير المثاني - بوضع دكّة مهبلية tampon في المهبل ثم إعطاء مادة ملونة للبول عن طريق الفم كالبيريديوم التي تلون البول باللون البرتقالي. وبعد نصف ساعة إلى ثلاثة أرباع الساعة تحقن عن طريق الجلد زرقة الميثيلين في المثانة، ويطلب من المريضة السير لبضع دقائق. بعدها تستخرج الدكّة المهبلية، وتفحص عيانياً. فإن كانت نهايتها الداخلية برتقالية اللون؛ يكن الناسور حالبياً - مهبلياً، وإن كانت زرقاء فهو ناسور مثاني - رحمي أو مثاني - مهبلي. أما إذا كانت الدكة غير متلونة في نهايتها الداخلية وزرقاء من نهايتها الخارجية؛ فالتشخيص هو سلس بولي دون وجود ناسور.

يكون العلاج بعلاج السبب مع استئصال قسم من جدار المثانة المصاب ثم إغلاق كل عضو على حدة على طبقات، ويباعد ما بين العضوين بلسينة من الثرب البطني. يجب توفير تصريف بولي للمثانة بوساطة قثطرة بولية حتى الالتئام التام. وفي النواسير المثانية المهبلية الصغيرة يمكن إدخال مسبار كهربائي في الناسور عبر التنظير ثم تفعيل



الشكل (٨) تصوير ظليل يظهر ناسوراً مثانياً مهبلياً.

التيار المختر حين سحب المسبار لتخثير طبقة الخلايا المبطنة للناسور. قد تنكس هذه النواسير بعد إصلاحها أحياناً. أما النواسير الناجمة عن سرطان عنق الرحم - ولاسيما بعد العلاج الشعاعي - فهي غير قابلة للإصلاح الجراحي، ويفضل حينها تحويل البول عن المثانة على نحو كامل.

٩- انفتاق المثانة الداخلي:

قد يكون أحد أجزاء المثانة مكتنفاً للفتق الإربي في الرجال أو الفتق الفخذي في النساء، وتنتفخ هذه الكتلة عند التبويل (الشكل ٩). وتكشف بصفة مضاعفة غير متوقعة


الشكل (٩) الانفتاق المثاني



(الشكل ١٠) جسم أجنبي في المثانة.

سابقاً حين إصلاح الفتق جراحياً. العلاج بالإغلاق الجراحي مع رقعة، أو عبر التنظير، ونتائجه جيدة.

١٠- إدخال الأجسام الأجنبية إلى المثانة:

شوهد العديد من الأجسام الأجنبية التي أدخلت إلى المثانة في الرجال والنساء. ويؤدي إدخالها إلى التهاب مثانة، وبيلة دموية. كما يؤدي الخجل بالإفصاح عنها إلى تأخير العلاج الطبي، وتظهر الصورة البسيطة لمنطقة المثانة الأجسام الأجنبية والمعدنية (**الشكل ١٠**)، والمعالجة بإزالة الجسم الأجنبي بالتنظير أو بفتح المثانة جراحياً.

١١- التهاب المثانة الشعاعي:

تصاب العديد من النساء اللواتي عولجن معالجة إشعاعية لسرطان عنق الرحم؛ بأعراض مثانية تخريشية، تظهر بعد عدة أشهر من انتهاء المعالجة الإشعاعية، قد يكون البول عقيماً أو لا يكون، مع نقص سعة المثانة، ويظهر تنظير المثانة غشاء المثانة المخاطي شاحباً، مع مناطق متعددة من توسع الأوعية الدموية الشعرية، يشاهد أحياناً تقرح في جدار المثانة قد يتطور إلى ناسور مثاني مهبلي. وإذا كانت الأعراض شديدة، واستمرت فترة طويلة؛ فقد يصبح من الضروري تحويل مجرى البول.

١٢- التهاب المثانة النزفي اللاعدوائي noninfectious:

قد يحدث لدى بعض المرضى المعالجين إشعاعياً لسرطان المثانة أو عنق الرحم؛ نزف مثاني متردد قد يكون غزيراً وخطراً، كما يحدث أيضاً بعد المعالجة بالسيكلوفوسفومايد، ويجب عندها إيقاف المعالجة بهذا الدواء. وقد جرب تخثير المناطق النازفة الكهربائي عبر التنظير بفائدة ضئيلة، كما يفيد أحياناً حقن الفورمالين الممدد إلى جوف المثانة، وذكرت حالات أخرى عولجت بنجاح بإصمام الشريان الحرقفي الباطن انتقائياً. وعلى الرغم من المحاولات العلاجية السابقة؛ كانت نسبة الوفيات مرتفعة.

ثانياً- اضطرابات الموثة والحويصل المنوي:

١- عدم تخلق الحويصل المنوي: يكون عادة في طرف واحد، يرافقه غياب الكلية الولادي في الجهة نفسها.

٢- كيسات الحويصل المنوي: قد تصل إلى حجوم تفوق حجم الحويصل نفسه. وقد تصاب بخمج مزمن. يفضل استئصالها بالجراحة التنظيرية.

٣- التهابات الحويصل المنوي: جرثومية عادة و قليلة الحدوث، يرافقها التهاب الموثة. تشخص بوجود التهاب في السائل المنوي مع علامات التهابية بتخطيط الصدى عبر الشرج أو بالتصوير بالرنين المغنطيسي أو المقطعي المحوسب. تعالج دوائياً بالصادات وأحياناً بالبزل أو باستئصال الحويصل في الحالات المعندة.

٤- الكيسة الموثية: تتوضع على الخط المتوسط مصحوبة بتضخم القريبة utricle، وتنجم عن نقص في تراجع القناة المولّرية الجنينية. من النادر جداً أن تصل إلى حجم كبير، وقد تصاب بخمج حاد أو مزمن، كما يمكن أن تكون سبباً في نقص السائل المنوي بضغطها القنوات الدافقة أو سبباً

لالتهابات مزمنة. تعالج بالتجريف عبر الإحليل غالباً إن تسببت في أعراض مهمة. كما يمكن بزلها، بيد أنها عادة تنكس بعد البزل.

٥- أخماج الموثة: تصاب الموثة بأخماج جرثومية أو غير جرثومية، وتشكل ٨-٢٠٪ من المراجعين الذكور لمرضى العيادات البولية.

أ- الأخماج الحادة:

(**الزمرة I** بحسب تصنيف مؤسسة الصحة الوطنية الأمريكية NIH) تحدث في كل الأعمار، وتزداد شيوعاً ما بين الـ ٢٠-٥٠ من العمر. قد تصل الجراثيم إلى الموثة عن طريق الدم من التهابات أو خرّاجات، أو من الطريق البولي التناسلي الصاعد. معظمها من الجراثيم المعوية المنشأ Enterobacteriaceae. تؤلف الإشريكيات القولونية E. Coli ٦٥-٨٠٪ منها، والباقي تسببه الزوائف Pseudomonas والسِّراتية Serratia والكلبسيلّة Klebsiella والأمعائية Enterobacter. وتؤلف المكورات المعوية enterococci ٥-١٠٪. وتنفرد جراثيم أخرى كالعنقوديات وغيرها بالباقي. أما شأن اللاهوائيات والمتدثرة Chlamydia فمختلف عليه. غالباً ما يسبب الالتهاب حرقة بولية وألماً حارقاً حين القذف المنوي، وضعف الدفق البولي قد يصل إلى درجة الاحتباس أحياناً يرافقها ألم في الحوض والعجان وأعراض عامة من ترفع حروري وغيره كالتهاب البربخ. يجب تجنب فحص الموثة الشرجي العنيف أو تمسيدها في هذه المرحلة ليس لشدة الألم فحسب؛ بل خوفاً من تجرثم الدم. أما الفحص اللطيف فيكشف عن وجود وذمة مع إيلام حاد، وكثيراً ما تشاهد خلايا التهابية في البول. يكون العلاج بالصادات حقناً وعن طريق الفم حتى زوال الأعراض الحادة ثم عن طريق الفم لمدة مجموعها ٢-٤ أسابيع مع مراقبة المفرزات الموثية بعد السيطرة الدوائية خوفاً من التحول إلى خمج مزمن. كما يجب الانتباه إلى احتمال تشكل خراج موثي في الطور الحاد، فإن ثبت وجوده وجب علاجه بالبزل أو جراحياً.

ب- الأخماج المزمنة:

(١)- الجرثومية: (**الزمرة II** حسب تصنيف الـ NIH): تختلف عن سابقتها بغياب الترفع الحروري والاحتباس البولي والأعراض العامة وبإزمانها وبدئها التدريجي مع أن الزمر الجرثومية المسؤولة متشابهة. الألم الحوضي أو العجاني قد ترافقه حرقة بولية أو حين القذف المنوي أو حرقة إحليلية مزعجة خارج أوقات التبول. ويرافقها أحياناً تعدد البيلات والإلحاح البولي. يتأكد التشخيص بالعزل الجرثومي من السائل الموثي أو البول بعد تمسيد الموثة مباشرة، أو بوجود الكريات البيض بكثرة في السائل المنوي (أكثر من ١٠-١٢ بالساحة المجهرية). العلاج بالصادات لفترة لا تقل عن الشهرين.

(٢)- اللاجرثومية: (**الزمرة III**) المعرّفة بوجود الألم المذكور أعلاه من دون وجود جرثومي (زمرة III-A) أو قيحي (زمرة III-B) في السائل الموثي أو البول بعد التمسيد. علاجها عرضي، بيد أنه يفشل في كثير من الحالات. وهناك فئة لاعرضية من هذه الالتهابات (زمرة IV) التي تشخص اتفاقاً حين تحليل السائل المنوي لأسباب أخرى أو حين فحص الموثة النسيجي حيث يرى ارتشاح التهابي مزمن غالباً.

اضطراب الإحليل المذكر

سعد كيال

أولاً- تشوهات القضيب الخلقية congenital anomalies of the penis:

١- غياب القضيب apenia:

غياب القضيب الخلقي نادر جداً، وتكون فيه فوهة الإحليل في منطقة العجان أو المستقيم، ويجب في هذه الحالة تحديد الجنس على أنه أنثى، واستئصال الخصيتين وتصنيع المهبل مع المعالجة بالهرمونات الأنثوية في أثناء نمو الطفل (الشكل١).

٢- ضخامة القضيب megalopenis:

تحدث ضخامة القضيب في الطفل الذكرفي حالات زيادة هرمون التستوستيرون غير الطبيعية كما في أورام النسيج الخلالي الخصوي interstitial cell tumor، أو فرط تنسج الكظر وأورامه. العلاج بإصلاح السبب الغدي المستبطن.

٣- صغر القضيب micropenis:

تكثر مشاهدة هذا التشوه، ويعزى لعوز هرمون التستوستيرون، تكون الخصيتان صغيرتين وغير نازلتين، وقد



الشكل (١) غياب القضيب.



الشكل (٢) صغر القضيب.

تصيب هذه الظاهرة أعضاء أخرى كالصفن (الشكل٢). وقد تنجم عن نقص في قدرة الوطاء hypothalamus على إفراز الهرمون المطلق للهرمون الملوتن LH-RH. ونظراً لسلامة المحور النخامي التناسلي؛ فإن صغر القضيب يستجيب للمعالجة الموضعية بكريم التستوستيرون ٥٪ مما يؤدي إلى زيادة حجم القضيب. إن إعاضة التستوستيرون هي الأساس في العلاج، وهو يعطى بمقدار ٢٥ملغ عن طريق الفم كل ثلاثة أسابيع على ألا تزيد على أربع جرعات، وعلى أن تبدأ المعالجة بعمر السنة أملاً أن يزداد حجم الأعضاء التناسلية مع نمو باقي الجسم. كما يمكن إعادة الجرعات العلاجية إذا بقي حجم القضيب صغيراً مع تقدم نمو الطفل، ويعالج عدم نزول الخصية بتثبيت الخصية في الصفن الذي يجب إجراؤه قبل بلوغ الطفل السنة الثانية من العمر.

حجم القضيب في الكهل adult penile size: جرت في السنوات الأخيرة محاولات لزيادة واستعزاز augmentation and enhancement القضيب بتواتر متزايد بتحريره من الرباط المعلق للقضيب، وتقديم الوسادة الشحمية العانية، أو حقن الشحم من أجل زيادة حجم القضيب، ولم تثبت سلامة هذه الطرائق أو فعاليتها في الرجل الطبيعي. كما درس حجم القضيب في الكهل الطبيعي بحالة الارتخاء وحالة النعوظ، ولوحظ وجود علاقة جيدة بين الطول في الحالتين.

ثانياً- التشوهات الخلقية للإحليل congenital anomalies of the urethra:

١- تضاعف الإحليل duplication of the urethra:

تضاعف الإحليل حالة نادرة، ويكون كاملاً أو غير كامل. المعالجة جراحية بالإبقاء على إحليل واحد (الشكل٣).

٢- تضيق الإحليل urethral stricture:

يندر حدوث تضيق الإحليل في الرضيع الذكر، ويتوضع غالباً في الحفرة الزورقية والإحليل الغشائي، وتؤدي التضيقات الشديدة إلى حدوث ضرر في المثانة واستسقاء كلوي مع أعراض انسدادية (تعدد البيلات مع إلحاح البول) أو خمج بولي. ويحدد التصوير الظليل للجهاز البولي وللإحليل في أثناء التبويل وتصوير الإحليل الراجع الظليل موقع الآفة ودرجة الانسداد. كما يجب إجراء تنظير الإحليل والمثانة في جميع المرضى الذين يشك لديهم بتضيق





الشكل (٣) تضاعف الإحليل.

الإحليل، وتعالج هذه التضيقات في أثناء التنظير بالتوسيع وخزع باطن الإحليل بالرؤية المباشرة، ويجرى العمل الجراحي في الحالات الناكسة برأب الإحليل التفاغري أو بطعم من المخاطية الشدقية buccal mucosa أو بسديلة من جلد القضيب skin flap.

٣- دسامات الإحليل الخلفي posterior urethral valves:

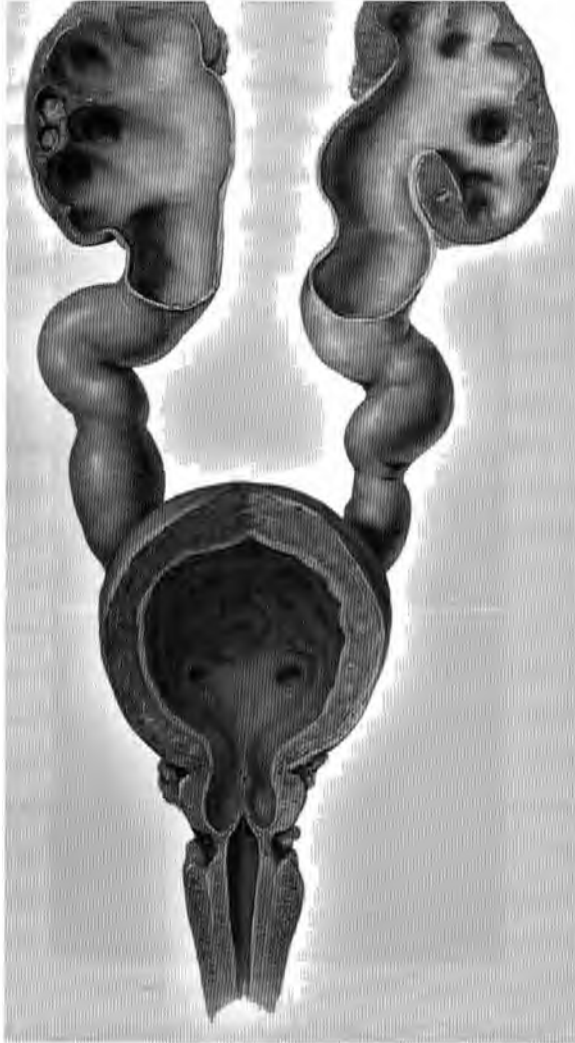
هي أكثر آفات الإحليل الانسدادية مشاهدة في الرضيع والوليد الذكر، تتوضع في الإحليل الموثي القاصي distal على شكل ثنية مخاطية تبدو كغشاء رقيق، محدثة أشكالاً مختلفة من الانسداد عند محاولة الطفل التبول (الشكل٤).

الموجودات السريرية:

● **الأعراض والعلامات:** تتظاهر الآفة بأعراض انسدادية خفيفة أو متوسطة أو شديدة، ويتقاطر الجريان البولي تقاطراً ضعيفاً أو متردداً. يؤدي الانسداد الشديد إلى حدوث استسقاء بولي يتظاهر بكتلة بطنية مجسوسة. ويعدّ جس كتلة على الخط المتوسط في أسفل البطن علامة نموذجية لمثانة ممتلئة، وقد يكون فشل النمو العرض الوحيد في العديد من المرضى.

● **الموجودات المخبرية:** أكثر الموجودات مشاهدة الأزوتيمية وضعف قدرة الكلية على التركيز إضافة إلى الخمج البولي، ويشاهد فقر الدم في حالات الخمج المزمن، كما أن مستوى الكرياتينين في المصل وتصفية الكرياتينين من أكثر المشعرات الدالة على درجة القصور الكلوي.

● **الموجودات الشعاعية:** تصوير الإحليل والمثانة في أثناء



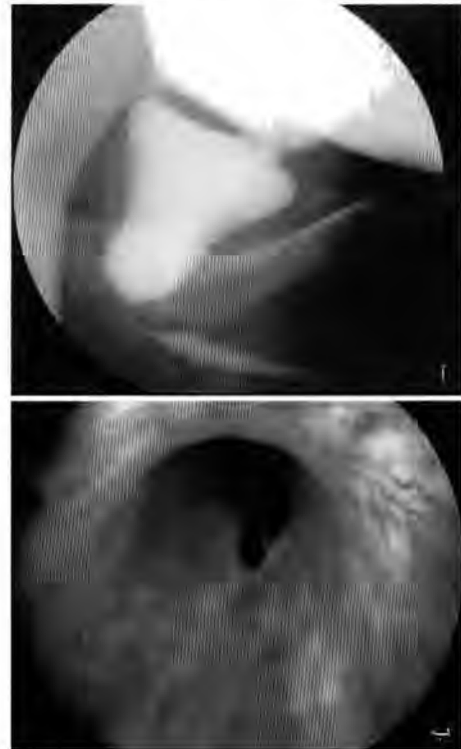
الشكل (٤) دسامات الإحليل الخلفي.

التبويل هو أكثر الدراسات الشعاعية المتوافرة لتشخيص دسامات الإحليل الخلفي (الشكل ٥-أ)، وهو يظهر الجزر المثاني الحالبي والتربق الشديد في جدار المثانة، مع تطاول الإحليل الخلفي وتوسعه، وتبارز عنق المثانة في حالات الانسداد المزمن، كما يظهر التصوير الظليل للجهاز البولي استسقاء الكلية والحالب.

● **الصدى:** يكشف الصدى الاستسقاء الكلوي والحالبي مع توسع المثانة في الأطفال المصابين بالآزوتيمية، كما يكشف الاستسقاء الكلوي في الحياة الجنينية، وهو مظهر نموذجي لدسامات الإحليل الخلفي بدءاً من الأسبوع الثامن والعشرين من الحمل.

● **الفحص التنظيري:** يظهر تنظير المثانة والإحليل المجرى تحت التخدير العام تربق المثانة وأحياناً وجود رتج في المثانة، مع ضخامة عنق المثانة والمثلث المثاني، ويؤكد الضغط على أسفل البطن في أثناء التنظير أن الدسامات هي سبب الانسداد (الشكل ٥-ب).

المعالجة: يكون العلاج بتخريب الدسامات بتخثيرها عبر تنظير الإحليل في حالات الانسداد الخفيفة والآزوتيمية المتدنية، أما في حالات الانسداد الشديدة والمترافقة بدرجات



الشكل (٥)
أ - دسامات الإحليل الخلفي ،تصوير الإحليل في أثناء التبويل،.
ب - دسامات الإحليل الخلفي في أثناء التنظير.

مختلفة من الاستسقاء الكلوي والخمج البولي: فيجب البدء بالمعالجة بالصادات ووضع قثطرة بولية، وإصلاح اضطراب الماء والشوارد، وقد يساعد فغر المثانة حين وجود جزر مثاني وخلل في تنسج الكلية، وفي بعض الحالات الشديدة من الانسداد البولي قد لا يكون تخثير الدسامات أو خزع المثانة كافياً؛ ولاسيما في حالات ونى atony الحالب المتسع، وانسداد الوصل الحالبي المثاني الناجم عن تضخم المثلث المثاني، وهنا يجرى فغر الحالب للحفاظ على الوظيفة الكلوية ولإفساح المجال لتحسن الاستسقاء الكلوي، ثم يجرى بعدها استبناء recosntruction السبيل البولي، على أن يكون هذا التحويل المؤقت لأقل فترة ممكنة؛ كيلا يؤدي التحويل الطويل إلى تقفع المثانة.

لوحظ وجود جزر مثاني حالبي في ٥٠٪ من حالات الأطفال المصابين بدسامات الإحليل، ويكون الإنذار سيئاً في حالات الجزر الثنائي الجانب، وبعد إزالة الانسداد يتوقف الجزر المثاني تلقائياً في ثلث الحالات، أما في الثلثين الباقيين فيجب إصلاح الجزر جراحياً مع استعمال الصادات فترة طويلة لمنع تكرر حدوث الخمج والتقيح البولي.

الإنذار: التشخيص المبكر هو الإجراء الأحسن للحفاظ على وظيفة الكلية والمثانة، يتحقق ذلك بالفحص بالصدى في الحياة الجنينية، والفحص السريري المتقن ومراقبة الطفل في أثناء التبول، وتقييم الأطفال المصابين بخمج بولي تقييماً كاملاً، وبقاء الآزوتيمية والخمج البولي بعد إزالة الانسداد البولي هو علامة إنذار سيئ.

٤- دسامات الإحليل الأمامي anterior urethral valves:

تشوه خلقي نادر، يتظاهر بتوسع الإحليل أو رتج دانٍ لموقع الدسامات، وانسداد عنق المثانة، وخمج بولي، وسلس بولي تالٍ للتبول، أو تبول ليلي لاإرادي. ويتم التشخيص بتنظير الإحليل وتصوير الإحليل الراجع (الشكل ٦). والمعالجة بالتخثير الكهربي للدسامات عبر التنظير.

٥- الناسور الإحليلي المستقيمي والناسور المثاني المستقيمي urethrorectal & vesicorectal fistulas:

حالات نادرة وغالباً ما يرافقها الشرج الأرتق imperforate anus. إن عدم تطور الحجاب الإحليلي المستقيمي - الذي يفصل بين المستقيم والجهاز البولي التناسلي تطوراً كاملاً- يسمح بحدوث الاتصال بين الجهازين. يتظاهر الناسور عند الطفل بخروج الغاز والمواد الغائطة عبر الإحليل، وخروج البول عبر فوهة الشرج. ويكشف تنظير المثانة والإحليل وجود الناسور كما أن إعطاء المادة الظليلة عن طريق الفم يظهر



الشكل (٦) دسامات الإحليل الأمامي.



الشكل (٧) ناسور إحليلي مستقيمي.

القطعة المسدودة في المستقيم (الشكل ٧).

المعالجة تكون بفتح الشرج المسدود بسرعة، وإغلاق الناسور، أما إذا كان المستقيم في موقع مرتفع فيجب إجراء فغر السين مؤقتاً على أن يجري إغلاق الناسور في مرحلة لاحقة.

٦- المبال التحتاني hypospadias:

تتوضع فوهة الإحليل في الوجه السفلي من القضيب بوضع دان من الحشفة. يبدأ التمايز الجنسي وتطور الإحليل في الأسبوع الثامن من الحمل، وينتهي في الأسبوع الخامس عشر. يتشكل الإحليل بالتحام الطيات الإحليلية على الوجه السفلي للقضيب، وتمتد حتى إكليل الحشفة في القسم القاصي من القضيب. وينجم المبال (الإحليل) التحتاني عن التحام الطيات الإحليلية التحاماً ناقصاً. نسبة حدوث الإحليل التحتاني هي ١ في كل ٣٠٠ طفل ذكر، كما لوحظ ازدياد نسبة الحدوث حين تعاطي الإستروجين والبروجستين في أثناء الحمل، وعلى الرغم من مشاهدة النموذج العائلي للإحليل التحتاني؛ فإنه لم يثبت وجود خلة وراثية genetic trait.

التصنيف: هناك أشكال متعددة للمبال التحتاني، تصنف بحسب موقع فتحة صماخ الإحليل (الشكل ٨).

أ- حشفي glandular: تكون الفوهة فيه في موقع دانٍ للحشفة.

ب- إكليلي coronal: تكون الفوهة فيه في الثلم الإكليلي.

ج- في جسم القضيب shaft.

د- قضيبي صفني penoscrotal.

هـ- عجاني perineal.

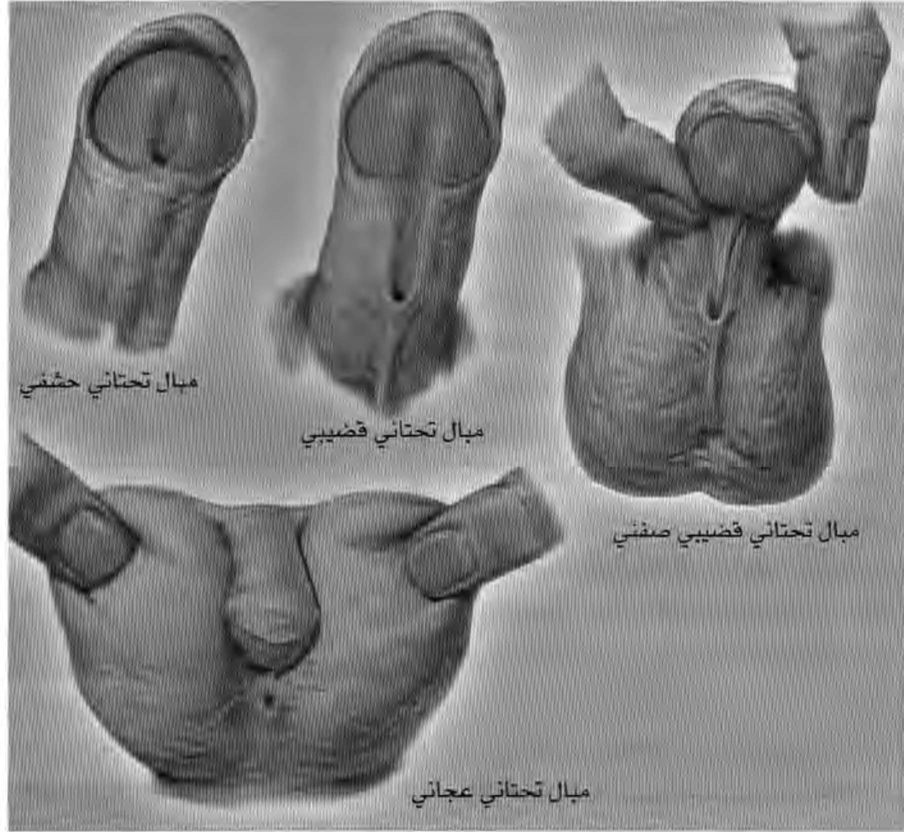
وتتوضع فوهة الإحليل في ٧٠٪ من الحالات في القسم البعيد من جسم القضيب أو حذاء الإكليل الحشفي.

يعدّ المبال التحتاني دليلاً على الاستئناث feminization، ويعدّ توضع القضيب الصفني والعجاني مشكلة خنوثة كامنة تتطلب التقييم الملائم. كما ينصح بعدم إجراء الختان للوليد المصاب بالمبال التحتاني؛ لأن جلد القلفة يفيد في تصنيع الإحليل مستقبلاً.

الموجودات السريرية:

● **الأعراض والعلامات:** نادراً ما يتظاهر المبال التحتاني في الوليد وصغار الأطفال بأي أعراض، في حين يشكو كبار الأطفال والبالغون من صعوبة في توجيه جريان البول ومن الرذ البولي، كما يسبب انحناء القضيب نحو الأسفل المرافق للمبال التحتاني صعوبة في الاتصال الجنسي. وتتطلب الأشكال القضيبية الصفنية والعجانية التبول بوضعية الجلوس، وتكون الأشكال الدانية في البالغين سبباً من أسباب العقم. ويشكو معظم المرضى البالغين من شكل غير طبيعي للقضيب ناجم عن غياب القسم البطني من جلد القلفة. وقد يكون هناك تضيق في صماخ المبال التحتاني قد يستدعي بضع الصماخ. كما يلاحظ ازدياد نسبة حدوث الخصية غير النازلة في هؤلاء الأطفال؛ مما يستدعي الفحص الدقيق للصفن لتحديد موقع الخصية.

● **الموجودات المخبرية والشعاعية والتنظيرية:** تترافق أشكال المبال التحتاني القضيبية الصفنية والعجانية



الشكل (٨) أشكال المبال التحتاني.

بانشقاق الصفن ولبس في تحديد نوع الأعضاء التناسلية الظاهرة، لذا يجب أخذ لطاخة شدقية buccal smear وتحري النمط النووي للتوصل إلى الجنس الجيني. كما يساعد تنظير الإحليل وتنظير المثانة على التأكد من أن الأعضاء التناسلية المذكرة قد تطورت تطوراً طبيعياً، ويستطب التصوير الظليل بالطريق النازل للكشف عن تشوهات خلقية مرافقة في الكلية والحالب. وقد أوصى العديد من المؤلفين باستعمال التصوير الظليل لجميع المرضى المصابين بالمبال التحتاني؛ ولكن لا يبدو هذا مفيداً في المصابين بالأشكال الدانية والقاصية من الحشفة نظراً لعدم ازدياد نسبة حدوث التشوهات في القسم العلوي للجهاز البولي في هؤلاء المرضى.

التشخيص التفريقي: جميع أشكال المبال التحتاني هي تعبير عن الاستثناث، لذا يجب إجراء تقييم كامل للأشكال الصفنية والعجانية للتأكد من عدم عودتها لأنثى بمتلازمة كظرية تناسلية، ويساعد تنظير الإحليل وتنظير المثانة على تقييم تطور الأعضاء التناسلية الداخلية.

المعالجة: يجب إصلاح المبال التحتاني لأسباب نفسية قبل سن دخول الطفل إلى المدرسة، وهي في أغلب الحالات قبل عمر السنتين. وقد ذكر أكثر من ١٥٠ طريقة للإصلاح الجراحي، لكن أكثرها استعمالاً الإصلاح بمرحلة واحدة باستعمال شريحة من جلد القلفة مع خزع الصفيحة الإحليلية، وهي الطريقة المفضلة عند معظم أطباء البولية، وحين وجود استطباب لإجراء التطعيم فالمنطقة المفضلة لأخذ الطعم هي المخاطية الشدقية buccal mucosa. تحدث النواسير في ١٥-٣٠٪ من الحالات، ويتطلب علاج الناسور عملية صغيرة في مرحلة ثانية لاحقة.

تعتمد جميع طرائق الإصلاح على تقويم القضيب بإزالة الانحناء، ويمكن التأكد من ذلك بإحداث انتصاب صنعي في غرفة العمليات. ويستخدم جلد القلفة في تصنيع الإحليل الجديد. وقد أصبح بالإمكان إيصاله إلى الحشفة على نحو مقبول.

الإنذار: يستطيع أغلب المرضى بعد العمل الجراحي التبول بوضعية الوقوف، ويبقى المظهر الجمالي وتجنب حدوث النواسير هما التحديين الأكبرين.

٧- انحناء القضيب من دون مبال تحتاني chordee without hypospadias:

يشاهد أحياناً انعطاف القضيب نحو الأسفل من دون وجود مبال تحتاني، وهو ينجم عن قصر الإحليل أو وجود

أنسجة ليفية حول الجسم الإسفنجي للقضيب؛ أو كليهما. ويتوضع صماخ الإحليل في مكانه الطبيعي في الحشفة، ولا يظهر الانعطاف إلا حين انتصاب القضيب، وهو ما يمنع حدوث الجماع على نحو مقبول.

ويمكن إحداث الانتصاب في أثناء فحص المريض بحقن المحلول الملحي في الجسم الكهفي بعد وضع رباط في قاعدة القضيب، كما تستخدم هذه الطريقة في أثناء الإصلاح الجراحي للتأكد من استقامة القضيب.

إذا كان طول القضيب كافياً يمكن تقصير الوجه الظهري للقضيب باستئصال أجزاء من الغلالة البيضاء tunica albuginea على جانبي الخط المتوسط أو إجراء شقوق معترضة، وخياطتها طولانياً مع استئصال الأنسجة الليفية حول الجسم الإسفنجي والإحليل على نحو كامل.

٨- المبال الفوقاني epispadias:

يحدث بنسبة ١ من كل ١٢٠٠٠٠ ذكر و١ من كل ٤٥٠٠٠٠ أنثى، وينزاح فيه الإحليل للوجه الفوقاني للقضيب، ويعتمد التصنيف على موقعه في الذكر كما يلي:

أ- المبال الفوقاني الحشفي glandular epispadias: ينفتح الإحليل فيه على الوجه العلوي للحشفة التي تكون عريضة ومسطحة (الشكل ٩).

ب- المبال الفوقاني القضيبي penile epispadias: يكون صماخ الإحليل بشكل ثلم عريض بين ارتفاق العانة والثلم الإكليلي للحشفة.

ج- المبال الفوقاني القضيبي العاني penopubic epispadias: يكون الصماخ حذاء الوصل القضيبي العاني، ويشاهد ثلم على كامل الوجه الظهري للقضيب، ويمتد خلال الحشفة.

نادراً ما يشكو المصابون بالمبال الفوقاني الحشفي من سلس بولي، في حين يشاهد السلس البولي في الأشكال القضيبية بنسبة ٧٥٪ والقضيبية العانية بنسبة ٩٥٪.

وينجم السلس البولي عن سوء نماء المصرات البولية، كما يشاهد انعطاف ظهري للقضيب مع تباعد عظمي العانة كما في انقلاب المثانة الخارجي. ويعدّ المبال الفوقاني شكلاً خفيفاً من انقلاب المثانة الخارجي، ويترافقان معاً في الحالات الوخيمة.

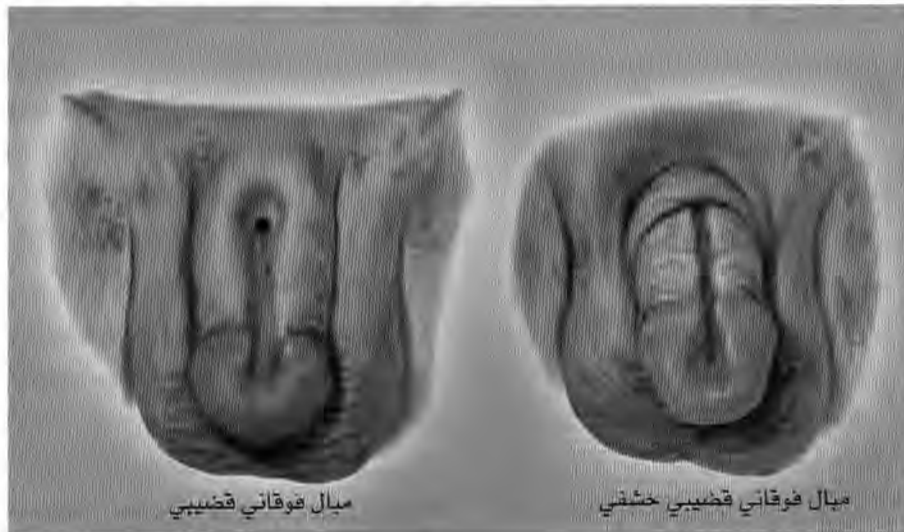
المعالجة: الجراحة ضرورية لتقويم القضيب وإزالة الانعطاف، وتصنيع الإحليل وإيصاله إلى الحشفة، وقد أصبحت العمليات تجرى بنجاح وعلى نحو مقبول وظيفياً وجمالياً، أما إصلاح السلس البولي فنسبة نجاحه ليست كبيرة وقد يحتاج الأمر حين فشل إصلاح السلس إلى تكبير المثانة ووضع مصرة اصطناعية.

ثالثاً- الأمراض المكتسبة واضطرابات القضيب والإحليل عند الذكر:

١- القساح priapism:

حالة غير مألوفة من النعوظ المديد، وهو ظاهرة مؤلمة للمريض دون رغبة أو إثارة جنسية، مجهولة السبب في ٦٠٪ من الحالات في حين يترافق ٤٠٪ من الحالات وبعض الأمراض مثل ابيضاض الدم وفقر الدم المنجلي وأورام الحوض وأخماجه ورضوض القضيب والنخاع الشوكي أو استعمال الأدوية (ترازودون trazodone).

ومن أكثر الأسباب المحدثة حقن الأجسام الكهفية لعلاج العنانة، ومع أن الأشكال المجهولة السبب تترافق بدئياً مع إثارة جنسية مطولة؛ فإن الأشكال الناجمة عن أسباب أخرى



الشكل (٩) المبال الفوقاني

لا علاقة لها بالإثارة الجنسية النفسية المنشأ.

التصنيف: للقساح شكلان: شكل عالي الجريان وشكل منخفض الجريان.

أ- القساح عالي الجريان (اللاإقفاري nonischemic): يتلو عادة رض العجان، مع أذية الشريان المركزي للقضيب أو حدوث أم الدم فيه؛ مما يؤدي إلى فقدان تنظيم جريان الدم القضيبي. ويلاحظ في تحليل غازات الدم المرتشف من القضيب ازدياد مستوى الأكسجين مع مستوى طبيعي لثاني أكسيد الكربون. ويوضح تصوير الشرايين وجود أم الدم التي تستجيب للإصمام.

ب- القساح منخفض الجريان (الإقفاري ischemic): يتظاهر بقساح مؤلم يستمر عدة ساعات، مع رخاوة الحشفة والجسم الإسفنجي؛ في حين تكون الأجسام الكهفية متوترة ومحتقنة بالدم مع إيلام في أثناء الجس.

هناك اختلاف في نظريات آلية الحدوث، ويعتقد أغلب الباحثين أن هذا التشوه يعود إلى انسداد فيزيولوجي للنزح الوريدي؛ مما يؤدي إلى تجمع دم مرتفع اللزوجة، ناقص الأكسجة ضمن الأجسام الكهفية، وإن استمرار هذه الظاهرة لعدة أيام يحدث وذمة وتليفاً خلالياً في الأجسام الكهفية مؤدياً إلى حدوث العنانة.

يعدّ القساح الإقفاري حالة إسعافية إذ يجب إفراغ الدم الكدر من الأجسام الكهفية باستعمال إبرة كبيرة القطر توضع عبر الحشفة بتخدير قطني أو حول الجافية. وقد ثبت فائدة إضافة الأدوية المحاكية للودي sympathomimetics إلى سائل الغسل المحقون في الأجسام الكهفية، كما أن مراقبة الضغط داخل الأجسام الكهفية تكفل عدم حدوث النكس الوشيك، وثبت نجاح إزالة أجزاء متعددة مخروطية الشكل باستعمال إبرة الخزعة وإحداث ناسور تحويلي بين الحشفة والجسم الكهفي، وهو يؤدي إلى تخفيف الضغط داخل الجسم الكهفي، كما يجب تطبيق الضغط على جسم القضيب على نحو متردد (كل ١٥ دقيقة) لإبقاء النزح عبر الناسور مستمراً. وإذا فشلت هذه التحويلة المذكورة؛ يجب إجراء تحويلة أخرى بمفاغرة الوريد السطحي لظهر القضيب مع الجسم الكهفي، أو مفاغرة الجسم الكهفي مع الجسم الإسفنجي عبر العجان، أو الوريد الصافن مع الجسم الكهفي. يستفيد المرضى المصابون بفقر الدم المنجلي من نقل الدم أو تبديل الدم أو كليهما، كما استعمل الأكسجين المفرط التوتر، إضافة إلى تطبيق المعالجة الكيميائية للمصابين بابيضاض الدم، وتعد العنانة أسوأ مضاعفة للقساح المستمر عدة أيام.

٢- داء بيروني Peyronie's disease:

ذكر داء بيروني (صلابة الجسم الكهفي) للمرة الأولى في عام ١٧٤٢. يصيب هذا الداء الرجال متوسطي العمر أو كبار السن. يشكو هؤلاء المرضى من نعوظ مؤلم وانعطاف القضيب وضعف الانتصاب أقصى منطقة الإصابة، وقد تكون الإصابة شديدة تمنع الإيلاج المهبلي، ولا يحدث الألم في حالة ارتخاء القضيب.

يظهر فحص جسم القضيب سريرياً صفيحة ليفية مجسوسة، أو صفائح متعددة، مختلفة الحجم تصيب الغلالة البيضاء tunica albuginea في منتصف القسم الظهري لجسم القضيب، وقد يحدث تكلس أو تعظم في الحالات الوخيمة يمكن كشفها بالتصوير الشعاعي. وعلى الرغم من الغموض المحيط بسبب حدوث داء بيروني؛ فإن الصفيحة الليفية الكثيفة تظهر بالفحص المجهري متماثلة مع مظاهرالالتهاب الوعائي الوخيم، كما شوهد داء بيروني مترافقاً وتقفع دوبويتران في أوتار اليد الذي يشبه التليفُ فيه داء بيروني خلال الفحص المجهري.

المعالجة: قد تحدث هدأة تلقائية في ٥٠٪ من الحالات وينصح مبدئياً بالمراقبة والتطمين النفسي، ثم استعمال مسحوق حمض الأمينوكابرويك أو أقراص فيتامين E عدة أشهر، لكن نجاح هذه العلاجات محدود. استعملت في السنوات الأخيرة عدة طرائق جراحية ناجحة في الحالات المعندة، باستئصال الصفيحة الليفية ووضع طعم وريدي أو من أدمة dermal الجلد أو من الغلالة الغمدية للخصية tunica vaginalis testis، أو وضع بديلة اصطناعية prosthesis في الأجسام الكهفية، كما استعمل العلاج الشعاعي وحقن الستيروئيد أو هرمون نظير الدرق ضمن الصفيحة الليفية بنجاح ضعيف.

٣- تضيق القلفة phimosis:

هي حالة مرضية لا يمكن معها إرجاع القلفة المتضيقة المغطية للحشفة إلى الخلف (الشكل١٠)، ويعدّ الخمج الناجم عن سوء النظافة الموضعية أكثر الأسباب شيوعاً لحدوثها، وتحدث في الذكور غير المختونين، وقد تتشكل الحصيات وسرطانة حرشفية الخلايا squamous cell تحت القلفة.

يحدث تضيق القلفة في أي عمر، وفي المرضى السكريين في عمر متقدم، وتكون الشكوى البدئية التهاب الحشفة والقلفة المزمن. وما يدفع المريض لطلب المساعدة الطبية هو حدوث الوذمة والاحمرار والألم في القلفة مع نز قيحي،



الشكل (١٠) تضيق القلفة.

ويجب عندها معالجة الخمج أولاً بالصادات الواسعة الطيف، ثم إجراء شق على الوجه العلوي للقلفة لتسهيل النزح القيحي، ثم إجراء الختان بعد السيطرة على الخمج.

٤- الجلاع (انكماش جلد القلفة المتضيقة) paraphimosis:

يحدث حين ينسحب جلد القلفة إلى الخلف فوق الحشفة، ولا يمكن إعادته إلى مكانه الطبيعي، ويعزى ذلك إلى التهاب ما تحت جلد القلفة المزمن، مما يؤدي إلى انكماش فتحة القلفة وتشكل حلقة جلدية محكمة (الشكل١١). ويحدث بعدها احتقان وريدي يؤدي إلى وذمة الحشفة وضخامتها؛ مما يزيد الحالة سوءاً، وقد يتطور ذلك إلى انسداد شرياني وتنخر في الحشفة.

المعالجة تكون بعصر الحشفة لمدة خمس دقائق لتخفيف الوذمة وإنقاص حجم الحشفة؛ مما يمكن بعدها سحب الجلد فوقها إلى مكانه الطبيعي. وقد يحوج الأمر إلى إجراء شق الحلقة المتضيقة بتخدير موضعي، كما يجب متابعة



الشكل (١١) الجلاع (انكماش جلد القلفة المتضيقة).

العلاج بالصادات وإجراء الختان بعد تحسن حالة الخمج.

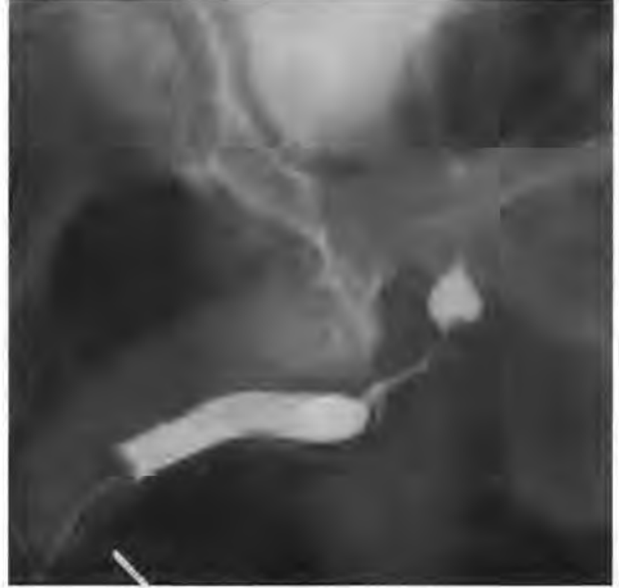
٥- الختان circumcision:

يجرى الختان منوالياً في بعض البلدان لأسباب دينية وثقافية، ولوحظ ازدياد نسبة حدوث سرطان القضيب في الذكر غير المختون، ويعدّ الخمج المزمن وضعف العناية بالنظافة من الأسباب المؤهبة في هذه الحالات، ويستطب إجراء الختان في حالات الخمج وحين حدوث تضيق القلفة أو انكماشها.

٦- تضيق الإحليل urethral stricture:

يشاهد تضيق الإحليل المكتسب في الرجال ويندر حدوثه في النساء، ويعدّ الخمج أو الرض من أهم العوامل المسببة. ويندر في هذه الأيام حدوث تضيق الإحليل في عواقب التهاب الإحليل بالمكورات البنية، لكن يبقى الخمج سبباً رئيسياً ولاسيما الخمج الناجم عن إبقاء القثطرة البولية فترة طويلة (الإكنان indwelling)؛ ولاسيما أن القثاطر الكبيرة الحجم تحدث نقصاً في التروية ورضحاً trauma للمعة الإحليل أكثر من القثاطر الصغيرة. يحدث الرضح الخارجي - ولاسيما الناجم عن كسور الحوض - انقطاع الإحليل الغشائي انقطاعاً جزئياً أو كاملاً محدثاً تضيقات إحليلية معقدة، أما الإصابة الفرشخية straddle injury فتحدث تضيقاً في الإحليل البصلي (الشكل١٢).

يتكون تضيق الإحليل من تليف ضيق يحوي كولاجيناً كثيفاً وأرومات ليفية fibroblast، يمتد إلى الجسم الإسفنجي المحيط بالإحليل محدثاً تليفاً فيه معيقاً جريان البول مع توسع الإحليل الداني والموثي وقنوات الموثة. ومن مضاعفاته التهاب الموثة، وضخامة عضلة المثانة، وزيادة الثمالة البولية، وانهيار المعاوضة في الوصل الحالبي المثاني مؤدياً إلى الجزر



الشكل (١٢) تضيق الإحليل.

المثاني الحالبي واستسقاء الكلية وقصورها. كما تحدث الركودة البولية المزمنة خمجاً بولياً، وقد ترافقها نواسير إحليلية وخراجات حول الإحليل.

الموجودات السريرية:

● **العلامات والأعراض:** يشكو المريض من ضعف جريان البول إضافة إلى الرذ spray البولي وانشطار جريان البول والتقاطر في نهاية التبول، كما يعدّ النز الإحليلي المزمن من الأعراض المهمة، وغالباً ما يرافقه التهاب الموثة المزمن. ويشاهد التهاب المثانة الحاد أحياناً، ولكن يندر حدوث الاحتباس البولي إلا إذا حدث انسداد موثي المنشأ، وقد يكون تعدد التبول مع عسر البول الخفيف من الشكاوى البدئية، كما يمكن جس القساوة في منطقة التضيق إضافة إلى جس كتلة مؤلمة بمحاذاة التضيق تمثل خراجاً حول الإحليل، وتظهر النواسير الإحليلية الجلدية، وتجس المثانة الممتلئة في حالات الاحتباس البولي.

● **الموجودات المخبرية:** يجب قياس سرعة جريان البول حين الاشتباه بوجود تضيق الإحليل، بعد أن يطلب من المريض عدم التبول حتى الشعور بامتلاء المثانة، وتكون سرعة الجريان في تضيق الإحليل أقل من ١٠ مل/ الثانية (الطبيعي ٢٠مل/ الثانية). كما يستطب إجراء زرع البول؛ ولاسيما بعد أن يظهر فحص الرشقة الأولى من البول ٨-١٠ كريات بيضاء بساحة التكبير المجهري العالي.

● **الموجودات الشعاعية:** يظهر تصوير الإحليل أو تصوير المثانة والإحليل الإفراغي (أو كلاهما) وجود التضيق ومدى امتداده. كما يفيد التصوير بالأمواج فوق الصوت لتقييم التضيق، وتشاهد أحياناً نواسير ورتوج إحليلية وحصيات مثانية، وتربيق trabeculation ورتوج مثانية.

● **الفحص بالأدوات:** يظهر تنظير الإحليل منطقة التضيق، وقد تمنع التضيقات ذات اللمعة الصغيرة مرور الأدوات عبرها، ويساعد التنظير المباشر على تحديد موقع التضيق وامتداده ودرجة تليفه. كما يمكن تحديد لمعة التضيق باستعمال الموسعات.

التشخيص التفريقي:

أ- يبدي الانسداد البولي التالي لضخامة الموثة السليمة والخبيثة، وتقفع contracture عنق المثانة التالي لإجراء عمل جراحي على الموثة؛ أعراضاً مشابهة لأعراض التضيق، لكن المس الشرجي وتنظير الإحليل يحددان هذه الإصابات الموثية.

ب- كارسينوما الإحليل يرافق عادة التضيق، لكن تنظير الإحليل يظهر الآفة غير المنتظمة، وإجراء الخزعة يؤكد التشخيص.

المعالجة:

أ- التدابير النوعية:

(١)- **التوسيع:** توسيع تضيق الإحليل لا يعدّ عادة شافياً، إذ أنه يمزق النسيج الندبي للتضيق، وتكبر لمعة الإحليل مؤقتاً، وحين يحدث الاندمال يعود تشكل الندبة الليفية.

تدعو الحاجة بدئياً إلى إجراء التوسيع حين وجود أعراض شديدة من الاحتباس البولي المزمن، يجب تزليق الإحليل بمادة ذوابة بالماء قبل استعمال الأدوات. ويدخل دليل خيطي الشكل مع مناورة لإمراره عبر التضيق إلى المثانة، ثم يتبع به موسع لتوسيع التضيق تدريجياً حتى لمعة ٢٢ F. يدخل بعدها قثطار سيليكون بلمعة ١٦ F، وحين ظهور صعوبة في إدخال الدليل الخيطي يستعان بتنظير الإحليل لإدخاله بالرؤية المباشرة، وتبقى الموسعات المعدنية خياراً بديلاً على أن تستعمل بأيدٍ خبيرة.

(٢)- **بضع الإحليل عبر التنظير المباشر:** يمكن بضع الإحليل بسكين حادة ملتصقة بجهاز التنظير تقطع منطقة التضيق، وقد يساعد العمل إدخال دليل خيطي الشكل عبر التضيق في أثناء البضع، ويدخل بعد ذلك قثطار بولي عبر التضيق إلى المثانة، ويترك فترة قصيرة؛ ليمنع النزف ويخفف الألم. قد يتحسن المريض فترة قصيرة بنسبة ٧٠-٨٠٪، لكن التحسن فترة أطول أقل بكثير.

ولهذه الطريقة فوائد عديدة، منها إمكان إجرائها بالتخدير الموضعي مع التسكين، ويمكن إعادتها حين حدوث النكس، مع سلامتها وقلة مضاعفاتها.

(٣)- الاستبناء الجراحي reconstruction: حين فشل بضع الإحليل يجب إجراء الإصلاح الجراحي، باستئصال التضيق إذا كان أقل من ٢سم في الإحليل الأمامي مع مفاغرة أولية، على أن تُزال قطعة من الإحليل بطول ١سم من حافتي منطقة التضيق لإزالة أي تليف في الإحليل الإسفنجي؛ مما يحسن الالتئام بعد العمل الجراحي. وإذا كان طول التضيق أكثر من ٢ سم؛ يجرى ترقيع الإحليل بشريحة من كامل ثخن جلد القضيب أو مخاطية الشدق buccal mucosa، وفي تضيقات الإحليل الطويلة جداً تؤخذ سديلة flap من لفافة جلد القضيب القاصي بنسبة نجاح أكثر من ٨٠٪، ويمكن أن يشارك هذا الإجراء الذي يتم في مرحلة واحدة بطعم من مخاطية الشدق في حالات تضيق الإحليل الشاملة. أما في اليفعان فيطبق الطعم على شكل راصعة onlay لزيادة توعية الطعم من الجسم الإسفنجي.

أما التضيقات التي تصيب الإحليل الغشائي فتنجم عن الرض غالباً وتبدي صعوبة في العلاج، ويتم الإصلاح بالطريق العجاني بعد استئصال منطقة التمزق ومفاغرة الإحليل البصلي مع الإحليل الموثي، وقد يساعد خزع عظم العانة الجزئي على تحسين تقريب حواف الإحليل من دون توتر.

أبدت طرائق الإصلاح بمرحلة واحدة نسبة نجاح عالية وتكوين إحليل غير مشعر، وهذه مشكلة كبيرة في طرق العلاج بمرحلتين، والتي يجب استعمالها في تضيقات الإحليل المعقدة.

ب- معالجة المضاعفات: يتطلب علاج الخمج البولي المرافق لتضيقات الإحليل استعمال صادات نوعية، يتبعها معالجة وقائية لحين إصلاح التضيق، إضافة إلى تفجير الخراجات في محيط الإحليل مع استعمال الصادات المناسبة، في حين تستدعي نواسير الإحليل الإصلاح الجراحي.

الإنذار: لا يعدّ تضيق الإحليل شافياً إلا بعد المتابعة السريرية لمدة عام على الأقل بعد العلاج؛ إذ من الممكن حدوث النكس في أي وقت في أثناء هذه الفترة، ويساعد قياس مستوى جريان البول وتصوير الإحليل الراجع على تقدير درجة الانسداد المتبقية.

٧- الورم اللقمي المؤنف condylomata acuminata (ثؤلول الإحليل):

يندر حدوث الورم اللقمي المؤنف في الإحليل، وغالباً ما يسبقه آفة على الجلد، وهي أورام حليمية ثؤلولية الشكل تنجم عن فيروس الورم الحليمي، وغالباً ما تنتقل بالاتصال الجنسي المباشر، وقد تنتقل بغيره (الشكل ١٣).



الشكل (١٣) الورم اللقمي المؤنف.

يشكو المريض من تبقيع دموي من الإحليل، ويشكو أحياناً من عسر تبول مع نز إحليلي. ويكشف الفحص السريري وجود ورم حليمي صغير متبارز في صماخ الإحليل أو الإحليل البعيد في ٩٠٪ من الحالات، ويجب إجراء تنظير كامل الإحليل للتأكد من عدم وجود آفات في موقع آخر.

تعالج آفات الصماخ بالاستئصال بتخدير موضعي مع التصعيق الكهربائي fulguration للمنطقة، وقد يستطب بضع الصماخ لاستئصال آفات في الحفرة الزورقية والإحليل الحشفي، أما الآفات العميقة فيمكن صعقها كهربائياً بالخازع الكهربائي أو بالليزر ويمتاز الليزر بأضراره القليلة على مخاطية الإحليل وبقلة إحداثه للتضيقات. ويستعمل الفلورويوراسيل fluorouracil في علاج الآفات المتعددة بتستيل instilled (تنقيط) محلول بتركيز ٥٪ في الإحليل لمدة ٢٠ دقيقة مرتين في الأسبوع لمدة خمسة أسابيع أو على شكل كريم، وقد يحدث خمج أو تقرح في هذه الآفات؛ مما يثير الشك بوجود سرطانة، ويؤكد التشخيص بالفحص النسيجي، ويندر مشاهدة الورم اللقمي المؤنف العملاق giant condyloma الذي يصيب الحشفة، وقد يشك معه بوجود السرطانة التي تحتاج إلى إجراء الخزعة لإثبات التشخيص، والاستئصال الجراحي هو العلاج الأمثل، مع ضرورة فحص القرين الجنسي ومعالجته منعاً لحدوث النكس.

٨- تضيق صماخ الإحليل stenosis of the urethral meatus:

يعتقد أن هذه الظاهرة ثانوية لالتهاب الجلد الأمونيائي في عواقب الختان مؤدية إلى التهاب الصماخ التهيجي المطول. وتحديد سعة الصماخ أمر ضروري؛ إذ إن الإحليل الطبيعي يسمح بسهولة إدخال رأس أنبوب تغذية قياس 8F. وإذا كان مقاس الصماخ أقل من 5F في الأطفال دون عشر سنوات من العمر؛ عدّ ذلك استطباباً لإجراء خزع الصماخ.

٩- الخثار الوريدي في القضيب والانسداد اللمفاوي penile phlebothrombosis and lymphatic occlusion:

قد تتهيج الأوردة السطحية والأوعية اللمفاوية في ظهر جسم القضيب قرب الحشفة، وتلتهب. وتشير القصة السريرية إلى حدوث أذية رضية صغيرة. كما يظهر الفحص السريري بنية حمامية متليفة كالحبل في جسم القضيب القاصي. ويجب تطمين المريض إلى أن هذه الظاهرة تزول تلقائياً.

اضطراب الإحليل المؤنث

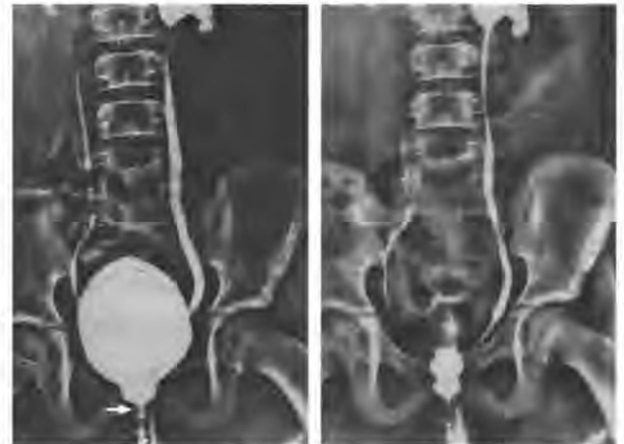
وفيق بركات

أولاً- تشوهات إحليل الأنثى الخلقية:

١- تضيق القسم الأمامي من الإحليل في الطفولة distal urethra stenosis in infancy and childhood:

الأعراض والعلامات: يصطحب الأهل طفلاتهم إلى الطبيب بسبب استمرار هؤلاء الطفلات بالتبول اللاإرادي في أثناء النهار والليل ومعاناتهن من التردد في بدء التبول مع بطء جريان البول وتقطعه، ولابد لهن أحياناً من استعمال عضلات البطن في أثناء التبول لإفراغ المثانة، إضافة إلى الأخماج المتكررة في الجهاز البولي مما يوجه الأطباء نحو آفة أو مشكلة انسدادية على مستوى الإحليل أو المثانة ولاسيما إذا أظهرت الاستقصاءات الشعاعية لهؤلاء الطفلات وجود جزر مثاني حالبي.

الأسباب والتشخيص: هناك جدل كبير حول مكان الانسداد في السبيل البولي السفلي في هؤلاء الطفلات؛ إذ من المحتمل أن يكون السبب الأساسي لهذه الصعوبات البولية تشنج المصرة البولية الظاهرة الانعكاسي أو تضيق إحليل ولادي مع تشنج المصرة البولية الإرادية تشنجاً ثانوياً أكثر من أن يكون انسداد عنق المثانة الناجم عن أسباب عضوية أو وظيفية. لذلك يستطب في هذه الحالة إجراء جميع الفحوص المخبرية والشعاعية الضرورية لنفي متلازمة الانسداد البولي مع إجراء صورة شعاعية ظليلة للمثانة والإحليل في أثناء التبول (الشكل ١). كما يساعد قياس قطر الإحليل بوساطة الموسعات الإحليلية في التشخيص؛ إذ تظهر هذه الفحوص غالباً حلقة متضيقة في الإحليل أو تشنجاً ثانوياً في المصرة البولية الإرادية.



الشكل (١) صورة ظليلة للجهاز البولي بعد التبول تظهر تضيق الإحليل.

العلاج: أسهل طريقة وأكثرها فائدة وأقلها ضرراً لمعالجة التضيق الإحليلي هي استخدام الموسعات الإحليلية sounds حتى قياس 32 -36 Fr أو موسع كولمان، علماً بأن قطر الحلقة المتضيقة لا يتجاوز عادة قياس Fr14 بعمر السنتين أو Fr16 بعمر ٤-١٠ سنوات، وفي كلتا الطريقتين يؤدي التوسيع إلى تحطيم الحلقة المتضيقة للإحليل مع بعض النزف. نكس تضيق الإحليل بعد التوسيع نادر. ويفضل بعض الأطباء خزع باطن الإحليل ولكن نتائجه غير مشجعة. يؤدي توسيع الإحليل إلى الشفاء التام في ٨٠٪ من الطفلات المصابات ويتضمن ذلك التغلب على بوال الفراش، وعودة جريان البول إلى الطبيعي، والشفاء من التهاب المثانة والكلية، واختفاء البيلة الجرثومية مع تراجع الجزر المثاني الحالبي في أغلب الحالات تراجعاً تلقائياً.

قد يختفي تضيق الإحليل الولادي تلقائياً في الطفلات الصغيرات من دون علاج بعد البلوغ؛ مما يؤكد نتيجة الدراسات القائلة إن غياب الإستروجين يؤدي إلى حدوث هذه الآفة. ولكن وجود الأعراض الآنفة الذكر يحتم على الأهل مراجعة الطبيب ويحتم على الطبيب إعطاء العلاج المبكر لتجنب التأثيرات الجانبية الانسدادية المخربة الناجمة عنها.

٢- التحام الشفرين labia fusion:

التحام الشفرين الصغيرين آفة ولادية شائعة المشاهدة في الطفلات الصغيرات، ويجب التفريق بين هذه الحالة وحالة أخرى هي التحام الشفرين الكبيرين المشاهدة في حالات محددة من اضطرابات الخنوثة intersex disorders.

لنقص الإستروجين شأن مهم في تطور المرض، إذ وجد أن معظم الحالات تحدث عند الطفلات بين سن ثلاثة أشهر إلى سبع سنوات، في حين لم تسجل حالات الالتحام في الطفلات المولودات حديثاً نتيجة مستويات الإستروجين الوالدي الموجودة فيهن، الذي له هنا على ما يبدو فعل وقائي. وفضلاً عن نقص الإستروجين هناك عوامل أخرى لها بعض الأثر في حدوث هذا المرض كالتخريش الموضعي ورض الأنسجة، ورض الأعضاء التناسلية، كما قد يكون مضاعفة لظاهرة ختان الإناث female circumcision في البلدان التي تتبع شعوبها هذه العادة.

الأعراض والتشخيص: لا توجد أعراض في معظم



الشكل (٢) التحام الشفرين الصغيرين.

الطفلات اللواتي لديهن التحام شفرين، ولكن الالتحام قد يكون كاملاً لدرجة تمنع من خروج البول وتجمعه ضمن المهبل، مما يؤدي إلى حدوث أخماج بولية متكررة مع ارتكاس تحسسي في منطقة العجان وتنقيط البول بعد الانتهاء من التبول post-void dribbling، وتشخص هذه الحالة المرضية بالاعتماد على الفحص السريري (الشكل ٢).

العلاج: تعالج بتطبيق كريم الإستروجين الموضعي على منطقة الالتحام مرتين يومياً مدة أسبوعين إلى أربعة أسابيع ويستطب أحياناً فصل الشفرين الملتحمين جراحياً حين فشل المعالجة الدوائية. وننوه هنا بأنه من غير الشائع مشاهدة التحام الشفرين بعد سن البلوغ.

ثانياً- أمراض الإحليل الأنثوي المكتسبة:

١- التهاب الإحليل الحاد acute urethritis:

يصاب الإحليل في المرأة بعوامل جرثومية متعددة ينتقل أغلبها عن طريق ممارسة الجنس. وتعد الإصابة بالنيسريات البنية Neisseria gonorrhoeae وبالمشعرات المهبلية Trichomonas vaginalis الأكثر شيوعاً، وأقل من ذلك نتيجة الإصابة بالمتدثرات الحثرية Chlamydia trachomatis. كما أن استخدام بعض المواد المطهرة والمعقمة في الحمامات وأحواض السباحة واستخدام المزلقات والكريمات القاتلة للنطاف قد تسبب التهاب الإحليل والتهاب المهبل وتهيج المثانة.

الأعراض: حرقة شديدة في أثناء التبول مع حس حكة في الأعضاء التناسلية، وخروج مفرزات قيحية غزيرة صفراء أو بيضاء اللون.

التشخيص: يتم بالاعتماد على فحص المفرزات الإحليلية المباشر بعد التلوين بطريقة الغرام، وهومشخص للإصابة بنسبة ٩٥٪، أو بالاعتماد على إجراء الزروع cultures واللطاخات smears من الأعضاء التناسلية وأحياناً بإجراء زرع الدفعة الأولى من البول.

العلاج: يمكن الوصول للشفاء السريع باستخدام الصادات التي تغطي النيسريات البنية والمتدثرات الحثرية، كالمشاركة بين حقن الـ ceftriaxone في العضل وإعطاء الـ doxycycline أو azithromycin بطريق الفم ريثما تصل نتائج الفحوص المخبرية ونتائج زروع المفرزات من منطقة الإحليل، ويتابع العلاج بعدها بناءً على معطيات هذه النتائج.

٢- التهاب الإحليل المزمن chronic urethritis:

التهاب الإحليل الأنثوي المزمن أحد أكثر الإصابات البولية شيوعاً عند الأنثى. يحتوي الإحليل الأنثوي عدة عوامل ممرضة إذ تزداد الإصابة باستخدام الحفاظات الملوثة، أو إدخال القثطرة البولية، فضلاً عن انتشار العوامل الممرضة من عنق الرحم والمهبل إلى الإحليل، أو بممارسة الجنس مع الشريك المصاب، وقد تأتي العدوى الالتهابية للإحليل من الرض في أثناء الجماع أو الولادة ولاسيما حين وجود تضيق إحليل خلقي أو مكتسب.

الموجودات السريرية: تشبه الأعراض أعراض التهاب المثانة: تعدد بيلات ليلي ونهاري، (تبوال pollakiuria)، حرقة البول وزحير بولي وعدم الارتياح في منطقة الإحليل ولاسيما في أثناء المشي.

ويظهر فحص الأعضاء التناسلية السريري احمرار الصماخ البولي، وعلامات التهاب عنق الرحم أو التهاب المهبل مع فرط حساسية الإحليل في أثناء المس المهبلي وندرة المفرزات الإحليلية.

الموجودات المخبرية: يجمع البول من أجل التحليل في وعائين منفصلين، يحوي الأول عينة من بداية التبول ويحتوي الثاني عينة من منتصف التبول، وقد يلاحظ وجود القيح في الأنبوب الأول في حين يكون البول في الأنبوب الثاني رائقاً غير عكر.

قد تأتي نتائج فحص البول المجهري مشابهة للموجودات المخبرية المشاهدة في التهاب الإحليل غير السيلاني عند الذكور، ومنها الميَورة الحالة لليوريا ureaplasma urealyticum التي يمكن كشفها في الأنبوب الأول، وجراثيم متنوعة أخرى

مثل العقديات البرازية. والاشريكية القولونية. كما يمكن أن تعزل وتزرع من المفرزات الإحليلية أو من مسحات مأخوذة من مَولج المهبل introitus. ويوجه وجود الكريات البيض في أثناء فحص البول المجهري مع التلوين وغياب الجراثيم في أثناء إجراء زرع البول نحو التهاب إحليل غير سيلاني.

الموجودات التنظيرية: يظهر تنظير الإحليل وجود مظاهر التهابية: احمرار، وحبيبومات في مخاطية الإحليل، وقد تشاهد السلائل الالتهابية في القسم الداني من الإحليل، كما يظهر تنظير المثانة وجود التهاب في المثلث المثاني trigonitis الذي يرافق التهاب الإحليل. ويجرى التنظير في الحالات غير الحادة.

التشخيص التفريقي: يجب التفريق بينه وبين التهاب المثانة، ويعتمد على:

أ- الدراسة الجرثومية لعينة البول.

ب- التنظير الشامل للمثانة والإحليل الذي يظهر الآفات الإحليلية.

وينوه هنا أن التهاب الإحليل المزمن غير الجرثومي قد يكون من مظاهر الكروب النفسية psychic stress، كما قد يعاني المصابون بالقلق والاضطرابات النفسية المزمنة أعراضَ التهاب الإحليل.

العلاج: يتم بحسب الخطوات التالية:

أ- **العلاج الدوائي** لالتهابات الإحليل الناجمة عن الإصابة بالمِيوَرة الحالة لليوريا أو الكلاميديا بمركبات الدوكسي سيكلين أو الآزيثرومايسين.

ب- **التوسيع التدريجي للتضيقات الإحليلية** بالموسعات حتى القياس Fr36، ويضع باطن الإحليل internal urethrotomy إذا أخفق التوسيع.

ج- **الوقاية من التهاب الإحليل بالطريق الصاعد:** باستخدام المطهرات الموضعية مثل كريم هيكساكلوروفين وكريم كلورهيكسيدين في منطقة المولج المهبلي لمنع صعود الجراثيم من العجان والمهبل والفرج إلى منطقة الإحليل، وينتبه هنا إلى أن استخدام الرشّاش (الدوش) المهبلي بهذه المركبات أو غيرها قد يزيد من التهابات الإحليل ومضاعفاتها لذلك لا ينصح به.

٣- التهاب الإحليل الشيخوخي senile urethritis:

يؤدي انقطاع الطمث الفيزيولوجي أو بسبب جراحي إلى حدوث نقص الإستروجين وتبدلات شيخوخية في ظهارة المهبل إذ تصبح أكثر جفافاً وشحوباً. يصيب التهاب المهبل الضموري ٢٠-٣٠٪ من النساء بعد انقطاع الطمث. كما تحدث تبدلات مشابهة في السبيل البولي السفلي الذي ينشأ جنينياً من منشأ الأعضاء التناسلية الأنثوية نفسه.

الموجودات السريرية: يظهر لدى بعض النساء اللواتي بلغن سن الإياس أعراض فرط حساسية المثانة كالحرقة البولية، وتعدد البيلات، والزحير البولي والسلس البولي الجهدي أحياناً، كما قد تعاني المصابات حكةً فرجية ومهبلية، ومفرزات مهبلية وفرجية ومن مشح دموية مهبلية تالية للجماع.

تكون الظهارة المهبلية شاحبة وجافة، ومخاطية صماخ الإحليل محمرة ومفرطة الحساسية، ومن الشائع مشاهدة انقلاب الشفة الخلفية للصماخ البولي انقلاباً خارجياً، ينجم عن ضمور الجدار الإحليلي المهبلي .

الموجودات المخبرية: قد تأتي نتائج فحوص البول المخبرية خاليةً من العوامل الممرضة، ويمكن عندئذٍ وضع التشخيص بالاعتماد على الطريقة التالية: تؤخذ لطاخة جافة من ظهارة المهبل وتلون بمحلول لوغول .Lugol's solut، ثم تغسل الشريحة بالماء، ثم تفحص تحت المجهر. ففي نقص الإستروجينية hypoestrogenism يكون تَشَرُّب اليود من قبل خلايا المهبل ضئيلاً، وتظهر بذلك تحت المجهر بلون أصفر، وحين تكون الظهارة سليمة تتلون خلاياها بلون بني غامق بسبب محتواها العالي من الغليكوجين. كما يمكن تأكيد التشخيص عن طريق لطاخة بابانيكولاو Papanicolaou smear.

ينوه هنا بأن مرحلة بعد سن الإياس عند النساء يرافقها عادة ارتفاع pH المهبل، وتناقص استعمار المهبل بالعصيات اللبنية lactobacillus، وازدياد استعماره بالاشريكية القولونية.

الموجودات التنظيرية: يظهر تنظير الإحليل تشكلاً حبيبومياً مع احمرار مخاطية الإحليل، أو تضيقاً إحليلياً خفيفاً.

التشخيص التفريقي: قد يلتبس التهاب الإحليل الشيخوخي باللحيمة الإحليلية urethral caruncle. إذ يوجد انقلاب شفة الصماخ البولي الخلفية انقلاباً خارجياً في كلتا الحالتين ، لكن الورم الوعائي المفرط الحساسية غير موجود في التهاب الإحليل الشيخوخي.

العلاج: يستجيب التهاب الإحليل الشيخوخي جيداً للعلاج بمركب دي إيتيل ستيلبيسترول الذي يؤخذ على شكل تحاميل مهبلية ١, ٠ملغ مساءً مدة ثلاثة أسابيع، كما يمكن تطبيق كريمات الإستروجين موضعياً. يمكن تكرار العلاج

ثلاث مرات أو أكثر أحياناً، ويعتمد ذلك على الأعراض والموجودات المجهرية للطاخة المهبلية الملونة بمحلول لوغول. كما تتوافر الآن الحلقة المهبلية الحاوية على الاستراديول.

الإنذار: تستفيد النساء بعد سن الإياس والمصابات بأخماج بولية متكررة من استخدام كريم الاستراديول موضعياً.

٤- اللُحَيمة الإحليلية urethral caruncle:

هي آفة التهابية سليمة في مستوى الإحليل القاصي، وغالباً ما تشخص عند النساء بعد سن الإياس، وهي ورم وعائي هش يشبه ثمرة التوت، يبدو عيانياً على شكل كتلة بارزة حمراء في مستوى صماخ الإحليل مغطاة بالمخاطية (**الشكل٣**). تتألف مجهرياً من نسيج ضام يحوي العديد من الخلايا الالتهابية والأوعية الدموية مغطاة بطبقة ظهارية.

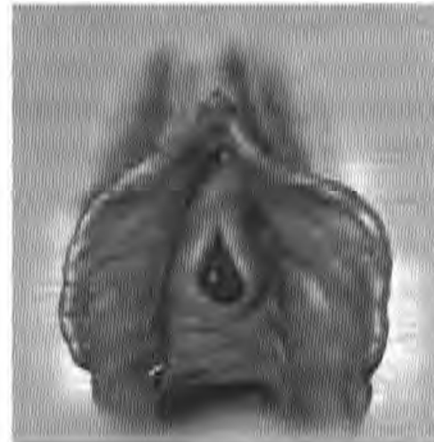
الموجودات السريرية: ألم في أثناء التبويل، وفي أثناء الجماع، نزف نقطي تالٍ للرضوض حتى البسيطة. تشاهد على الشفة الخلفية للصماخ البولي كتلة حمراء اللون هشة ممضة بالجس لاطئة أو متبارزة.

التشخيص التفريقي:

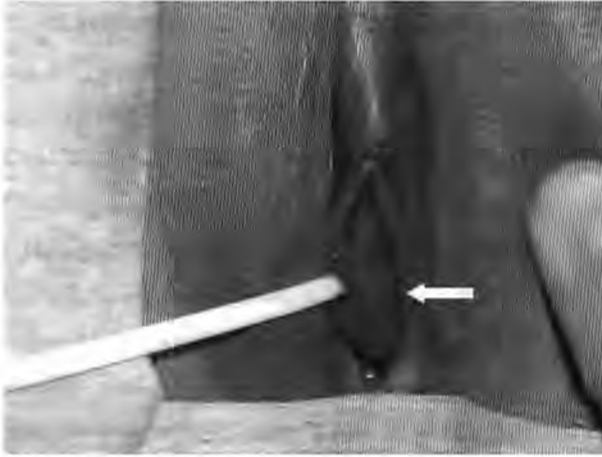
أ- كارسينوما الإحليل: يمكن أن تصيب الصماخ البولي، والخزعة الاستئصالية هنا تضع التشخيص الدقيق.

ب- التهاب الإحليل: يرافقه ارتكاس سليلاني في منطقة الصماخ الإحليلي، وهو أكثر الأسباب شيوعاً للكتل في هذه المنطقة. يوضع التشخيص عن طريق إثبات حالة نقص الإستروجين عند المريضة مع الاستجابة الجيدة للمعالجة المعيضة للإستروجين، ويمكن إجراء الخزعة حين الشك بوجود الخباثة.

ج- خثار الوريد الإحليلي: يتظاهر على شكل كتلة ممضة مزرقة ومتورمة تشمل الشفة الخلفية للصماخ البولي، ولها



الشكل (٣) اللحيمة الإحليلية.



(الشكل٤) تدلي الإحليل.

مظهر مشابه لمظهر الخثرة الباسورية وتتراجع من دون علاج.

المعالجة: تشفى اللحيمة بالاستئصال الجراحي الذي يستطب إذا كانت الآفة عرضية، لكنها قد تنكس في بعض الحالات.

٥- تدلي الإحليل prolopse of the urethra:

تدلي الإحليل الأنثوي غير شائع. ويحدث فقط عند الطفلات أو المصابات بالشلل اللواتي يعانين آفات العصبون المحرك السفلي. تتظاهر مخاطية الإحليل المتدلية على شكل كتلة حمراء قد تتموت حين عدم ردها عاجلاً (الشكل ٤).

العلاج: يكون برد الكتلة الإحليلية المتبارزة يتلوه إجراء تنظير مثانة لنفي وجود قيلة حالبية متدلية.

وحين فشل الرد يستؤصل النسيج المتنخر (وهو الأفضل) بالمخثر الكهربائي الجراحي.

٦- الناسور الإحليلي المهبلي urethrovaginal fistula:

قد يتلو الناسور الإحليلي المهبلي (الشكل ٥) رضاً موضعياً بعد الولادة أو كسور الحوض أو التداخلات الجراحية. ولكن السبب الأكثر شيوعاً لهذه الآفة هو رض الإحليل المباشر أو أذية التروية الدموية في أثناء الإصلاح الجراحي للقيلة المثانية cystocele أو حين استئصال الرتج الإحليلي. وهناك أسباب أخرى تتضمن المعالجة الإشعاعية للأورام الحوضية، وكسور الحوض ورضوضه وأورام المهبل.

يتم التشخيص بالاعتماد على الفحص السريري وتنظير الإحليل.

العلاج: رأب (تصنيع) الإحليل عبر المهبل.

٧- الرتوج الإحليلية urethral diverticulum:

تراوح نسبة حدوث رتوج الإحليل في أثناء الولادة بين ٠,٦-٥٪. وقد تكون الرتوج متعددة، وتكون في معظم الحالات



الشكل (٥) الناسور الإحليلي

ثانوية لرضوض الإحليل في أثناء الولادة أو لخمج إحليلي شديد.

الأعراض: ترافق رتوج الإحليل هجمات متكررة من التهاب المثانة وأعراض بولية تخريشية وألم في الإحليل مع ملاحظة الثلاثي العرضي: الحرقة البولية، وعسر الجماع، والتقاطر dribbling في نهاية التبول.

التشخيص: يتم بالاعتماد على:

أ- شكوى المريضة من الشعور بكتلة مدورة كيسية الشكل على الجدار الأمامي للمهبل مع ملاحظة تسرب القيح من فوهة الصماخ الإحليلي إذا ضغطت.

ب- الفحوص الشعاعية: تظهر هذه الآفة في الصورة الشعاعية بعد التبويل عقب إجراء صورة ظليلة للجهاز البولي (الشكل ٦).

وإذا فشلت الطريقة السابقة في التشخيص يجرى التصوير بالصدى عبر المهبل أو المرنان الحوضي (MRI)، وهو الأكثر حساسية في تشخيص الرتوج الإحليلية من تصوير الإحليل الظليل.

ج- تنظير الإحليل: يكشف تنظير الإحليل فوهة الرتج على الرغم من أن تحديد هذه الفوهة أمر بالغ الصعوبة. ويجب التنويه هنا بكشف عدة حالات تسرطن في بعض رتوج الإحليل.

العلاج: استئصال كيس الرتج استئصالاً كاملاً وإصلاح عيب الإحليل من خلال شق في جدار المهبل الأمامي، مع الانتباه لعدم أذية المصرة الإحليلية. وتوضع قثطرة فولي فوق العانة مدة ١٥ يوماً بعد الجراحة.

٨- تضيقات الإحليل الأنثوي urethral stricture:

التضيق الإحليلي الحقيقي العضوي عند الأنثى البالغة غير شائع، (الانسداد الإحليلي الوظيفي أكثر شيوعاً) ويكون ولادياً أو مكتسباً.

قد تؤدي الرضوض في أثناء الجماع أو الولادة إلى تليف الإحليل وتضيقه، كما قد يحدث التضيق الإحليلي في أثناء عمليات إصلاح المهبل وبعد التهاب الإحليل الحاد أو المزمن.

الأعراض: الأعراض الأساسية لتضيق الإحليل هي التردد المستمر في أثناء البدء بالتبويل مع ضعف الرشق البولي، وقد تشكو المريضة من تعدد البيلات الليلي والنهاري، وحرقة بولية وألم إحليلي يكون ثانوياً لالتهاب الإحليل أو التهاب المثانة.

التشخيص: بالاعتماد على الأعراض السريرية وفحوص البول المخبرية، ويكون تنظير الإحليل والمثانة حاسماً للتشخيص بإظهاره منطقة التضيق وعلامات التهاب الإحليل وعلامات إجهاد المثانة بظهور التربق trabeculation





الشكل (٦) الرتج الإحليلي عند الأنثى

(ظهور استطالات من النسيج الضام).

العلاج: يكون بإعطاء الصادات الحيوية المناسبة وبحسب نتائج الزروع البولية، مع التوسيع التدريجي والدوري للإحليل حتى قياس Fr36 بفواصل أسبوعية. وهناك من يقول بخزع باطن الإحليل.

الإنذار: جيد حين تطبيق التوسيع اللطيف مع معالجة التهاب الإحليل المرافق. العلاج النوعي بالصادات.

الجزر المثاني الحالبي

سعد كيال، محمد عمر الطويل

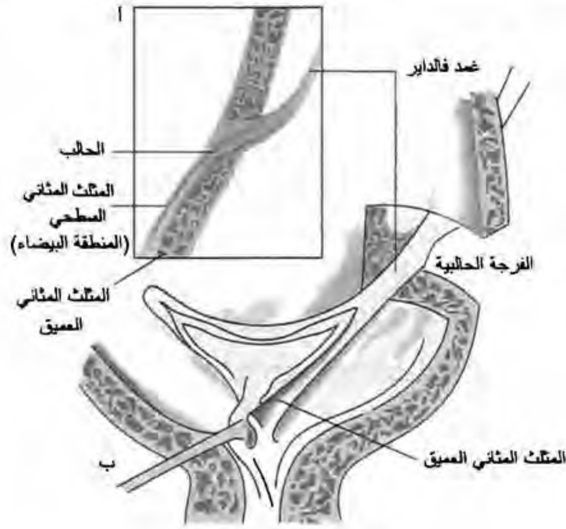
يسمح الموصل junction المثاني الحالبي للبول في الحالات الطبيعية بالعبور من الحالب إلى المثانة، ويمنع عودته بالطريق الراجع ولاسيما في أثناء التبويل. وبذلك تكون الكلية محمية من الضغط المرتفع داخل المثانة ومن التلوث بالبول المنتن الموجود فيها. وحين لا يكون هذا الصمام فعالاً تزداد فرصة حدوث خمج بولي والتهاب حويضة وكلية. ويكون هذا الالتهاب عند الأطفال خاصة - سواء كان حاداً أم مزمناً أم شافياً - ثانوياً للجزر المثاني الحالبي vesicoureteral reflux.

لمحة تشريحية فيزيولوجية للموصل المثاني الحالبي:

تشير إحدى الفرضيات إلى وجود آليات فاعلة ومنفعلة للحفاظ على جريان البول باتجاه واحد من الكلية حتى المثانة، وعلى الرغم من أن آلية الصمام المنفعلة passive valve mechanism لها الشأن المهم في الحفاظ على جريان البول باتجاه واحد، فقد أظهر الباحثون أن لعضلية الحالب الانتهائي تأثيراً فاعلاً في الحفاظ على أهلية competency الدسام (الشكل ١).

يتألف الحالب تشريحياً من ثلاث طبقات عضلية، داخلية طولانية، ومتوسطة دائرية، وخارجية طولانية. فبعد دخول الحالب إلى المثانة يتثبت عبر الجدار على نحو جيد، وتنتشر ألياف الطبقة العضلية الداخلية إلى الإنسي بشكل مروحي لتلتقي مثيلتها من الحالب الآخر وتشكل المثلث المثاني السطحي وتنتهي عند عنق المثانة. وكذلك تسير الطبقة الظاهرة للحالب - التي تعرف بغمد والداير Waldeyer's sheath (الشكل ٢)- بشكل إنسي سفلي لتشكل المثلث المثاني العميق، وهذا الترتيب التشريحي هو الذي يحافظ على الآلية المنفعلة لجريان البول من الكلية إلى المثانة. كما أن ارتفاع الضغط داخل المثانة ينتقل على نحو فاعل إلى الحالب ذي الجدار الرقيق واللمعة الصغيرة في قسمه تحت مخاطية المثانة، لتضغط لمعته بجدار المثانة وتمنع رجوع البول إلى الأعلى.

هناك متغيرات تؤثر في فعالية الدسام، تتضمن طول النفق الذي يمر فيه الحالب تحت مخاطية المثانة، والعضلات المثانية الساندة وسلامة المقوية العضلية للمثلث المثاني (الشكل٣)، إضافة إلى وجود ضغط منخفض في المثانة التي



الشكل (٢) غمد والداير.



الشكل (٣) حدوث الجزر بحسب طول الحالب تحت مخاطية المثانة.



الشكل (١) الوصل الحالبي المثاني الطبيعي.

تخزن البول، كما أن نسبة طول النفق الذي يمر فيه الحالب ضمن المثانة إلى لمعة الحالب هي عامل مهم في نجاح عمل الدسام، ويجب ألا تقل هذه النسبة عن ١/٥، وهي النسبة التي يجب تحقيقها لنجاح عملية إعادة زرع الحالب في المثانة.

أسباب الجزر المثاني الحالبي:

يعد وهن المثلث المثاني وما يُجاوره من عضلية قطعة الحالب داخل المثانة السبب الأهم لحدوث الجزر المثاني الحالبي. كما أن كل ما يؤدي إلى تقصير طول هذه القطعة من الحالب يكون سبباً أقل شيوعاً لحدوث الجزر، وأشار العديد من الباحثين إلى أنه ينتقل بصورة وراثية.

١- الأسباب الولادية:

أ- ضعف المثلث المثاني (الجزر الأولي primary):

هو أكثر الأسباب شيوعاً، ويُشاهد في معظم الحالات عند صغار الأطفال، وهو في الإناث أكثر منه في الذكور. وقد تعود كثرة الإصابة عند البالغات من النساء إلى العيب الخلقي نفسه. إذ يؤدي الضعف في جهة واحدة من المثلث المثاني إلى تناقص ضغط إغلاق الحالب في قطعته داخل المثانة في جهة واحدة، في حين يسبب الضعف المنتشر للمثلث المثاني جزراً ثنائي الجانب.

كما يفسر ذلك حدوث الجزر في أحد الحالبين في حالة الحالب المضاعف، حيث تكون فوهة الحالب العلوية التي تنشأ من قناة الكلوة الموسطة بشكل أقرب إلى الجيب البولي التناسلي ويتطور عضلي أقل.

في الحالة الطبيعية تمارس مقوية (توتر) المثلث المثاني وقطعة الحالب داخل المثانة شداً نحو الأسفل، في حين يميل قسم الحالب خارج المثانة إلى الشد باتجاه الأعلى. إذا كان تطور المثلث المثاني ناقصاً تنقص فعاليته الإغلاقية، إضافة إلى أن الفوهة الحالبية تميل إلى الهجرة نحو الأعلى باتجاه الفرجة الحالبية، وتتماشى درجة هذه الهجرة نحو الأعلى مع درجة قصور وظيفة المثلث المثاني. ويتم تقرير درجة القصور بوساطة التصوير الظليل للجهاز البولي، وتصوير المثانة الظليل وشكل الفوهات الحالبية في أثناء تنظير المثانة.

ب- الجزر العائلي familial reflux:

يبدو أن هناك تأهباً جينياً لحدوث الجزر. حيث سجل معدل الحدوث بين ٤,٧-٥١٪ بين إخوة مصابين بالجزر، وهذا المعدل أعلى على نحو واضح من معدل حدوث الجزر بين عموم السكان والذي يبلغ ١٪. وهناك اختلاف في معدل حدوث الجزر بين الأمم والأعراق المختلفة. ولم يتم حتى الآن تحديد النمط الدقيق لهذا الانتقال الجيني.

ج- شذوذات الحالب ureteral abnormality:

(١)- تضاعف الحالب التام ureteral duplication: تكون القطعة داخل المثانة من حالب القطب العلوي للكلية طبيعية الطول، في حين تكون مثيلتها من حالب القطب السفلي قصيرة. وأظهر Stephens أن عضلية الفوهة الحالبية المتوضعة علوياً التي تعود لحالب القطب السفلي من الكلية تكون موهنة؛ مما يعدّ سبباً إضافياً لضعفها (الشكل٤).

(٢)- الفوهة الحالبية المنتبذة ectopic: قد يصب الحالب المفرد أو أحد الحالبين المضاعفين في منطقة سفلية من المثلث المثاني أو في عنق المثانة أو في الإحليل. ويرافق هذه الحالات حدوث الجزر. وتبين هذه الحالة أن طول قطعة الحالب داخل المثانة ليس السبب الوحيد المسؤول عن الجزر؛ إذ تكون عضلية هذه الفوهة المنتبذة ناقصة التطور وبالتالي ليس لها قوة سادة (الشكل ٥).

(٣)- القيلة الحالبية ureterocele: نادراً ما يحدث الجزر في القيلة الحالبية التي تصيب حالباً منفرداً. في حين يحدث الجزر في الحالب الذي ينزح القطب العلوي من الكلية المضاعفة، ولأن الفوهة الحالبية تكون مسدودة فإن القطعة الحالبية داخل جدار المثانة تتسع؛ مما يزيد من قطر الفرجة الحالبية ويؤدي إلى إنقاص طول القطعة داخل



الشكل (٤) تضاعف الحالب التام



الشكل (٥) فوهة حالب منتبذة.

المثانة من الحالب الآخر مما قد يجعله قاصراً وغير كفء. كما يؤدي استئصال القيلة الحالبية إلى حدوث جزر مثاني حالبي للحالب نفسه (الشكل ٦).

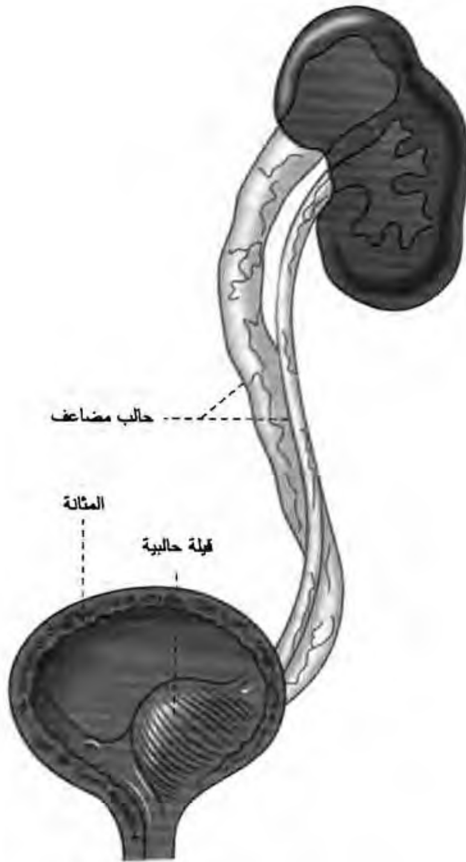
د- خلل الوظيفة الإفراغية voiding dysfunction:

يرافق خلل الوظيفة الإفراغية حدوث الجزر. ويمكن للأطفال في أثناء فترة التدرب على قضاء الحاجة في المرحاض (ولاسيما الإناث منهم) أن يسببوا تبدلاً في وظيفة المثانة بمحاولة تثبيط الرغبة في التبول. مما يؤدي إلى زيادة غير طبيعية في ضغط الإفراغ وفرطٍ في نشاط المثانة ونقصٍ في مطاوعتها. وتؤدي هذه التبدلات في حركية (ديناميكية) المثانة إلى حدوث جزر مثاني حالبي أولي أو إلى منع زواله وشفائه في حال وجوده.

كما قد تسبب تبدلات الوظيفة المعوية (كالإمساك مثلاً) تردياً إضافياً في وظيفة المثانة، وينجم عن ذلك استمرار وجود الجزر الأولي أو حدوثه.

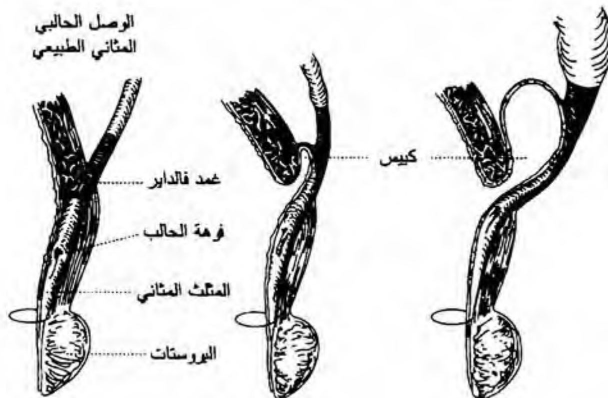
هـ- التربّق المثاني bladder trabeculation:

يرافق المثانة المتربقة بشدة أحياناً الجزر. وتشمل أسباب



الشكل (٦) حالب مضاعف مع قيلة حالبية.

حدوث التربق المثاني: المثانة العصبية التشنجية، ووجود انسداد شديد أسفل المثانة. وتترافق هذه الآفة مع فرط تصنع في المثلث المثاني، مما يؤدي إلى إجهاد إضافي على عضلات المثلث والحالب يميل لحماية الموصل من أي قصور قد يعتريه. وقد تندفع مخاطية المثانة في بعض هذه الحالات عبر الفرجة الحالبية فوق الحالب مباشرة لتشكل رتجاً أو كيساً saccule (الشكل ٧). يُقلل هذا التوسع الحاصل في الفرجة



الشكل (٧) تطور الكيس الحالبي وانفتاق مخاطية المثانة عبر الفرجة الحالبية.

الحالبية من طول قطعة الحالب داخل المثانة مما قد يتلوه حدوث الجزر.

و- توذم جدار المثانة الناجم عن التهاب المثانة:

تختلف الصمامات في درجة قصورها كما لوحظ سابقاً. ولا يسمح الصمام الحدّي (بين بين) (border line valve) بحدوث الجزر إذا كان البول عقيماً، ولكن حين يرافق التهاب المثانة حدوث وذمة تشمل المثلث المثاني وقطعة الحالب داخل المثانة إضافة إلى الضغط المرتفع غير الطبيعي في أثناء التبويل فإن هذا يؤدي إلى حدوث جزر، وقد يحدث التهاب حويضة وكلية ثانوي في مثل هذه الحالات. كما يحدث بعد شفاء الالتهاب اختفاء الجزر بدليل تصوير المثانة في أثناء التبويل. ويعتقد أن الموصل الطبيعي تماماً لا تنكسر معاوضته حتى في مثل هذه الظروف الالتهابية.

قد يرافق التهاب الحويضة والكلية عند الحامل جزر مثاني حالبي، ويذكر العديد من المرضى قصة سوابق أخماج بولية في أثناء الطفولة. وقد يعتري الصمامات الحدية بعض القصور حين وجود بيلة جرثومية في أثناء الحمل، وقد تتفاقم هذه الحالة بوساطة الهرمونات الحملية التي قد تحدث نقصاً إضافياً في توتر (مقوية) عضلية المثلث المثاني. وقد يختفي الجزر بعد الولادة.

ز- متلازمة إيجل - باريت (Eagle - Barrett) أو متلازمة البطن البرقوقي (prune belly): وهي حالة مرضية نادرة. يحدث فيها فشل التطور الطبيعي لعضلات البطن وعضلات الحالب والمثانة الملس مع اختفاء الخصية cryptorchidism ثنائي الجانب. كما قد يشاهد حذف قفدي فحجي talipes equinovarus وخلع فخذي dislocation.

ويتوقع حدوث الجزر بسبب العيب في العضلات الملس للوصل المثاني الحالبي، وقد ينجم عن ذلك استسقاء كلوي شديد.

٢- الأسباب العلاجية المنشأ iatrogenic:

قد تؤدي بعض الإجراءات الجراحية إلى حدوث جزر مثاني حالبي مؤقت أو دائم.

أ- استئصال الموثة prostatectomy: يحدث في كل أنواع استئصال الموثة قطع عضلات المثلث المثاني السطحي في مستوى عنق المثانة. وهو ما يُفسر ارتفاع الحرارة (وتجرثم الدم) الذي يُشاهد في بعض الأحيان بعد نزع القثطرة البولية بعد عمليات الموثة. ويعود المثلث المثاني إلى ثباته بعد ٢-٣ أسابيع فيختفي الجزر.

ب- الاستئصال الإسفيني لعنق المثانة الخلفي wedge resection of the posterior vesical neck: وهو خطوة خاطئة تُجرى في عمليات إعادة تصنيع عنق المثانة بسبب تضيق مفترض فيه أو خلل في وظيفته. وتؤثر هذه الخطوة في استمرارية المثلث المثاني وتؤدي إلى حدوث الجزر.

ج- بضع الصماخ الحالبي meatotomy: قد يؤدي البضع المفرط للصماخ الحالبي كما في حالات الاستئصال الواسع في معالجة سرطان المثانة إلى حدوث جزر حالبي، في حين لا يحدث ذلك في البضع المحدود في سقف قطعة الحالب داخل المثانة لأنه يقطع أليافاً عضلية قليلة.

المثانة المتقلصة (المنكمشة contracted):

تحدث المثانة المنكمشة بسبب التهاب المثانة الخلالي أو السل أو المعالجة الشعاعية أو السرطان أو داء البلهارزيات schistosomiasis، وقد يرافقها الجزر.

المضاعفات:

يؤذي الجزر المثاني الحالبي الكلية بوساطة إحدى آليتين أو بالآليتين معاً: التهاب الحويضة، والاستسقاء الحالبي الكلوي.

١- التهاب الحويضة الكلوية: يُعد الجزر المثاني الحالبي واحداً من أهم العوامل الشائعة المساهمة في حدوث التهاب المثانة ولاسيما عند الإناث. فحين وجود الجزر تصل الجراثيم للكلية محدثة التهاب الحويضة والكلية، ولا يستطيع السبيل البولي إفراغ نفسه كاملاً ويبقى الخمج مستمراً.

٢- الاستسقاء الحالبي الكلوي: يرافق توسع الحالب والحويضة والكؤوس عادة حدوث الجزر، ويكون شديداً في بعض الأحيان. ولما كان الإحليل عند الذكور عقيماً وطويلاً نسبياً، فإن هذا يفسر حدوث هذه التغيرات عند الذكور في غياب الخمج، ويكون الجزر العقيم أقل ضرراً وإحداثاً للأذية من الجزر المنتن.

وهناك ثلاثة أسباب للتوسع:

١- زيادة عبء العمل: فالحالب مصمم لنقل البول من الكلية إلى المثانة مرة واحدة فقط. أما حين وجود الجزر فإن كمية كبيرة من البول تعود للأعلى ثم ترجع للمثانة مما قد يُضاعف من حجم البول المار عبر الحالب قد يصل لعشرة أضعاف أو أكثر. ولما كان الحالب غير قادر على نقل الحجم المتزايد من البول تحدث الركودة والتوسع الحالبي.

٢- الضغط المائي السكوني (الهدروستاتيكي hydrostatic) العالي: يكون الحالب محمياً من ارتفاع الضغط داخل المثانة بوساطة الموصل الحالبي المثاني الفعال. وحين وجود جزر حر فإن الضغط المرتفع داخل المثانة ينتقل مباشرة إلى جدران الحالب والحويضة ويؤدي إلى تمطط وتوسع واضح فيهما.

٣- ضعف عضلية الحالب: يكون هنالك نقص في عضلات الجدار الحالبي بدرجات متفاوتة حين وجود الجزر. وكلما كان الجزر شديداً كان النقص العضلي أشد. ولذلك تكون شدة التوسع مختلفة بين حالة وأخرى، إذ إن الحالب الذي تكون عضليته تامة يكون أكثر مقاومة وقدرة على المعاوضة لتحمل عبء العمل والضغط المائي السكوني المرتفع مقارنة بالحالب ذي العضلية الناقصة الذي يميل للتوسع عند تعرضه لأي ارتفاع بالضغط داخل لمعته.

ولا يزال الجدل قائماً حول الجزر العقيم وما إذا كان ضاراً أو لا. ويعتقد بعض الباحثين بوجود أدلة مؤكدة على أن الجزر العقيم الشديد قد يؤدي إلى أذية متنية parenchymal كلوية. إن الجريان الراجع من الحويضة إلى النسيج الخلالي للكلية أو النبيبات نتيجة الجزر أو الضغط الراجع يؤدي إلى استجابة التهابية ملحوظة مع ارتشاح في الخلايا. ثم يؤدي في النهاية إلى التليف والتندب، وإلى تغيرات برانشيمية (متنية) لا يمكن التفريق بينها وبين ندبات التهاب الحويضة والكلية الناجمة عن الخمج الجرثومي، وتُدعى هذه الأذية اعتلال الكلية الجزري reflux nephropathy. وقد تؤدي إلى أذية متنية شديدة كافية للوصول بالكلية إلى مراحلها الأخيرة.

معدل الحدوث:

يحدث الجزر المثاني الحالبي في ٢٥- ٤٠٪ من المصابين بخمج السبيل البولي، ولكنه يحدث في ٨٪ فقط من الكبار الذين لديهم بيلة جرثومية. وهذا ما يُفسر إصابة البنات الصغيرات غالباً بالتهاب حويضة وكلية في حين تُصاب النساء بالتهاب المثانة فقط. وتعني البيلة الجرثومية وجود التهاب حويضة وكلية دائماً. ولا يحدث الجزر في الصمام الحدي إلا خلال الهجمات الحادة من التهاب المثانة، وبما أن تصوير المثانة يجري عادة بعد معالجة الخمج، لذا فإن معدل كشفه للجزر بعد العلاج يكون هنا منخفضاً. ومن جهة أُخرى يظهر الجزر عند ٨٥٪ من المرضى الذين تُظهر الصورة الظليلة لجهازهم البولي تغيرات وصفية لالتهاب حويضة وكلية ملتئمة.

عندما يترافق الخمج والجزر خلال الأسابيع الأولى من الحياة فإن العديد من المرضى يُصابون بخمج دم ويوريميائية، ومعظم هؤلاء يكونون ذكوراً مصابين بدسامات إحليل خلفي posterior urethral valves، وتكون نسبة الحدوث في الأطفال بعد عمر السنة والمصابين بخمج بولي مع جزر تقريباً ٣-٤ إناث إلى ذكر واحد (٣-٤ :١).

الموجودات السريرية:

تتماشى القصة مع التهاب حويضة وكلية حاد، وتوحي إلى وجود جزر مثاني حالبي. وهذا ما يُشاهد في معظم الحالات عند الإناث، وخصوصاً الصغيرات منهن. كما يجب أن يوجه نكس التهاب المثانة وتكرره إلى احتمال وجود جزر، إذ يكون هؤلاء المرضى مصابين بالتهاب حويضة وكلية منخفض الدرجة لاعرضي.

١- الأعراض المتعلقة بالجزر:

أ- التهاب الحويضة والكلية العرضي: الأعراض المعتادة عند البالغين هي العرواءات وارتفاع الحرارة والألم الكلوي والغثيان والإقياء وأعراض التهاب المثانة. أما عند الأطفال فهناك ارتفاع الحرارة مع ألم مبهم في البطن وإسهالات أحياناً.

ب- التهاب الحويضة والكلية اللاعرضي: ربما لا يشكو المريض من أي عرض، وإنما تكشف لديه مصادفة بيلة قيحية وجرثومية فقط، وتكون هي المفتاح الوحيد لتشخيص الإصابة، الأمر الذي يدعو إلى ضرورة إجراء تحليل البول بغرض التحري screening عند الأطفال.

ج- أعراض التهاب المثانة فقط: تكون البيلة الجرثومية معندة على العلاج بالصادات الحيوية أو ينكس الخمج سريعاً بعد انتهاء المعالجة. وقد يكون لدى هذا المريض جزر مع التهاب حويضة وكلية.

د- آلام كلوية في أثناء التبويل: ألم الكلية في أثناء التبويل شكوى نادرة عند مرضى الجزر المثاني الحالبي.

هـ- اليوريمية uremia: اليوريمية هي المرحلة النهائية للجزر المزدوج، وتنجم عن تخرب المتن (البرانشيم) الكلوي بسبب الاستسقاء الكلوي أو التهاب الحويضة والكلية أو كليهما، وعادة ما يتكيف المريض مع عدم الكفاية الكلوية ويبدو بصحة جيدة، وقد ينتهي الأمر به إلى زرع الكلية. وإن التشخيص الباكر في مرحلة الطفولة قد يمنع التهاب الحويضة والكلية المترقي في كل الحالات تقريباً.

و- ارتفاع الضغط الشرياني: يُلاحظ وجود ارتفاع الضغط الشرياني على نحو واضح في المراحل المتأخرة لالتهاب الحويضة والكلية الضموري.

٢- الأعراض المتعلقة بالمرض المسبب:

تسيطر على الصورة السريرية أعراض المرض الأساسي وعلاماته.

أ- انسداد السبيل البولي: تشتكي البنات الصغيرات من التردد في بدء عملية التبويل، مع تقطع رشق البول ناجم

عن تشنج العضلات المخططة حول الإحليل، أما عند الذكور فقد يكون جريان البول بطيئاً بسبب وجود دسام إحليل خلفي (عند الرضع) أو ضخامة موثية (عند الرجال فوق ٥٠ سنة).

ب- أمراض النخاع spinal cord: قد يكون المريض مصاباً بمرض عصبي شديد مثل الشلل السفلي paraplegia أو الرباعي quadriplegia أو التصلب المتعدد أو القيلة النخاعية السحائية meningomyelocele. أما الأعراض فقد تكون سلساً بولياً أو احتباساً بولياً retention أو ثمالة بولية كبيرة أو إلحاحاً بولياً urgency.

الموجودات بالفحص السريري:

قد يُشاهد إيلام الكلية خلال هجمات التهاب الحويضة والكلية، غياب هذه العلامة لا ينفي وجود التهاب حويضة وكلية مزمن. وقد يُظهر جس المنطقة فوق العانة وقرعها وجود مثانة ممتلئة تالية لانسداد أو آفة عصبية. وإن وجود كتلة قاسية عميقاً في الحوض على الخط المتوسط عند الرضع الذكور قد يُشير إلى مثانة متسمكة الجدران بسبب دسام إحليل خلفي. كما يظهر الفحص السريري وجود إصابة عصبية ترافقها أذية عصبية في المثانة.

الموجودات المخبرية:

الخمج هو أكثر مضاعفات الجزر شيوعاً ولاسيما عند الإناث. وقد توجد البيلة الجرثومية من دون البيلة القيحية. وقد يبقى البول عقيماً عند الذكور بسبب الطول النسبي للإحليل العقيم. كما يكون كرياتينين المصل مرتفعاً في المراحل المتقدمة من الأذية الكلوية، ولكنه قد يكون طبيعياً حتى حين يكون الاستسقاء الكلوي واضحاً.

الموجودات الشعاعية:

تظهر صورة البطن البسيطة علامات تشير إلى السنسنة المشقوقة spina bifida أو القيلة النخاعية السحائية أو غياب العجز مما يشير إلى أذية عصبية. وقد يكون التصوير الظليل للجهاز البولي (IVP) طبيعياً في حالات الجزر المثاني الحالبي، ولكن غالباً ما يوجد دليل أو أكثر على وجود الجزر. منها:

١- حالب متسع في قسمه السفلي على نحو ثابت.

٢- مناطق اتساع في الحالب.

٣- حالب مرتسم على كامل طوله.

٤- وجود استسقاء حالبي كلوي مع تضيق الحالب القريب من المثانة.

التغيرات المشاهدة عند شفاء التهاب الحويضة والكلية (تَعجّر clubbing الكؤوس مع تضيق في أقماع الكلية infundibula أو ترقق قشري cortical) (الشكل ٨)، علماً أن التصوير الظليل IVP الطبيعي لا ينفي وجود الجزر.

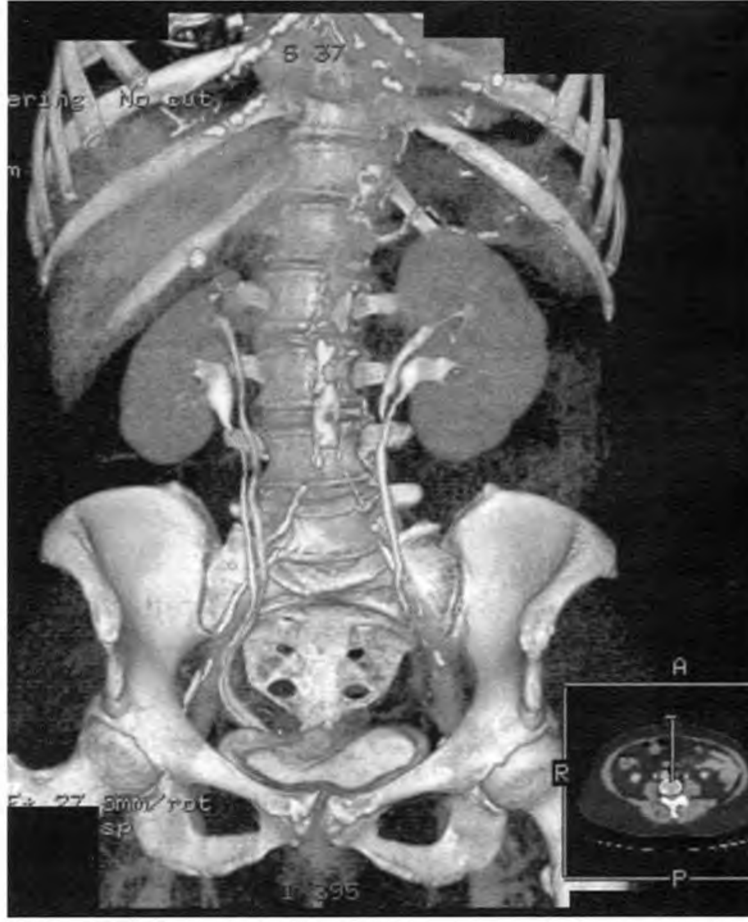
كما يشير التضاعف الحالبي إلى احتمال وجود جزر في حالب القسم السفلي للكلية، وعندها يمكن مشاهدة استسقاء كلوي أو تغيرات تتماشى مع ندب التهاب الحويضة والكلية. أما التشوهات التي تشاهد في القسم العلوي من الجهاز المضاعف فقد تشير إلى فوهة حالبية منتبذة ectopic مع جزر أو انسداد ناجم عن قيلة حالبية (الشكل ٩).

يشخص الجزر بإظهاره بإحدى الطرائق التالية: تصوير المثانة cystography البسيط (الشكل ١٠) أو الآجل delayed، أو تصوير المثانة والإحليل في أثناء التبويل، أو تصوير المثانة في أثناء التبويل بوساطة جهاز التنظير السينمائي التألقي cinefluoroscopy. كما يمكن استخدام التصوير بالنوكليدات المشعة (بالنظائر المشعة) radionuclide (الشكل ١١) حيث يُحقن النوكليد Tc99 داخل المثانة مع مصل ملحي عقيم وتظهر آلة التصوير الغامائية gamma camera وجود الجزر.

ويمكن إظهار الجزر أيضاً باستخدام indigotindisulfonate



الشكل (٨) صورة ظليلة تظهر علامات التهاب حويضة وكلية وامحاء الكؤيسات



الشكل (٩) صورة سهمية لتصوير طبقي محوري مع مادة ظليلة تظهر تضاعف الحالب مع قيلة حالبية.

المعروف بالقرمز النَّيلي indigo carmine، وهي صبغة زرقاء اللون: تملأ المثانة بماء عقيم يحوي ٥ مل من القرمز النيلي، وبعدها يطلب من المريض التبول ثم تغسل المثانة بالماء العقيم ثم تنظر المثانة وتراقب الفوهات الحالبية، ومشاهدة خروج الصبغة الزرقاء من الفوهة الحالبية يشير إلى وجود الجزر، وميزة هذه الطريقة أنها لا تحتاج إلى استخدام الأشعة، ومصداقيتها مماثلة لتصوير المثانة والإحليل في أثناء التبويل.





الشكل (١٠) صورة مثانٍ تظهر الجزر.



الشكل (١١) تصوير مثانٍ راجع بالنظائر المشعة.

يُشير ظهور الجزر في أثناء التبويل فقط إلى صمام أكثر كفاية (أهلية) competence مقارنة بالجزر الذي يظهر في أثناء الضغط المنخفض.

قد يُظهر طور الإفراغ (التبويل) في أثناء تصوير المثانة تغيرات تتماشى وتضيق الإحليل القاصي مع تشنج ثانوي للعضلة الإرادية حول الإحليل عند الفتيات، أو تغيرات مشخصة لدسام الإحليل الخلفي عند الأولاد الصغار.

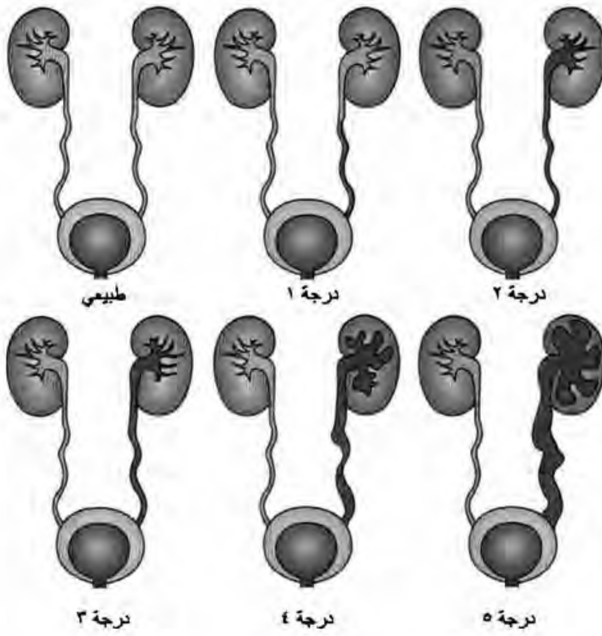
تصنيف درجة الجزر وتحديدها:

إن تصنيف درجة الجزر هو من الأهمية من الناحية السريرية كأهمية تأكيد وجود الجزر. تحدد درجة الجزر بتصوير المثانة الراجع بسلم يتدرج من ١-٥، حيث تشير درجة ١ إلى جزر في القسم السفلي من الحالب، درجة ٢ تشير إلى امتلاء الحالب والحويضة والكؤيسات من دون توسع، درجة ٣ تشير إلى امتلاء الحالب والكؤيسات والحويضة مع تعجر clubbing الكؤيسات ومع توسع متوسط في الحويضة من دون تعرج الحالب، درجة ٤ تشير إلى توسع في الحالب مع تعرج، درجة ٥ تشير إلى توسع كبير في الحالب والحويضة والكؤيسات ويغلب منظر الحليمات مع تعرج الحالب. وعموماً كلما انخفضت درجة الجزر ازداد احتمال الشفاء التلقائي (الشكل ١٢).

الاستقصاءات باستخدام الأدوات:

١- قياس قطر الإحليل (عيار الإحليل) calibration:

لا بد من قياس قطر الإحليل عند الإناث بوساطة موسعات bougies à boule، إذ يشاهد تضيق الإحليل القاصي



الشكل (١٢) درجات الجزر المثاني الحالبي.

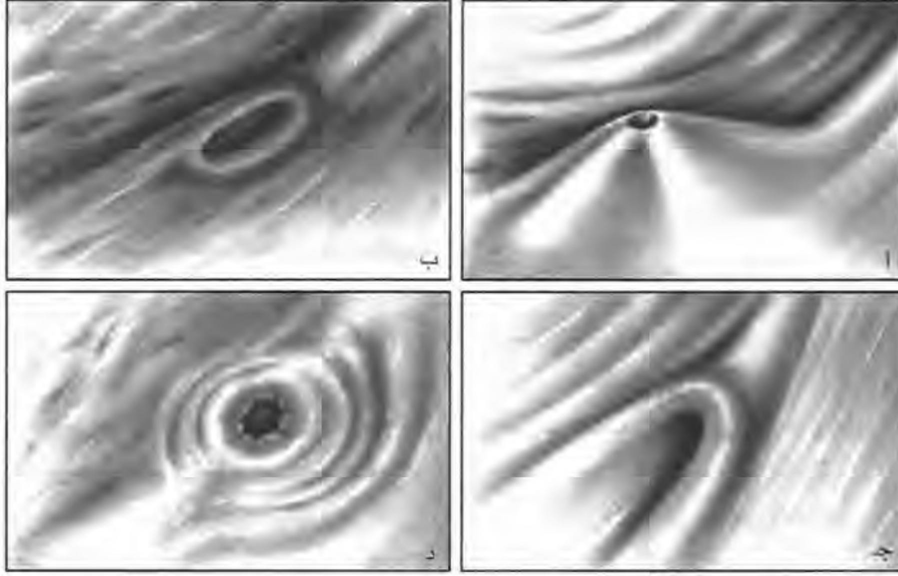
على نحو متوالي تقريباً عند الفتيات الصغيرات المصابات بخمج بولي. ويعد توسيع حلقة التضيق خطوة مهمة في تحسين ديناميكية التبويل عن طريق تخفيض الضغط داخل المثانة في أثناء التبويل وإزالة الثمالة البولية residual urine.

أما تضيق الإحليل عند النساء فأقل شيوعاً، وتجب معالجته أيضاً بالموسعات.

٢- تنظير المثانة:

يُظهر جدراً مثانية ملساً أو تربق مثانة خفيفاً فقط trabeculated في معظم الفتيات الصغيرات المصابات بالجزر. ويمكن أن يُشاهد أيضاً التهاب مثانة مزمن أو تضاعف حالب أو قيلة حالبية أو قد تكون الفوهة الحالبية منتبذة تنفتح عند عنق المثانة أو في الإحليل، وعند امتلاء المثانة قد يُشاهد رتج على سقف الفوهة الحالبية، وتُشير هذه الموجودات إلى احتمال وجود الجزر. ومن أهم ما يجب استقصاؤه في أثناء تنظير المثانة هو الصفات الشكلية المميزة للفوهات الحالبية ومكان توضعها بالنسبة لعنق المثانة.

● **الشكل:** تبدو فوهة الحالب الطبيعي بشكل مخروط البركان volcanic cone، أما الفوهة الأضعف من الناحية الصمامية بشكل طفيف فتبدو بشكل مدرّج ملعب كرة القدم، وتُشبه الفوهة الأضعف بنعل الفرس horse shoe وتكون مفتوحة باتجاه عنق المثانة. أما الموصل القاصر قصوراً تاماً فيبدو بشكل حفرة الغولف golf hole التي تستقر فوق الفرجة الحالبية (الشكل ١٣).



الشكل (١٣) شكل فوهة الحالب الطبيعي الذي فيه جزر.
أ - فوهة طبيعية بشكل فوهة البركان ب - فوهة بشكل مدرج الملعب ج - فوهة بشكل نعل الفرس د - فوهة بشكل حفرة الغولف

● **الموضع:** كلما زاد العيب في الفوهة الحالبية زاد بُعدها عن عنق المثانة، ويشير مقدار ابتعادها نحو الوحشي إلى درجة القصور في الموصل المثاني الحالبي.

التشخيص التفريقي:

قد يسبب الانسداد الوظيفي functional تغيرات مشابهة لتلك التي توحي إلى وجود الجزر على التصوير الظليل للجهاز البولي. ولا يظهر تكرار صور المثانة أي جزر. وقد بيّن Tanagho وSmith وGuthrie أن الانسداد الخلقي ناجم عن غزارة الألياف العضلية الملس المتوضعة على نحو دائري ضمن عضلية الحالب، وتعمل لذلك عمل المصرة في هذا المكان.

يؤدي الانسداد الشديد بعد عنق المثانة إلى فرط تصنع عضلية المثانة وعضلات المثلث المثاني، مؤدياً إلى إجهاد متزايد على قطعة الحالب داخل المثانة مسببة انسداداً وظيفياً (MeyersوTanagho)، مع حدوث استسقاء كلوي حالبي في حين لا يكون الجزر شائعاً.

وتشمل الآفات الأخرى التي قد تسبب استسقاءً كلوياً حالبياً من دون جزر: حصاة أسفل الحالب، وانسداد أسفل الحالب بسبب سرطان عنق الرحم أو الموثة، أو سل الجهاز البولي أو داء المنشقات (داء البلهارزيا) البولية.

المعالجة:

ليس هناك معالجة محددة للجزر المثاني الحالبي بسبب العوامل المتعددة المتداخلة فيه. وإن أكثر من نصف حالات الجزر الأولي الذي يحدث عند الأطفال يمكن تدبيرها بطرق غير جراحية، في حين تحتاج الحالات الأخرى إلى نوع ما من الإجراءات الجراحية. أما عند البالغين المصابين بالجزر فغالباً ما يضطر إلى إجراء رأب مثاني حالبي vesicoureteroplasty.

١- المعالجة الطبية:

الاستطبابات: يُعالج الجزر الأولي عند الأطفال معالجة طبية دوائية في البداية؛ لأن هناك فرصة للشفاء التلقائي. وتشمل المظاهر التي تنبئ باحتمال الشفاء التلقائي للجزر: جزراً وحيد الجانب، ودرجات منخفضة من الجزر، والعمر المبكر (الصغير) عند تشخيص الآفة، كما يميل الجزر للاختفاء والشفاء عند طفل مصاب بدسام إحليل خلفي بعد تخريب الدسام. وقد يشفى الجزر المشاهد عند النساء اللواتي يحدث لديهن التهاب حويضة وكلية متكرر بعد الجماع، باتباعهن خطوات للوقاية من التهاب المثانة. إذ إن المحافظة على عقامة البول يسمح للصمام الحالبي الحدّي بالمحافظة على أهليته.

طرائق المعالجة: يؤدي توسيع حلقة التضيق في الإحليل القاصي عند البنات الصغيرات، أو تخريب دسام الإحليل الخلفي عند الأولاد إلى نتائج ممتازة؛ إذ يُقلل من ضغط التبويل داخل المثانة ويمنع بقاء الثمالة البولية ويُلغي الجزر.

يجب أن يُعالج الخمج البولي علاجاً حاسماً بوساطة الصادات الحيوية المناسبة، وبعد ذلك تستخدم المعالجة الوقائية المثبطة حتى زوال الجزر أو إصلاحه جراحياً. أما الأطفال المصابون بالجزر المرافق لخلل في وظيفة المثانة

الإفراغية ولا يدركون الإحساس الطبيعي بالحاجة إلى التبول عند امتلاء المثانة فإنهم يجب أن يتبولوا دورياً كل ٣-٤ ساعات سواء كان هناك رغبة بالتبول أم لا. وبالتالي يمكن الإقلال من حجم الثمالة البولية.

يجب إعادة تصوير المثانة كل ١٢-١٨ شهراً، ويجب أن يُجرى تصوير الجهاز البولي الظليل أو ومضان الكليتين دورياً للتأكد من عدم تدهور الوظيفة الكلوية. ويشفى أكثر من نصف الأطفال المصابين بالجزر بالمعالجة الطبية غير الجراحية.

٢- المعالجة الجراحية:

الاستطبابات: لا يتراجع الجزر الناجم عن الشذوذات التالية تلقائياً، واستطبابات الجراحة هي:

أ- فوهة حالبية منتبذة.

ب- تضاعف الحالب.

ج- قيلة حالبية يرافقها تضاعف الحالب وجزر إلى الحالب الآخر.

د- فوهة حالبية بشكل حفرة الغولف.

هـ- جزر ذو ضغط منخفض مع استسقاء كلوي حالبي شديد؛ لذلك تستطب الجراحة في هذه الحالات.

كما تُستطب الجراحة أيضاً:

أ- إذا لم يستطع الإبقاء على البول عقيماً مع استمرار وجود الجزر.

ب- إذا حدث نكس لالتهاب الحويضة والكلية رغم المعالجة النوعية بالصادات وإعطاء الصادات المثبطة وقائياً.

ج- حين تزايد الأذية الكلوية المثبتة بوساطة التصوير الظليل أو الومضان الكلوي.

أنواع المعالجة الجراحية:

في حالات توسع الحالبين الشديد وتأذي الوظيفة الكلوية لا بد من إجراء عمليات تحويل بولي بهدف تحسين الوظيفة الكلوية والسماح للحالب المتسع باستعادة مقويته. ثم يجرى العمل الجراحي في الوقت المناسب.

أما المرضى المصابون بآفات غير قابلة للتراجع ومسببة للجزر (مثل القيلة السحائية النخاعية)، أو أولئك الذين لديهم حالب متسع بشدة ومتأذٍ وواهن فإنهم يحتاجون إلى إجراء تحويل بولي دائم مثل مفاغرة حالبية لفائفية جلدية ureteroileocutaneous.

أ- التحويل البولي المؤقت: إذا كان البول الصاعد للأعلى يعود إلى المثانة بحرية فمن المفيد في الإناث إجراء فَغْر المثانة cystostomy أو وضع قثطرة إحليلية.

أما إذا كان الحالب متسعاً فيمكن أن تفغر العروة السفلية عبر الجلد. حيث يُفتح الحالب في هذا المستوى ويجمع البول في أكياس خاصة، وتستؤصل القطعة المفاغرة مع الجلد والقسم الواقع أسفلها لاحقاً، ويُعاد زرع القسم العلوي من الحالب في المثانة. وقد يجري فغر الكلية حين يكون طول الحالب غير كافٍ.

ب- التحويل البولي الدائم: إذا بدت استحالة تصنيع الموصل المثاني الحالبي بنجاح يُستطب إجراء تحويل بولي بطريقة بريكر Bricker، وإذا كانت وظيفة الكلية متدهورة والحالب متسعاً بشدة وواهناً فالإجراء المفضل هو مفاغرة الحالب على الجلد.

ج- إصلاح الوصل المثاني الحالبي:

(١)- مبادئ الإصلاح:

- بعد استئصال ٢-٣سم من نهاية الحالب السفلية حيث تكون العضلات غير متطورة، وتحرير طول كافٍ من النهاية السفلية للحالب يمكن إعادة زرع قطعة بطول ٢,٥سم ضمن المثانة.
- وضع القسم داخل المثانة من الحالب تحت المخاطية.
- خياطة الفوهة الحالبية الجديدة مع الحافة المقطوعة لعضلات المثلث المثاني.

(٢)- أنواع العمليات:

تفي العمليات التالية بالمبادئ المذكورة سابقاً، ولها نسب نجاح عالية وتشمل:

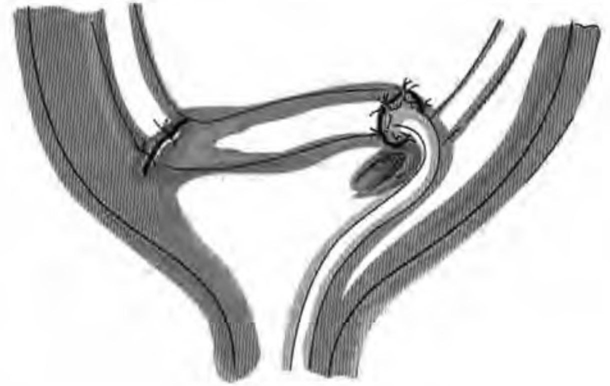
- الإصلاح فوق الفرجة الحالبية، وهي تزيد طول القطعة داخل المثانة من الحالب فوق مستوى الفرجة الحالبية (Politano and Leadbetter, Paquin).
- والإصلاح تحت الفرجة الحالبية، وهي طريقة(Hutch و Glen and Anderson)، والإصلاح المشترك فوق الفرجة الحالبية وتحتها وتبدو أكثر فعالية.
- الإصلاح عبر المثلث المثاني Cohen (الشكل ١٤).

وإذا كان الحالب متعرجاً بشدة، فيجب استئصال الأجزاء الزائدة منه، أما إذا كان متسعاً بشدة، فلا بد من إعادة تصنيعه إلى شكل وحجم أقرب إلى الطبيعي.

(٣)- نتائج تصنيع الوصل المثاني الحالبي: يغيب الجزر عند نحو ٩٣٪ من المرضى بعد الإصلاح الجراحي، في حين يحدث تضيق في الوصل الحالبي المثاني عند ٣٪ من المرضى. ويحتاج هؤلاء إلى إعادة العمل الجراحي. ويصبح البول عقيماً في ٧٥٪ من المرضى من دون استخدام الصادات الحيوية مدة ٣-٦ أشهر بعد الجراحة. أما المرضى الذين

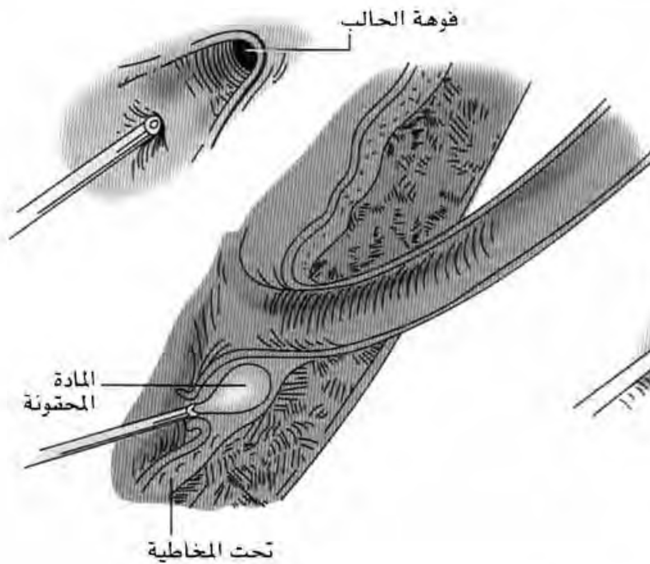
تستمر لديهم البيلة الجرثومية فيكون لديهم التهاب مثانة فقط، ويتم إثبات ذلك بأخذ عينات للبول من الحالبين بوساطة قثاطر حالبية في أثناء التنظير، إذ يُبدي فحص هذه العينات خلوها من الجراثيم. وتختفي هجمات الترفع الحروري. وهذه الحالات المتقدمة هي التي تخضع للجراحة فقط، وتأتي النتائج رائعة، وهي تفوق نتائج المعالجة الدوائية (نسبة شفاء ١٠-١٥٪ فقط). وتعد هذه العمليات الجراحية واحدة من أعظم إنجازات الجراحة البولية الحديثة.

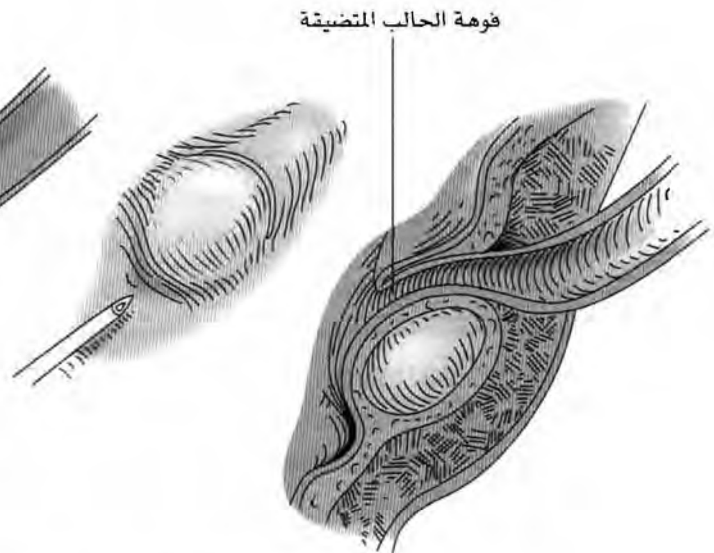




الشكل (١٤) عملية كوهين.

(٤)- الحقن عبر الإحليل تحت الحالب subureteric transurethral injection (STING): شاعت حديثاً المعالجة التنظيرية endoscopic للجزر. تُحقن فيها مادة موافقة للحياة biocompatible مثل الديفلوكس Deflux في جزء الحالب داخل جدار المثانة. وتسمح هذه العوامل الكتلية bulking بتلئيم coaptation الفوهة الحالبية والجزء داخل جدار المثانة من الحالب (Aaronson 2005) بهدف منع حدوث الجزر (الشكل ١٥). يراوح معدل نجاح هذه الطريقة التي تسمى STING- المأخوذة من الأحرف الأولى للكلمات التي تدل عليها: submucosal ureteral transurethral injection procedure - من ٧٠-٩٠٪، وتعتمد النتائج على درجة الجزر المعالج، وبما أنها لا تقارب معدل النجاح الناجم عن العمليات الجراحية التقليدية، فإن الأمل معقود على تطوير هذه الطريقة واستقصاء عوامل الخطورة التي تؤهب لفشلها من





الشكل (١٥) معالجة الجزر بالحقن تحت صماخ الحالب.

أجل تحسين نتائجها.

الإنذار:

نسبة نجاح المعالجة المحافظة في المصابين بالجزر الذين لديهم صمامات معتدلة الوظيفة عالية في علاج الجزر، وكذلك في الشفاء من الخمج. في حين يحتاج المرضى الذين لديهم صمامات حالبية مثانية قاصرة incompetent إلى إصلاح جراحي، وتكون نسبة النجاح عالية أيضاً والإنذار ممتازاً. ومع ذلك لا يبقى لدى بعض الأطفال الذين تكون لديهم أذيات شديدة في السبيل البولي عند وضع التشخيص أي علاج سوى التحويل البولي الدائم.

اضطرابات المَثانَة العَصَبيّة

مروان الخاني

ينجم خَلَل وظيفة السبيل البولي السفلي (lower urinary tract dysfunction (LUTD عن منشأ عصبي أو منشأ لا عصبي:

١- عَصَبي المنشأ neurogenic LUTD / NLUTD: يتميز بوجود أمراض أو آفات أو إصابات رضية عصبية صريحة ومُشخصة، وهي إما أن تكون خلقية كالقيلات السحائية النخاعية، وإما مُكْتَسَبة كإصابات النُخاع الشَوكي الرَضيّة.

٢- لا عَصَبي المنشأ non-neurogenic LUTD: يلاحظ لدى الأطفال ولاسيما المصابين باضطرابات سلوكية (كاستمساك البول المُطول، والتوتر النفسي، والخجل، والعُنف المَنزلي)، وتبدلات وظيفية وتشريحية في السبيل البولي السفلي والعلوي تشبه أحياناً بمظهرها الخلل العصبي المنشأ. وفي حالات أُخرى تكون هذه الموجودات البولية المَرضية (الوظيفية أو التشريحية) العَرَض الوحيد لآفة عصبية خفية لم تُشَخَّص بَعْد.

أولاً- تعصيب السبيل البولي السفلي:

١- تعصيب عضلة المثانة (العضلة النافضة) detrusor والمَصرّة البولية الداخلية internal sphincter:

يعصب هذه العضلات الجهاز العصبي المستقل autonomic nervous system المُكوّن من:

أ- الجُملة اللاوديّة parasympathetic: توجد مراكزها في النخاع العَجُزي (العجزية الثانية حتى العجزية الرابعة) S2-S4، وتنتقل إشاراتها بوساطة العصب الحوضي pelvic nerve. يؤدي تحريض الألياف اللاوَديّة (بتزايد امتلاء المثانة) إلى توتر عضلة المثانة وإلى ارتخاء المصرة الداخلية مما يتلوه تفريغ المثانة.

ب- الجُملة الوديّة sympathetic: توجد في مستوى النخاع الصدري القطني (الصدرية العاشرة حتى القطنية الثانية) T10-L2، وتنتقل إشاراتها بوساطة العصب الخَثَلي hypogastric. يحول تحريض الألياف الوديّة دون تفريغ المثانة، وذلك بإرخاء العضلة المثانية وتوَتُّر المصرة الداخلية.

٢- تعصيب المَصرّة البولية الخارجية external sphincter وعضلات قعر الحَوض floor pelvic:

تعصب هذه العضلات الأعصاب الجسدية somatic/ الحركية motor، وبوساطة العصب الاستحيائي pudendal nerve يتم التحكم الإرادي بهذه العضلات؛ أي استمساك البول إرادياً.

٣- التعصيب الحِسّي يَتْبَع الجملة الوديّة واللاوديّة والجسدية:

يبدأ من المثانة والإحليل الخلفي بوساطة الألياف اللاوديّة إلى مركز التبول العجزي/الانعكاسي، ومنها بوساطة الألياف الوديّة إلى المراكز الوديّة المُمتدّة في النخاع الصدري القطني T10-L2. وبوساطة الأعصاب الجسدية إلى المراكز العصبية العليا (الشكل١).

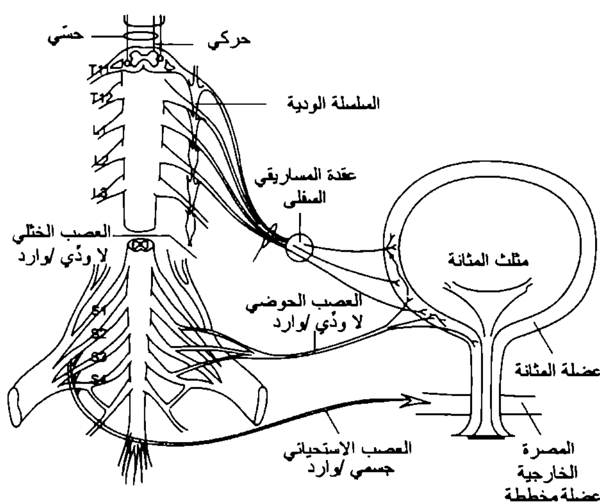
يُعد التكامل والتناسق العصبي داخل مراكز التبول المركزية والنُخاع الشَوكي وبينها وبين الأعصاب العَجُزية والأعصاب المحيطية حَجر الأساس لوظيفة السبيل البولي السفلي الطبيعية، وكل خَلل في هذا التكامل والتناسق يؤدي إلى نوع من اضطراب الوظيفة البولية (الشكل ٢).

ثانياً- التشخيص:

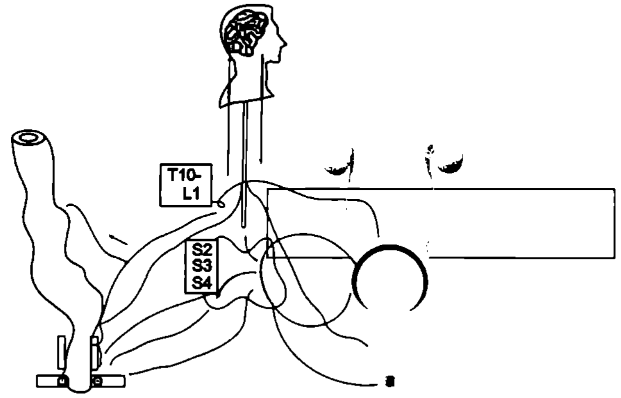
١- الاستقصاءات العامة:

أ- السيرة المرضية الذاتية والقصة العائلية الموسعة: كالتشوهات الولادية، والاضطرابات الاستقلابية أو التداخلات الجراحية التي قد تكون لها عواقب عصبية مُحتملة.

ب- الوظائف البولية: نمط التبول، وتكرار التبول أو إلحاحه مع سَلَس بولي (نهاري/ليلي) أو من دون سلس، ووجود أي شكل من التَسْريب البولي urine leakage، ووجود



الشكل (١) تعصيب السبيل البولي والهضمي السفلي، الأعصاب الصادرة والواردة تتبع الأعصاب المحيطية المختلفة والجهاز العصبي المركزي



الشكل (٢) تعصيب الجهاز البولي والهضمي السفلي.

حس امتلاء المثانة وحس الحاجة إلى التبول، وسوابق خمج بولي مُتكرر أو مُعنِّد أو وجوده حالياً.

ج- الوظائف الجنسية: الاضطرابات الجنسية التناسلية، الرغبة وهزة الجماع (الأرجاز) (للجنسين)، النُعُوظ وشدة انتصاب العضو الذكري والقذف (للذكور).

د- الوظائف الهضمية: أسلوب التغوط، وقوام الغائط وشكله، ووجود إمساك مزمن أو سلس غائطي، والأحاسيس الموضعية.

هـ- الوظائف العصبية: اضطراب الحس الموضعي أو الجسدي (تشنج الأطراف السفلية أو ارتخاؤها) الخلقي أو المُكتسب. فحص المنطقة التناسلية والعجانية وحالة الأطراف السفلية، وشدة التوتر والتقلص الإرادي للمصرة الشرجية ولعضلات قعر الحوض.

٢- الاستقصاءات البولية الأساسية:

أ- المخبرية: تحليل البول والراسب مع زرع جرثومي والوظائف الكلوية حداً أدنى.

ب- تصوير السبيل البولي: البدء حتماً بالأمواج فوق الصوتية (الإيكوغرافي) للكليتين وللمثانة، وقياس الثُمالَة البولية post-void residual urine (PVR).

تصوير الجهاز البولي الظليل IVP، وتصوير المثانة بالطريق الراجع وفي أثناء التبول مع قياس الثمالة البولية، يُجرى تصوير المثانة الظليل في أثناء التبويل (VCUG) voiding cystourethrogram فقط إذا دَعَت الضرورة السريرية أو المعطيات بالصدى لذلك، أو قبل التداخلات الجراحية.

ج- دراسة الوظيفة الكلوية بالنظائر المشعة renal scan: في حالات خاصة (كوجود أذية كلوية مُتَرَقِيَة...).

د- "جدول التبول" frequency/volume chart: يُسَجِل فيه المريض أوقات تناول السوائل وكمياتها وأنواعها وعدد مرات البول وكمياته المَطروحة، نهاراً وليلاً مدة ٢-٣ أيام.

هـ- الدراسات الديناميكية الكاملة للجهاز البولي السفلي urodynamic study / UDS:

(١)- قياس الجريان البولي (تخطيط الرشق البولي) "uroflowmetry" مع قياس الثُمالَة البولية بالأمواج فوق الصوتية: يعد وسيلة تَقَصٍ screening مهمة لتوضيح كيفية التبول المُعتاد ونمطه لدى المريض.

(٢)- الدراسة الديناميكية (الحركية) للمثانة وللإحليل في أثناء طوري الملء والتبول مع تخطيط عضلات قعر الحوض/ المصرة الخارجية pressure / flow / EMG study، والأفَضل إشراك التنظير والتصوير الشعاعي الظليل video urodynamics تعد حالياً الوسيلة التشخيصية البولية الوحيدة المُتاحة لتقييم وظيفة السبيل البولي السفلي gold standard ولاسيما المرضى المصابين بالآفات العصبية، وتعد الحجر الأساس أيضاً لتحديد الخطوات العلاجية المناسبة لكل حالة مرضية على حدة (بقطع النظر عن نوع الآفة أو الإصابة العصبية وتوضعها) ولتوَقع الإنذار.

الموجودات الديناميكية المَرَضية المهمة في أثناء طور الملء:

- فرط نشاط عضلة المثانة الشديد high pressure detrusor overactivity/ DOA، يبدو بتشنجات لاإرادية قوية تلقائية أو في أثناء مناورات التحريض.
- مطاوعة عضلة المَثانة المنخفضة low detrusor compliance.
- ضغط تسرب البول المُرتفع high detrusor leak point pressure /DLPP.
- يضاف إليها تحديد السعة الديناميكية للمثانة وتحري أحاسيس التبول (طبيعية أو ضعيفة أو غائبة أو غير وصفية).

الموجودات الديناميكية المرضية المهمة في أثناء طور التبول:

- ضعف قلوصية contractility عضلة المثانة أو غيابها.
- رشق بولي ضعيف أو متقطع أو كلاهما معاً، مع مساعدة عضلات البطن أو من دون ذلك.
- فرط نشاط المصرة الخارجية وعضلات قعر الحوض بعدم ارتخائها، أو وجود خلل تآزر بين المثانة والمصرة الخارجية.

الدراسة الديناميكية المشركة بالتصوير الفيديوي video urodynamics:

- تكمن أهميتها بالأخص في دراسة عنق المثانة والإحليل الخلفي (الوسيلة الوحيدة المُتاحة لتقصي وجود ارتخاء

المصرة الداخلية ومداه، أو وجود خلل تآزرها مع المثانة).

- دراسة دقيقة ومُوثقة للمصرة الخارجية أيضاً، وذلك في أثناء طوري الملء والتبول.
- تحديد شكل المثانة وتحري وجود جزر مثاني حالبي VU reflux، ودرجة شدته وهل هو منخفض الضغط أو مرتفع الضغط.

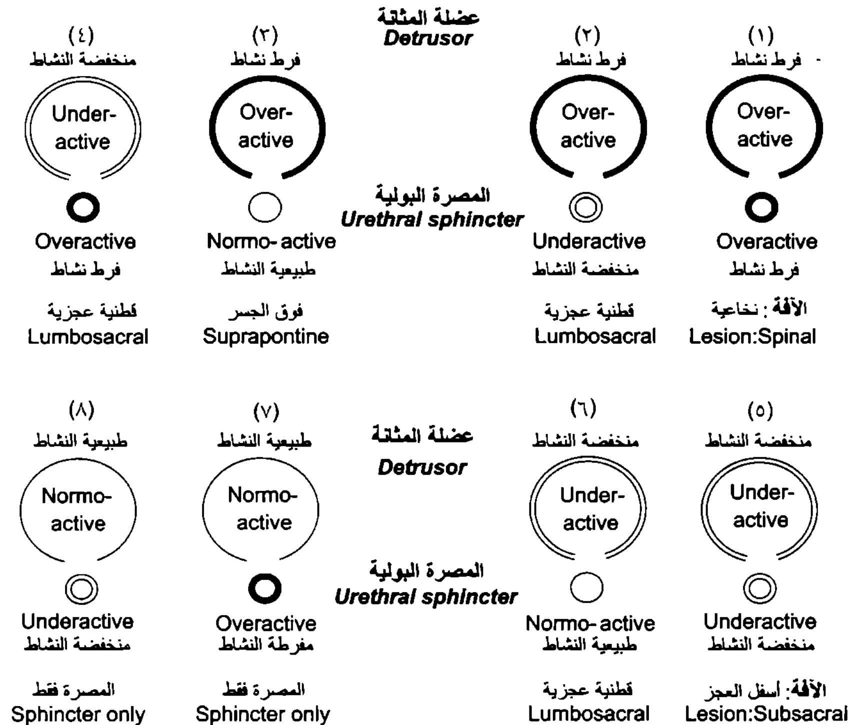
ثالثاً- التَّصْنيف:

هناك أنظمة تصنيف مختلفة تعتمد على ركائز متعددة: تصنيف عصبي فقط (نوع الأذية العصبية ومكانها)، وتصنيف عصبي/بولي (مكان الأذية العصبية ونمطها وما ينجُم عنها من اضطراب في وظيفة التبول)، وتصنيف آخر يُحدِّد نمط الاضطراب البولي فقط. ليس هناك تصنيف مثالي يجمع بين كل هذه التصنيفات، ولاسيما ملاحظة اختلافات مظاهر الاضطرابات البولية في الآفة العصبية نفسها من مريض إلى آخر.

التصنيف الوظيفي functional classification system: وضعه Prof. Madersbacher، واعتمد حالياً من الجمعية العالمية لاستمساك البول International Continence Society ICS /، ومن الرابطة البولية الأوربية EAU (الشكل ٣).

يُركِّز هذا التصنيف الوظيفي على الأهمية العلاجية استناداً إلى المظاهر السريرية وبالاعتماد على نتائج الدراسات الديناميكية البولية (بمشاركة الأشعة) لتحديد مدى خطورة الأذية العصبية على السبيل البولي العلوي، ومدى شدة الإعاقة السفلية الوظيفية أو السلس البولي، وذلك بتوضيح العلاقة المهمة بين نشاط عضلة المثانة detrusor activity في أثناء طور الملء (طبيعية النشاط normoactive، أو المنخفضة إلى عادية النشاط underactive أو مُفرطة النشاط overactive) ونشاط المصرة البولية الخارجية والداخلية/عنق المثانة sphincter activity في أثناء طور التبول (طبيعية النشاط، أو منخفضة إلى عديمة النشاط أو مُفرطة النشاط التي تتضمن عدم ارتخائها أو وجود خلل تآزر مثاني/مصرات) من جهة، ومكان توضع الآفة العصبية المُناسب المُتوقع للحالات النموذجية (فوق الجسر أو نخاعي، أو قطني أو عجزي، أو أسفل العجز، أو المصرة فقط) من جهة ثانية.

يُضاف إلى هذا التصنيف **أحاسيس المثانة/التبول bladder sensations:** وهي تَسْري على كل الآفات، تتفاوت أيضاً بين أحاسيس تبول طبيعية، أو مُتزايدة، أو ضعيفة أو



الشكل (٣) نظام التصنيف مع الآفات العصبية النموذجية الموضوع من قبل Prof. Madersbacher.

غائبة كلياً. يحدد ذلك الدراسة الديناميكية أيضاً، إن وجود حس تبول أو بقاءه ولو جزئياً هو دليل على أن هذه الآفة العصبية (ولاسيما الإصابات الرضية منها) آفات غير كاملة incomplete lesions، ولهذا شأن كبير حين وضع الخطة العلاجية المناسبة وتحديدها لكل حالة على حدة:

١- نمط فرط نشاط عضلة المثانة مع فرط نشاط المصرة البولية: تالية لآفة نخاعية، وهي "المثانة العصبية التشنجية" الوصفية. يشاهد هذا النمط في إصابات النخاع الشوكي الرضية فوق مركز التبول العجزي، وفي التصلب اللُويحي المتعدد multiple sclerosis، والقيلة السحائية النخاعية meningomyelocele، وفي عدد من الأمراض التنكسية، والوعائية، والخمجية والأورام الضاغطة. هذا النمط هو المُسبب لأكثر المضاعفات البولية خطورة؛ إذ إن وجود إعاقة سفلية تشنجية يزيد من خطورة حدوث أذية كلوية (استسقاء كلوي مع جزر مثاني حالبي أو من دون ذلك لينتهي بقصور كلوي) (الشكل ٣-١).

٢- نمط فرط نشاط عضلة المثانة مع ضعف نشاط المصرة البولية تالية لآفة قطنية عجزية: كما في القيلة السحائية النخاعية القطنية العجزية (المُختلطة)، وهي أكثر أنواع القيلات شيوعاً.

السلس البولي فيها هو العرض الرئيس، والخطورة على الجهاز البولي العلوي منخفضة بسبب سلس البول وضغط تسرب عضلة المثانة المنخفض low DLPP (الشكل ٣-٢).

٣- نمط فرط نشاط عضلة المثانة مع نشاط طبيعي للمصرة البولية: وهي "المثانة غير المُثبَطة مركزياً". تتلو الأذيات الوعائية الدماغية، والأمراض والآفات التنكسية (كالخَرَف، ومرض ألزهايمر، والتَخَلُف العقلي)، والورمية والرضية التي تصيب المراكز الدماغية والمُخيخ، كالشلل الرعاش Parkinson's disease، والتصلب اللويحي المتعدد بتوضعه الدماغي.

تبدو فيه أعراض تعدد بيلات إلحاحي مع سلس بولي أو من دونه (مثانة مُفرطة النشاط overactive bladder OAB)، ومن دون إعاقة سفلية وظيفية (الشكل٣-٣).

٤- نمط ضعف نشاط عضلة المثانة مع فرط نشاط المصرة البولية: تالية لآفة قطنية عجزية. يشاهد في الإصابات الرضية، وفي القيلة السحائية النخاعية القطنية العجزية (أقل شيوعاً)، والتصلب اللويحي المتعدد بتوضعه في النخاع العجزي.

الأعراض: عسر تبول مع ثمالة بولية كبيرة، وهو العرض الرئيس مع خمج بولي (الشكل ٣-٤).

٥- نمط ضعف نشاط عضلة المثانة مع ضعف نشاط المصرة البولية: تالية لآفة تحت مركز التبول العجزي، كما في الإصابة الرضية (شلل نصفي سفلي كامل) في مستوى النخاع العجزي، والقيلة السحائية النخاعية العجزية، وفتق النواة اللبية.

الأعراض: تبول بالإفاضة وبمساعدة عضلات البطن، وإيجابية مناورة الضغط فوق العانة، وسلس بالإفاضة (الشكل ٣-٥).

وتُدرَج في نطاق هذا النمط: **"المثانة عقب الصدمة النخاعية"** post spinal shock bladder تظهر بعد إصابة رضية للنخاع الشوكي بغض النظر عن مستوى توضع الإصابة، تستمر مدة أسابيع إلى ٤-٦ أشهر. ثم يُحدد النمط النهائي البولي (تشنجياً أو رخواً وذلك بحسب مستوى توضّع الإصابة) الذي يستقر ويمكن أن يُشخص، ويجب أن يُتابع بالدراسة الديناميكية فقط.

٦- نمط ضعف نشاط عضلة المثانة مع نشاط طبيعي للمصرة البولية: يتلو آفة قطنية عجزية. يشاهد في اعتلال الأعصاب المُحيطي المُتقدم ولاسيما السكري أو الكحولي المنشأ، وبعد التداخلات الجراحية الجذرية على أورام حوضية، والتصلب اللُويحي المتعدد بتوَضعه في المخروط العجزي.

الأعراض: تبول بفترات متباعدة مع تأخر حس التبول الشديد بسبب كبر سعة المثانة، عسر التبول بسبب ضعف قلوصية عضلة المثانة (الشكل٣-٦).

٧- نمط نشاط طبيعي لعضلة المثانة مع فرط نشاط المصرة البولية: تظهر أعراض عسر تبول مع ثمالة بولية، مع احتمال حدوث أذية كلوية (الشكل٣-٧).

٨- نمط نشاط طبيعي لعضلة المثانة مع ضعف نشاط المصرة البولية: تنحصر الأعراض بالسلس البولي فقط، من دون احتمال حدوث أذية كلوية (الشكل٣-٨).

توقيت التشخيص والعلاج:

القاعدة الذهبية لهذه الاضطرابات العصبية المنشأ هي البدء المُبكر ما أمكن بالإجراءات التشخيصية والعلاجية الأساسية، وتأكيد المتابعة الدورية (بولياً وعصبياً) لكلا النوعين من الآفات الخلقية والمُكتسبة المنشأ لتجنب التبدلات اللاعكوسة irreversible في الجهاز البولي العلوي والسفلي التي قد تحدث خاصة في الأطفال المصابين بالقيلات السحائية النخاعية، وبعد آفات النخاع الشوكي الرضية، حتى إن كانت الموجودات الآنية البولية أو العصبية المتعلقة بذلك

طبيعية. وفي بعض الحالات قد تكون الاضطرابات البولية السفلية هي العرض الأول والوحيد لآفة عصبية لم تشخص بعد، أو قد يحدث تبدل بنمط الأعراض البولية مع تطور المرض (مثلاً: داء التصلب المتعدد MS تظهر أعراض تعدد تبول الحاحي في مراحله المبكرة لتتطور إلى اضطرابات شديدة وتبدُل بنمط المظاهر البولية لاحقاً مع تطور المرض). والاشتباه بوجود عامل عصبي مسبب لاضطرابات بولية سفلية يستوجب إجراء استشارة ودراسة عصبية موسعة (بالمرنان).

رابعاً- العلاج:

١- حماية السبيل البولي العلوي والحفاظ على الوظيفة الكلوية هو الهدف والأولوية لأي علاج محافظ أو جراحي من خلال الإبقاء على ضغط طبيعي (أو منخفض) لعضلة المثانة في طوري الملء والتبول، والتأكد من تفريغ المثانة تفريغاً كاملاً، إذ إن بقاء ثُمالة بولية كبيرة أو تفريغاً جزئياً يزيد من خطورة حدوث خمج بولي ويؤدي إلى زيادة الضغط على السبيل البولي العلوي (مثلاً في حالة الضغط المرتفع للمثانة وللإحليل يجب تحويل المثانة إلى خزان منخفض الضغط - دوائياً أو جراحياً - وتدبير الثُمالة البولية بإجراء قثطرة متقطعة).

٢- تحسين السلس البولي لأهميته النفسية القصوى للمريض وتأهيله اجتماعياً، ولتجنب حدوث الخمج الجلدي والبولي.

٣- ترميم وظيفة الجهاز البولي السفلي.

٤- تحسين نوعية (جودة) حياة المريض.

الخطة العلاجية: تعتمد بالدرجة الأولى على نتائج الدراسات الديناميكية (والأفضل بمشاركة الأشعة) من خلال التصنيف الوظيفي سابق الذكر، إضافة إلى الموجودات السريرية وإلى نتائج الفحوص المخبرية والتصوير بالأمواج فوق الصوتية والشعاعية، كل ذلك بعد نفي إعاقة بولية سفلية عضوية المنشأ.

الأساس في المعالجات المختلفة هو البدء دائماً بالعلاج المحافظ غير الغازي واستنفاذه ما أمكن، مع متابعة بولية دورية، ثم الانتقال تدريجياً حتى الوصول للعلاجات الجراحية.

١- العلاجات المحافظة غير الغازية (غير الجائرة) non-invasive conservative:

أ- تفريغ المثانة المساعد assisted bladder emptying: يجب تجنب مناورات الضغط المتكرر باليد فوق العانة "Crede" أو بمساعدات ذاتية من عضلات البطن بهدف تفريغ المثانة لخطورة العواقب البعيدة المدى على السبيل البولي العلوي، ولا سيما في الأطفال المصابين بالقيلات السحائية الدماغية وأحياناً في المصابين بالشلل الرباعي (تزايد الضغط بالمثانة يؤدي لاحقاً إلى زيادة الضغط داخل السبيل البولي العلوي حتماً).

وتؤدي مناورات القرع المتكرر باليد فوق العانة "trigger" - في المصابين برضوض النخاع الشوكي العلوي (فوق مركز التبول العجزي) - إلى تبول انعكاسي (تقلص عضلة المثانة) بتحريض القَطّاعات الجلدية القطنية العجزية. ويجب الحذر حين تطبيق هذه المناورات في المراحل الأولى من العلاج بهدف تفريغ المثانة، كما يجب تحديد مدى فعاليتها في أثناء الدراسة الديناميكية.

ب- إعادة تأهيل الجهاز البولي السفلي lower urinary tract rehabilitation:

(١)- حالات تعدد تبول الحاحي وسلس الحاحي: طُرق التعديل السلوكي بتدريب المثانة (مثلاً: التبول الوقتي)، وتغيير نمط الحياة (مثلاً: تخفيف المنبهات، والاعتدال في تناول السوائل، وتجنب الإمساك)، وذلك في حالات انتقائية.

(٢)- حالات السلس الجهدي: توجيهات وتمارين تقوية عضلات قعر الحوض pelvic floor، وتحريض كهربائي وارتجاع بيولوجي electrostimulation & biofeedback بوساطة مسبار شرجي أو مهبلي، بهدف تقوية عضلات قعر الحوض أيضاً ولدعم التمارين، ولتعليم المريض كيفية تقليص عضلات قعر الحوض، وذلك في حالات انتقائية.

ج- العلاج الدوائي:

(١)- علاج فرط نشاط عضلة المثانة: مُضادَات الكولين anticholinergic (حالات اللاودَي)، تعمل على خفض الضغط داخل المثانة وزيادة سعتها، وتخفض تواتر تقلصات المثانة فتُحسن مطاوعتها، وهي ذات فعّالية جيدة ومُعتمدة (كمركبات oxybutynin، tolterodine، propiverine، trospium chloride). وفي الحالات عصبية المنشأ يحتاج المريض غالباً إلى جرعات أعلى من الحالات مجهولة السبب idiopathic، لذلك وبسبب تأثيراتها الجانبية أحياناً (بالأخص جفاف الفم، وتسرع القلب، ولدى الأطفال: الهلوسة، والطفح الجلدي، والاختلاجات) يتم إيقاف العلاج باكراً. وفي حالات خاصة يُمكن مشاركتها والهرمون المضاد للإدرار desmopressin ليساعد على تحسين فعّالية المعالجة.

والجيل الأحدث من مضادات الكولين (solifenacin، fesoterodine، darifenacin) لعلاج الحالات العصبية المنشأ

ما يزال في طور الدراسات السريرية حالياً.

(٢)- علاج ضعف نشاط عضلة المثانة: مُحاكيات اللاوُدّي كولينيّة الفعل cholinergic، كمركبات bethanechol chloride، distigmine bromide قد تساعد على زيادة توتر عضلة المثانة وتفريغ المثانة على نحو أفضل، ويُفضل مشاركتها وحاصرات ألفا. لكن عملياً لا يوجد دواء فعّال ومُعتمد لهذه الحالات العصبية المنشأ.

(٣)- علاج فرط نشاط المصرة البولية الداخلية (عنق المثانة) والخارجية:

● **للمصرة الداخلية:** أثبتت حاصرات ألفا alpha-blockers الحالّة للوُدّي غير الانتقائية والانتقائية فعّاليتها بخفض المقاومة الإحليلية والثمالة البولية ومظاهر خلل الانعكاس النباتي.

● **للمصرة الخارجية:** أثبتت مرخيات العضلات المُخططة مركزية التأثير (مثلاً: baclofen & tinacidin المستعملة في علاج الشكل التشنجي للأطراف السفلية) تأثيرها في علاج فرط نشاط المصرة الخارجية الشديد عصبي المنشأ؛ لذلك يمكن البدء بهذا العلاج المحافظ قبل اللجوء إلى الإجراءات الأُخرى.

(٤)- علاج ضعف نشاط المصرة البولية الداخلية (عنق المثانة) والخارجية: الأنواع المختلفة من مركبات مُحاكيات الوُدّي لم تُثبت فعاليتها، ولم يتم اعتمادها لحالات السلس البولي عصبية المنشأ.

د- تحريض العصب الاستحيائي الكهربائي electrical neuromodulation of pudendal nerve: يَنجم عن تحريضه (بظهر القضيب أو ظهر البَظْر) تثبيط جيد لمُنعكَس التبول العجزي، وبالتالي الحد من شدة تقلصات عضلة المثانة (شرط بقاء حس التبول ولو جزئياً / حالات الإصابة الجزئية فوق مركز التبول العجزي).

هـ- الطبيقات الخارجية external appliances:

(١)- القثطار العازل الخارجي condom catheter والوسادة/ الفُوطة incontinence pad لتخفيف أعراض السلس البولي للمريض نفسياً واجتماعياً، لكنها تؤدي إلى تهيّج وخمج موضعي.

(٢)- ملقاط القضيب penile clamp، لا يجب استعماله لخطورة حدوث ضغط مرتفع داخل المثانة.

٢- العلاجات الغازية (الجائرة) نسبياً minimal invasive treatment:

أ- قثطرة المثانة catheterization:

(١)- القثطرة المُتقطِّعة clean intermittent catheterization CIC/: الذاتية أو بمساعدة، تعد الوسيلة المثالية المعتمدة لتفريغ المثانة المُتكرر في المصابين بضعف نشاط عضلة المثانة أو ارتخائها العصبية المنشأ خاصة، وفي حالات محددة في المصابين بفرط نشاط عضلة المثانة، وذلك للتخفيف من الخمج البولي ولتجنب الأذية الكلوية وصولاً إلى الاستغناء عن تداخلات جراحية بولية كبيرة أحياناً، بتواتر ٤-٦ مرات يومياً، على ألا تزيد كمية البول الموجودة في المثانة قبل التفريغ على ٤٠٠ مل وبقثطار قياس ١٢-Fr.١٤، ومن الضروري إرشاد المريض إلى كيفية الاستعمال والتعقيم.

(٢)- القثطرة المُستقرّة/الدائمة: عبر الإحليل، تُستعمل بتحفظ (فوق العانة أقل تحفظاً) في حالات خاصة ولفترات محددة، بسبب خطورة الخمج ومضاعفات أخرى. ويجب تبديل القثطار كل أسبوع حتى ٤ أسابيع بحسب نوعه (الأفضل من مادة السيليكون).

ب- العلاج الدوائي داخل المثانة intravesical drug treatment: مضادات الكولين anticholinergics، بشكل محلول يُحقن داخل المثانة وتُطبق أحياناً محاولة للحد من تأثيراتها الجانبية الجهازيَة أويهدف التخفيف من جرعاتها الفَمَوية، ولا سيما في المصابين بفرط نشاط عضلة المثانة المُعتمِدين أصلاً على القثطرة المُتقطعة.

ج- التنبيه الكهربائي داخل المثانة intravesical electrostimulation: يزيد من حس امتلاء المثانة ومن الإلحاح للتبول، يُطبّق وبتأثير أفضل للمصابين بآفات الأعصاب المحيطية المُسبّبة لضعف نشاط عضلة المثانة من دون غياب حس التبول. مدة الجلسة ٩٠ دقيقة يومياً لعدة أشهر.

د- حقن مركب botulinum toxin في عضلة المثانة: هو مادة سُمّية تؤدي إلى زوال تعصيب كيميائي عَكوس reversible chemical denervation بحقنه داخل جدار المثانة، يمتد تأثيره ٦- ٩ أشهر. يُجرى بعد فشل العلاجات المحافظة (مضادات الكولين)، ولا سيما في المصابين بفرط نشاط عضلة المثانة التالية لآفات نخاعية فوق مركز التبول، ويُعد بديلاً مُحتملاً لجراحات التحويل البولي (أو قبل اللجوء إليها). تحقن جرعات قليلة مُتعدّدة ومُوزّعة على كامل جدار المثانة (ما عدا المثلث المثاني)، بعدد حقن وكميات تتعلق بشدة الحالة. بعد الحقن يجب تفريغ المثانة بالقثطرة المُتقطّعة. يمكن تكرار الحقن بعد زوال تأثيره من دون تأثيرات سلبية بعيدة المدى في جدار المثانة.

هـ- إجراءات على عنق المثانة والإحليل bladder neck and urethral procedures:

(١)- علاج فرط نشاط المصرة الخارجية: حقن botulinum toxin مُعتمد حالياً خياراً أولياً. وبَضْعُ (خَزْع) المصرة بالتنظير بوصفه خياراً أخيراً، وينجم عن ذلك سلس بولي دائم.

(٢)- علاج فرط نشاط عنق المثانة: يفيد بَضْعُ (خَزْع) العنق بالتنظير حين وجود تَليُّف ثانوي المنشأ فقط، لكنه غير مُجدٍ في تسمك العنق المرافق لفرط تصنُّع عضلة المثانة. ويبدو أن استعمال الليزر في البضع أفضل من البَضْع التقليدي، وهناك خطورة حدوث سلس بولي دائم.

(٣)- علاج ضعف نشاط عنق المثانة والمصرة الخارجية: بحقن مركبات صنعية خاصة urethral bulking agents عبر التنظير لزيادة المقاومة الموضعية بهدف تحسين سلس البول، يكثر النُكس في الحالات عصبية المنشأ.

٣- العلاجات الجائرة / الجراحية:

أ- علاج فرط نشاط عضلة المثانة:

(١)- توسيع المثانة الذاتي auto-augmentation واستئصال جزء من عضلة المثانة detr. myectomy: إجراء مُعتمد في الأطفال والبالغين، من دون رَض جراحي كبير، بنتائج بعيدة مقبولة، يُحسِّن نوعية حياة المريض ولا يَحول مُستقبلاً دون إجراء تداخلات جراحية أوسَع.

(٢)- تنبيه العصب العَجُزي الثالث S3 الكهربائي ثم إجراء تعديل عصبي sacral nerve stimulation / neuromodulation: يُجرى في الإصابة النخاعية العلوية الجزئية فقط (عدم غياب حس التبول). حين تحريض الأعصاب العَجُزية في الثُقَب S3 يحدث تثبيط نشاط عضلة المثانة ثم ارتخاؤها. يلجأ إلى هذا الإجراء في حالات مُنتَقاة. يحتاج المريض بعدها إلى قثطرة مُتقطِّعة وعلى نحو دائم.

(٣)- بَضْع (خَزع) الجَذْر الخلفي العَجُزي sacral S2- S5 posterior rhizotomy مع تنبيه الجَذْر الأمامي العَجُزي sacral anterior root stimulation S3- S5 في الطرفين: يُجرى فقط في الإصابة النخاعية العلوية الكاملة (فرط نشاط مثاني شديد مع غياب حس التبول) ولحالات مُنتَقاة جداً. وتراجَع تطبيق هذه الطريقة حالياً بوجود علاج botulinum toxin الموضعي.

(٤)- توسيع المثانة bladder augmentation: يُجرى بأخذ عُرْوَة معَوية أو من حالب مُتسع مُقرَّر استئصالُه، يَهدُف إلى تحسين مُطاوعة الكلية وخَفْض ضُغوطها، وإلى زيادة سعتها، وبالتالي حماية الكليتين، ونتائجه جيدة.

(٥)- استبدال المثانة وتحويل بولي bladder substitution/ urinary diversion: تَصْنيع "مثانة" من عُرْوَة مَعَوية وبطُرق جراحية مختلفة، ولاسيما بوجود تسمُك أو تلَيُف شديد في جدار المثانة أو صغَر حجم المثانة. يعد هذا الإجراء خُطوَة أخيرة حين عدم جدوى أي علاج آخر ولحماية السبيل البولي العلوي ولتحسين جودة حياة المريض.

ولكن المُضاعفات المُختلِفة الخطرة القريبة والبعيدة التي قد تظهر في المصابين بالآفات عصبية المنشأ (وهم غالباً بأعمار صغيرة نسبياً)، يجب فيها استنفاذ ما أمكن من العلاجات سابقة الذكر قبل اللجوء إلى هذا الخيَار الأخير.

● **التحويل البولي المُسْتَمسِك continent diversion:** يُنصَح بإجرائه خياراً أولياً إذا سمحت الظروف بذلك. وتفريغ "المثانة الصُنْعية" يتم بقثطرة (ذاتية) مُتقطِّعة عبر الفغْرَة stoma.

● **التحويل البولي غير المُسْتَمْسِك incontinent diversion:** يُجرى حين وجود عوامل تمنع التحويل المُسْتَمسِك. وتفريغ "المثانة الصُنْعية" يتم بتثبيت جهاز لجمع البول بمنطقة الفغْرَة.

(٦)- الهَنْدَسَة النَسيجية: خيار مُستَقبَلي واعد، بوصفه بديلاً عن توسيع المثانة وعن التحويل البولي.

ب- علاج ضعف نشاط عضلة المثانة:

(١)- التنبيه الكهربائي مع بَضْع (خَزع) الجُذور العصبية العَجُزية، والتنبيه الكهربائي للعصب العَجُزي S3.

(٢)- تَغطيَة المثانة (أو جزء منها) بعَضَلة مُخَطَّطة: بهدف تحسين وظيفة إفراغ المثانة عَديمَة التقلص (بالتنبيه الكهربائي أو حين تقْليصها إرادياً في الحالة المثالية). تستعمل لهذه الغاية العضلة المُستَقيمَة البطنية rectus abdominis أو العَريضَة الظَهْرِيَّة latissimus dorsi. طبقت هذه الطريقة في حالات عصبية المنشأ وبنتائج جيدة، إلا أنها ما تزال في طَوْر التجربة.

ج- علاج فرط نشاط المصرة البولية: حقن botulinum toxin، أو بَضْع المصرات أو تطبيق الليزر (كما ورد سابقاً).

د- علاج ضعف نشاط المصرة البولية: ينجم عن كل إجراء لزيادة المقاومة الإحليلية تزايد الضغط داخل المثانة ولاسيما في أثناء التبول مما يُسبب خطورة كبيرة؛ لذلك يجب التأكُد من أن نشاط عضلة المثانة ضمن الحدود الطبيعية (أو تحت السيطرة)، ومن عدم وجود جزر مثاني حالبي شديد. وقد يحتاج المريض إلى القثطرة المُتقطِّعة بعد ذلك.

(١)- تعليق الإحليل بوشاح (معلاق) urethral sling: نتائجه جيدة، ومُعتمَدة للنساء أكثر منها للرجال.

(٢)- المصرة البولية الصُنْعيَة artificial sphincter: نتائجها ممتازة، وهي خيار جيِّد لدى الرجال خاصة.

(٣)- توسيع مصرة الإحليل وظيفياً .functional sph: augmentation إجراء نقل عضلة مُخطَّطة (العضَلة النَّاحِلَة gracilis muscle عادةً) إلى عنق المثانة أو الإحليل الخلفي. ما يزال هذا الإجراء في طَوْر التجربة.

هـ- علاج الجَزْر المثاني الحالبي:

الخيارات العلاجية للجزر العصبي المنشأ في هؤلاء المرضى لا تختلف من حيث الجوهر عنها في المرضى الآخَرين.

المعالجة الجيدة للضغط المرتفع داخل المثانة في أثناء طوري الملء والتبول ضرورية جداً قبل كل شيء، وقد تؤدي بمفردها إلى تحسين حالة الجزر وقد يستغنى بها عن أي تداخل.

(١)- حقن المُرَكبات الصُنعية bulking agents تحت صِماخ الحالب عبر تنظير المثانة وبنتائج جيدة نسبياً تصل إلى ٦٥٪، ويمكن تكرار الحقن بسهولة ٢-٣ مرات بنتائج جيدة قد تصل إلى ٧٥٪.

(٢)- تداخل جراحي بإعادة زرع الحالب على المثانة بنتائج قريبة المدى وبعيدة المدى تصل إلى ٩٠٪.

خامساً- المتابعة:

لا تكون الحالة البولية لهؤلاء المرضى مستقرة، فقد يطرأ عليها تبدُلات سريعة؛ لذلك من الضروري الاهتمام بالمتابعة الدقيقة بفترات متقاربة تتعلق بالحالة العصبية ومدى استقرارها على ألا تتجاوز فترة السنتين. وتتضمن المتابعة تحليل البول كل شهرين، وفحص السبيل البولي بالأمواج فوق الصوتية مع ثمالة بولية كل ٦ أشهر، وفحصاً سريرياً ومخبرياً مُوَسَّعاً كل سنة.

وظهور أي مؤشر يوجه لعامل خطورة يستوجب التوسع بالاستقصاءات السريرية وإعادة الدراسة الديناميكية بمشاركة الأشعة، وذلك لإعادة النظر بالخطة العلاجية المُتَّبَعة.

الدراسة البَوليَة الديناميكيةً

مروان الخاني

دراسة السَبيل البَولي السفلي دراسة ديناميكيةً (حَركيَّة) كاملة urodynamic study (UDS) هي الوسيلَة التشخيصية الوحيدة المُتاحة لتقييم وظيفة السَبيل البَولي السفلي. ولإشراكها مع التنظير والتصوير video urodynamics أهمية كبيرة وضرورة قُصوى في حالات مَرَضية خاصة، إذ إنها تُعطي معلومات إضافية وضرورية لا يُمكن الاستغناء عنها (خاصة لدى الأطفال وحالات الاضطرابات البولية عصبية المنشأ).

أولاً- لَمحَة تَشريحية وعَصبية، الآليةُ الوظيفية الطبيعية لتَخزين البول وإفراغه وتَطوُّر النُضوج الطبيعي للسَبيل البَولي السُفلي:

١- تَشريحياً: يتألف السَبيل البَولي السُفلي من:

أ- المَثانة: تتكوَّن عضلَة المثانة النافضةdetrusor من ألياف عَضَلية ملس ذات طَبَقات ثلاث، تنتشر حتى عُنق المَثانَة والإحليل الخلفي.

ب- المَصَرَّة الداخلية internal sphincter: عُنق المثانة والإحليل الخلفي يتكونان من عَضَلات مَلس أيضاً.

ج- المَصَرَّة الخارجية external sphincter: بُنْيَتها من عَضَلات مُخَطَّطة تحوي **نوعين من الألياف:**

(١)- ألياف بَطيئَة الارْتِعاش (النفض) low twitch fibers تكفل الحفاظ علىَ تَوتُّر الألياف العَضَلية توتراً مرتفعاً ولفترة طويلة في أثناء امتلاء المثانة وحتى دون عَوامل مُحَرِّضَة، وتساعد بذلك علىَ توفير آليَة استِمساك البول في حال الاستِرخاء.

(٢)- ألياف سريعة الارتعاش fast twitch fibers تَعمَل على عدم تسَرُّب البول وعلى إيقاف التبول إرادياً في منطقة قعر الحوض، وتُساعد بذلك على استِمساك البول لدى الارتِفاع المُفاجئ للضُغوط داخل المثانة (ارتفاع انعكاسي لضُغوط الإحليل، السُعال مَثَلاً...).

(الشكل١) و(الشكل٢).

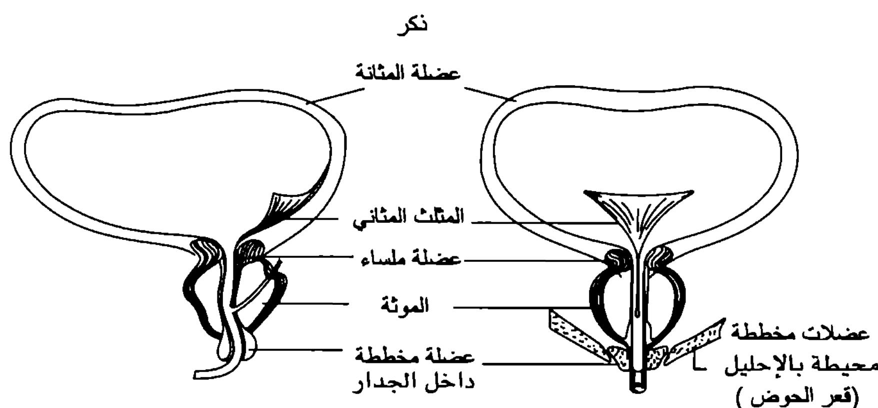
٢- عصبياً:

أ- تعصيب عَضَلة المثانة والمَصرة الداخلية يَتبع الجهاز العصَبي المُستقل autonomic nervous system:

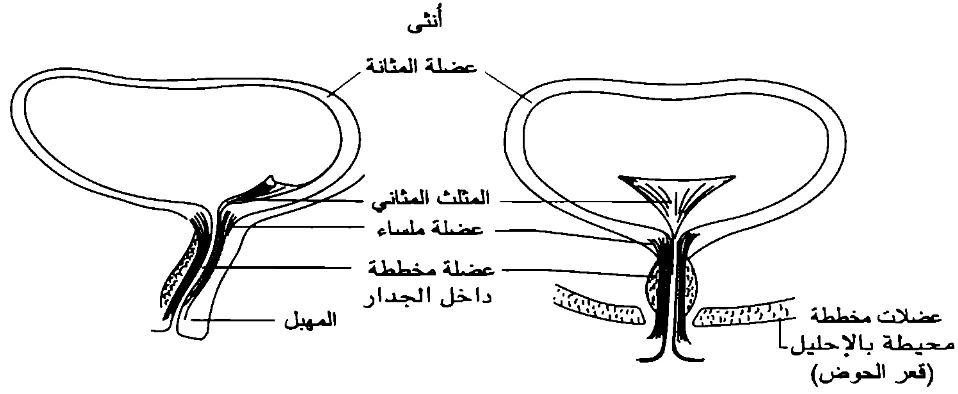
(١)- الجُملة اللاودِيَة parasympathetic: توجد المراكز اللاودية في النخاع العَجُزي S2-S4 (مركز التبول العجزي/ الانعكاسي)، وتنتقل الإشارات بوساطة العصب الحوضي pelvic nerve. يؤدي تحريض الألياف اللاودِيَة بتزايد امتلاء المثانة إلى توتر عضلة المثانة وإلى ارتخاء المصرة الداخلية ثم إلى تفريغ المثانة.

(٢)- الجُملة الوديَة sympathetic: توجد المراكز الودية في مستوى النُخاع الصدري القَطَني T10-L2، وتنتقل الإشارات بوساطة العَصَب الخَثَلي hypogastric nerve. يحول تحريض الألياف الودِيَة من دون تفريغ المثانة وذلك بإرخاء عضلة المثانة (تثبيط مستقبلات beta) وتَوتُّر المَصَرَّة الداخلية.

ب- تعصيب المَصرَّة البولية الخارجية وعضلات قعر الحَوض pelvic floor: يتم التحكم الإرادي بهذه العضلات -



الشكل (١) التكوين البنيوي للسبيل البولي السفلي في الذكور.



الشكل (٢) التكوين البنيوي للسبيل البولي السفلي في الإناث.

أي استمساك البول إرادياً- بوساطة الأعصاب الجسدية/ الحركية somatic، وبوساطة العصب الاستحيائي pudendal nerve. هذا التعصيب الجَسَدي يُظهر نموذجاً تعصيبياً مؤلفاً من التعصيب الوُدّي واللاوُدّي والجسدي (الحَرَكي).

ج- التَّعْصيب الحِسِّي sensoric: يَتْبَع الجملة الوُدِّية واللاوُدِّية والجسدية، ويتم بوساطة الألياف اللاوُدِّية والوُدِّيَة وبوساطة الأعصاب الجسدِية التي تنقل الإشارات إلى المراكز العليا.

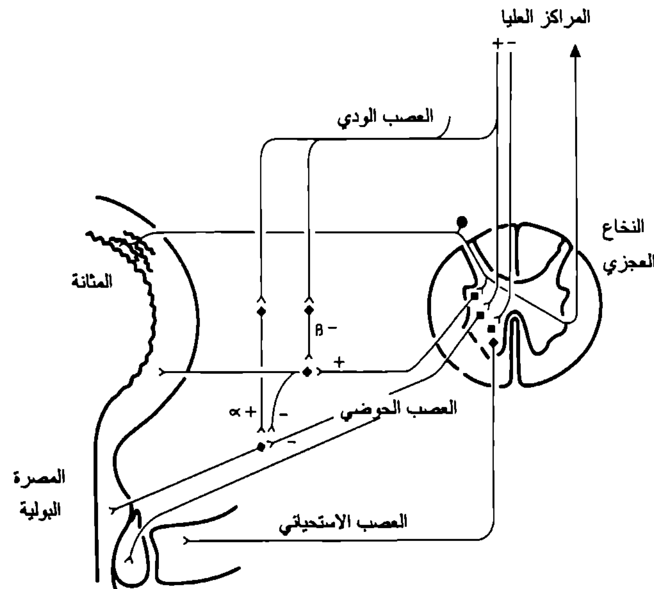
وحجر الأساس لقيام السبيل البولي السفلي بوظيفته الطبيعية هو التكامل والتناسق العَصبي داخل وبين مراكز التبوُّل المَركزيَّة (الدماغيَّة القِشْرية وفي الحَدَبَة الحَلَقية/ والجسر pontine) وبين هذه المراكز النُخاع الشَوكي spinal cord والأعصاب العَجُزية spinal nerves والأعصاب المُحيطية peripheral nerves. وكل خَلل في هذه الآليَّة التَكامُلية يؤدي إلى نوع من اضطراب الوظيفة البولية (الشكل٣).

٣- وظيفياً في اثناء طَوْرَي ملء المثانة والتبول:

أ- امتلاء المثانة الطبيعي (غير المُضْطَرِب)، يتطلب الآليات التالية:

(١)- التَكَيُّف مع تزايد كمية البول الموجودة داخل المثانة compliance مع المحافظة على ضغط مُنخَفض في داخلها، وبإحساس sensation للتبول مُتزايد ومُتلائم مع كمية البول الموجودة فيها.

(٢)- التَزايُد التدريجي في المُقاومة الإحليلية من العضلات المُخَطَّطة على نحو رئيسي ومن العضلات الملس



الشكل (٣) تعصيب السبيل البولي السفلي (الودّي، نظير الودّي، الجسدي والحسي).

جـزئـيـاً. وآلـيـة الاسـتـمـسـاك الـبـولـي urethral sphincter mechanism تبقي المثانة مُغلَقة في أثناء كامل طَوْر الامتلاء، وأيضاً في حالة التزايد السريع والمُفاجئ للضغوط داخل المثانة (بالسعال مثلاً).

(٣)- غياب تقَلُّصات contractions عضلة المثانة تقلصات لاإرادية.

ب- تَفْريغ المثانَة الطبيعي (غير المُضطَرِب) يتطلب الآليات التالية:

(١)- قلوصية contractility عضلة المثانة بقُوة كافية تؤدي إلى إفراغ المثانة إفراغاً كاملاً.

(٢)- انخفاض مُقاومة الإحليل (ارتخائه) بمستوى المصرات البولية. حين امتلاء المثانة امتلاءً كاملاً وتَزايُد الإلحاح للتبول يتَثَبط مُنعكَس التبول المركزي ويبدأ التبول التلقائي بتآزر/توافق وظيفي بين المثانة والمصرَات الخارجية والداخلية.

تؤدي عوامل مُتعدِّدة (كالتقدُّم بالعُمر، وتكرار الخمج البولي، وإعاقة سفلية مُزمنة) إلى تَبدُّلات في تَكوين عضلة المثانة والإحليل وبنيتها، يتلوها تَغيير القُدرة الوظيفية لهذه الأنسجَة في الجنسين.

ثانياً- الدراسَات البَولِيَّة الديناميكيَّة الكاملة (UDS):

استِعراض الأنواع المختلفة للدراسات الديناميكية (الشكل٤):

١- قياس جَرَيان البول المُنفَرد (وحده) مع قياس الثُمالَة البولية.

٢- قياس جريان البول مع تخطيط عضلات قَعر الحَوض.

٣- دراسة ضُغُوط المثانة والإحليل وجريان البول مع تخطيط عضلات قَعر الحوض.

٤- دراسة الضغوط والجريان والتخطيط بمشاركة التنظير والتصوير الشُعاعي الظليل.

٥- قياس ضغوط الإحليل بحالتي الاسترخاء والجهد (السُعال مثلاً).

إن الحد الأدنى الضَروري من كل هذه الدراسات لتقييم الوظيفة البولية السفلية يجب أن يتكون من قياس الجريان البولي المُنفرد ودراسة الضغُوط والجريان والتخطيط.

ويجب إجراء قياس الثُمَالة البولية الفعلية (بالأمواج فوق الصوتية أو بطريق القِثْطار) في نهاية كل نوع من هذه الدراسات.

يجب عدم وجود خمج بولي في أثناء هذه الاختبارات.

فُحوص أساسية مُتَمِّمة:

- الفحص السريري والعصبي الموضعي (المُنعكَسات، الأحاسيس المَوْضِعية...).
- فحص لمة الإحليل بالشَمْعات المُدَبَّبة bougies à boule (لدى الإناث).
- "جَدْوَل التَبَوُّل" "frequency-volume chart": يُعد من



الشكل (٤) الأجهزة الخاصة بالدراسة البولية الديناميكية الكاملة.

الإجراءات الضرورية لتَكْوين تَصَوّر دقيق وواقعي عن عادات المَريض اليومية (ولاسيما بشكوى تَعدُد تَبوُل إلحاحي مع سَلَس بولي أو من دون سَلَس) ويُجْرى قبل الدراسات الديناميكية. يُطْلَب فيه من المريض تسجيل عَدَد مرات التبول وكميات البول المطروح كل مرة، وكميات السوائل المُتناوَلَة ونوعها، وحدوث سلس بولي، وذلك على مدى ٢٤ ساعة ومدة يوم أو يومين.

١- قياس جريان البول الحر "/ free uroflowmetry: free flow"

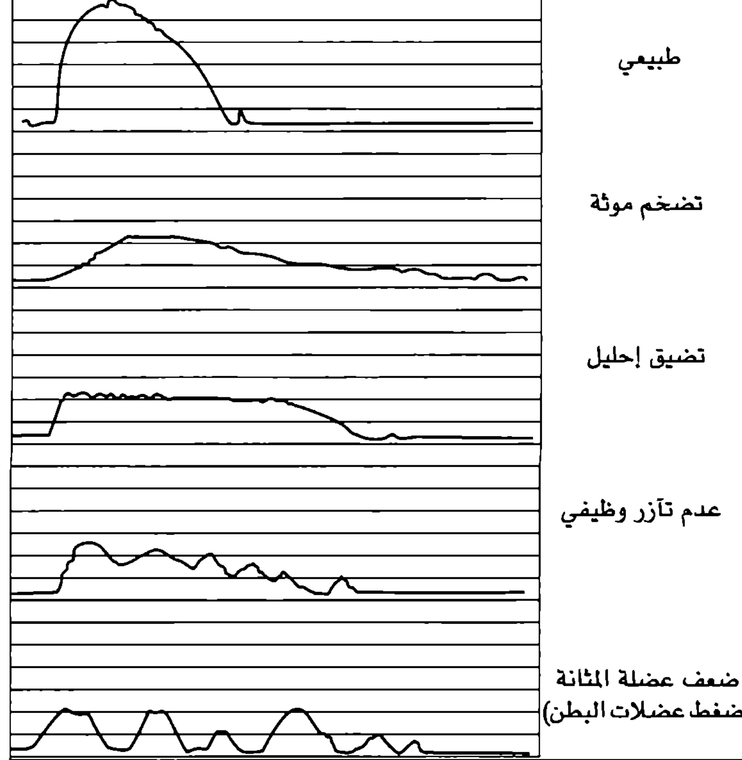
دراسة ديناميكية تَشخيصيَّة استِقْصائية أوَّليَّة بسيطة وغير راضَّة للمريض، تظهر ناتج التَفاعُل بين القُوَّة الضاغِطَة (تَقلُّص عضلة المثانة مع ضَغْط عضلات البطن أو من دون ذلك) وبين المُقاومَة الإحليلية (وظيفيَّة أو عُضويَّة المنشأ)، تجرى لمُراقبة النتائج العلاجية ومُتابعتها بوصفها إجراء مستقلاً، ويُفضَّل إجراء هذا القياس حتماً قبل دراسة ضُغوط المثانة. يجرى بكل الأعمار تقريباً، بوضعية الجلوس أو الوقوف (بحسب عادة المريض)، بوجود رَغْبَة "طبيعية" (غير شديدة) للتبول وامتلاء المثانة امتلاء معتدلاً. ويُفضَّل إعادته أكثر من مرة.

يقدم نمط المُخطط فكِرة عن أسلوب التبول المُعتاد لدى المريض، طبيعي أو غير طبيعي، ويُوجه لحالات مرضية مُحتَمَلة.

انماط وصفية لمخططات تناسب حالات مرضية محددة: مثلاً:

- **نمط مخطط طبيعي** (متواصل وانسيابي) بقوة جريان جيدة وبزمن طرح طبيعي.
- **نمط مخطط ضعيف/انسيابي** بزمن طرح طويل، يدل على إعاقة موثية (بروستات).
- **نمط مخطط مُسَطَّح وضعيف/انسيابي** بزمن طرح طويل، يدل على تضَيُّق إحليل.
- **نمط مخطط مُتَمَوِّج وضعيف** بزمن طرح طويل، يدل على عدم تآزر وظيفي.
- **نمط مخطط مُتَقَطِّع** بزمن طرح طويل، يدل على ضعف قلوصية عضلة المثانة ومساعدات ضغط من عضلات البطن (الشكل ٥).

دراسة مخطط جريان البول: شكل الجريان flow pattern، قياس مُعَدَّل الجريان الأعظمي maximal flow rate.، الكميَة المَطروحة voided volume، زمن الجريان flow time (زمن



الشكل (٥) أمثلة مخططات جريان بول وصفية.

الكمية الرئيسية المطروحة) (الشكل ٦)، زمن التبول voiding time (زمن كامل الكمية المطروحة) (الشكل ٧).

٢- قياس الجريان وتخطيط عَضَلات قعر الحَوض "flow / EMG study":

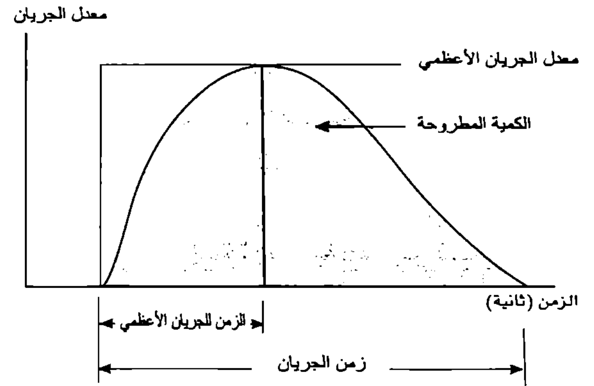
بهدَف تشخيصي أو علاجي (في حالات انتقائية وخاصة لدى الأطفال).

أ- تشخيصي/استقصائي (عِوَضاً عن دراسة ضُغوط المثانة)/ أو قبل اللجوء إلى هذه الدراسة: حين الاشتباه بوجود "إفراغ مُضْطَرب" dysfunctional voiding تالٍ لفرط نشاط المصرة الخارجية، أو لتقييم نتائج معالجة هذه الحالة وفَعاليّتها.

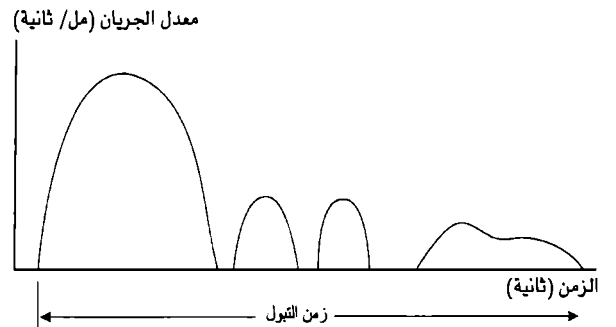
ب- عِلاجي يَعتَمد على مَبْدأ "التدريب على الارتجاع البيولوجي" biofeedback training: أي تَدْريب على الإرْخاء الذاتي لفَرْط نَشاط المَصرَّة الخارجية في أثناء التبول.

٣- دراسة ضُغوط المثانة وجريان البول وتخطيط عضلات قَعْر الحوض/"الدراسة الديناميكية للمثانة" pressure /flow/ EMG study (PFS) /"urodynamic study":

تُعد وسيلة التشخيص الوحيدة المُتاحة لتقييم الوظيفة الفعلية للسبيل البولي السفلي بتحديد العلاقة بين تزايد ارتفاع ضغوط المثانة وتزايد امتلاء المثانة وعلاقتهما بالمقاومة الإحليلية وذلك في أثناء طوري الامتلاء والتبول.



الشكل (٦) مصطلحات جريان بول متواصل.



الشكل (٧) مصطلحات جريان بول متقطع.

٤- دراسة المُخَطَّطات الديناميكية الطبيعية والمَرَضية للمثانة وللإحليل في أثناء طَوْري الامتلاء والتبول:

أ- في أثناء طَوْر امتلاء المثانة filling phase:

(١)- حس التبول bladder sensation: يكون طبيعياً بظُهور الحس الأول بعد امتلاء ٥٠٪ من سعة المثانة القُصوى، والحس المُعتدل للتبول بعد امتلاء ٧٠٪، والحس المؤلم بعد امتلاء ٩٠٪، قد يكون: غير طبيعي بظُهور فَرْط حس التبول أو ضعفه أو غيابه، أو غير وصفي بظُهور "ألَم بَطني"، وألم في المثانة، وإلحاح مُفاجئ للتبول. خَلَل الانْعكاس المستقل dysreflexia autonomic يُلاحظ في الأذيات الرضية للنخاع الشوكي فوق T6، وذلك بظهور أعراض انعكاسية متعددة - مثل التَعَرُّق، وفرط الضغط الشرياني الشديد، وبُطء نبضات القلب - في أثناء التبول أو وضع قِثْطار بولي، وكذلك عند تغيير وضعية المريض، مرافق لفرط تشنج الأطراف السفلية.

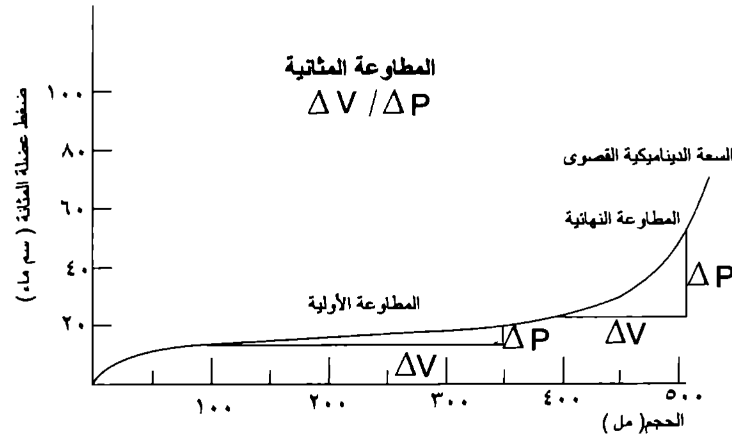
(٢)- نشاط (وظيفة) عضلة المثانة / detrusor activity: function قد يكون **طبيعياً** من دون تشنجات مثانية، أو مُفْرِط النشاط detr. overactivity (DOA) (تَقَلُّصات مثانية لاإرادية متفاوتة الشدَّة والتَواتُر): تلقائياً أو بالتحريض، مُتكَرِّراً أو في نهاية الامتلاء، غامِض السبب أو عصبي المنشأ، وكلاهُما يَتظاهَران مع سلس بولي إلحاحي أو انعكاسي مُرافِق أو من دون سلس.

(٣)- مُطَاوَعَة عضلة المثانة detrusor compliance: هي النسبة بين تغير حجم المثانة وتغير ضغط عضلة المثانة (C= (□ Vol. / □ Pdet.) ml/cm H2O)، وهو مؤشِّر لمدى مُرونتها: وهي طبيعية بنسبة أعلى من ٢٠ ولغاية ٥٠ مل/سم ماء، ومنخفضة بنسبة أقَل من ٢٠ مل/سم ماء (المطاوعة الأولية). لكن الضغط يتزايد بسرعة في نهاية الامتلاء متزامناً مع الإحساس المُلح للتبول (المطاوعة النهائية) (الشكل ٨).

(٤)- سعة المثانة الديناميكية القصوى max. cystometric bl. capacity: هي كمية السائل المُوجودة في المثانة حين الشُعور بالحس المؤلم وبالإلحاح الشديد للتبول، وتتكون من الكمية المطروحة + الثمالة البولية الفعلية. والسعة القصوى لدى البالغين: الذكور ٤٠٠-٥٠٠ مل، والإناث لغاية ٦٠٠ مل.

(٥)- وظيفة الإحليل:

● **طبيعية:** شدة الإغلاق الإحليلي كافية competent بحيث لا تسمح بتسَرُّب بول بالجهد (بالسُعال مثلاً) حتَى لو رافق



الشكل (٨) التزايد الطبيعي لضغط عضلة المثانة في أثناء طور الملء.

هذا تَقَلُّص مثاني.

● **غير طبيعية:** شدة الإغلاق غير كافية incompetent، ويُلاحظ سلس بولي (بغياب تقَلُّص عضلة المثانة):

◆ سلس استرخاء إحليلي urethral relaxation incontinence: حيث يلاحظ سلس بولي بغياب الجهد وبغياب تقَلُّص عضلة المثانة.

◆ سلس جهدي ديناميكي urodynamic stress incontinence: حيث يُلاحظ سلس بولي مرافق للجهد كالسُعال وبغياب التقَلُّص المثاني.

(٦)- تقْييم الوظيفة الإحليلية:

● بالسلس الجهدي (بالسُعال): قياس **"ضغط تسَرُّب البطن"** (أي قياس أدنى ضغط داخل البطن يؤدي إلى بداية السلس، بغياب تقَلُّص عضلة المثانة) abdominal leak point pressure / cough /ABD. LPP بهدف تحديد شدة السلس الجهدي ودرجته.

● بالسلس الإلحاحي أو الانعكاسي: قياس **"ضغط تسَرُّب عضلة المثانة"** (أي قياس أدنى تقلُّص لعضلة المثانة يؤدي إلى بداية السلس) detrusor leak point pressure (detr. LPP).

ب- في أثناء طَوْر التبول voiding phase:

علاقة نَشَاط (قُلوصيِة) عضلة المثانة / detrusor activity contractility بوظيفة الإحليل urethral function بقوة جريان البول uroflow، وتحديد كمية الثُمالة البولية الفعلية:

(١)- قُلوصيَّة طبيعية من دون إعاقة سُفلية تؤدي إلى جريان بول طبيعي ومن دون ثمالة بولية.

(٢)- فرط قلوصية تُعد مؤشراً لوجود إعاقة سفلية وظيفية أو عضوية المنشأ، ويؤدي إلى جريان بول غير طبيعي (ضعيف، مُتَمَوِج) مع ثمالة بولية، وإلى تزايد خطورة الأذيَّة الكلوية. إن استمرار الإعاقة السفلية فترة طويلة يؤدي إلى انخفاض المُعاوَضَة المثانية.

(٣)- ضعف قلوصية أو غيابها (عصبي المنشأ أو تالٍ لانخفاض مُعاوَضَة المثانة) مع إعاقة سُفلية (وظيفية أو عُضوية المنشأ) أو من دون ذلك، يؤدي إلى جريان بول مُتفاوت (ضعيف أو مُتَقَطِّع أو مُتَمَوِّج أو طبيعي) مع ثمالة بولية وأحياناً تبول بالإفاضة مع مُساعدة الضغط من عَضَلات البطن أو من دون مساعدة (الشكل ٩).

(٤)- خَلَل الوظيفة الإحليلية قد يكون:

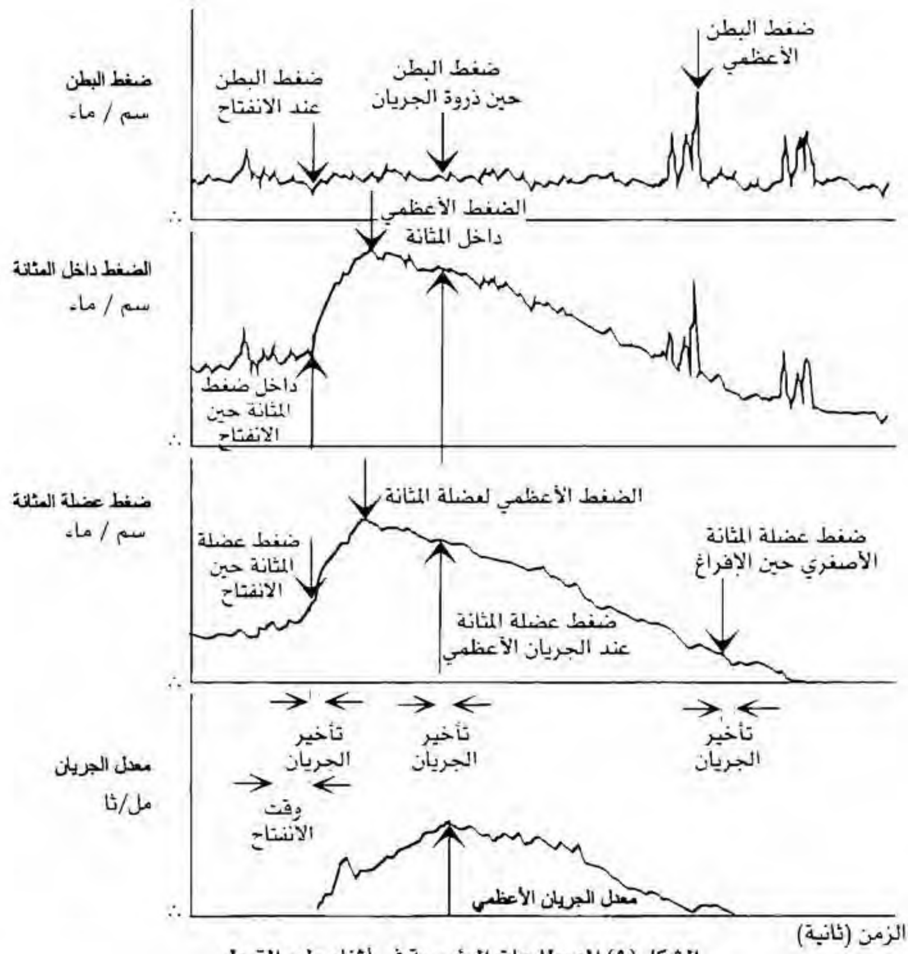
● بسبب **فرط نشاط إحليلي** تالٍ لخَلَل تآزر بين عضلة المثانة والمصرة الخارجية أو الداخلية أو كليهما معاً (عصبي المنشأ)، أو "تَبَوُّل مُضْطَرِب" (غير عصبي المنشأ) خاصة لدى الأطفال، أو تالٍ لعدم ارتخاء الإحليل (المصرات) في أثناء التبول.

● أو بسبب وجود **إعاقة إحليلية عُضوية** (تضخم الموثة أو تضَيُّق ندبي أو دَسام إحليل خلفي).

٥- الدراسة الديناميكية البولية بمشاركة الأشعة videourodynamics:

تُعد قمَّة الدراسة والمِعْيار الذهبي gold standard، وتكمن أهميتها بالتنظير الشعاعي المُتكَرِّر طوال فترة الدراسة وبالأخص لعنق المثانة والإحليل الخلفي (الشكل١٠) (الوسيلة الوحيدة المُتاحة لتقصي وجود ارتخاء المصرة الداخلية ومدى هذا الارتخاء أو وجود خلل تآزرها مع المثانة)، إضافة إلى دراسة المصرة الخارجية دراسة دقيقة ومُوثقة في طوري الامتلاء والتبول، لتحديد شكل المثانة، ولتَحري جَزر مثاني حالبي ودرجة شِدَّته VU-reflux: وهل هو منخفض أو مرتفع الضغط، ولتحديد السعة الفعلية للمثانة خاصة بوجود الجزر.

مِثالياً: يجب مُشاركة الأشعة مع كل دراسة ديناميكية



الشكل (٩) المصطلحات الرئيسية في أثناء طور التبول.

للمثانة. عَمَلياً: الاستِطبابات الرئيسية خاصة لدى الأطفال بوجود خَلَل وظيفي بولي (عصبي أو غير عصبي المنشأ) مع ثمالة بولية أو من دون ثمالة، وخاصة المُرافق لتَبدلات تشريحية مَرَضية بولية، وللحالات العصبية المنشأ في كُل الأعمار.

٦- قياس الضُغوط الإحليلية بحالة الاسترخاء وفي أثناء الجهد / السُعال urethral pressure profile (static & stress :UPP)

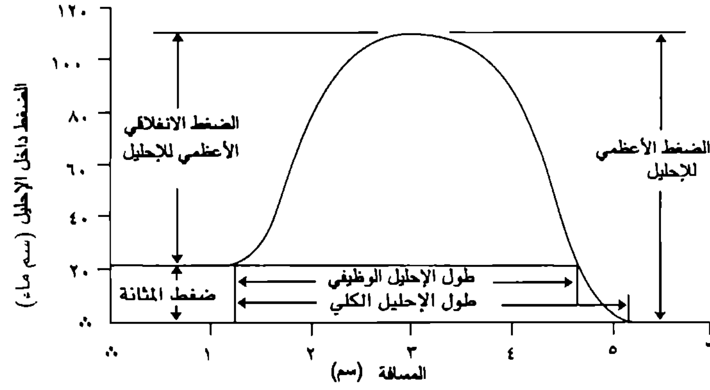
الدراسة الوحيدة المُمكِنة لتقييم وظيفة الإحليل على نحو مُباشر ودقيق، خاصة في حالات السلس الجهدي لدى الإناث. إلا أنها ليست مُعتمدَة وسيلة تشخيصية مُستقلة، لكنها مُتممة لدراسة الضغوط المثانية.

أ- المصطلحات الرئيسية بحالة الاسترخاء لدى الإناث:

طول الإحليل الوظيفي functional profile length، ضغط الإحليل الانغلاقي الأعظمي maximum urethral closure pressure (الشكل ١١).



الشكل (١٠) الدراسة البولية الديناميكية بمشاركة التنظير الشعاعي.



الشكل (١١) مصطلحات مخطط طبيعي للإناث بحالة الاسترخاء

(١)- شكل المخطط الطبيعي لدى الإناث: يزداد الضغط داخل الإحليل تدريجياً من عنق المثانة ليصل القمة عند مستوى المصرة الإرادية، ينخفض بعدها تدريجياً حتى صماخ الإحليل الخارجي (الشكل ١٢-أ).

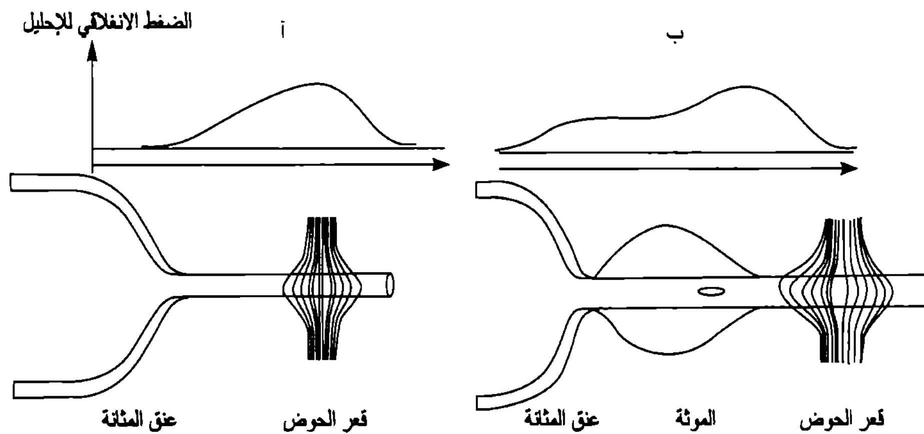
(٢)- شكل المخطط الطبيعي لدى الذكور: يزداد الضغط داخل الإحليل تدريجياً من عنق المثانة حتى الإحليل الموثي ويعود للتزايد ليصل القمة عند مستوى المصرة الإرادية، ينخفض بعدها حتى صماخ الإحليل الخارجي (الشكل١٢-ب).

ب- المصطلحات بحالة الجهد (السعال المتكرر) لدى الإناث: نسبة انتقال الضغوط السلبية (من المثانة إلى الإحليل الخلفي) والفاعلة / الانعكاسية (من المثانة إلى الإحليل المُتوسط) passive & active (reflectional) pressure transmission ratio (الشكل١٣).

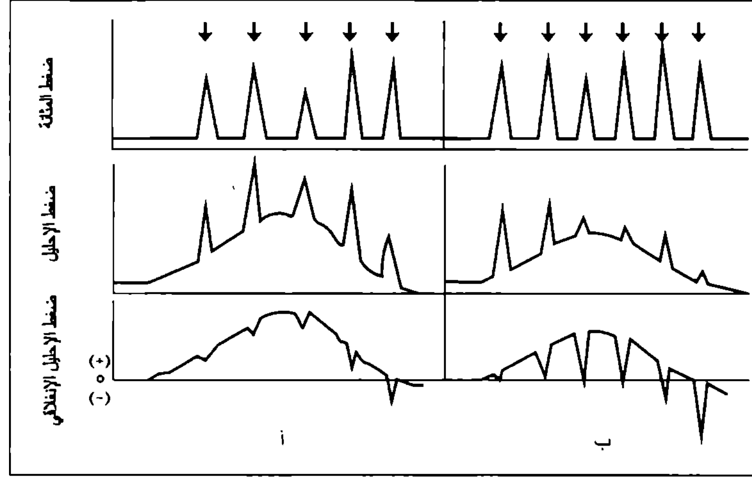
ج- السلس البولي الجهدي لدى الإناث: يُعد عملياً الاستطباب الرئيس لقياس الضغوط الإحليلية، والمُتَمِّم لدراسة الضغوط المثانية (لدى الذكور في حالات خاصة ومُنتقاة):

(١)- قياس الضغوط بالاسترخاء static UPP: قِصَر طول الإحليل الوظيفي وانخفاض الضغط الانْغِلاقي الأعْظَمي (إحليل منخفض الضغط) يُعد مؤشراً على قصور المصرة الداخلية.

(٢)- قياس الضغوط بالجهد/ سُعال stress UPP: الانخفاض في نسبة انتقال الضغوط السلبية يعد مؤشراً لهُبوط حركية الإحليل الخلفي أو فرطها. والانخفاض في نسبة انتقال الضغوط الفاعلة يُعد مؤشراً لضعف ارتكاس المصرة الإرادية.



الشكل (١٢) أ- المخطط الطبيعي لدى الإناث، ب- المخطط الطبيعي لدى الذكور



الشكل (١٣) أ- نسبة انتقال ضغوط طبيعية، ب- نسبة انتقال ضغوط منخفضة (قصور المصرة).

ثالثاً- الخلاصة:

للدراسات البولية الديناميكية خصوصياتها التي تنفرد بها دون بقية الإجراءات التشخيصية من حيث كونها تُقيِّم حالة وظيفية عصبية، وتظهر الحالة النفسية للمرضى ذكوراً وإناثاً.

لذلك يجب أن تُجرى بظروف مُريحة للمريض بقدَر الإمكان، ومن دون ضغط من عامل الوقت (تمتد الدراسة الكاملة أحياناً أكثر من ساعتين وتُعاد أكثر من مرّة)، وبإشراف مباشر ومتواصل من قبل الطبيب المؤهَّل والمُتمَتع أيضاً بدرجة عالية من فن التعامل الهادئ واللطيف مع هؤلاء المرضى لكَسْب ثقتهم (خاصة الأطفال بدءاً من عمر أشهر) ولاسيما أن الدراسة تَمس خصوصيات مُحرِجة (خاصة للإناث) وتُجرى لمرضى مصابين بأمراض عصبية أو آفات رضية مختلفة أو حالات نفسية معقَّدَة.

تعد الدراسات البولية الديناميكية الحَلَقَة التشخيصية الأخيرة والخُطوة المفصَليَّة لتحديد الخطة العلاجية المناسبة التي تَهُم اختصاصات متعددة، وتنجم عنها غالباً قرارات مَصيرية؛ لذلك يجب أن تكون نتائجها دقيقة للغاية وأن تُقيِّم في نطاق الحالة العامة للمريض.

داء الحصيات البولية

محمد ذكي الشماع

تؤلف الحصيات البولية **urolithiasis** ٤٪ من الأمراض التي تصيب البشرية على نحو عام، وتعادل في هذه النسبة الداء السكري ومرض تصلب الشرايين من الناحية الإحصائية.

وإصابة الأطفال أقل من إصابة البالغين؛ إذ تبلغ نسبة حدوث الحصيات البولية لديهم نحو ٢٪، وترجح إصابة الذكور أكثر من الإناث بنسبة ٢/٣.

أولاً- أسباب تشكل الحصيات:

يعد داء الحصيات مرضاً متعدد الأسباب، إذ تتداخل عوامل كثيرة في نشوئه منها العوامل الوراثية والبدانة وقلة الحركة وعوامل استقلابية وأخرى غذائية، وللخمج البولي والأمراض الانسدادية في الطرق البولية شأن في تشكيل العديد من أنواع الحصيات البولية.

وهناك نظريات عديدة حول أسباب تشكل الحصيات أهمها:

١- النظرية التبلورية crystallization theory:

وتعرف أيضاً بنظرية التشكل formation theory، وهي تعزو تشكل الحصيات البولية إلى البلورات الموجودة في البول على نحو طبيعي، وما يدفع هذه البلورات إلى الالتصاق حول نواة عضوية تعرف باسم المطرس matrix (وتعادل ٢,٥٪ من حجم الحصاة) هو أحد السببين التاليين:

أ- زيادة تركيز هذه البلورات على الحد الطبيعي في البول.

ب- نقص تركيز المواد الحالة لهذه البلورات أو ما يعرف بالمواد المانعة للالتصاق.

٢- النظرية السببية:

هناك في الواقع نظريتان سببيتان حول أسباب نشوء الحصيات.

أ- نظرية نشوء الحصيات على نحو ثابت: لاحظ راندال أن تركيز الكلسيوم وحمض الأوكسالات في باطن الحليمات الكلوية أعلى بـ ٦٠ ضعفاً من تركيزها في البول المطروح، كما أمكنه إثبات وجود ترسبات من الكلسيوم في منطقة الحليمات (صفيحات راندال) هذه الترسبات يمكن لها أن تهاجر لمنطقة الكؤيسات - لأسباب سمية أو تنكسية - وتشكل حصيات كؤيسية صغيرة قد تنمو أو تتحرك فيما بعد لمختلف أنحاء السبيل البولي.

ب- نظرية نشوء الحصيات على نحو متحرك أو حر: يعتمد تشكل الحصيات بحسب هذه النظرية على زيادة تركيز البلورات الموجودة في البول الطبيعي إلى حد عالٍ جداً مما يسمح بالتصاقها ضمن ظروف كيميائية معينة، وبالتالي تشكل حصيات غير قابلة للذوبان أو الانطراح تلقائياً، ومثال على ذلك: حصيات حمض البول والحصيات الخمجية (فسفات الأمونيوم والمغنيزيوم).

أو قد يكون سبب التصاق هذه البلورات بعضها ببعض وتشكيل الحصيات ليس زيادة في تركيزها وإنما زيادة وتطاول في زمن طرحها بسبب آفة انسدادية في السبيل البولي مما يسمح لها بالتلاحم والنمو (ومثال على ذلك: الحصيات المرافقة لضخامة الموثة السليمة أو تضيقات الوصل الحالبي الحويضي أو تضيق أعناق الكؤيسات الخلقي).

والجدير بالذكر أن الخمج البولي يحقق شرطين معاً لنشوء الحصيات على نحو متحرك، وهما زيادة تركيز البلورات المشكلة للحصيات، وتطاول زمن إطراحها بسبب تثبيط الحركات الحوية المسؤولة عن طرح البول.

ثانياً- الإجراءات التشخيصية العامة للداء الحصوي:

١- سريرياً:

يمكن التوجه سريرياً إلى تشخيص مبدئي لنوع الحصيات البولية في بعض الأحيان، وذلك حين معرفة وجود حالة مرضية تعد مؤهبة لتشكل نوع معين من الحصيات، وهذه الأسباب المؤهبة تقسم إلى ثلاثة أنواع:

أ- أسباب وراثية: أهمها:

- بيلة السيستين cystinuria.
- الحماض الأنبوبي الكلوي القاصي distal renal tubular acidosis.
- فرط الأوكسالات oxalosis.
- حصيات الكسانتين xanthine، وحصيات الدي هيدروكسي أدنين dihydroxyadenine.

ب- أسباب مكتسبة: أهمها:

- فرط نشاط مجاورات الدرق الأولي primary hyperparathyroidism.
- متلازمة الأمعاء القصيرة short- gut syndrome.

ج- أسباب أخرى مؤهبة:

- قصة حصاة بولية في السابق (النكس)؛ إذ أن نسبة حدوث نكس الحصيات تعادل ٥٠٪ من الحالات حين عدم إعطاء علاج وقائي سببي prophylactic causal therapy.

● الأخماج البولية المزمنة: ولاسيما الجراثيم المقلونة للبول.

● الآفات الانسدادية في السبيل البولي: مثل ضخامة الموثة السليمة، وتضيقات الإحليل والحالب.

● أسباب استقلابية (غذائية أو بيئية): يعد ترقق العظام بسبب نقص الحركة أو تعاطي الستيروئيدات أهم الأسباب الاستقلابية على الإطلاق، كما تعد مياه الشرب الملوثة عاملاً بيئياً مهماً في تشكل الحصيات.

ومن الأسباب الاستقلابية كل الحالات التي يتم فيها تحويل البول إلى العرى المعوية حيث يحدث امتصاص العناصر الموجودة في البول من مخاطية الأمعاء: مما يؤدي إلى نوع من الحماض الأنبوبي الكلوي الثانوي، الأمر الذي لا يحدث حين مرور البول عبر مخاطية المثانة الطبيعية.

٢- مخبرياً:

هناك وسائل مخبرية عديدة يستطاع بوساطتها التوجه إلى نوع الحصاة البولية، وإمكان المعالجة الدوائية سواء كانت هذه المعالجة ذات تأثير حال للحصاة أم بهدف الوقاية من تشكل حصيات جديدة، وهذه الوسائل هي التالية بحسب أهميتها بالترتيب:

أ- فحص البول البسيط urinanalysis: يعد فحص البول البسيط أهم الاستقصاءات وأبسطها التي يجب دراستها لدى كل مريض لديه قصة حصاة بولية، ويجب أن تدرس العناصر التالية:

● وجود خمج بولي.

● تغيرات درجة حموضة البول pH.

أما وجود البلورات crystals في البول فهو أمر طبيعي؛ لأن البلورات تطرح في بول الإنسان السليم لكنها قد توجه إلى نوع الحصيات إذا زاد تركيزها على حد معين.

ب- جمع بول ٢٤ ساعة: تعاير المواد المشكلة للحصيات في بول ٢٤ ساعة مثل (الكلسيوم، والفسفات، وحمض البول، والسيستين، والأوكسالات)، وذلك بحسب التوجه السريري والمخبري. كما تعد معايرة المواد المثبطة لتشكيل الحصيات مثل المغنيزيوم والسيترات في بول ٢٤ ساعة أيضاً خطوة تشخيصية مهمة في بعض الأحيان.

ويجب أن تكون التغذية خلال فترة جمع البول طبيعية، وفي حالات خاصة يمكن إجراء حمية معينة، والجدول رقم١ يبين العيار الطبيعي لأهم العناصر المشكلة للحصيات البولية في بول ٢٤ ساعة.

والجدول رقم٢ يبين القيم الطبيعية لأهم العناصر المثبطة لتشكيل الحصيات:

العنصر	القيمة الطبيعية (مقدرة بـ مل مول/بول ٢٤ ساعة)
الكلسيوم	٠,٢٥ - ٧,٥
حمض الأوكساليك	٠ - ٠,٥
حمض البول	٢,٤ - ٤,٦
الفسفات	١٦ - ٤٨
السيستين	٠ - ٠,٣

الجدول (١) العيار الطبيعي لأهم العناصر المشكلة للحصيات البولية.

العنصر	القيمة الطبيعية (مقدرة بـ مل مول/بول ٢٤ ساعة)
السيترات	٢,١ - ٤,٢
المغنيزيوم	١,٥ - ٧,٥

الجدول (٢) العيار الطبيعي لأهم العناصر المثبطة لتشكيل الحصيات.

ج- تحليل الحصاة البولية: يجب تحليل الحصيات البولية التي تطرح من قبل المريض سواء تلقائياً أم بعد العلاج الجراحي أم بوساطة التفتيت. وهناك طرائق عديدة لتحليل الحصيات، أدقها بوساطة الأشعة تحت الحمراء. وبمعرفة تركيب الحصاة الكيميائي يمكن التوجه إلى المرض المسبب لتشكيل الحصاة وإلى إمكان العلاج الدوائي، والأنواع الرئيسية التالية هي المهمة:

(١)- الحصيات الحاوية للكلسيوم وأهم أسبابها:

● فرط نشاط الدريقات hyperparathyroidism الأولي.

● التسمم بالفيتامين د.

● تخلخل العظم osteoporosis بسبب قلة الحركة ولاسيما لدى المسنين أو المعوقين.

● متلازمة كوشينغ بكل أشكالها (مثلاً المعالجة المديدة بالكورتيزون).

● الحماض الأنبوبي الكلوي القاصي distal renal tubular acidosis.

● متلازمة القلاء الحليبي.

● ورم البلازميات plasmocytoma.

(٢)- الحصيات الحاوية لحمض البول وأهم أسبابها:

● داء النقرس gout.

● زيادة التخريب النسيجي (مثل حالات ابيضاض الدم وبعد المعالجة الكيميائية المضادة للانقسام الخلوي).

● بيلة حمض البول uricosuria.

(٣)- حصيات الفسفات: الحصيات التي تحوي في تركيبها الفسفات تحدث في حالات عديدة أهمها:

● فرط نشاط الدريقات الأولي.

● الأخماج البولية المزمنة.

● الحماض الأنبوبي الكلوي القاصي.

● تخلخل العظام بسبب نقص الحركة لدى المسنين.

(٤)- الحصيات الحاوية للأوكسالات: وهي شائعة جداً، ومعظم الحالات يكون فيها الاضطراب أولياً أولياً أو قد يكون السبب متلازمة الأمعاء القصيرة (مثال داء كرون).

ويكون تركيب الحصيات البولية عادة مختلطاً، وفيما يلي أهم **أنواع الحصيات البولية** المصادفة مع نسبة حدوثها:

● حصيات أوكسالات الكلسيوم (وتعرف باسم weddllite)، ونسبة حدوثها ٧٠٪ من الحصيات البولية.

● حصيات فسفات الكلسيوم (وتعرف باسم apatite أو brushit)، ونسبة حدوثها ١٠٪.

● حصيات فسفات الأمونيوم والمغنيزيوم (وتعرف باسم الحصيات الخمجية أو struvite)، ونسبة حدوثها ٥٪.

● حصيات حمض البول واليورات ونسبة حدوثها ١٥٪.

● حصيات السيستين ونسبة حدوثها أقل من ١٪.

٣- شعاعياً:

يمكن بوساطة صورة الجهاز البولي الشعاعية البسيطة والظليلة التوجه إلى نوع الحصيات وذلك بالاستعانة بالمعايير التالية:

أ- درجة الكثافة الشعاعية:

يمكن من الناحية النظرية تصنيف الحصيات البولية على الصورة البسيطة للجهاز البولي بحسب درجة كثافتها إلى ثلاثة أصناف:

(١)- حصيات عديمة الكثافة: وهي الحصيات التي لا تظهر على الصورة البسيطة وتظهر فقط لدى إجراء الصورة الظليلة، وذلك على هيئة نقص امتلاء للمادة الظليلة في مكان الحصاة، وهي علامة مشخصة لحصيات حمض البول.

(٢)- حصيات متوسطة أو ناقصة الكثافة: وهي الحصيات المختلطة التي تحتوي على عناصر كلسية، وأشهر هذه الأنواع الحصيات الخمجية، أما حصيات السيستين فهي نادرة وتكون أيضاً ناقصة الكثافة.

(٣)- حصيات عالية الكثافة: وهي الحصيات التي تظهر بوضوح وجلاء على الصورة الشعاعية البسيطة، وتمتاز بوفرة العناصر الكلسية ضمنها، وغالباً ما تكون هذه الحصيات من نوع أوكسالات الكلسيوم أو فسفات الكلسيوم.

ب- شكل الحصيات وتوضعها:

إن الحصيات المتعددة والمنتشرة في إحدى الكليتين أو فيهما معاً غالباً ما توحي إلى سبب استقلابي لتشكل هذه الحصيات (مثل فرط نشاط الدريقات الأولي)، أما الحصاة الوحيدة والصغيرة الحجم فقد تكون مجهولة السبب idiopathic، والتكلسات الصغيرة الحجم في مستوى القشر الكلوي قد تعبر عن كلاس كلوي nephrocalcinosis يرافق الحماض الأنبوبي الكلوي أو الكلية إسفنجية اللب.

أما الحصيات المرجانية التي تملأ الحويضة والكؤيسات فهي تنمو بسرعة، وغالباً ما تكون من نوع فسفات الكلسيوم أو الأمونيوم.

والحصيات المثانية المتعددة توحي إلى عائق انسدادي على مستوى الإحليل، أو قد تكون من نوع الحصيات الخمجية ولاسيما عند الأطفال.

ج- أهم أنواع الحصيات البولية:

(١)- حصيات أوكسالات الكلسيوم:

وهي أكثر أنواع الحصيات شيوعاً، وتقدر بنحو ٧٠٪ من الحصيات البولية، تبدو بكثافة عالية على الصورة الشعاعية البسيطة إذا كانت غير مختلطة ولكنها تكون عادة مختلطة بعناصر أخرى غير كلسية، ولمعرفة العوامل المؤثرة في تشكيل هذه الحصيات الشائعة وإمكانية ضبطها من الناحية الدوائية يجب دراسة العوامل المؤثرة في الإطراح البولي للعنصرين الرئيسيين في هذه الحصيات وهما الكلسيوم والأوكسالات.

(أ)- الكلسيوم: يعرف فرط كلسيوم البول hypercalciuria بأنه إطراح أكثر من ٢٠٠ملغ كلسيوم/بول ٢٤ ساعة بعد حمية غذائية كلسية لا تتجاوز ٤٠٠ ملغ كلسيوم/٢٤ ساعة. ويوجد **أربعة أشكال لفرط كلسيوم البول وهي:**

● فرط كلسيوم البول مجهول السبب: ويقدر بنحو ٢٠٪ من حالات فرط كلسيوم البول.

● فرط كلسيوم البول كلوي المنشأ: وهي زيادة إفراز الكلسيوم عبر الكلية بسبب خلل في الامتصاص أو عود الامتصاص عبر الأنابيب المعوجة وأشهر مثال على هذه الحالة داء الحماض الكلوي الأنبوبي القاصي. والعلامة المخبرية الموجهة إلى فرط كلسيوم البول كلوي المنشأ هي ارتفاع كلسيوم البول مع الصيام أو الحمية الكلسية.

● فرط كلسيوم البول بعود الامتصاص resorptive hypercalciuria: والسبب الرئيسي لهذه الحالة انحلال العظام الذي قد يحدث مرافقاً لتخلخل العظام لدى المسنين، أو بسبب تأثير دوائي مثل تعاطي الكورتيزون فترة مديدة، أو تأثير هرموني مثل تأثير هرمون الدريقات المرافق لفرط نشاط الدريقات.

● فرط كلسيوم البول الامتصاصي absorptive hypercalciuria: وهو أكثر الأشكال شيوعاً، ويمتاز من الناحية المخبرية بارتفاع كلسيوم البول بعد مرور ٤ ساعات على الفطور، ويرافق هذا النوع أيضاً فرط نشاط الدريقات بسبب التأثير الهرموني في زيادة امتصاص الكلسيوم من مخاطية الأمعاء.

(ب)- الأوكسالات: يعرف فرط أوكسالات البول بازدياد إطراح الأوكسالات إلى أكثر من ٤٠ملغ/ بول ٢٤ ساعة. تنتمي الأوكسالات المطروحة في البول بكميات طبيعية إلى مصادر داخلية endogenous sources بنسبة ٩٠٪، في حين تعادل نسبة الأوكسالات المطروحة في البول لدى الأشخاص الأصحاء من مصادر خارجية (غذائية) exogenous sources ١٠٪ فقط من الأوكسالات البولية.

أما لدى الأشخاص الذين لديهم فرط أوكسالات البول فهناك **نوعان رئيسيان لهذه الحالة:**

● فرط أوكسالات البول الخلقي **مجهول السبب** congenital idiopathic hyperoxaluria: وهو مرض وراثي نادر جداً، ينتقل بصفة جسدية متنحية، وسببه خلل إنزيمي يؤدي إلى ترسب الأوكسالات في مختلف أعضاء الجسم. وترافقه حصيات أوكسالات الكلسيوم وعلاجه النوعي هو الـ pyridoxine.

● فرط أوكسالات البول **معوي المنشأ** intestinal hyperoxaluria: وسبب هذه الحالة امتصاص الأوكسالات الحرة من الأمعاء قبل ارتباطها بالكلسيوم الذي يمنع امتصاصها عبر مخاطية الأمعاء، وذلك إما بسبب نقص كمية الكلسيوم المعوي اللازم للارتباط بالأوكسالات المعوية مثل حالات التهابات الأمعاء، وإما بسبب داء كرون Crohn disease؛ مما يتيح الفرصة للأوكسالات الحرة بالعبور عبر مخاطية الأمعاء، بسبب عدم كفاية الكلسيوم ويرفع بذلك من نسبة الأوكسالات ذات المصدر الخارجي، وتتشكل عندها حصيات أوكسالات الكلسيوم في البول. و قد يكون السبب ليس نقصاً في كمية الكلسيوم المعوي اللازم للارتباط بالاوكسالات وإنما المرور السريع للأوكسالات داخل الأمعاء بسبب قصرها (بعد عمليات قطع الأمعاء)؛ مما يجعل فرصة ارتباطها بالكلسيوم قصيرة جداً ويتيح لها فرصة الامتصاص بشكل حر (متلازمة الأمعاء القصيرة)، ولذلك فإن العلاج في مثل هذه الحالات هو إعطاء المواد التي يمكن لها أن تتحد مع الحموض الدسمة في الأمعاء بديلاً من الكلسيوم مثل الـ cholestyramine مما يتيح الفرصة للأوكسالات لأن تتحد مع الكلسيوم وتشكل مركباً عديم الامتصاص عبر مخاطية الأمعاء، إضافة إلى علاج الإسهالات للحد من المرور السريع للغذاء ضمن الأمعاء، وإعطاء السوائل، والحمية عن المركبات الحاوية للأوكسالات مثل الكاكاو والشاي.

المعالجة الدوائية لحصيات أوكسالات الكلسيوم: الوسائل العلاجية للسيطرة على هذه الحصيات محدودة جداً بسبب كثرة العوامل المسؤولة عن تشكلها، وهناك مع ذلك بعض الإجراءات والنصائح المفيدة للحد من تشكل هذه الحصيات ولاسيما بعد استئصالها الجراحي وهي:

● إعطاء المدرات من زمرة الثيازيد thiazide الذي يفيد في خفض إطراح الكلسيوم.

● الإماهة وزيادة تناول السوائل (لضمان صبيب بولي يتجاوز ٢ لتر/٢٤ ساعة).

● إعطاء مثبطات التصاق البلورات البولية مثل المغنيزيوم والبيروفسفات والسيترات والمركبات ذات الوزن الجزيئي العالي، مثل عديدات السكاريد المخاطي mucopolysaccharides وهي تفيد في كل حالات فرط كلسيوم البول، ولكن يجب الانتباه إلى عدم وجود خمج بولي قبل إعطاء هذه المركبات نظراً لأنها قد تكون سلاحاً ذا حدين، فقد تتحول في هذه الحالة إلى حصيات بولية لدى وجود خمج بولي بسبب تغير درجة حموضة البول كما سوف يتوضح في الحصيات الخمجية.

● الحمية الكلسية غالباً ما تكون قليلة الفائدة، وفي حالات فرط كلسيوم البول الانحلالي أو في حالات فرط الأوكسالات المعوية تعد الحمية الكلسية عديمة الفائدة.

● تفيد قلونة البول باستعمال المركبات الحاوية للبيكاربونات أو السيترات في حالات فرط كلسيوم البول الامتصاصي.

● من المفيد جداً مراقبة عيار حمض البول والفسفات في الدم والبول، وذلك لأن ارتفاع هذه العناصر يتيح الفرصة لتشكيل الحصيات المختلطة لدى المرضى المصابين بحصيات كلسيوم أوكسالات، ويجب أن تعطى المركبات التي تخفض حمض البول حين ارتفاعه وأن تجرى الاستقصاءات اللازمة

لنفي وجود فرط نشاط الدريقات حين وجود ارتفاع في فسفات البول.

(٢)- حصيات الفسفات:

تعادل نسبة حدوثها ١٥٪ من الحصيات البولية عامة (١٠٪ فسفات الكلسيوم، ٥٪ فسفات الأمونيوم والمغنيزيوم)، ومن الناحية الكيميائية تنشأ الحصيات الحاوية الفسفات حين حدوث انحراف في درجة حموضة البول (pH) نحو الوسط القلوي، علماً أن درجة حموضة البول (pH) الطبيعية تراوح بين (٤,٥-٦,٢)، وانحراف درجة الـ pH نحو القلوي قد يحدث في بول عقيم أو في بول مجرثم.

(أ)- انحراف باهاء PH البول إلى الوسط القلوي في البول المجرثم: تترسب الفسفات (تشكل حصيات) في البول المجرثم حين وصول درجة الـ pH فوق ٧,٢، وتدعى الحصيات الـ struvite أو الحصيات الخمجية وتتركب من فسفات الأمونيوم أو المغنيزيوم، وسبب قلونة البول في هذه الحالة هو الجراثيم التي تفرز إنزيم اليورياز urease الذي يشطر اليوريا الموجودة في البول الطبيعي إلى النشادر (NH_3) وثاني أكسيد الكربون (CO_2) مما يسبب ارتفاع درجة الـ pH > ٧-٨، وأشهر هذه الجراثيم هي الكليبسلة Klebsiella والمفطورة Mycoplasma، والمتقلبة Proteus والزوائف Pseudomonas، والحصيات الخمجية يكبر حجمها بسرعة فائقة وتملأ الكلية (حصيات قرن الوعل staghorn وتدعى أيضاً الحصيات المرجانية).

العلاج:

يجب أولاً نفي وجود خلل استقلابي مثل فرط نشاط الدريقات أو الحماض الكلوي الأنبوبي القاصي، وأهم الخطوات العلاجية:

- زيادة تناول السوائل (على الأقل ٢ لتر يومياً)، أو إعطاء المدرات من زمرة الثيازيد.
- محاولة إنقاص درجة حموضة البول (شريطة أن تكون وظيفة الكلية طبيعية وبعد نفي وجود حماض كلوي أنبوبي أولي أو ثانوي) وذلك بإعطاء فيتامين C أو مادة المثيونين L-methionine بالجرعات العلاجية، ويجب أن تنزل درجة الـ pH دون المستوى الحرج الذي تبدأ عنده الفسفات بالترسب وهو دون الـ ٧,٢ في الحصيات الخمجية.
- يجب استئصال الحصاة إما جراحياً وإما عن طريق التفتيت.
- بعد التفتيت أو بعد الجراحة يجب إعطاء الصادات الحيوية المناسبة فترة طويلة للوقاية من نكس هذه الحصيات والقضاء على الجراثيم التي تنتشر بعد إجراء التفتيت من داخل الحصاة.
- حين يرافق الحصاة ارتفاع كمية حمض البول يجب علاجه لئلا تكون الحصيات مختلطة.
- كانت محاولات إعطاء مثبطات إنزيم اليورياز - لمنع حدوث قلونة البول لدى حدوث خمج بولي - محدودة النجاح بسبب التأثيرات الجانبية الكثيرة لهذه الأدوية (مثل مركبات هدروكسي يوريا hydroxyurea).

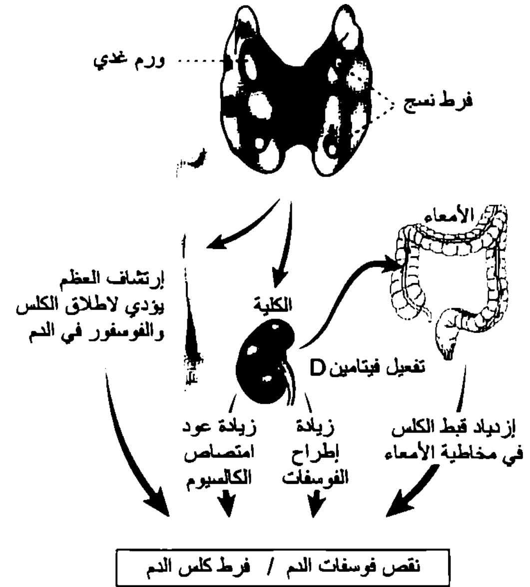
(ب)- انحراف باهاء pH البول إلى الوسط القلوي في البول العقيم: تترسب شوارد الفسفات في البول العقيم حين وصول درجة باهاء البول إلى الـ ٦,٥، وتعرف بحصيات الـ apatite، وتتحد شاردة الفسفات مع الكلسيوم لتشكل حصيات فسفات الكلسيوم، ولذلك يجب أن يكون هناك فرط في كلسيوم البول وهو ما يعرف بالحصيات ذات المنشأ الاستقلابي، **والأسباب عديدة**، أهمها فرط الدريقات الأولي، والحماض الأنبوبي الكلوي القاصي، وتخلخل العظام بسبب نقص الحركة لدى المرضى (مثل حالات الشلل)، وتدرس فيما يلي الحالتان الأولى والثانية على نحو مفصل نظراً لأهميتهما.

■ **فرط نشاط الدريقات الأولي primary hyperparathyroidism:**

تشير الدراسات العديدة إلى أن نحو ٣-٧٪ من الحصيات البولية على نحو عام سببها وجود فرط نشاط الدريقات الأولي.

وتحدث الحصيات البولية بوصفها مظهراً سريرياً مرافقاً لفرط نشاط الدريقات الأولي بنسبة عالية تقدر بـ ٧٠٪ من الحالات، وغالباً ما تكون من نوع فسفات الكلسيوم وأحياناً أوكسالات الكلسيوم. يحدث فرط نشاط مجاورات الدريقات الأولي إما بسبب ورم غدي adenoma وإما بسبب فرط تنسج غدي hyperplasia (الشكل ١). وآلية تشكل الحصيات البولية في هذه الحالة هي فرط كلسيوم البول بعود الامتصاص resorptive وذلك تحت تأثير كل من:

- **هرمون الدريقات parathormone:** الذي يزداد إفرازه من الدريقات ويؤدي إلى زيادة امتصاص الكلسيوم والفسفات من الأمعاء، وزيادة سحب هذين العنصرين من العظام (تأثير انحلالي).
- **نواتج انشطار فيتامين (د):** التي تتشكل في الكلية مثل ١-٢٥ كالسيفيرول (dihydroxy calciferol 1-25)، ومركز تأثير هذه النواتج في الأمعاء حيث تؤدي إلى زيادة امتصاص الكلسيوم والفسفات من الأمعاء.



الشكل (١) مخطط لفرط نشاط الدريقات الأولي.

الوسائل التشخيصية:

مخبرياً: تعد العلامات المخبرية مميزة جداً وهي:

- فرط كلسيوم الدم (أكثر من ٢,٨ مل مول/لتر).
- فرط كلسيوم البول (أكثر من ٢٠٠ ملغ/ ٤ ساعة بول).
- نقص فسفات الدم.
- فرط فسفات البول.
- ارتفاع عيار هرمون الدريقات في المصل وهو العلامة المخبرية المشخصة.

شعاعياً: التشخيص الشعاعي ضروري في مثل هذه الحالات، وهناك **عدة صفات** مميزة لهذه الحالة **وهي:**

- صورة البطن البسيطة: المنظر الشعاعي النموذجي للحصيات المرافقة لفرط نشاط مجاورات الدرق هو التكلس المتعدد الذي يصيب إما كلية واحدة وإما أن يكون ثنائي الجانب في الكثير من الحالات ويعرف باسم الكلاس الكلوي nephrocalcinosis.
- تصوير الرقبة بتخطيط الصدى: يفيد جداً في تحري وجود ورم غدي على حساب مجاورات الدريقات.
- التصوير الومضاني للدريقات parathyroid scintigraphy:

يفيد في حالات التوضع الهاجر لهذه الغدد في المنصف والذي يرافق الدراق الغاطس retrosternal goitre.

التشخيص التفريقي: حين عدم التأكد من التشخيص بمعايرة هرمون الدريقات أو حين عدم وجود ورم غدي والشك بوجود فرط نمو معتدل يجب أن يدخل في التشخيص التفريقي من الناحية المخبرية كل الحالات التي قد تؤدي إلى فرط كلسيوم الدم والبول أو ما يعرف بفرط كلسيوم البول بعود الامتصاص resorptive hypercalciuria، وهذه **الحالات هي التالية** إضافة إلى فرط نشاط الدريقات الأولي (PHP).

- **متلازمة كوشينغ** Cushing syndrome.
- **فرط نشاط الدرقية** hyperthyroidism.
- **ورم النقي المتعدد** multiple myeloma.
- **الانتقالات الورمية للعظام** bone metastasis.
- **الساركوئيد** sarcoidosis.
- **تخلخل العظم** osteoporosis **بسبب نقص الحركة، كما يحدث لدى الشباب المصابين بالشلل.**

العلاج: العلاج النهائي جراحي باستئصال الورم الغدي حين وجوده، وحين وجود فرط تنسج تستأصل ثلاث غدد من أصل أربع، ويجرى زرع الغدة الرابعة في مكان قابل للمراقبة بسهولة مثل تحت جلد الذراع أو الساعد وذلك للتمكن من التدخل جراحياً بسهولة في حالة النكس. علماً أن العلاج الدوائي لا يفيد في منع تشكل الحصيات وإنما يعطى في أزمات فرط كلسيوم الدم فقط.

فرط نشاط الدريقات الثانوي: يجب الإشارة فقط إلى هذه الحالة التي لا تسبب تشكل الحصيات البولية، وتحدث بسبب ضياع الكلسيوم الشديد الذي يرافق قصور الكلية المزمن مثلاً أو عوز فيتامين (د).

- **الحماض الأنبوبي الكلوي القاصي distal renal tubular acidosis (D. RTA) (type I):**

ويعد سبباً آخر مهماً لحصيات فسفات الكلسيوم وهو مرض وراثي ينتقل بصفة جسدية سائدة، وهناك حالات تظهر تلقائياً من دون وجود قصة وراثية. النساء أكثر تعرضاً للإصابة من الذكور بنسبة ٧٠٪، وتنشأ الحصيات لدى المصابين في ٧٠٪ من الحالات. ومن جهة ثانية فإن ٣-٥٪ من الحصيات البولية يكون سببها هذا المرض.

آلية تشكل الحصيات في الحماض الكلوي الأنبوبي القاصي: لا تستطيع الكلية طرح شاردة الهدروجين عبر الأنبوب القاصي لذلك تبقى درجة حموضة البول (pH) مرتفعة أكثر من ٦، وبالمقابل يزيد إطراح الكلسيوم والصوديوم والبوتاسيوم وتتشكل الحصيات بسبب فرط كلسيوم البول (كلوي المنشأ)، إضافة إلى فرط فسفات البول الذي يرافقه انحراف pH إلى القلوي ونقص سيترات البول.

في الأشكال المرضية غير الكاملة للحماض الأنبوبي

القاصي قد تطرح الكلية بعضاً من شوارد الهدرجين، ودرجة حموضة البول (pH) قد تصل إلى ٥,٤ ولكن ليس دون ذلك، وتنشأ الحصيات البولية بالآلية نفسها في هذه الحالات لكن لا يكون هناك أعراض جهازية مرافقة (لا يحدث حماض جهازي).

المظاهر السريرية:

● تعب عام بسبب نقص البوتاسيوم.

● قياء مع علامات نقص النمو عند الأطفال بسبب الحماض الجهازي.

● قد تظهر آلام عظمية بسبب تخلخل العظام الذي يحدث لتعويض الكلسيوم المفقود بسبب زيادة إطراحه في البول.

الاستقصاءات المخبرية:

● نقص البوتاسيوم والبيكاربونات وأحياناً الصوديوم في الدم.

● باهاء pH البول دوماً أكثر من ٦. وهناك اختبار لإثبات التشخيص يدعى اختبار التحميل الحامضي، وذلك بأن يعطى المريض مادة كلوريد الأمونيوم بحسب الوزن وتؤخذ عينات بول متكررة لمراقبة درجة pH التي يعد عدم انخفاضها دون ٥,٤ مشخصاً للمرض.

● ارتفاع الفسفاتاز القلوية.

الاستقصاءات الشعاعية: تظهر صورة البطن البسيطة وجود تكلسات كلوية في منطقة اللب الكلوي nephrocalcinosis in the renal medulla، كما قد تظهر علامات تخلخل عظمي في الحالات المتأخرة.

المعالجة:

● تعويض الشوارد المفقودة (الصوديوم والبوتاسيوم والكلسيوم والفسفات)، ويجب أن يعطى الصوديوم والبوتاسيوم على شكل ستيرات (Uralyt-U) لتعديل حماض الدم، أما البول فيجب ألا تعطى أي مواد لتعديل درجات الحموضة فيه.

● إعطاء فيتامين (د) يفيد في مقاومة التخلخل العظمي.

● إعطاء المدرات البولية التي تؤثر في إطراح شاردة الهدروجين مثل حمض الإيتاكرينيك etacrynic acid (hydromedin).

الأشكال الأخرى للحماض الأنبوبي الكلوي:

● الحماض الأنبوبي القاصي الثانوي secondary distal renal tubular acidosis **(S. D. RTA) (type III)**: تحدث هذه الحالة مرافقة لقصور الكلية أو بعد إجراء عمليات التحويل البولي عبر العرى المعوية (عمليات استبدال الأمعاء بالمثانة بسبب وجود سرطان انتقالي) فيحدث حماض استقلابي، ويرافقه تشكل حصيات كلوية، وتكون القيم المخبرية والخطوات العلاجية مماثلة لما في الحماض الأنبوبي القاصي الأولي.

● الحماض الأنبوبي الكلوي الداني proximal RTA **(type II)**: وسببه فشل في إعادة امتصاص شاردة البيكاربونات من الأنبوب الداني، وهذا المرض لا يرافقه فرط كلسيوم البول أو تشكل حصيات كلوية.

● الحماض الأنبوبي الكلوي الجامع RTA **(type IV)**: وهو أكثر الأشكال شيوعاً، لكنه لا يرافقه أيضاً نشوء حصيات بولية أو فرط كلسيوم البول. الحماض في هذا النوع سببه خلل وظيفي في مستوى القناة الجامعة مما يؤدي إلى نقص في إفراز شاردة الهدروجين والبوتاسيوم.

التشخيص التفريقي: هناك عدة أمراض تؤدي إلى ظهور تكلسات كلوية تشابه التكلسات التي تظهر في حالات الكلاس الكلوي، وهذه الأمراض هي:

● **الكلية الإسفنجية medullary sponge kidney**: وهو مرض وراثي ينتقل بصفة جسدية متنحية، وسبب ظهور التكلسات توسع في الأنبوب الجامع القاصي مما يؤدي إلى نشوء الحصيات البولية بسبب الركودة البولية، وتتجمع هذه الحصيات محيطياً في منطقة الحليمات الكلوية. تتوضع



الشكل (٢) تصوير الحويضة الوريدي في الكلية إسفنجية اللب

عادة في الطرفين، وقد تكون أحادية الجانب، في حين تكون التكلسات الكلوية المرافقة للحماض الأنبوبي أكثر انتشاراً وليست محيطية، وأحياناً يكون التوسع في أنبوب واحد فتظهر التكلسات في حليمة واحدة فقط والصورة الظليلة تكون دائماً وصفية (الشكل ٢).

سريرياً: ترافق المرض في بعض الأحيان ضخامة في نصف الجسم hemihypertrophy. الإنذار جيد جداً وليس هناك علاج إلا حين ظهور مضاعفات، وأهمها الخمج بسبب الركودة البولية أو انطراح الحصيات إلى السبيل البولي تلقائياً مما يؤدي إلى انسداد حالبي مفاجئ.

• **التنخر الحليمي papillary necrosis**: قد تظهر التكلسات في مرحلة شفاء التنخر الحليمي الذي يرافقه تراجع وظائف الكلية وعلامات الخمج البولي، ويتميز أيضاً بتشوه الكؤيسات الوصفي على الصورة الظليلة للجهاز البولي (الشكل ٣).

• **السل البولي urinary tuberculosis**: تكون التكلسات المرافقة للسل البولي عادة أحادية الجانب، والتصوير الظليل يظهر التقرح الكؤيسي، كما تفيد الفحوص الجرثومية في تشخيص الإصابة السلية.

(٣)- حصيات حمض البول، والكسانتين (xanthine) وحصيات دي هيدروكسي أدنين di hydroxyadenine:

لمحة فيزيولوجية: تقدر حصيات حمض البول بنحو ٥-٢٠٪ من مجموع الحصيات البولية على نحو عام، ويعد حمض البول كيميائياً الناتج النهائي لاستقلاب الحمض الأميني (بورين)، ويطرح عن طريق الكلية بنسبة ٧٠٪، ويبلغ تركيزه في بول ٢٤ ساعة ٤٠٠- ٨٠٠ ملغ. يوجد حمض البول في البول على شكلين:

• حمض البول غير المنحل في الماء، وهو كيميائياً حمض ضعيف درجة الـ pH تبلغ ٥,٧٥.

• أملاح اليورات urate، وهي أكثر انحلالاً في الماء بمقدار ٢٠ مثلاً من حمض البول، وتزداد نسبة الشكل غير المنحل كلما انخفضت درجة الـ pH وكذلك كلما نقص حجم البول.

تصنيف أسباب حصيات حمض البول (حمض اليوريك):

(أ)- فرط بيلة حمض البول hyperuricosuria:

يعرّف فرط حمض اليوريك في البول بوجود أكثر من ٨٠٠ ملغ/بول ٢٤ ساعة، وتصادف هذه الحالة فقط لدى ١/ ٣ المرضى المصابين بحصيات حمض البول وأهم الحالات التي تؤدي إلى ذلك هي:

• **فرط حمض البول في الدم hypruricemia**: وهو ارتفاع حمض البول في الدم في الذكور أكثر من ٧ ملغ٪ وفي الإناث أكثر من ٥,٥ ملغ٪ وتصادف هذه الحالة في:

■ داء النقرس gout الذي يرافقه ترسب بلورات حمض البول في المفاصل، ويؤدي إلى ظهور حصيات حمض البول في ٢٠-٤٠٪ من الحالات، وبالعكس فإن ١/٣ من حصيات حمض البول سببها النقرس.

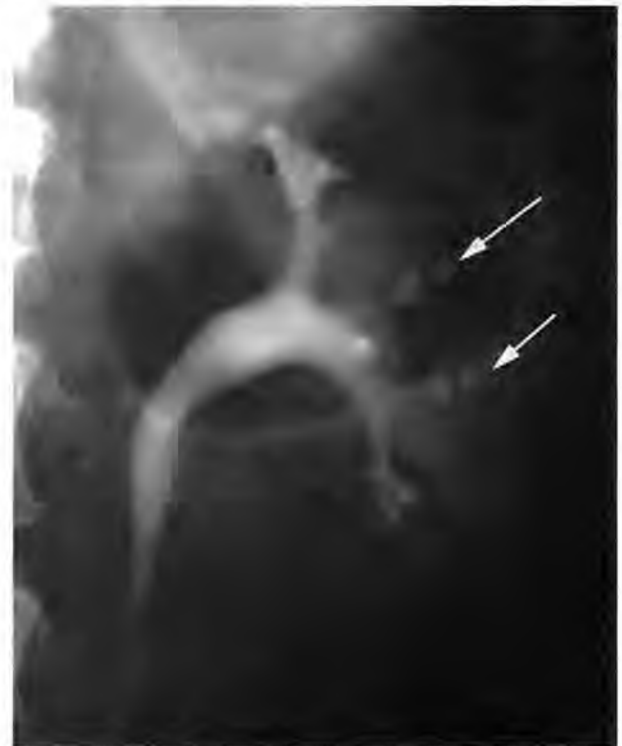
■ الاضطرابات الاستقلابية الأخرى مثل متلازمة ليش - نيهان Lesch- Nyhan.

■ زيادة التخريب النسيجي في الجسم: كما في المصابين بالأورام الخبيثة، أو حين إعطاء المعالجة الكيميائية المضادة للانقسام الخلوي أو في حالات الصيام المديد.

• **فرط حمض البول في البول مع سوية طبيعية لحمض البول في الدم normouricemic hyperuricosuria**: تزيد المدرات البولية من زمرة الثيازيد من إطراح حمض البول، وكذلك يزيد الأسبرين أيضاً من إطراح حمض البول، وقد يؤدي الاستعمال المديد لهذه الأدوية إلى تشكل الحصيات مع سوية طبيعية لحمض البول في الدم.

(ب)- حصيات حمض البول من دون وجود فرط حمض البول في الدم أو البول normouricemic, normouricosuric uric acid stones:

هذه الحالات مهمة وتقدر بنحو ٢/٣ من أسباب حصيات حمض البول وأسبابها:



الشكل (٣) تصوير الحويضة الوريدي (IVP) في التنخر الحليمي.

● حصيات حمض البول مجهولة السبب idiopathic uric acid lithiasis: تظهر هذه الحصيات في المرضى الذين لديهم درجة حموضة البول دوماً منخفضة مما يزيد من الشكل غير المنحل لحمض البول وترسبه في البول على هيئة حصيات رغم إطراح كميات طبيعية.

● التجفاف المزمن chronic dehydration: ويحدث في المرضى المصابين بالإسهالات المزمنة (مثل داء كرون)، أو في المناطق الحارة بسبب التعرق الشديد مما يسبب إطراح بول مركز ويزيد من ترسب حمض البول رغم إطراحه الطبيعي.

تشخيص حصيات حمض البول:

مخبرياً:

● يبدي فحص البول قيماً منخفضة لدرجة الـ pH على نحو متكرر، ودون pH=5.5 في معظم الأحوال.

● فرط إطراح حمض البول: أكثر من ٨٠٠ ملغ/بول ٢٤ ساعة، ويصادف في ١/٣ الحالات.

● فرط حمض البول في الدم: ويصادف أيضاً في ١/٣ الحالات فقط.

شعاعياً: حصيات حمض البول الصافية تكون غير كثيفة على الصورة الشعاعية؛ ولذلك فهي لا تظهر على الصورة البسيطة وتظهر فقط بالتصوير بالصدى أو لدى إجراء تصوير الحويضة الوريدي IVP على هيئة نقص امتلاء في المادة الظليلة مكان توضع الحصاة. أما حصيات حمض البول المختلطة ببعض العناصر الكلسية فإنها تكون ذات كثافة ضعيفة على الأشعة، وتظهر على الصورة البسيطة مشابهة للحصيات الخمجية struvite أو حصيات السيستين. وفي مثل هذه الحالات يفيد فحص البول المجهري في التمييز بين بلورات السيستين السداسية الوصفية أو بلورات الحصيات الخمجية.

معالجة حصيات حمض البول:

(أ)- المعالجة الدوائية: ينحل حمض البول جيداً في الوسط القلوي ولذلك فإن قلونة البول لدرجة ٦,٢-٦,٨= pH بإعطاء مركبات سيترات البوتاسيوم أو الصوديوم أو بيكاربونات الصوديوم يؤدي إلى حل الحصيات في أكثر من ٩٠٪ من الحالات، ولكن يجب قبل إعطاء هذه المواد نفي وجود خمج بولي لئلا تنشأ حصيات خمجية حين قلونة البول، وتعطى فقط بعد علاج الخمج البولي. وقد تستغرق هذه المعالجة المقلونة عدة أشهر حتى زوال الحصاة، وحين وجود استسقاء كلوي يجب وضع قثطرة حالبية في هذه الفترة. كما يمكن إعطاء مثبطات إنزيم الـ xanthine- oxidase مثل allopurinol لمنع تشكل حمض البول في الدم وإنقاص إطراحه في البول بعد ذلك. إضافة إلى ضرورة الإكثار من السوائل حتى تصبح كمية البول اليومية لترين على الأقل.

(ب)- المعالجة الجراحية أو التفتيت بالأمواج الصادمة من خارج الجسم: تجرى في حالات الحصيات الكبيرة أو المختلطة التي قد يستغرق حلها فترة طويلة من الزمن، ويستعان في هذه الحالات بوضع قثطرة حالبية لعلاج الاستسقاء الكلوي المرافق في حال اللجوء إلى التفتيت من خارج الجسم.

(ج)- المعالجة الوقائية: تجرى لدى المرضى المعرضين لتشكل حصيات حمض البول مثل المرضى المصابين بالنقرس أو الأورام الخبيثة، فينصح بتحديد كمية البروتينات في الطعام وإعطاء الألوبورينول وزيادة تناول السوائل.

(د)- حصيات الكسانتين والدي هدروكسي-أدينين xanthin & dihyroxyadenine stone:

وهي نادرة جداً، سببها خلل ولادي إنزيمي في استقلاب الحموض النووية RNA و DNA. ويجب الشك بهذه الحالات دوماً حين ظهور حصيات حمض البول أو حصيات غير ظليلة عند الأطفال.

(٤)- حصيات السيستين cystine stones: هذه الأنواع من الحصيات تظهر بنسبة ٣,٠-٣٪.

لمحة فيزيولوجية: فرط بيلة السيستين في البول hypercystinuria مرض وراثي ينتقل بصفة جسدية متنحية، والآلية هي خلل استقلابي ترافقه زيادة امتصاص بعض الحموض الأمينية من الأمعاء وهي الأرجينين arginin والليزين lysine والأورنيتين ornithine والسيستين cystine وتختصر بكلمة (COLA)، كما يرافق المرض نقص إعادة امتصاص هذه الحموض الأمينية من الكلية مما يزيد من إطراحها في البول، والسيستين (حمض أميني يحتوي عنصر الكبريت) هو الوحيد الذي يترسب في البول ويؤدي إلى تشكيل الحصيات لأنه صعب الانحلال في الماء. وفي الحالة العادية يطرح السيستين في البول بمعدل ٤٠-٨٠ ملغ/ لتر، ولدى المرضى تزداد هذه النسبة ويبدأ السيستين بالترسب وتشكيل الحصيات عندما يصل معدل إطراحه إلى < ٣٠٠ ملغ/لتر بول. قد ترتفع بيلة السيستين على نحو معتدل حين وجود انتقال وراثي متغاير الألائل heterozygote (أي لا يكون هناك مرض واضح وإنما يكون الشخص حاملاً للخَلّة trait). وهؤلاء الأشخاص يصابون بالحصيات بنسبة ٥٠٪ فقط.

التشخيص:

(أ)- مخبرياً:

● فحص البول البسيط يظهر بلورات السيستين الوصفية (سداسية الشكل).

● عيار السيستين وبقية الحموض الأمينية في بول ٢٤ ساعة: وهذا التحليل يجب إجراؤه قبل تحديد الجرعة الدوائية بحسب نسبة إطراح السيستين فوق التركيز الحرج في البول (٣٠٠ ملغ/لتر).

(ب)- شعاعياً: تنمو حصيات السيستين نمواً سريعاً وتظهر على الصورة البسيطة ناقصة الكثافة وتشبه في ذلك الحصيات الخمجية.

المعالجة:

المعالجة الدوائية: تهدف المعالجة الدوائية إلى زيادة حلولية السيستين وإلى إنقاص تركيزه في البول.

● **زيادة حلولية السيستين في البول:** هذا الهدف يتحقق بوساطة قلونة البول؛ لأن السيستين ينحل على نحو أفضل في الوسط القلوي ويمكن استعمال بيكاربونات الصوديوم أو سيترات الصوديوم والبوتاسيوم ودرجة الحموضة (pH) المطلوبة لتحقيق ذلك هي pH=8، ولكن يجب التأكد أولاً من عدم وجود خمج بولي وإلا يجب علاج الخمج أولاً ثم البدء بقلونة البول.

● **إنقاص تركيز السيستين في البول:** وذلك **عن طريق زيادة إعطاء:**

■ **السوائل،** وهذه الطريقة تهدف إلى إبقاء تركيز السيستين في البول دون المستوى الحرج الذي يبدأ فيه السيستين بالترسب (٣٠٠ ملغ/لتر)، ولذلك يجب أولاً معرفة تركيز السيستين في البول وبعد ذلك يمكن حساب كمية السوائل التي يجب أن يتناولها المريض لزيادة كمية البول وتمديده لحل السيستين المطروح يومياً. فمثلا إطراح ١٠٠٠ملغ/بول ٢٤ ساعة من السيستين يتطلب زيادة السوائل اليومية على نحو تصبح معه كمية البول اليومية > ٣ لتر التي تضمن بقاء تركيز السيستين المطروح (١٠٠٠ ملغ) دون الـ ٣٠٠ ملغ/لتر.

■ **والأدوية** التي تعمل على تحويل السيستين إلى مركبات أخرى أكثر حلولية: مثل فيتامين C الذي يحول السيستين cystine إلى سيستئين cysteine الأكثر انحلالاً في البول، والجرعة اليومية ٥غ وهي تخفض من تركيز السيستين بنسبة ٤٠٪ فقط، أو إعطاء D- penicillamine (الحاوي للسلفيد) الذي يرتبط بالسيستين ويحوله أيضاً إلى cysteine، ولكن لهذا الدواء تأثيرات جانبية مثل الوذمات والبيلة البروتينية (بسبب تأثيره في الكلية)، وهناك دواء آخر هو α- mercaptopropionylglycine MPG. ويجب تعديل جرعة هذين الدواءين دورياً بسبب تناقص تأثير الدواء مع مرور الوقت.

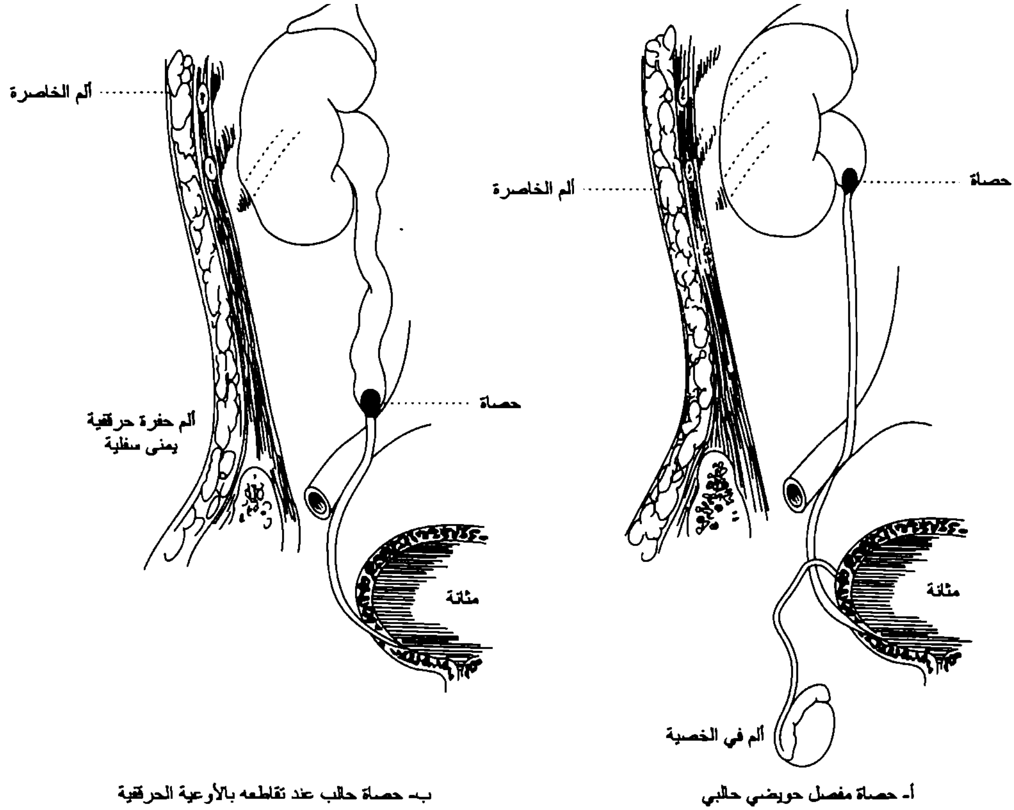
ثالثاً- حصيات الكلية والحالب:

حصيات الكلية والحالب أكثر أنواع الحصيات البولية شيوعاً، وتحدث في جميع الأعمار لدى الجنسين على حد سواء، كما قد تكون ثنائية الجانب (حين يكون السبب اضطراباً استقلابياً)، لكنها في الحالات العادية أحادية الجانب والكلية اليمنى أكثر تعرضاً. والكلية الهاجرة الحوضية وكلية نعل الفرس أكثر تعرضاً للإصابة بالحصيات البولية لوجود تزوٍ في الحالب يشكل عائقاً انسدادياً، وكذا في تضيقات الحالب الخلقية والمكتسبة.

المظاهر السريرية:

١- **الآلام الخاصرة:** تكون هذه الآلام قولنجية الشكل renal colic، تحدث حين مرور الحصاة في الحالب وانحشارها في إحدى مناطق التضيق الفيزيولوجية (أعلى الحالب: الموصل الحويضي الحالبي، أوسط الحالب: عند تقاطعه مع الأوعية الحرقفية، أسفل الحالب: مصب الحالب في المثانة)، وسبب الألم تمطط المحفظة الكلوية التالي للانسداد البولي. ولحجم الحصاة وموقعها تأثير بسيط في شدة القولنج الكلوي، لكن من المهم الإشارة إلى أن الحصيات الكؤيسية قد تبقى غير عرضية أو قد تسبب آلاماً مبهمة في الخاصرة تشبه الآلام العضلية الناجمة عن آفات العمود القطني. وهناك نوع آخر من الحصيات لا يسبب آلاماً كلوية وهو حصيات قرن الوعل (الحصيات المرجانية) التي تنشأ وتنمو في الحويضة والكؤيسات حتى تشغل كامل الكلية أو معظمها، وتؤدي إلى تخريب البارانشيم الكلوي والقضاء على وظيفة الكلية من دون أن تسبب قولنجات كلوية (الحصيات الصامتة).

يحدث القولنج الكلوي عادة على نحو حاد، وتأمل المريض يساعد جداً على التوجه إلى التشخيص؛ إذ يكون متهيجاً وغير مستقر (علامة التلوي من الألم، أو على النقيض علامة السكون حين يحاول المريض عدم الحركة للتخفيف من الألم). تنتشر هذه الآلام إلى الظهر في حصيات الكلية وأعلى الحالب، في حين تنتشر إلى أسفل البطن والأعضاء التناسلية في حصيات أوسط الحالب وأسفله، ويكون الرج الكلوي إيجابياً (قرع الكلية من الخلف بقبضة اليد قرعاً خفيفاً) (الشكل ٤).



الشكل (٤ - أ و ب) أسباب آلام الخاصرة في حصيات الحالب.

٢- تعدد البيلات مع الزحير البولي: وتحدث في حصيات أسفل الحالب prevesical ureteral stones، وترافقها لدى الذكور آلام في الحشفة.

٣- أعراض انعكاسية حشوية: كثيراً ما ترافق القولنجات الكلوية أعراض هضمية مثل الغثيان والقياء الشديد، كما قد يحدث انتفاخ في البطن وانسداد أمعاء عصبي ileus أيضاً، وذلك بسبب التعصيب الودي المشترك لأحشاء البطن والكلية من العقد الزلاقية.

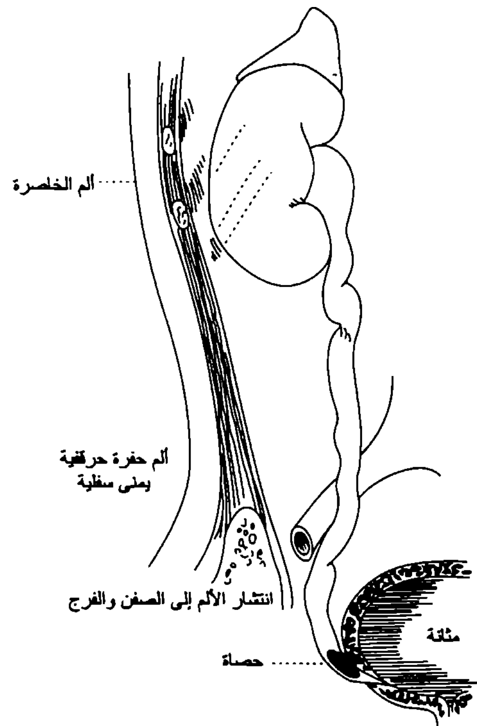
٤- البيلة الدموية: التي قد تكون صامتة أو ترافق القولنج الكلوي، وهي غالباً مجهرية وتحدث في ٨٠-٩٠٪ من الحالات.

٥- الترفع الحروري: الذي يرافق حصيات الحالب المرافقة للخمج البولي، وتحدث عرواءات، وقد تظهر علامات انسمام الدم إذا لم يعالج المريض المعالجة اللازمة.

الوسائل التشخيصية:

١- الاستقصاءات المخبرية:

أ- فحص البول: أكثر الموجودات شيوعاً البيلة الدموية المجهرية (نحو ٩٠٪ من الحالات)، وفي الحالات المرافقة للخمج البولي يمكن ملاحظة ارتفاع عدد الكريات البيض أو بيلة جرثومية. وبيلة البلورات عنصر غير مهم في



الشكل (٤ - ج) حصاة حالب حذاء مصب على المثانة.

التشخيص؛ لأنها قد تحدث لدى الأشخاص السليمين، لكنها توجه لنوع الحصاة الكيميائي حين معرفة وجود حصاة بولية.

من الناحية الكيميائية تعد درجة حموضة البول (pH) من أهم العناصر التي توجه للتشخيص؛ إذ يعد انخفاضها المستمر موجهاً لحصيات حمض البول، وبالعكس يوجه ارتفاع درجة pH > ٧ إلى الحصيات الخمجية أو إلى وجود حماض أنبوبي كلوي قاص (dRTA).

ب- الفحوص الدموية:

● **عيار الكرياتنين في المصل:** قد يرتفع كرياتنين المصل في المصابين بحصيات الكلية والحالب لأسباب مختلفة، **ويتعلق مستوى ارتفاعه بنوع السبب:**

■ القياء الشديد: الذي يرافق القولنج الكلوي، ويؤدي إلى ضياع سوائل شديد مما يسبب ارتفاعاً نسبياً في الكرياتنين إلى الحدود العليا الطبيعية.

■ في حالات الحصيات السادة ثنائية الجانب أو في حالات الانسداد الحالبي أحادي الجانب لكلية وحيدة تشريحياً أو وظيفياً يحدث ارتفاع في كرياتنين المصل فوق الحدود الطبيعية بسبب قصور الكلية الإنسدادي.

● **ارتفاع تعداد الكريات البيض:** الذي تختلف درجته بحسب شدة الخمج البولي المرافق للحصاة، وقد يرافقه انخفاض شديد في الصفيحات في حالات الانسمام الدموي.

٢- الاستقصاءات التصويرية:

أ- التصوير بالصدى: ويعد حالياً أهم الاستقصاءات لحصيات الكلية والحالب؛ إذ يمكن بوساطته تشخيص حصيات الكلية، وحصيات أسفل الحالب الانتهائية prevesical (الشكل ٥)، أما بقية حصيات الحالب فلا تظهر بوساطة



الشكل (٥) تصوير الكلية بالصدى يظهر حصاة حالب.

الأمواج فوق الصوت نظراً لقربها من الأمعاء الغنية بالغازات التي تشتت الأمواج فوق الصوت، لكن يساعد هذا الاستقصاء على تشخيص الاستسقاء الكلوي المرافق للحصيات السادة وتقييم درجته، وله أهمية كبيرة عند الحوامل بسبب عدم إمكانية التصوير الشعاعي لديهن.

ب- صورة البطن البسيطة plain abdominal x-ray: ويمكن بوساطتها كشف الحصيات الكثيفة على الأشعة فقط، ولكن الحصيات عديمة الكثافة الشعاعية (مثل حصيات حمض البول) لا تظهر على صورة البطن البسيطة (الشكل ٦).

ج- التصوير البولي الظليل urography:

(١)- تصوير الحويضة الوريدي intravenous pyelography (IVP): وهو فحص تشخيصي مهم جداً، ويجب أن يتم دوماً حين وجود دلائل إيجابية على صورة البطن البسيطة أو بوساطة الأمواج فوق الصوتية، لكن يجب عدم إجرائه في أثناء القولنج الكلوي بسبب خطر حدوث تمزق في أعناق الكؤيسات المتسعة في أثناء القولنج الكلوي fornixrupture. **ويستفاد من هذا التصوير في ناحيتين:**

● **تشريحياً:** في تقييم مكان الحصاة وحجمها وشكلها ودرجة الاستسقاء الكلوي المرافق لها (الشكل ٧).



الشكل (٦) صورة البطن البسيطة تظهر حصاة حالب أيسر.





الشكل (٧) أ- صورة بسيطة للبطن تظهر حصاة حالب أيمن، ب- تصوير ظليل يظهر استسقاء كلية فوق حصاة الحالب.

● **وظيفياً:** في تقييم وظيفة الكلية المصابة بالحصاة والكلية الثانية من حيث زمن إفراز المادة الظليلة nephrogram وزمن إفراغها في الحويضة والحالب، ومدى تأخر هذين الزمنين ليس له علاقة بحجم الحصاة ومكانها وإنما بدرجة الانسداد المرافق في السبيل البولي، ومدى تأذي الوظيفة الكلوية بهذا الانسداد وهو عامل أساسي في وضع خطة العلاج.

(٢)- تصوير الحويضة الظليل الرجوعي retrograde pyelography (الشكل ٨): يجرى هذا التصوير في حالات متعددة أهمها:

● **عدم كفاية التصوير البولي الظليل عبر الوريد:** وذلك في حالات الحصيات السادة التي يرافقها عادة تأخر إفراز المادة الظليلة عبر الكلية وعدم ارتسام الطرق البولية المفرغة (الحويضة والحالب) على نحو كافٍ، وعندها يجب إجراء هذا التصوير لاستكمال التشخيص والتأكد من نفوذ الحويضة والحالب (مثلاً نفي وجود تضيق حالب مرافق).

● **وجود ارتفاع في كرياتنين المصل أكثر من ٢,٥ ملغ٪:** مما يمنع حقن المادة الظليلة عبر الوريد، ويجرى عندها التصوير الراجع مع وضع قثطرة حالبية في الجلسة نفسها لعلاج القصور الكلوي الانسدادي حين وجوده.

التشخيص التفريقي:

يختلف بحسب الشكل السريري الذي تتظاهر به حصيات الكلية والحالب.

١- التشخيص التفريقي للقولنج الكلوي:

أ- في حالات حصيات الكلية وأعلى الحالب:

● صمة شريان الكلية (احتشاء الكلية)، أو خثرة وريد الكلية.

● التهاب المرارة الحاد أو القولنج المراري في حالات الألم في الخاصرة اليمنى.

● التهاب المعثكلة الحاد (قد يسبب آلاماً في الجهتين).

● القرحة العفجية (في آلام الخاصرة اليمنى).

ب- في حالات حصيات الحالب السفلي:

● التهاب الزائدة الدودية الحاد (قد تشابه آلام حصيات الحالب السفلي الأيمن).

● آفات الملحقات النسائية (مثل التهاب المبيض أو انفتال كيسة مبيض أو حالات الحمل خارج الرحم)، ويمكن حدوثها في الجهتين.

● التهاب رتوج القولون السيني sigmoid diverticulitis.

٢- التشخيص التفريقي للاستسقاء الكلوي: قد تتظاهر حصيات الكلية والحالب سريرياً فقط على شكل استسقاء كلوي من دون أعراض القولنج الكلوي الوصفية وعندها تكون **الصورة السريرية مشابهة لحالات عديدة أهمها:**

أ- انسدادات الحالب بسبب داخلي intrinsic ureteral obstruction:

● أورام الحويضة أو الحالب أو المثانة.

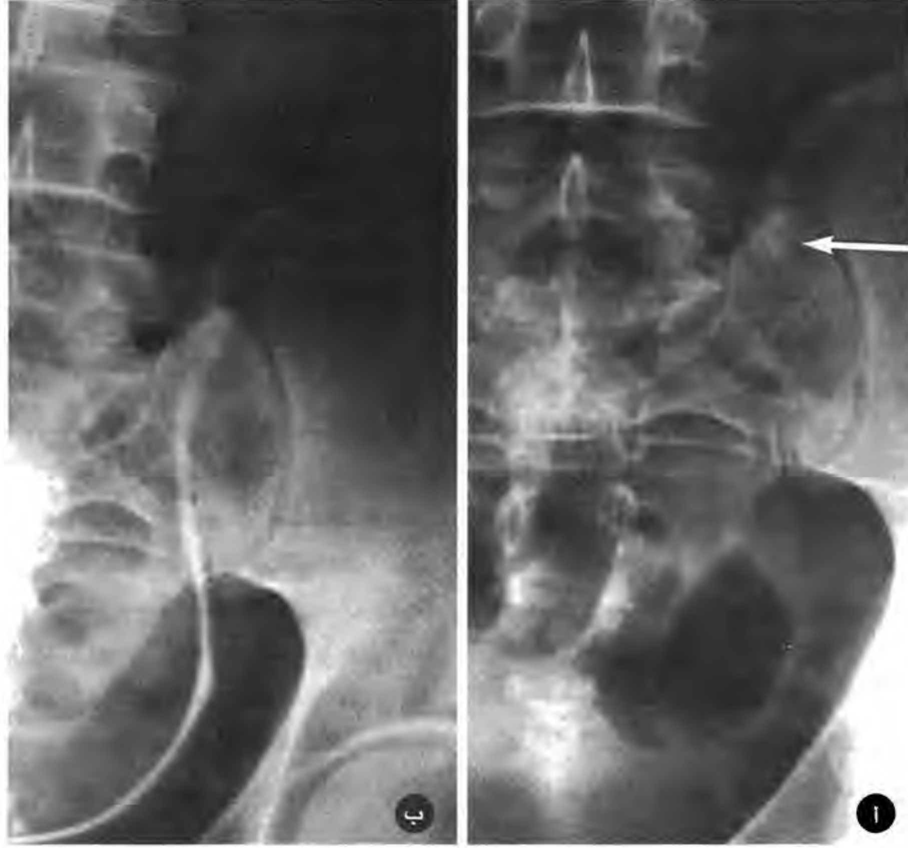
● تضيق الموصل الحالبي الحويضي.

● التهاب الحالب الكيسي ureteritis cystica.

ب- انسدادات الحالب بسبب خارجي extrinsic ureteral obstruction:

● تليف خلف الصفاق retroperitoneal fibrosis.

● أورام خلف الصفاق الأولية أو الانتقالية.



الشكل (٨) تصوير الحويضة والحالب الظليل الرجوعي يظهر حصاة في أسفل الحالب الأيسر.

• أورام القولون.
• أورام المبيض عند النساء أو التهاباته.
• سرطان الموثة.

المعالجة:

١- معالجة القولنج الكلوي الحاد:

هناك تدابير علاجية تجرى دائماً في حالات القولنج الكلوي الحاد بغض النظر عن موقع الحصاة وحجمها، وهي:

أ- تسكين الألم: هناك مركبات عديدة يمكن استخدامها، أهمها:

• مرخيات العضلات الملس عن طريق الوريد أو العضل مثل مشتقات الأتروبين Buscopan، أو المرخيات التي تعمل مباشرة على العضلات الملس مثل Spasmoverin أو Nospa ويمكن تكرارها كل ساعتين أو ثلاث ساعات.

• المسكنات المركزية مثل الـ Tramalgin، وكذلك المهدئات مثل Diazepam عضلياً.

• مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الـ diclofenac التي لها تأثير مسكن للألم أيضاً عن طريق العضل.

• مسكنات الألم المركزية المورفينية ومشتقاتها، تعطى فقط في الحالات الشديدة نظراً للتأثيرات الجانبية لهذه المركبات (زيادة القياء والإمساك).

ب- تعويض السوائل IV-fluid replacement: وذلك في حالات القياء الشديد حيث يمكن إعطاء المسكنات ومضادات التشنج ضمن مضخة خاصة على نحو مستمر مع السوائل الوريدية، إضافة إلى مضادات القياء.

٢- الإجراءات المساعدة الباضعة invasive additional therapy:

ويقصد بها التدابير العلاجية الإسعافية التي يجب إجراؤها حين فشل التدابير الأولية، وتجرى هذه التدابير في الحصيات السادة ولاسيما الحالبية التي يرافقها استسقاء كلوي يستدعي إجراء تحويل بولي urinary diversion إما بوساطة وضع قثطرة حالبية بالطريق الراجع عن طريق تنظير المثانة retrograde ureteral stents placement وإما بوضع قثطرة كلوية عبر الجلد percutaneous nephrostomy حين عدم التمكن من قثطرة الحالب. **وتجرى هذه التدابير في حالات:**

أ- القولنج الكلوي المعند على جميع الطرق العلاجية

المحافظة.

ب- وجود علامات سريرية أو مخبرية توحي إلى حالة خمجية حادة (التهاب حويضة وكلية حاد مرافق)، أو تنذر باحتمال حدوث إنتان دموي septicemia، وهذه العلامات هي:

- ترفع حروري شديد > ٣٩° م أو عروات متكررة.
- ارتفاع شديد في عدد الكريات البيض على حساب العدلات granulocytosis، أو نقص حاد في الصفيحات أو في زمن البروثرومبين (متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية disseminated intravascular coagulation).

٣- المعالجة الكيميائية الدوائية الحالة للحصاة chemolitholysis:

تتبع هذه المعالجة في العصر الحالي في حصيات حمض البول الصرفة فقط pure uric acid stone، والتي يمكن حلها تماماً بوساطة قلونة البول مع إعطاء مثبطات إنزيم الكسانتين أوكسيداز (مثل allopurinol) عن طريق الفم. أما في الأنواع الأخرى للحصيات التي تتأثر بالمعالجة الكيميائية مثل الحصيات الخمجية struvite stone وحصيات السيستين cystine فإن المعالجة الكيميائية يجب تطبيقها، لكنها لا تكفي وحدها للعلاج ويجب اللجوء إلى طرق أخرى مساعدة (تفتيت - جراحة).

٤- المعالجة الجراحية لحصيات الكلية والحالب:

أصبحت هذه المعالجة محدودة في العصر الحالي وتجرى في حالات قليلة جداً أهمها:

أ- الحصيات المترافقة مع تضيقات تشريحية في منطقة تالية للحصاة مما يمنع انطراحها بالطرق الأخرى، وأهم هذه الحالات تضيق الموصل الحالبي الحويضي ureteropelvic junction حيث تستأصل الحصيات ويجري إعادة تصنيع المنطقة المتضيقة من الحالب.

ب- حصيات قرن الوعل staghorn stone التي تملأ الحويضة والكؤيسات والتي أشارت العديد من الدراسات إلى أفضلية استئصالها الجراحي أو عبر الجلد percutaneous nephrolithotomy (PCNL) على باقي الطرق المحافظة (مثل التفتيت من خارج الجسم) التي يستلزم إجراؤها زمناً طويلاً، وترافقه مضاعفات عديدة مما قد يؤدي إلى تراجع وظيفة الكلية.

ج- الحصيات السادة التي يرافقها تخريب جزء من الكلية أو كامل الكلية مما قد يستلزم إجراء استئصال كلية nephrectomy جزئي أو تام إذا كانت وظيفة الكلية الثانية ضمن الحدود الطبيعية.

٥- المعالجة التنظيرية لحصيات الكلية والحالب endoscopic therapy of kidney & ureteral stone:

أ- تنظير الحالب والكلية uretero-renoscopy (URS): تفيد هذه الطريقة في استخراج حصيات الحالب المعندة على التفتيت من خارج الجسم مثل الحصيات التي تقع خلف النواتئ العظمية للفقرات القطنية transverse process، أو حصيات أوسط الحالب أو حصيات الحالب ذات الطبيعة القاسية مثل أوكسالات الكلسيوم الأحادية monohydrate- Ca-Ox-stone وخاصة عند المرضى البدينين الذين تكون لديهم نسبة نجاح تفتيت الحصيات من خارج الجسم قليلة جداً. يجري تنظير الحالب تحت التخدير العام أو القطني في حصيات أسفل الحالب، ويمكن سحب الحصيات الصغيرة باستعمال ملاقط خاصة مباشرة أو يلجأ إلى التفتيت المباشر للحصيات الأكبر حجماً باستخدام الأمواج فوق الصوتية أو ضغط الهواء أو الليزر. أهم مضاعفات هذا الإجراء هروب الحصاة إلى الكلية في أثناء التنظير، أو قد يحدث انثقاب الحالب بنسبة ٥-٩٪، لكنه يشفى في معظم الأحوال تلقائياً بعد وضع قثطرة حالبية وتركها فترة تتراوح من ٢-٤ أسابيع.

ب- استخراج حصيات الكلية بالمنظار عبر الجلد percutaneous nephrolithotomy (PCNL):

يمكن بوساطة هذه الطريقة استخراج الحصيات الكؤيسية أو حصيات الكلية الكبيرة (حصيات قرن الوعل) بالمشاركة مع التفتيت من خارج الجسم.

٦- تفتيت الحصيات البولية من خارج الجسم extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL):

لمحة تاريخية: بعد كشف الأمواج الصادمة shock waves - في بداية السبعينيات من القرن الماضي - ودراسة إمكان تطبيقها السريري لتفتيت الحصيات البولية شهد عالم الطب والجراحة ثورة حقيقية.

كانت أول محاولة تفتيت حصاة كلية عند البشر قد أجريت في مدينة ميونيخ بتاريخ ٢٠شباط/فبراير ١٩٨٠م باستعمال الأمواج الصادمة الكهربائية المائية، ودعي الجهاز المولد لهذه الأمواج HM1 (human model1). وفي عام ١٩٨٢م قام العالم شوسي بتطوير هذا الجهاز وإنتاج الجيل الثاني HM2، وبعد ذلك الجيل الثالث HM3 من أجهزة التفتيت في مدينة شتوتغارت الألمانية، وما زال حتى الآن النواة الرئيسية لمعظم الأجهزة التي صنعت فيما بعد وتم استعمالها في معظم أنحاء العالم.

المبدأ الفيزيائي لتفتيت الحصيات من خارج الجسم: يعتمد تفتيت الحصيات البولية من خارج الجسم على التوليد الكهربائي لأمواج ذات طبيعة تصادمية يتم إرسالها على هيئة حزمة متمركزة في نقطة التقاء واحدة هي المحرق، وتبلغ فيها الطاقة أقصاها، والأجهزة المختلفة التي ظهرت منذ عام ١٩٨٠م تختلف بحسب نوع الأمواج الصادمة shock waves وطريقة تركيز هذه الأمواج في نقطة المحرق، وكيفية تطبيق الأمواج على جسم المريض بحيث تخترق هذه الأمواج الأنسجة المحيطة بالحصاة من دون حدوث ضياع في الطاقة، وتصل للحصاة المراد تفتيتها في نقطة تكون هي نفسها نقطة المحرق (الشكل ٩).

الأنواع المختلفة للأمواج الصادمة:

أ- الأمواج الكهربائية الهدروليكية electrohydraulic waves: يتم توليد هذه الأمواج بوساطة مسرى electrode كهربائي يوضع تحت الماء، ولدى تحرر الطاقة من المسرى يتبخر الماء المجاور تبخراً ذا طبيعة تفجيرية مما يسبب حركة تموجية للماء تنبعث باتجاه نصف دائري حتى ترتطم على سطح صلب يضمن انعكاسها على نحو تلتقي فيه كل الأمواج في نقطة المحرق. لقد كان هذا المبدأ في توليد الأمواج الصادمة معتمداً في صناعة الجيل الأول من أجهزة التفتيت والمعروف بـ HMI الذي صنعته وطورته شركة Dormier الألمانية. ومع النجاح الكبير الذي حققته هذه الأجهزة في بداية الثمانينيات كانت عليها مآخذ عديدة أهمها تكلفتها العالية، وضرورة وضع المريض بالكامل في حوض ماء سعته ١٠٠٠ لتر.

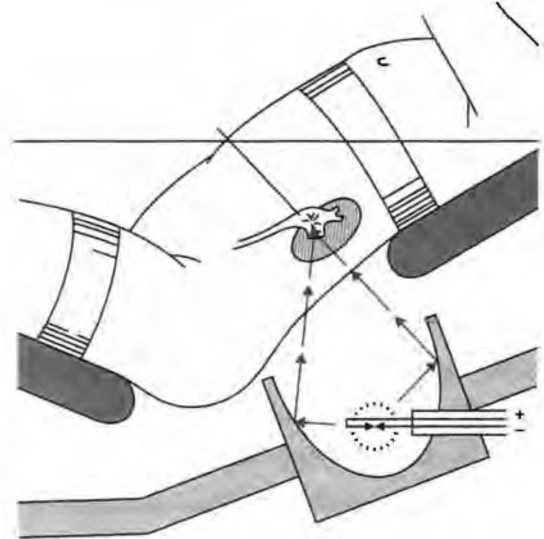
ب- الأمواج الكهرومغناطيسية electromagnetic waves: يشابه مبدأ توليد هذه الأمواج تماماً طريقة توليد الأمواج الصوتية؛ إذ يتم توليد الأمواج من مضخم صوت يوضع بمواجهته غشاء مهتز مهمته مثل العدسة الصوتية إعادة تركيز الأمواج الصوتية إلى نقطة مشتركة هي المحرق الذي يُعمد إلى جعل الحصاة تقع ضمنه. اعتمد هذا المبدأ من قبل شركات مصنعة عديدة أهمها شركة Siemens في ألمانيا لصناعة أجهزة التفتيت، ويمتاز عن أجهزة الجيل الأول HM١ بسهولة تطبيق الأمواج على جسم المريض من دون الحاجة إلى حوض ماء وإنما مباشرة عبر غشاء مطاطي (الشكل ١٠).

ج- الأمواج الكهرضغطية piezoelectric waves: يتم توليد هذه الأمواج الصادمة بصورة مماثلة لتوليد الأمواج فوق الصوتية المستخدمة للتشخيص مع بعض التعديل على تنسيق البلورات الفخارية الموجودة ضمن الرأس المولد بحيث تصدر الأمواج فوق الصوتية وحيدة القطب التي تمتاز عن الأمواج فوق الصوتية ثنائية القطب بأنها تملك طاقة تصادمية كافية لتفتيت الحصيات.

العوامل المؤثرة في تفتيت الحصيات من خارج الجسم:

(١)- الاستطباب الصحيح: لكي يكون التفتيت ناجحاً يجب أن يكون الاستطباب صحيحاً، وهناك لعدة عوامل شأن مهم في استطبابات التفتيت وهي:

● **موضع الحصاة:** تعد حصيات الكلية الأسهل قابلية للتفتيت وذلك بسبب موقع الكلية التشريحي بعيداً عن العظام وسهولة تطبيق اختراق الأمواج الصادمة على الكلية، في حين أن تفتيت حصيات الحالب أكثر صعوبة بسبب وقوع



الشكل (٩) المبدأ الفيزيائي لتفتيت الحصيات بالأمواج الصادمة من خارج الجسم.



الشكل (١٠) جهاز تفتيت الحصيات الكهرومغنطيسي.

الحالب بجوار النواتئ المعترضة للعمود القطني التي تصطدم بالأمواج الصادمة وتغير وجهتها، مما دفع الكثير من المراكز إلى اعتماد طرق مختلفة إما لدفع الحصاة بالطريق الراجع إلى الحويضة ثم إجراء التفتيت وإما إلى سحب الحصاة بوساطة منظار الحالب.

● **شكل الحصيات وحجمها وتركيبها الكيميائي:** إن حصيات قرن الوعل الكبيرة الحجم صعبة التفتيت جداً وكثيراً ما تسبب بعد التفتيت انسداداً حاداً في الحويضة أو الحالب؛ مما دفع الكثيرين إلى تفضيل استخراج هذه الحصيات جراحياً أو عبر منظار الكلية واللجوء إلى تفتيت البقايا الحصوية بعد ذلك. كما أن الحصيات ذات التركيب الكيميائي الذي يجعلها غير ظليلة على الأشعة - مثل حصيات حمض البول - أو قليلة الظل - مثل الحصيات الخمجية وحصيات السيستين - تتطلب حقن المادة الظليلة في أثناء التفتيت أو إجراء التفتيت بمراقبة الأمواج فوق الصوتية لمعرفة موضع الحصاة قبل التفتيت وفي أثنائه.

● **سلامة الطرق البولية المفرغة:** من المهم قبل اللجوء إلى تفتيت الحصيات التأكد من عدم وجود آفة انسدادية في الطرق المفرغة للبول مما يمنع انطراح الحصيات بعد تفتتها، ولذلك يعد التضيق في الموصل الحويضي الحالبي وتضيق أعناق الكؤيسات في الحصيات الكؤيسية أو وجود أي آفة انسدادية سبباً مانعاً لإجراء التفتيت من خارج الجسم قبل إزالة هذا الانسداد، أو استئصال الحصاة جراحياً في آن واحد.

(٢)- الجهاز المستخدم في إجراء التفتيت وعدد الطلقات وتكرار المعالجة: يجب اختيار الجهاز المناسب بحسب موضع الحصاة تشريحياً وبحسب تركيبها الكيميائي، فحصيات حمض البول غير الظليلة على الأشعة يجب أن تفتت بوساطة الجهاز المزود بإمكان التصوير بالأمواج فوق الصوتية في أثناء العلاج. كما أن فترة الجلسة العلاجية الواحدة (عدد الطلقات) وشدة الطاقة المستخدمة يجب أن تحدد بحسب موضع الحصاة التشريحي بسبب تأثر الأنسجة المجاورة للحصاة بالأمواج الصادمة، وكثيراً ما يؤدي الاستخدام المديد أو المفرط للطاقة أو تكرار الجلسات العلاجية بفترات متقاربة إلى حدوث أذيات نسيجية في الكلية (مثل الورم الدموي hematoma).

(٣)- تسكين الألم ومراقبة الجهاز القلبي - التنفسي في أثناء إجراء التفتيت: تجرى جلسات التفتيت من خارج الجسم من دون الحاجة إلى إجراء تخدير عام إلا عند الأطفال الذي يحتاجون إلى تخدير عام وإلى وقاية الرئتين من الأشعة والأمواج الصادمة باستخدام حاجز رصاصي خاص. وعند البالغين يجب إعطاء المسكنات المركزية مع مراقبة العلامات الحيوية الرئيسية (الضغط والنبض والتنفس ودرجة إشباع الدم الشرياني بالأكسجين) طوال فترة العلاج. ومن المحتمل حدوث الألم في أثناء التفتيت وعدم تسكينه الجيد يسبب تسارع حركات التنفس عند المريض مما يؤدي إلى حركة الكلية المتكررة وعدم ثبات الحصاة في نقطة المحرق حيث تصل الطاقة القصوى للأمواج الصادمة.

(٤)- مضادات استطباب التفتيت من خارج الجسم: تقلصت حالات مضادات الاستطباب بتطور أجهزة التفتيت الحديثة إلا أنه يبقى هناك مضاد استطباب قطعي وهو الحمل؛ وذلك لعدم معرفة تأثير الأمواج الصادمة في الجنين لدى المرأة الحامل. أما مضادات الاستطباب الأخرى التي تعد نسبية -لأنه يمكن تجاوزها حين إعطاء الأدوية المناسبة أو اتخاذ الإجراءات الضرورية - فهي:

● **الأمراض النزفية أو سوء التخثر:** يجب تشخيص هذه الحالات ووضع التدابير اللازمة علاجياً قبل إجراء التفتيت لتحاشي حدوث النزف بسبب الأمواج الصادمة.

● **الخمج الحاد في الجهاز البولي:** يجب تأجيل علاج الحصيات بالتفتيت حين وجود علامات سريرية أو مخبرية تشير إلى وجود خمج حاد في الجهاز البولي ريثما يتم علاجه (التهاب الحويضة والكلية الحاد).

● **وجود ناظمة قلبية pacemaker:** قد يتأثر عمل ناظم الخطا القلبي بسبب الأمواج الصادمة، ولذلك يجب إعطاء الأدوية البديلة المناسبة في أثناء إجراء التفتيت ومراقبة المريض مراقبة جيدة من الناحية القلبية.

● **تشوهات العمود الفقري والبدانة الزائدة:** بعض حالات الجنف الشديد أو الوزن الزائد تجعل إجراء عملية تفتيت الحصيات من خارج الجسم صعباً جداً في بعض الأجهزة بسبب صعوبة تطبيق الأمواج الصادمة أو صعوبة كشف موضع الحصاة قبل التفتيت وفي أثنائه، ولذلك يجب استخدام الوسائل المساعدة على تثبيت المريض، أو قد يجري التفتيت تحت التخدير العام في هذه الحالات.

● **وجود انتفاخ معوي بالغازات** مما يمنع من كشف موقع الحصاة بوساطة الأشعة، ولذلك ينصح دائماً بتحضير المريض قبل موعد التفتيت وذلك بإعطائه المواد الملينة والطاردة للغازات مثل casterol وsemethicon.

(٥)- مراقبة الحصيات بعد الانتهاء من التفتيت: لمعرفة درجة نجاح التفتيت تراقب الحصيات شعاعياً أو بوساطة الأمواج فوق الصوتية بعد مرور ٢٤ ساعة على انتهاء العلاج،

كما يجب تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية للتأكد من عدم تأذي النسيج الكلوي بسبب الأمواج الصادمة.

(٦)- تكرار جلسات التفتيت والإجراءات المساعدة: يمكن تكرار جلسات التفتيت في حصيات الكلية بفاصل ٤٨ ساعة لمرتين متتاليتين، وإن وجدت بقايا حصوية تحتاج إلى جلسات إضافية يستحسن تأجيلها مدة أسبوعين للتأكد من سلامة الكلية وانتظار انطراح هذه الحصيات التلقائي. وفي انسداد الحالب وحدوث ترفع حروري أو ألم قولنجي يمكن اللجوء إلى وضع قثطرة حالبية معكزة فترة مؤقتة تراوح من شهر إلى شهرين واستخراجها بعد الانتهاء من جلسات العلاج، أما حصيات أوسط الحالب وأسفله فيمكن تكرار المعالجة بفاصل ٢٤ ساعة فقط، وإن لم تنقسم الحصاة يجب التفكير بطريقة علاجية أخرى (مثل تنظير الحالب) واستخراج هذه الحصيات المعندة على التفتيت.

رابعاً- حصيات المثانة bladder stone:

أنواع حصيات المثانة:

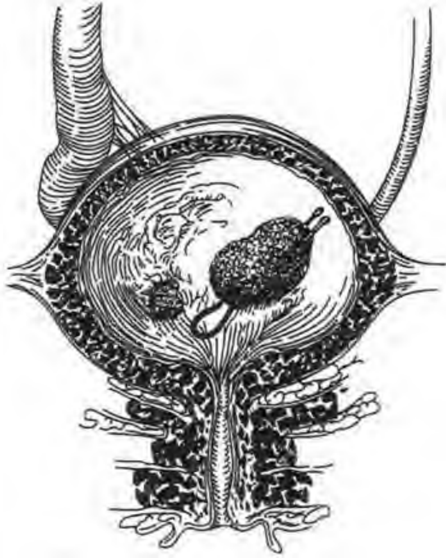
يمكن تصنيف حصيات المثانة في نوعين:

١- **حصيات المثانة الأولية:** وهي الحصيات التي تنشأ داخل المثانة، وأهم **أسبابها:**

أ- انسدادات الإحليل المختلفة: سواء كانت تشريحية مثل تضيقات الإحليل وضخامة الموثة السليمة أو دسام الإحليل الخلقي، أم كانت وظيفية وأهم أنواعها المثانة العصبية. وتعود آلية تشكل هذه الحصيات على نحو أولي في المثانة إلى الركودة البولية ووجود ثمالة بولية عالية الحجم مزمنة chronic residual urine مما يسمح بتلامس طويل الأمد للعناصر المعدنية المشكلة للحصيات (الكلسيوم والأوكسالات والفسفات والمغنيزيوم والأمونيوم)، ويؤهب لترسبها على هيئة أملاح معدنية غير ذوابة في الوسط البولي وتشكل الحصيات.

ب- الخمج البولي: له شأن مهم في تشكل حصيات المثانة على نحو أولي من حيث تأثيره في درجة حموضة البول ولاسيما في الجراثيم التي تفرز إنزيم اليورياز urease.

ج- أسباب أخرى: هي الأجسام الأجنبية في المثانة سواء كانت القثاطر (قثاطر الإحليل، وفغر المثانة فوق العانة أو القثاطر الحالبية) التي توضع فترات طويلة، أم الخيوط الجراحية غير القابلة للامتصاص non-absorbable sutures التي قد تستخدم في خياطة الأعضاء المجاورة للمثانة وتخترق جدار المثانة عن طريق الخطأ (ولاسيما في عمليات رتق الفتق الأربي التي تجرى من دون إفراغ المثانة)، أو الأجسام



الشكل (١١) حصاة مثانة على جسم أجنبي.

الأجنبية التي تدخل المثانة عن طريق القصد عبر الإحليل لدى الأشخاص المعتلين عقلياً مثل الإبر المعدنية (الشكل ١١).

٢- **حصيات المثانة الثانوية:** ويقصد بها الحصيات البولية التي تتكون في الكلية وتهبط إلى المثانة مروراً بالحالب، وتكون هذه الحصيات صغيرة الحجم وقد تنطرح تلقائياً عبر الإحليل شريطة عدم وجود تضيقات تشريحية أو وظيفية، وذلك لأن قطر الإحليل أكبر من قطر الحالب.

المظاهر السريرية لحصيات المثانة:

١- **تقطع رشق البول intermittent micturation:** يحدث هذا العرض بسبب انسداد عنق المثانة بالحصاة في أثناء التبول في وضعية الوقوف وعودة مرور البول لدى تغير وضعية الحصاة إما بالجلوس وإما بالاستلقاء أو الاضطجاع.

٢- **تعدد البيلات frequency:** وغالباً ما يكون هذا العرض نهارياً فقط بسبب توضع الحصاة قريباً من المثلث المثاني في أثناء الوقوف وتخريش هذه المنطقة.

٣- **الألم:** ويحدث هذا العرض في نهاية التبول لدى بعضهم، وغالباً ما يكون في منطقة العجان وأحياناً في أسفل البطن (المنطقة الخثلية)، وقد تمتد الآلام إلى الحشفة.

٤- **البيلة الدموية:** تكون غالباً مجهرية، وفي بعض الأحيان تحدث بيلة دموية عيانية انتهائية.

٥- **البيلة القيحية pyuria:** وتحدث لدى وجود خمج بولي مرافق: مما يزيد من شدة الأعراض أيضاً.

استقصاءات حصيات المثانة:

١- **التصوير بالأمواج فوق الصوتية:** وهو أهم الاستقصاءات وأسهلها، ويجرى في أثناء امتلاء المثانة



الشكل (١٢) التصوير بالصدى يظهر حصاة المثانة وضخامة موثية

(الشكل ١٢).

٢- صورة البطن البسيطة: وتفيد في تشخيص حصيات المثانة ذات الكثافة العالية شعاعياً، أما الحصيات المثانية عديمة الكثافة الشعاعية (حصيات حمض البول) فلا تظهر على صورة البطن البسيطة (الشكل ١٣).

٣- التصوير البولي الظليل urography: وهو أدق الوسائل التشخيصية المتاحة، ويمكن أن يجرى عبر الوريد (IVP) أو بالطريق الراجع، وتظهر الحصاة على هيئة نقص امتلاء بالمادة الظليلة داخل المثانة.

٤- تنظير المثانة cystoscopy: ويجرى لاستكمال التشخيص في حالات الالتباس بحالات أخرى (مثل الأورام)، أو حالات الشك بوجود أسباب انسدادية مؤهبة لحصيات المثانة (مثل تضيقات الإحليل أو ضخامة الموثة السادة).

التشخيص التفريقي:

تشابه المظاهر السريرية لحصيات المثانة إلى حد كبير بعض الحالات المرضية مثل:

١- التهاب المثانة الحاد acute cystitis: ويمتاز باستمرار الأعراض ليلاً ونهاراً وبوجود الأعراض التي تشير إلى الخمج مثل البيلة القيحية والترفع الحروري في بعض الأحيان.

٢- التهاب المثانة السلي tuberculosis of the bladder: وتكون الأعراض فيه نهارية، لكن يمتاز بحدوث البيلة القيحية اللاجرثومية aseptic pyuria، وتكون القصة مزمنة ويمكن أن ترافقها قصة سل رئوي قديم، وقد تكشف عصية كوخ في بعض الحالات بفحص البول المباشر.

٣- أورام المثانة bladder tumor: ويشتبه بها لدى المسنين، وأعراضها مشابهة إلى حد كبير لأعراض حصيات المثانة



الشكل (١٤) صورة البطن البسيطة تظهر حصاة مثانة

ولاسيما حين يكون الورم معنقاً؛ مما يسمح له بالحركة داخل المثانة، ولا يتم التمييز بين الحالتين أحياناً إلا بإجراء تنظير المثانة.

٤- الورم الغدي الموثي: تظهر أعراض مشابهة جداً لحصيات المثانة حين يكون الورم على حساب الفص المتوسط للموثة median lobe الذي يتبارز داخل المثانة في منطقة العنق، ويفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو تنظير المثانة للتفريق بين الحالتين.

٥- التهاب الموثة الحاد acute prostatitis: ويمتاز بعسر التبول، وتعدد البيلات فيه ليلي ونهاري، ويكون المس الشرجي مؤلماً جداً.

المعالجة:

١- المعالجة التنظيرية: يمكن استخراج حصيات المثانة cystolithotomy عبر منظار المثانة إما مباشرة وإما بعد التفتيت endoscopic lithotripsy الذي يمكن أن يجرى آلياً (ميكانيكياً) بوساطة ملاقط خاصة، أو كهربائياً باستعمال المسابير المعدنية الناقلة للأمواج الكهربائية المائية أو الأمواج فوق الصوتية وحديثاً الليزر، وأهم المضاعفات انثقاب المثانة في أثناء استعمال الملاقط أو في أثناء التفتيت.

٢- المعالجة الجراحية: ويفضل إجراؤها في الحصيات الكبيرة والمتعددة، أو التي ترافقها آفات أخرى تستلزم الإصلاح الجراحي مثل ضخامة الموثة أو رتوج المثانة.

٣- معالجة حصيات المثانة بوساطة التفتيت من خارج الجسم (ESWL): هناك بعض الحالات التي يعد فيها هذا الإجراء الحل الوحيد الممكن للتخلص من حصيات المثانة ولاسيما حين وجود خطورة عالية من الناحية التخديرية تمنع تطبيق الطرق الجراحية، أو في الحالات الناكسة.

كما تطبق هذه المعالجة في الحصيات المتوضعة داخل المثانات المنكمشة contracted bladder ولدى الأطفال حيث يصعب اللجوء إلى الجراحة التنظيرية.

مضاعفات حصيات المثانة:

تؤدي حصيات المثانة المهملة إلى مضاعفات بولية أهمها:

١- **الخمج البولي urinary tract infection**: الذي قد يكون صاعداً، ويسبب التهاب الحويضة والكلية.

٢- **تشكل حصيات بولية أخرى**: إذ يصبح شأن حصاة المثانة شأن النواة لتشكيل حصيات إضافية.

٣- **التسرطن**: وهو مضاعفة متأخرة سببها تخريش الغشاء المخاطي المثاني تخريشاً مستمراً بسبب الحصاة.

خامساً- حصيات الإحليل urethral stone:

أنواع حصيات الإحليل:

يمكن تصنيف حصيات الإحليل في **نوعين رئيسيين:**

١- **حصيات الإحليل الأولية**: وهي نادرة جداً، وتتشكل حين وجود رتوج إحليل أو بعد عمليات تصنيع الإحليل التي تستخدم فيها مناطق مشعرة من الجلد حيث تنشأ الحصيات على هذه المناطق.

٢- **حصيات الإحليل الثانوية**: وهي أغلب حصيات الإحليل، ويكون منشؤها في الكلية أو الحالب أو المثانة وتنحشر في الإحليل إما بسبب كبر حجمها نسبياً وإما بسبب وجود تضيق مسبَق في الإحليل مما يمنع انطراحها مع البول. ويعد الإحليل الموثي والحفرة الزورقية navicular fossa في الإحليل القضيبي المكانين الأكثر شيوعاً لانحشار حصيات الإحليل.

المظاهر السريرية: أهمها:

١- احتباس البول urinary retention.

٢- البيلة الدموية.

٣- الألم في الإحليل.

٤- جس الحصاة في الإحليل الأمامي أو في منطقة العجان (الإحليل العجاني).

الاستقصاءات:

١- صورة البطن البسيطة تساعد على التشخيص في الحصيات الكثيفة شعاعياً.

٢- تصوير الإحليل الراجع يؤكد التشخيص في الحصيات عديمة الكثافة الشعاعية أو ناقصتها.

٣- تنظير الإحليل urethroscopy.

المعالجة:

تعالج معظم حصيات الإحليل عن طريق التفتيت الميكانيكي بعد دفعها إلى المثانة في أثناء التنظير الضوئي، وقليلاً ما يلزم إجراء الشق الجراحي وذلك في الحالات التالية:

أ- حصيات رتوج الإحليل لدى الذكر حيث تستأصل الحصاة مع الرتج.

ب - الحصيات المنحشرة في الحفرة الزورقية في مقدمة الإحليل الأمامي التي تستخرج بعد إجراء خزع الصماخ meatotomy.

سادساً- حصيات الموثة prostatic calcification:

حصيات الموثة نادرة جداً، ويقصد بها الحصيات التي تقع داخل نسيج الموثة وليس داخل الإحليل الموثي والتي تعد في الواقع حصيات إحليل.

هناك شكلان لحصيات الموثة:

١- **التكلسات الموثية المتعددة صغيرة الحجم** التي تتوضع في منطقة الغدد المحيطة بالإحليل الموثي والتي قد يرافقها التهاب موثة مزمن، أو تكشف اتفاقاً من دون وجود أعراض حين إجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية وهي شائعة.

٢- **التكلسات الموثية الوحيدة كبيرة الحجم** والمتوضعة في المنطقة المحيطية للموثة، وترافقها ضخامة الموثة السليمة، وتكون تحت المحفظة الموثية subcapsular.

المظاهر السريرية:

ربما لا ترافق التكلسات الموثية أي أعراض، أو ترافقها أعراض التهاب الموثة المزمن (عسر التبول، وتعدد البيلات، وآلام في المنطقة العجانية، أو ظهور سائل منوي مدمى). وحين وجود ضخامة موثة سليمة مرافقة تظهر الأعراض الانسدادية الخاصة بضخامة الموثة.

الاستقصاءات:

١- صورة البطن البسيطة: ويجب تمييز حصيات الموثة من حصيات الإحليل الموثي.

٢- التصوير بالأمواج فوق الصوتية.

المعالجة: لا تحتاج الحصيات الموثية التي تكشف اتفاقاً إلى علاج، في حين تعالج الحصيات الموثية المرافقة لالتهاب الموثة أو ضخامة الموثة السليمة بمعالجة هذه الأمراض، ويتم استئصال الحصيات الكبيرة في أثناء إجراء تجريف الموثة عبر الإحليل.

أذيات الجهاز البولي التناسلي

جواد روماني

أولاً- أذيات الكلية:

تتوضع الكليتان في المسافة خلف الصفاق وهما محاطتان بالنسيج الشحمي حول الكلية، يوجد خلفهما العمود الفقري وعضلات الظهر والأضلاع السفلية وتوجد أمامهما الأحشاء البطنية، فهما لذلك محميتان جزئياً من الإصابات الرضية، وتتطلب أذيتهما قوة راضة كبيرة. ترافق الرضوض الكلوية في بعض الأحيان أذيات في الأحشاء البطنية، لذلك يجب التفكير دائماً باحتمال وجود رض كلوي في كل حالة رض بطني أو صدري؛ والتفتيش عنه بالاستقصاءات الشعاعية الملائمة. ولما كانت الوسادة الشحمية حول الكلية عند الأطفال أصغر كانت الكلية فيهم أكثر تعرضاً للرضوض.

الآلية والأسباب:

هناك صنفان من الأذيات الكلوية: الرضوض الكليلة (المغلقة) والرضوض النافذة:

تحدث الأذية في الرضوض المغلقة إما بالتسارع الشديد وإما التباطؤ الشديد وإما بكليهما. تشاهد معظم الحالات في حوادث الطرق أو اصطدام الشخص بمركبة، ومن الأسباب الأخرى السقوط من شاهق في حوادث العمل؛ أو في الرياضات العنيفة.

أما في الإصابات النافذة - كالطعن بسلاح أبيض أو بطلق ناري - فترافق الأذية الكلوية أذيات أخرى في الأحشاء وفي الصدر، فأي طلق ناري في أسفل الصدر أو طعن في أعلى البطن يستوجب استقصاء الكليتين لتأكيد وجود الأذية الكلوية أو نفيها، ويشك بوجود الأذية الكلوية حتى يثبت العكس.

وهناك نوع آخر من الرضوض الكلوية تحدث في أثناء العمل الجراحي ولاسيما عمليات تفتيت حصاة الكلية عبر الجلد.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

١- قصة رض بتسارع شديد أو تباطؤ شديد.

٢- وجود بيلة دموية عيانية.

٣- وجود قصة جرح نافذ للصدر أو الخاصرة أو البطن إما بسلاح أبيض وإما بطلق ناري.

٤- وجود بيلة دموية مجهرية أكثر من خمس كريات حمر في الساحة المجهرية في المرضى المصابين بصدمة وعائية (الضغط الانقباضي أقل من ٩٠ ملم زئبق).

٥- أي طفل تعرض لرض ولديه بيلة دموية مجهرية.

لا توجد البيلة الدموية دائماً في رضوض الكلية، وشدة البيلة الدموية لا تعبر عن شدة الأذية الكلوية، فقد تكون البيلة الدموية غائبة في إصابات الكلية الوعائية أو في تمزقات الحالب أو تمزقات الوصل الحويضي الحالبي.

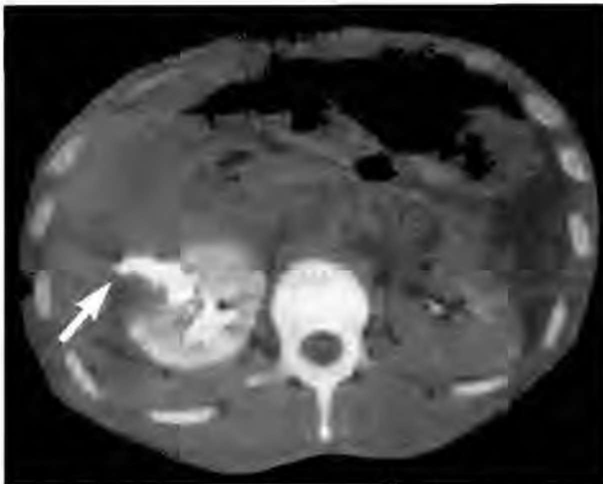
الاستقصاءات الشعاعية:

الاستقصاء الأول هو التصوير المقطعي المحوسب مع حقن المادة الظليلة (الشكل ١)؛ لأن هذا الاستقصاء يوضح على نحو كبير نوعية الإصابة ودرجتها من إصابة النسيج الكلوي إلى الطرق المفرغة، وبذلك يحدد التدبير العلاجي بحسب درجة الإصابة على التصوير المقطعي المحوسب.

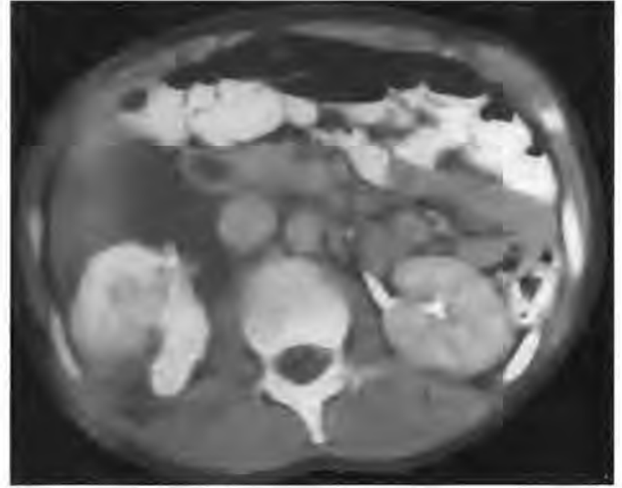
ويمكن اللجوء إلى التصوير بالأمواج فوق الصوتية لتقييم الإصابة الكلوية الرضية، ولكن جميع الدراسات تثبت تفوق التصوير المقطعي المحوسب. يستطيع التصوير بالأمواج فوق الصوتية إثبات وجود كليتين ووجود ورم دموي خلف الصفاق، وبالدوبلر يمكن تحري وجود التروية الدموية في الكلية المصابة.

يجيب التصوير المقطعي المحوسب عن عدد من الأسئلة منها:

- ما هو عمق أذية النسيج الكلوي ودرجة تمزقه.
- هل النسيج الممزق مروّى دموياً؟
- هل هناك تسرب بولي خارج الكلية؟ (الشكل ٢).
- ما هو حجم الورم الدموي خلف الصفاق؟



الشكل (١) التصوير المقطعي المحوسب مع حقن المادة الظليلة يظهر تمزق النسيج الكلوي مع ورم دموي.



الشكل (٢) تصوير مقطعي محوسب يظهر تسرباً بولياً خارج الكلية.

• هل توجد أعضاء أخرى متأذية؟

وفي الحالات التي توجب إدخال المريض إلى غرفة العمليات من دون إجراء تصوير مقطعي محوسب لخطورة وضعه العام؛ يمكن إجراء التصوير الظليل للجهاز البولي على طاولة العمليات بعد ١٠ دقائق من حقن مادة ظليلة للتأكد من وجود أذية كلوية أو عدمه.

تصنيف الأذيات الكلوية:

تصنّف الأذيات الكلوية الرضية استناداً إلى معطيات التصوير المقطعي المحوسب وبحسب الجمعية الأمريكية لرضوض الأعضاء في:

• الدرجة الأولى: رض كلوي مع ورم دموي تحت المحفظة.

• الدرجة الثانية: تمزق في القشر الكلوي أقل من ١سم من دون تسريب بولي.

• الدرجة الثالثة: تمزق في القشر الكلوي أكثر من ١سم من دون تسريب بولي.

• الدرجة الرابعة: تمزق في القشر الكلوي واللب الكلوي والجهاز المفرغ، أو أذية في الشريان أو الوريد الكلوي.

• الدرجة الخامسة: تمزق كلوي كامل؛ أو تمزق في السرة الكلوية (الشكل ٣).

تدبير الرضوض الكلوية:

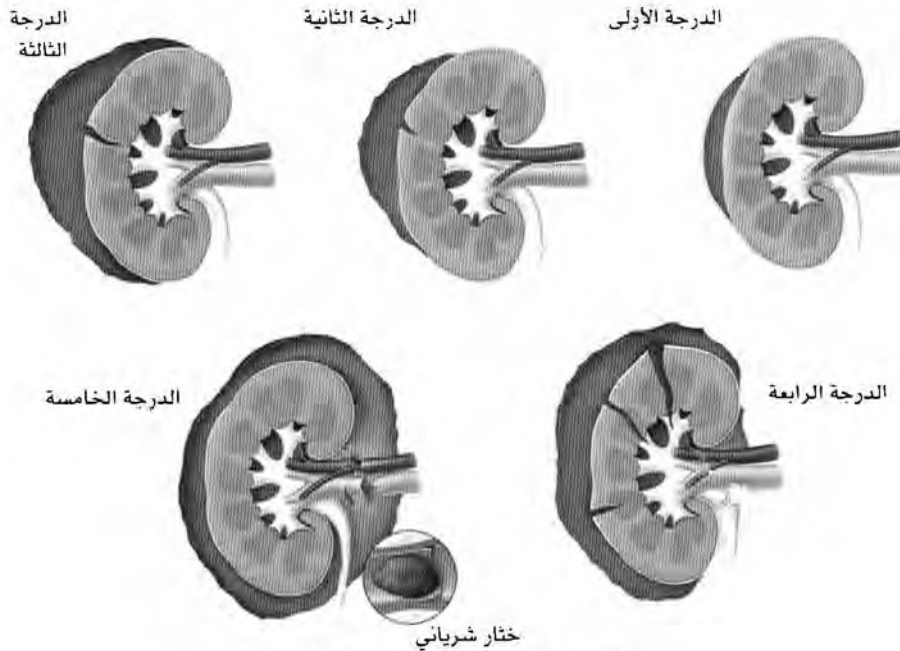
يستطب الاستقصاء الجراحي في الحالات التالية:

• استمرار النزف مع وجود علامات وهط دوراني: تسرع القلب وهبوط الضغط الذي لا يستجيب لمعيضات البلازما ونقل الدم.

• **ازدياد حجم الورم** الدموي حول الكلية مع وجود علامات **نزف** في البطن.

والهدف من الاستقصاء الجراحي إيقاف النزف وإصلاح الأذية الكلوية ما أمكن.

يمكن تدبير ٩٥٪ من حالات الرضوض الكلوية على نحو محافظ كما هو الحال في الأذيات النافذة التي تقتصر على أذية كلوية من دون وجود أذيات حشوية أخرى. لذلك يعد العلاج المحافظ هو الأساس في رضوض الكلية من الدرجة الأولى والثانية والثالثة. ولا يعد التسرب البولي وحده



الشكل (٣) تصنيف الأذيات الكلوية.

استطباباً للتداخل الجراحي؛ لأن ٩٠٪ من هذه الحالات تتراجع تلقائياً.

وتقترح الدراسات الحديثة العلاج المحافظ حتى في حالات التمزق الكلوي ووجود أجزاء من الكلية فاقدة التروية؛ لأن إنذار العلاج المحافظ جيد، وكذلك الأمر في أذيات الجهاز المفرغ مع وجود تسرب بولي لأنه يرتشف ذاتياً.

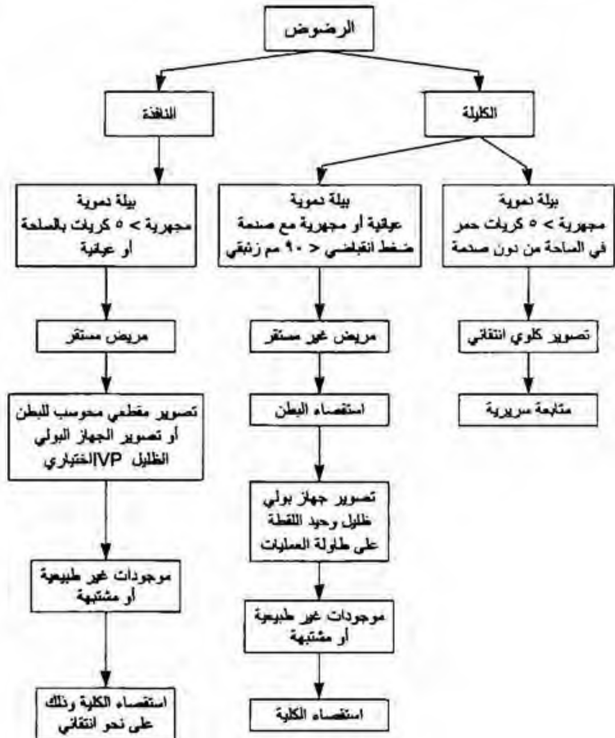
المضاعفات:

حدوث نزوف كلوية متأخرة بعد عدة أسابيع، وتعالج بالراحة بالسرير والإماهة، وعند استمرار النزف يستطب إجراء تصوير شرايين انتقائي للفروع النازفة تمهيداً للعلاج اللازم.

نادراً ما تحدث خرّاجات حول الكلية بعد الرض، والتفجير عبر الجلد هو الحل الأساسي (المخطط ١)، ونادراً ما يحدث ارتفاع الضغط الشرياني بعد رضوض الكلية في الفترات الأولى بعد الرض ولكن حدوث ذلك بعد فترة طويلة قد يكون ناجماً عن:

١- وجود تضيّق أو انسداد تام في الشريان الكلوي الرئيسي (الشكل ٤).

٢- انضغاط الكلية بالورم الدموي البولي الذي لم يتم ارتشافه.



المخطط (١)



الشكل (٤) تصوير شرايين يظهر انسداداً تاماً للشريان الكلوي.

٣- حدوث النواسير الشريانية الوريدية.

ثانياً- أذيات الحالب:

الآلية الإمراضية في الرضوض الخارجية:

تحدث أذيات الحالب بعد الرضوض النافذة والرضوض الكليلة، وكثيراً ما تشاهد أذيات حشوية مرافقة أكثرها شيوعاً أذيات المعي الدقيق والمعي الغليظ، كما أن ١٠-٢٨٪ من المرضى المصابين بالأذيات الحالبية لديهم أذية كلوية مرافقة.

يجب تصوير جميع المصابين بالرضوض النافذة الذين لديهم درجة، من البيلة الدموية؛ أو لديهم مسار جرح يرجح احتمال إصابة السبيل البولي التناسلي. أما المصابون بالرضوض الكليلة فيجب تصوير من لديه بيلة دموية عيانية، أو بيلة مجهرية مع هبوط ضغط أو قصة تباطؤ القلب أو أذيات مرافقة مهمة.

وإضافة إلى ذلك فإن إصابة الحالب مضاعفة معروفة في عمليات القولون الأيسر وعمليات استئصال الرحم وعمليات الجراحة الوعائية الأبهرية البطنية.

الأعراض:

البيلة الدموية هي العرض الرئيس في أذيات الحالب التالية للرض، ولكن البيلة الدموية لا تشاهد في قرابة ٢٥-٤٥٪ من الحالات، لذا يتطلب الأمر درجة عالية من الانتباه لتشخيص هذه الحالات، ويفيد في ذلك الانتباه لمسار الطلقة أو السكين، واستخدام وسائل التصوير المتعددة في الرضوض النافذة.

كما توجد بعض التظاهرات مثل حدوث تحت انسداد معوي بسبب تسريب بولي ضمن الصفاق، أو حدوث ترفع حروري أو خمج بولي بعد العمل الجراحي، أو خروج سائل

بكميات كبيرة من المفجر البطني، أو وجود ألم في الخاصرة أو ألم بطني مبهم، أو وجود كتلة خلف الصفاق ناتجة عن تجمع بولي.

الاستقصاءات الشعاعية:

بعكس أذيات الكلية، يصعب تشخيص الأذيات الحالبية باستخدام الاستقصاءات المعتادة التي تتضمن:

١- تحليل بول قبل الجراحة.

٢- التصوير المقطعي المحوسب الذي يبدو واعداً في أذيات الحالب.

٣- صورة IVP واحدة في أثناء الجراحة.

لكن الموجودات غالباً ما تكون لا نوعية كتأخر الوظيفة الإفراغية وتوسع الحالب أو انحرافه.

٤- وإن تطلب الأمر مزيداً من المعلومات أمكن استخدام تصوير الحالب الراجع لتحديد امتداد الأذية الحالبية، كما يسمح بوضع (دعامات) استنتات stents إن دعت الحاجة.

التدبير:

١- تدبير أذيات الحالب المتوسط: المفاغرة الحالبية - الحالبية المعترضة: قلما يلجأ إلى هذه التقنية على الرغم من نجاحها، وهي تتضمن سحب الحالب المتأذي عبر الخط المتوسط ومفاغرة نهايته مع الحالب السليم في الجهة المقابلة end- to- side ureteroureterostomy، بيد أنه يجب الحذر لأن هذه العملية تتطلب تداخلاً على الحالب غير المصاب، مما قد يحول أذية أحادية الجانب، إلى أذية ثنائية الجانب. لذا يفضل عموماً إجراء مفاغرة حالبية دقاقية بعزل عروة معوية ومفاغرة الحالب العلوي عليها ومن ثم مفاغرتها على المثانة، أو إجراء مفاغرة حالبية حالبية مع تحرير الكلية إن لزم.

والأمثل إجراء تحرير شريحة من المثانة وتصنيعها على شكل أنبوب ومفاغرتها على الحالب بحسب طريقة Boari flap.

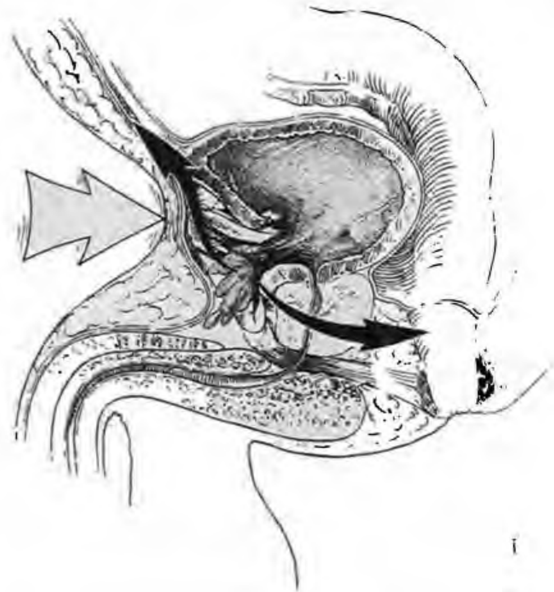
٢- تدبير أذيات الحالب السفلي: تجرى المفاغرة الحالبية المثانية في الإصابات الحالبية القاصية القريبة من المثانة، وذلك عن طريق صنع نفق تحت المخاطية كآلية مضادة للجزر (بشرط أن يكون طول النفق ثلاثة أضعاف عرض الحالب على الأقل)، ويستعاض عنها أحياناً بمفاغرة جازرة refluxing من دون إجراء نفق، وذلك حين يكون الحالب المتبقي قصيراً أو خوفاً من حدوث تضيق.

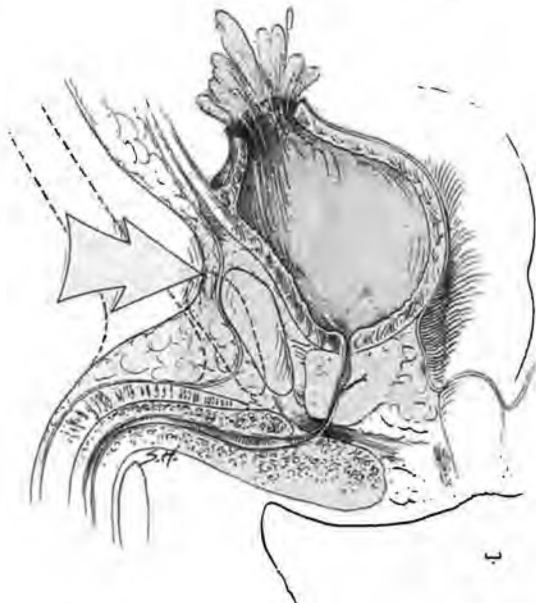
ثالثاً- أذيات المثانة:

تحدث غالباً بسبب قوة خارجية وغالباً ما ترافق كسور الحوض (ترافق ١٥٪ من كسور الحوض أذية في المثانة أو الإحليل)، أما الأذيات العلاجية المنشأ فتنجم عن العمليات النسائية وعمليات الحوض الواسعة وإصلاح الفتوق وعمليات التجريف عبر الإحليل.

الإمراض والتشريح المرضي:

قد تؤدي الشظايا العظمية - حين حدوث كسور الحوض بالرضوض الكليلة - إلى انثقاب المثانة وتمزقها خارج الصفاق. وقد يؤدي الإنتان البولي إلى حدوث خراج حوضي وإنتان حوضي شديد، وكل رض على أسفل البطن إذا كانت المثانة ممتلئة قد يؤدي إلى تمزق المثانة داخل الصفاق وتسرب البول إلى جوفه (الشكل ٥).





الشكل (٥) آلية حدوث تمزق المثانة أ- تمزق خارج الصفاق بشظية عظمية ب- تمزق داخل الصفاق برض أسفل البطن.

الموجودات السريرية:

● **الأعراض:** عدم تمكن المريض من التبويل وإذا استطاع التبويل كانت البيلة دموية عيانية، كما يشكو المريض آلاماً في أسفل البطن.

● **العلامات:** يرافق كسور الحوض نزف غزير قد يؤدي إلى صدمة نزفية ناجمة عن تمزق الأوردة الحوضية. ويشتبه بالتشخيص حين وجود أذية خارجية من طلق ناري أوطعنة بأداة حادة. مع وجود مضض في منطقة فوق العانة، وقد تحدث حالة بطن حادة، حين يكون تمزق المثانة داخل الصفاق.

● **الموجودات المخبرية:** قد تتطلب حالة المريض المصاب بكسور حوضية إجراء القثطرة البولية لأخذ عينة البول، ولكن يجب ألا تجرى عبر الإحليل حين وجود نزٍّ دموي من صماخ الإحليل؛ بل يجب إجراء صورة إحليل بالطريق الراجع قبل ذلك، وتؤخذ عينة من البول حين إجراء القثطرة للتحليل والزرع الجرثومي.

● **الموجودات الشعاعية:** تظهر صورة البطن البسيطة وجود كسر في عظام الحوض. كما يجب إجراء التصوير المقطعي المحوري المحوسب للتأكد من عدم وجود إصابة مرافقة في الكلية أو الحالب.

يظهر تمزق المثانة بتصويرها بعد إملائها بالمادة الظليلة ثم تصويرها بعد إفراغها عبر القثطرة، فتُشاهد المادة الظليلة داخل الصفاق (الشكل ٦) وخارج الصفاق (الشكل ٧)، وهي قد لا تُشاهد في طور إملاء المثانة.

المعالجة:

١- **الإجراءات الإسعافية:** بمعالجة الصدمة والنزف.



الشكل (٧) صورة مثانة بالطريق الراجع تظهر المادة الظليلة داخل الصفاق.

٢- **الإجراءات الجراحية:** تستقصى المثانة بشق ناصف أسفل البطن، ويجب تجنب الدخول إلى الورم الدموي الحوضي؛ إذ يؤدي ذلك إلى زيادة النزف وإزالة الدُكاك tamponade، وحدوث إنتان وخراج حوضي. وبعد إصلاح تمزق المثانة يجب إبقاء قثطرة في المثانة فوق العانة حتى الالتئام التام.

أ- **تمزق المثانة خارج الصفاق:** يعالج بنجاح كبير بوضع



الشكل (٦) صورة مثانة بالطريق الراجع تظهر المادة الظليلة خارج الصفاق.

قثطار عبر الإحليل مدة ١٠ أيام.

ب- تمزق المثانة داخل الصفاق: يجرى الإصلاح بالطريق عبر الصفاق، وبعد خياطة تمزق المثانة يغلق الصفاق، ثم يوضع فيها قثطار لفوق العانة شريطة أن يكون بموضع خارج الصفاق.

رابعاً- أذيات الإحليل:

يقسم الحجاب البولي التناسلي الإحليل عند الذكور إلى إحليل أمامي وإحليل خلفي. يتألف الإحليل الأمامي من الإحليل البصلي والقضيبي، ويتألف الإحليل الخلفي من الغشائي والموثي.

الآلية:

تحدث أذيات الإحليل القاطعة بالتزامن مع كسور الحوض الناجمة عن حوادث السير أو السقوط من شاهق أو أذيات "الفرشخة" (السقوط بوضعية الركوب)، وتراوح نسبة تمزقات الإحليل بين ٣,٥٪-١٩٪ من حالات كسور الحوض.

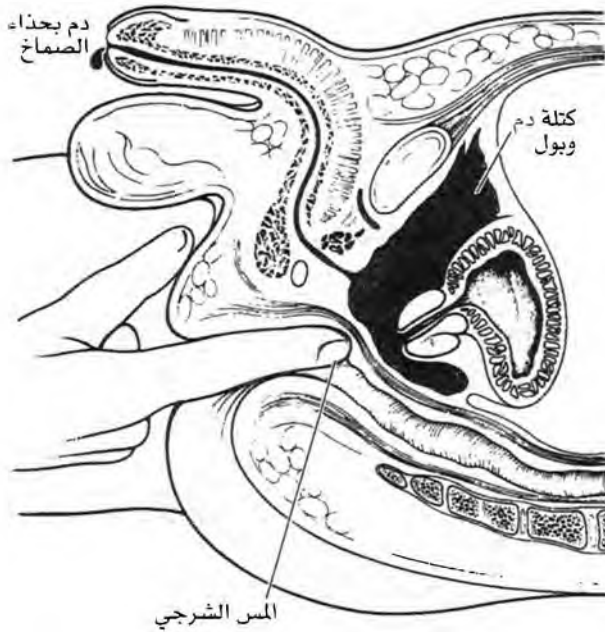
تحدث أذيات الإحليل تقريباً عند ١٠٪ من الذكور و٦٪ من الإناث، ومنطقة الموصل البصلي الغشائي هي الأكثر عرضة للإصابة في أثناء حدوث الكسور الحوضية.

ومن المحتمل عند الأطفال امتداد الأذية حتى تصل إلى عنق المثانة تقريباً.

التشخيص:

● **الفحص السريري:** الثالوث العرضي المبكر: وجود دم على الصماخ، وعدم القدرة على التبول مع مثانة ممتلئة.

ولما كانت هذه الأعراض قد تغيب إضافة إلى غياب الموجودات المدرسية الأخرى - مثل التوضع العالي للموثة (الشكل ٨) أو الورم الدموي العجاني الفراشي الشكل - فإن تمزقات الإحليل غالباً ما تشخص عند عدم القدرة على وضع قثطرة إحليلية.



الشكل (٨) المس الشرجي في تمزق الإحليل الخلفي يظهر التوضع العالي للموثة.



الشكل (٩) تصوير إحليل بالطريق الراجع يظهر خروج المادة الظليلة في الإحليل الخلفي.

وعند النساء يجب إجراء فحص مهبلي دقيق؛ لأن الكسور الحوضية لديهن ترافقها وذمة فرجية مع وجود دم عند مدخل المهبل.

● **تصوير الإحليل:** يجب إجراء تصوير إحليل راجع بطريقة عقيمة مباشرة حين مشاهدة دم على فوهة الصماخ؛ مع أخذ صور بوضعية مائلة وجانبية كي يتم الحكم على الأذية (الشكل ٩). أما عند النساء اللواتي لديهن احتمال إصابة الإحليل فإنه من المقترح إجراء تنظير الإحليل بدلاً من تصوير الإحليل.

تصنيف أذيات الإحليل: انظر الجدول (١).

التدبير الأولي:

١- **فغر المثانة** cystostomy **فوق العانة:** وهو يجرى حينما تكون المثانة متمددة، ولا توجد استطبابات أخرى للجراحة.

٢- **التقريب الباكر:** بوساطة قثطرة إحليلية، ويجرى في المرضى المستقرين إما مباشرة وإما خلال عدة أيام من الأذية.

● تزال قثطرة الإحليل بعد (٤-٦) أسابيع، في حين تزال القثطرة فوق العانة بعد (٧-١٤) يوماً؛ إذا تمكن المريض من التبول جيداً.

● نادراً ما يؤدي وجود القثطرة إلى حدوث الالتئام من دون التضيق، ويحدث عند معظم المرضى تضيق بطول ١-٢سم.

● يحدث في المرضى - الذين يتم تدبيرهم بوساطة القثطرة فوق العانة وحدها - تضيق تام يستدعي إعادة تصنيع الإحليل الخلفي لديهم.

● تمزقات الإحليل غير التامة أفضل ما تعالج بالدعم بوساطة قثطرة إحليلية؛ مع الانتباه لعدم تحويل التمزق غير التام إلى تمزق تام.

الأذيات المعقدة:

● في التمزقات الإحليلية عند النساء والناتجة من الكسور الحوضية يقترح معظم الجراحين إجراء الإصلاح الأولي أو على الأقل التقريب فوق قثطرة إحليلية؛ لأن الإحليل عند المرأة قصير جداً، ومن الصعب إجراء الإصلاح المتأخر؛ إذ يصبح الإحليل متندباً بشدة.

● تمزق عنق المثانة عند الذكور يتطلب فتحاً جراحياً استقصائياً.

● أذيات المستقيم المرافقة تحتاج إلى فتح جراحي استقصائي.

● لا تتطلب أذيات الإحليل الخلفي إعادة إصلاح مباشر؛ ذلك أنه ترافقها نتائج غير مُرضية مثل العنانة والسلس والتضيق والنزف الشديد في أثناء الجراحة.

الإصلاح المتأخر: يمكن إجراء تصنيع الإحليل الخلفي بعد ٣ أشهر من حدوث التمزق التام: حين يكون التندب قد استقر على نحو كافٍ، إضافة إلى استقرار الأذيات المرافقة، ولا تُزال القثطرة فوق العانة حتى تلتئم كل الأذيات ويصبح المريض جاهزاً للجراحة.

يبقى تصنيع الإحليل الخلفي عبر مدخل عجاني العلاج الأمثل لمعظم تمزقات الإحليل التامة، ويمكن إجراء ذلك في ٩٥٪ من المرضى. أما في حالات التليفات الشديدة، أو فشل إصلاح سابق، أو حين ترافق هذه الأذية أذية في عنق المثانة، وكذلك في الإصابات عند الأطفال؛ فإنه يفضل الاشتراك بين المدخل البطني والعجاني، ويجب ألا يتجاوز زمن العمل الجراحي (٥) ساعات تجنباً لحدوث المضاعفات في الطرف السفلي.

المضاعفات:

● شوهدت درجة خفيفة من العنانة عند (٣٠-٦٠٪) من مرضى الكسور الحوضية مع تمزقات تامة في الإحليل، وهي غالباً ناجمة عن الأذية نفسها، وليس للعلاج الجراحي أي

النمط الأول	رض إحليل.	خروج دم من الصماخ ولكن تصوير الإحليل الراجع طبيعي.
النمط الثاني	تمطط إحليل.	تطاول في الإحليل على التصوير الراجع من دون هروب للمادة الظليلة.
النمط الثالث	تمزق جزئي.	هروب جانبي للمادة الظليلة مع ارتسام المثانة.
النمط الرابع	تمزق تام.	هروب جانبي للمادة الظليلة مع عدم ارتسام المثانة وتباعد بين طرفي الإحليل أقل من ٢سم.
النمط الخامس	تمزق تام.	هروب جانبي للمادة الظليلة مع عدم ارتسام المثانة وتباعد بين طرفي الإحليل أكثر من ٢سم.

الجدول (١) تصنيف أذيات الإحليل

دور فيها وهي غالباً ما تتراجع بعد سنة إلى سنتين.

● السلس البولي وعدم القدرة على القذف وفقد المنعكسات في المثانة تحدث بنسبة منخفضة (٢-٤٪)، وهي غالباً ثانوية للأذية الأساسية.

● يحدث في (١٢-١٥٪) من المرضى تضيق بعد إعادة تصنيع الإحليل الخلفي، والمعالجة بإجراء خزع باطن إحليل غالباً ما تكون ناجحة.

خامساً- أذيات القضيب:

تحدث أذيات القضيب بجروح القضيب أو بتر القضيب نتيجة حدوث الطعن بالسكين أو الطلق الناري، في حين تحدث كسور القضيب في أثناء الجماع أو نتيجة ثني القضيب المتعمد (الإرادي)، وعادة يكون التشخيص واضحاً.

١- بتر القضيب:

يجب الحفاظ على القضيب المبتور ريثما يتم نقله إلى غرفة العمليات حيث يوضع في كيس (قماش) ويوضع الأخير ضمن وعاء يحوي الجليد، وبذلك يمكن الحفاظ على القضيب لمدة ٢٤ ساعة. وكلما كان زمن الإقفار أقل كلما ازدادت نسبة نجاح إعادة زرع القضيب. تتم عملية الزرع أولاً بمفاغرة الإحليل مع وضع قثطرة فولي الإحليلية. ثم تجرى مفاغرة الغلالة البيضاء بخيوط ممتصة، ثم مفاغرة شريان ظهر القضيب، ثم خياطة ظهر القضيب وربطه، ثم عصب ظهر القضيب بخيوط نايلون.

٢- الجروح الناتجة من الطعن بالسكين أو الطلق الناري:

غالباً ما تكون مرافقة أذيات مجاورة (صفن- جذر الفخذ)، ويجب خياطة جروح القضيب مباشرة بعد تنظيفها جيداً وإزالة الأجسام الأجنبية.

٣- كسر القضيب:

هو تمزق رضي كليل في الغلالة البيضاء لجسم القضيب في أثناء الانتصاب نتيجة تمزق أحد الجسمين الكهفيين أو كليهما، ويحدث عادة في أثناء الجماع العنيف نتيجة ارتطام القضيب المنتصب بعظم العانة أو العجان عند المرأة أو عند ثني القضيب أو في أثناء الاستمناء أو عند تعرض القضيب لرض ميكانيكي بوضع الانتصاب. يذكر المريض عادة سماع صوت طقة، كما يلاحظ تراجعاً في الانتصاب بعد الكسر.

تبلغ ثخانة الغلالة البيضاء (٢)ملم في حين تترقق وتطاول القضيب في أثناء الانتصاب فتصبح ثخانتها ٠,٢٥ ملم، مما يعرضها للتمزق في حال تعرض القضيب للثني. قد يترافق كسر الجسم الكهفي والغلالة البيضاء مع تمزق الجسم الإسفنجي أو الإحليل.

الفحص السريري: يكون القضيب متوذماً بشدة (**الشكل١٠**) وعند إصابة لفافة بوك Buck's fascia يكون الورم الدموي ممتداً إلى أسفل البطن والعجان والصفن (على شكل فراشة butterfly hematoma). ويمكن بالفحص السريري جس التمزق في الجسم الكهفي والغلالة البيضاء، كما يشاهد دم على الصماخ البولي عند تمزق الإحليل ترافقه بيلة دموية عيانية أو مجهرية وحرقة بولية أو أسر بولي أحياناً.

الاستقصاءات: يجرى فحص البول للتأكد من إصابة الإحليل، وإذا حدث لدى المريض حرقة بولية أو ألم وصعوبة في أثناء التبويل يفضل إجراء تصوير الإحليل بالطريق الراجع.

يستطب إجراء تصوير الأجسام الكهفية أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية فقط إن لم يشخص الكسر على نحو واضح. ويعطي التصوير بالرنين المغنطيسي MRI معلومات واضحة عن مكان الكسر والأذية، لكن يعد إجراء غير ضروري ولاسيما مع وجود قصة سريرية واضحة وفحص سريري واضح.

علاج كسر القضيب: العلاج الجراحي أفضل من العلاج المحافظ: إذ إن هذا الأخير ترافقه نسبة أعلى من المضاعفات. يتضمن العلاج المحافظ تطبيق ضمادات ضاغطة باردة على القضيب مع إعطاء المسكنات ومضادات الالتهاب، ويمنع المريض من ممارسة الجنس لمدة ٦-٨ أسابيع.

العلاج الجراحي: يجرى شق دائري حول القضيب وتكشف الأجسام الكهفية للوصول إلى الكسر وخياطة الغلالة البيضاء بعد تنظيف العلقات الدموية. وحين تمزق الإحليل يجب إجراء المفاغرة وخياطته أيضاً على طبقة أو طبقتين



الشكل (١٠) كسر القضيب.

مع الإبقاء على قثطرة فولي الإحليلية لمدة (٣) أسابيع.

تشمل المضاعفات الجراحية تشوه القضيب أو استمرار الألم في القضيب أو بقاء رتج جسم كهفي نابض.

أذيات القضيب الأخرى:

قد تحدث جروح القضيب كإصابة عمل في منشأة صناعية أو أذيات التحطم أو في أثناء إغلاق السحاب أو نتيجة العض (حيوان أو إنسان). في كل الحالات يجب تنظيف الجرح جيداً قبل خياطة القضيب، كما يفضل في أذيات العض إعطاء صادات حيوية وقائية، وتعد المشاركة بين سيفالوسبورين وأموكسي سايكلين كافية للوقاية.

١- أذيات السّحاب:

يصاب بها الأولاد العجولون أو الكبار. هناك العديد من المناورات لتخليص جلد القضيب العالق بالسحاب منها:

- مزلق يدهن به السحاب والقضيب.
- يمكن قص الأجزاء القماشية من السحاب التي على صلة معه؛ وبذلك يمكن تفكيك السحاب.
- قص الجزء المركزي من السحاب وبذلك ينفصل بعضه عن بعض.

قد يحتاج الأمر ألى تخدير بعض الأطفال أو القيام ببعض لإجراءات مثل الختان أو خزع الجلد.

٢- أذيات الاختناق:

الأذيات التي تحدث بالخيوط أو الشعر شائعة عند الأطفال على نحو خاص، فكل طفل لديه توذم في القضيب غير مفسر أو احمرار أو صعوبة في التبول يجب أن يفحص فحصاً جيداً بحثاً عن اختناق بوساطة خيط أو شعرة. وقد يستخدم البالغون أجساماً ضاغطة على جسم القضيب من أجل اللذة الجنسية أو تطويل مدة الانتصاب، وهذه الأدوات الحاصرة يمكن أن تسبب نقصاً في التروية وحدوث وذمة



الشكل (١١) اختناق القضيب بعد إزالة الجسم الضاغط.

(**الشكل١١**)، وقد يتطور إلى أذية في الإحليل حين طول مدة بقائها. المعالجة الإسعافية بإزالة الضغط مهمة لإعادة التروية وإمكانية التبول. إن الخيوط والشعر والمطاط يمكن أن تقص، أما الأجسام الصلبة فيجب أن تعالج بمزلقات للجسم الأجنبي وجسم القضيب ثم محاولة إزالتها مباشرة. الوذمة التي تحدث في الجزء القاصي يمكن أن تجعل عملية استخراج الأداة صعبة، لذلك يمكن وضع خيط أو تورنيكة على الجزء البعيد من القضيب وتخفيف الوذمة لجعل استخراج الأداة أسهل.

يمكن استئصال الأجسام اللدائنية (البلاستيكية) بوساطة مشرط أو منشار، أما الأجسام المعدنية فيجب استئصالها باستخدام مناشير من نوع خاص أو مناشير كهربائية عالية السرعة.

وفي بعض الأحيان يجب أن يتلقى المريض عناية في أقسام خاصة لإجراء استئصال الأجسام الأجنبية؛ ولاسيما قص القطع الحديدية أو استخدام الحرارة.

يجب أن يحمى القضيب من الأذيات الحرارية بوساطة خافض لسان لين (طَروق malleable) أو قطعة إسفنج، وهذه الإجراءات كاملة يفضل أن تجرى تحت التخدير العام، وإذا تأخرت المعالجة وحدث احتباس بولي لدى المريض يمكن تركيب قثطرة فوق العانة.

سادساً- رضوض الخصية:

الآلية:

مع أن الخصية محمية بوساطة حركية الصفن ومنعكس العضلة المشمرية cremasteric muscle والغلالة البيضاء القاسية فإنها قد تصاب برضوض كليلة نتيجة بعض المهاجمات أو الرياضات أو حوادث السير مما يسبب تمزقاً أو تكدماً في الخصية. وتؤلف هذه الرضوض الكليلة ٧٥٪ من رضوض الخصية، وباقي الإصابات هي جروح طلقات نارية أو انفجارات. إن ١,٥٪ من رضوض الخصية الكليلة تكون ثنائية الجانب، ويلاحظ أن ٣٥٪ من الرضوض النافذة ترافقها إصابات أخرى غير تناسلية كإصابات الأوعية الحوضية.

يجب أن يشخص تمزق الخصية عند كل مريض مصاب برض كليل في الصفن ويعاني الألم والغثيان.

يكشف الفحص السريري وجود درجات متفاوتة بين الوذمة والتكدم، وليس هناك صلة واضحة بين كمية الورم الدموي وشدة إصابة الخصية، لكن النزف داخل الصفن والألم والتوتر يحد من الفحص السريري.



الشكل (١٢) صورة بالصدى لرض الخصية.

قد يساعد الصدى بالتقييم (الشكل ١٢) وذلك بتحديد امتداد الآفة وتروية الخصية، وهو اختبار سريع ومتوافر غير غازٍ لكن له إيجابيات أو سلبيات كاذبة.

يظهر الصدى وجود تمزق في الخصية أو تمزق في الغلالة البيضاء وعدم تجانس في برانشيم الخصية، وإن موجودات الصدى يجب ألا تؤخر من الاستقصاء الجراحي حين الشك السريري بالإصابة؛ لأن التشخيص قد يوضع ضمن العمل الجراحي.

إن عدم جس الخصية في مريض مرضوض ترجح تحرك الخصية من مكانها الطبيعي داخل كيس الصفن، وتحدث هذه الإصابات خاصة في حوادث الدراجات، وسجلت حالات ثنائية الجانب منها. ويجب رد الخصية إلى موضعها يدوياً أو جراحياً.

المعالجة:

يؤدي الاستقصاء والمعالجة الباكرة إلى زيادة نسبة إنقاذ الخصية واستعادة الوظيفة الإنجابية، ويخفف من مدة الاستشفاء والعجز.

قد تستجيب الأذيات الخفيفة للصفن من دون أذية للخصية للمعالجة بالثلج ورفع الصفن والمسكنات، أو الخياطة البسيطة في بعض الحالات.

أما المداخلة الجراحية فالغاية منها إيقاف النزف وإنقاذ الخصية والوقاية من الخمج وتقصير مدة النقاهة.

يجب أن يبذل كل جهد لإنقاذ الخصية، ويجب أن يستقصى النزف المهم داخل الخصية خلال (٧٢) ساعة، ويفجر حتى في غياب تمزق الخصية لمنع حدوث ضمور بسبب ترقي الضغط داخل الخصية؛ ومنع الحاجة إلى استئصال الخصية.

يعتمد استقصاء الخصية الثانية على الفحص السريري؛ لأنها تكون مصابة في ٣٠٪ من الأذيات بالطلق الناري.

النتائج والمضاعفات:

تتضاعف المعالجة المحافظة بالأخماج أو ضمور الخصية أو استئصال الخصية.

تزيد نسبة المحافظة على الخصية على ٩٠٪ عند التداخل وإصلاح التمزق خلال (٣) أيام من الرض، وتصل نسبة استئصال الخصية إلى ٣-٨ أمثال في المعالجة المحافظة. نسبة إنقاذ الخصية ٣٣٪ في المعالجة المحافظة مع نسبة استئصال لاحق يعادل ٢١-٥٥٪.

يجب أن تجرى للأطفال بخصية وحيدة استشارة بولية قبل الإقدام على ممارسة الرياضات العنيفة، ولحسن الحظ فإن رضوض الخصية في تناقص ملحوظ في المجالات الرياضية. والجمعية الأمريكية لطب الأطفال توصي بالسماح لهؤلاء الأطفال بلعب الرياضة.

أورام الجهاز البولي

- أورام الخلايا المتنية الكلوية
- سرطانة الظهارة البولية
- أورام الموثة السليمة
- أورام الموثة الخبيثة
- الأورام التناسلية
- الجراحة التنظيرية البولية عبر البطن
- التحويل البولي والإعاضة المثانية
- السلس البولي
- تحديد الجنس والتمايز الجنسي
- الاضطرابات الجنسية في الذكور
- العقم في الذكور

أورام الخلايا المتنية الكلوية

عبدو خير شمس الدين

مقدمة:

ارتفعت نسبة تشخيص أورام الخلايا المتنية الكلوية tumors of renal cells parenchyma، بأشكالها المختلفة الكيسية والنسيجية بعد تقدم الوسائل التشخيصية؛ ولاسيما التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالمرنان. ويبقى سرطان الخلية الكلوية renal cell carcinoma (RCC) أهم أنواع هذه الأورام، ويمثل حالياً في سورية أكثر من ٩٠٪ من مجمل الأورام الكلوية. وسيتركز هذا البحث حول هذا الورم الخبيث خاصة.

يؤلف سرطان الخلية الكلوية ٣٪ من مجموع السرطانات عند البالغين، ويأتي في المرتبة الثالثة من حيث الشيوع بين سرطانات الجهاز البولي بعد سرطان المثانة وسرطان الموثة، ويعتقد أن هناك منه ٢٠٠,٠٠٠ إصابة جديدة سنوياً في العالم، وهناك ١٠٠,٠٠٠ وفاة ناجمة عنه، فهو لذلك من أكثر الأورام خباثة وتسبباً لموت المصابين بالأورام الخبيثة، وينتشر على نحو خاص في أوربا وشماليّ أمريكا وأستراليا.

تشير الإحصائيات الحالية إلى تزايد نسبة حدوث هذا السرطان. ومع تقدم التقنيات التشخيصية فإن ٢٠-٣٠٪ من الحالات تشخص بسبب وجود دلائل سريرية لنقائل ورمية. كذلك يشخص ٢٠-٤٠٪ منها، بعد استئصال الكلية الجذري بسبب ورم موضع localized، وتتطور النقائل إلى انتقالات بعيدة أو إلى نكس موضعي. ويكون الإنذار عندها سيئاً جداً؛ إذ إن زمن البقيا ٥ سنوات، لا يتجاوز فيها نسبة ١٠٪.

يحدث هذا الورم غالباً بين العقدين الخامس والسابع من العمر، ويبلغ معدل إصابة الذكور مقارنة بالإناث ٢/٣، وغالبية الحالات إفرادية، ونسبة الورم العائلي ٤٪ فقط من المجموع الكلي.

الأسباب:

ما تزال أسباب حدوث هذا السرطان مجهولة، وهناك دلائل تشير إلى زيادة حدوثه عند المدخنين بنسبة الضعف مقارنة بغير المدخنين. كما أثبتت الدراسات وجود الورم بنمطين: نمط عشوائي الحدوث ونمط وراثي قاهر. ووجد الباحثون أن هناك عيباً في الذراع القصيرة للصبغي الثالث والذراع الطويلة للصبغي الثامن عند المصابين بسرطان الخلية الكلوية. كما بينت الأبحاث وجود هذا السرطان في متلازمة فون هيبل لينداو Von Hippel-Lindau (VHL)، وهي متلازمة سرطانية عائلية يكون لدى المصابين بها ميل إلى حدوث الأورام في أعضاء مختلفة تشمل أوراماً وعائية متعددة في المخيخ وشبكية العين إضافة إلى سرطان الكلية رائق الخلايا في الجهتين ومتعدد البؤر غالباً. وهناك أيضاً

المتلازمة	العنصر الجيني	التظاهرات السريرية الرئيسية
فون هيبل ليندوا	VHLعلى الصبغي الثالث	سرطان خلية كلوية رائق الخلايا أرومات وعائية في الجملة العصبية المركزية والشبكية ورم القواتم على حساب الكظر
السرطان الحليمي الكلوي الوراثي	C-met على الصبغي السابع	سرطان خلية كلوية نمط أول
الأورام العضلية الملس العائلية مع سرطان الخلية الكلوية	فومارات هيدراتاز على الصبغي الأول	سرطان خلية كلوية نمط ثانٍ أورام عضلية ملس جلدية أورام عضلية ملس رحمية
بيرت هوغ دوبيه	BHDعلى الصبغي17	سرطان خلية كلوية كاره للكروم أو نكوسيتوما كيسات رئوية ريح صدرية تلقائية أورام جريبية ليفية جلدية

الجدول (١) المتلازمات المرافقة لسرطان الكلية العائلي.

السرطان الحليمي الكلوي الوراثي مع مظهر نسيجي حليمي، وتتظاهر هذه الأورام - على النقيض من المتلازمة السابقة الذكر- بشكل محدد في الكلية فقط. ويوضح الجدول (١) المتلازمات المرافقة لسرطان الكلية العائلي.

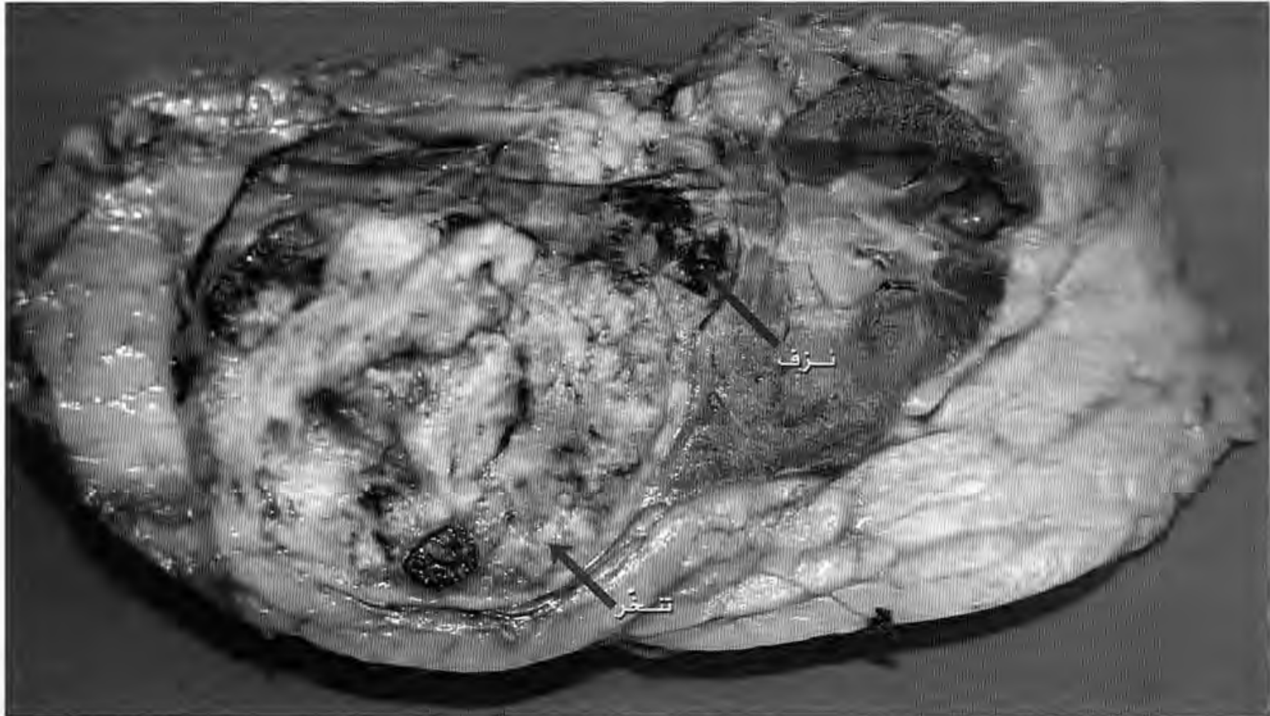
كما أثبتت الدراسات حدوث سرطان الخلية الكلوية في المرضى المصابين بالداء الكيسي المكتسب acquired cystic disease المشاهد عند المصابين بالقصور الكلوي المعالجين بالديال dialysis (والذي يحدث بنسبة ٨٠٪ من حالات مرضى القصور الكلوي) وذلك بنسبة ١-٢٪ من هؤلاء المرضى وبنسبة تزيد على أقرانهم الأسوياء بمقدار خمسة أمثال إلى عشرين مثلاً.

التشريح المرضي:

معظم الأورام الكلوية بيضوية الشكل إلى مدورة ومحاطة بمحفظة كاذبة (الشكل ١). وعلى النقيض من سرطان الطرق المفرغة العلوية تكون معظم الأورام الكلوية غير مرتشحة عيانياً باستثناء سرطان الخلية الكلوية على حساب الأنابيب الجامعة وبعض الأشكال الساركوماوية sarcomatoid. كما تشاهد فيها التكلسات بنسبة ١٠-٢٠٪ من المجموع الكلي (يمكن ملاحظتها على الصورة البسيطة). وتلاحظ التغيرات الكيسية بنسبة تراوح ما بين ١٠-٢٥٪، ويدل وجودها على إنذار أفضل من الأورام الصلبة خاصة.

وفي العام ١٩٩٧م قام الدكتور Kovacs وزملاؤه بوضع تصنيف نسيجي جديد لأورام الخلية الكلوية سمي تصنيف هايدلبرغ، وهو كالتالي (الجدول ٢):

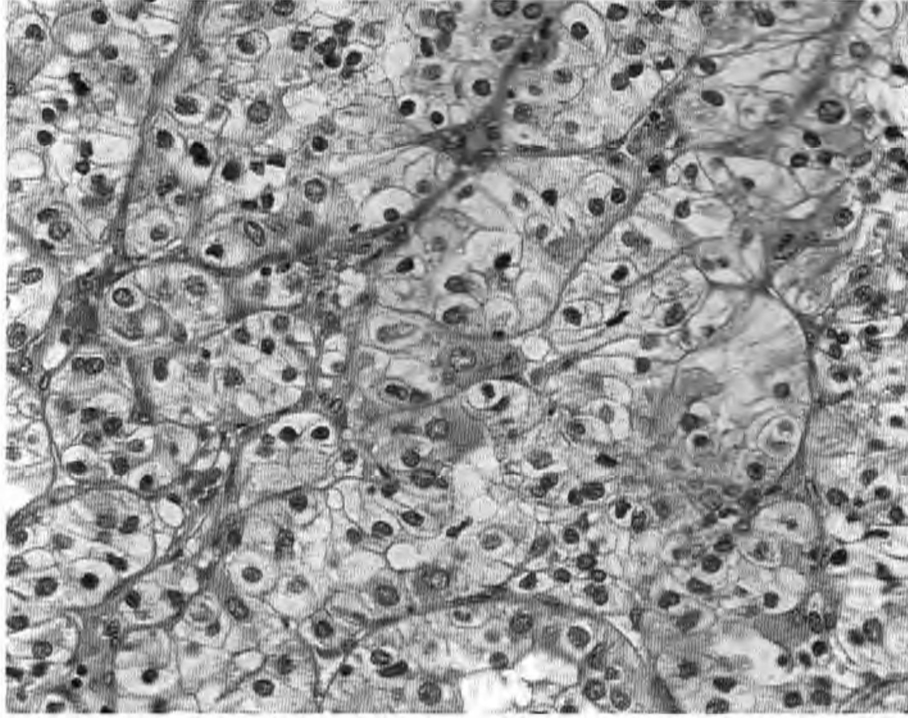
ويبقى سرطان الخلية الكلوية - وبأنماطه النسيجية المختلفة - سرطاناً غدياً adenocarcinoma؛ ولكن يختلف منشؤه بحسب نوعه النسيجي. ففي حين ينشأ سرطان



الشكل (١) منظر عياني لورم الكلية.

سرطان الخلية الكلوية ذو الخلايا الرائقة clear cell RCC	يؤلف ٧٠-٨٠٪ من سرطانات الكلية
سرطان الخلية الكلوية الحليمي (المحب للكروم)papillary RCC	يؤلف ١٥ ٪ من سرطانات الكلية
سرطان الخلية الكلوية الكاره للكروم chromophobe RCC	يؤلف ٥-١٠٪ من سرطانات الكلية
سرطان الخلية الكلوية على حساب الأنابيب الجامعة لبيليني collecting duct of Bellini RCC	يؤلف ١٪ من سرطانات الكلية

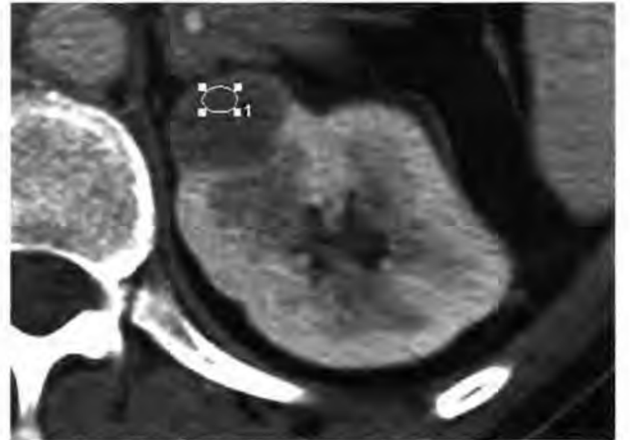
الجدول (٢) تصنيف هايدلبرغ لأورام الخلية الكلوية



الشكل (٢) سرطان كلية رائق الخلايا

الخلية رائق الخلايا على حساب خلايا الأنبوب المعوج القريب (النمط الرائق الخلايا) (الشكل ٢): فإن السرطان الكاره للكروم وسرطان القنوات الجامعة ينشأان من الأقسام الأكثر بعداً في النفرون الكلوي (الكليون). تشير معظم الدراسات إلى أن سرطان الكلية الكاره للكروم أحسن إنذاراً من سرطان الكلية رائق الخلايا، ويقع سرطان الكلية الحليمي بمرتبة متوسطة بين النوعين من حيث الإنذار، وأسوؤها إنذاراً هو سرطان الأنابيب الجامعة.

يتوضع الورم غالباً في محيط الكلية أولاً (الشكل ٣)، ثم ينمو نحو المركز ليزيح الجهاز المفرغ ويشوهه، وبذلك تحدث



الشكل (٣)
تصوير مقطعي محوسب يبين توضع الورم في محيط الكلية.

التبدلات الوصفية على الصورة الظليلة (تمطط الكؤوس وانضغاطها وتشوهها، مع اندفاع الحالب نحو الإنسي خاصة في سرطان القطب السفلي للكلية). كما يمكن أن يسبب خثرة ورمية في الوريد الكلوي، قد تمتد للأجوف السفلي وأحياناً حتى مستوى الأذينة اليمنى، وذلك بنسبة نحو ١٠٪؛ ولاسيما في أورام الجهة اليمنى. وتشاهد الإصابة ثنائية الجانب عادة بنسبة تراوح ما بين ٢-٤٪ من المجموع الكلي.

الانتقالات:

تتم عادة بالطريق الدموي، وأكثر ما تحدث في الرئة كما تحدث في الكبد والعظام والعقد اللمفاوية والكظر، وذكر تراجع الانتقالات عفوياً بعد استئصال الورم الأصلي، وهي ظاهرة نادرة الحدوث. وتبين في الإحصائيات العالمية أن نحو ٣٠٪ من هذه الأورام تكون منتقلة حين التشخيص مما يطرح مشكلة علاجية مهمة.

تحديد المرحلة الورمية:

الهدف الأساسي من تقييم المرحلة والدرجة هو اختيار طريقة التدبير الأمثل من حيث العلاج الجراحي والعلاجات المتممة ومن أجل الحصول على معلومات أدق لتحديد إنذار المريض. ولأجل تحديد المرحلة تجرى دراسات سريرية تشمل القصة المرضية والفحص السريري إضافة إلى التحاليل المخبرية الأساسية التي تشمل تحليل البول والراسب وتعداد دم كامل ووظائف الكلية والكبد. وتحدد المرحلة على نحو



الشكل (٤) صورة صدر تظهر انتقالات ورمية.

دقيق بعد إجراء الصور الشعاعية التي تشتمل - إضافة إلى التصوير بالأمواج فوق الصوتية - على صورة الصدر (الشكل٤) (يجرى تصوير مقطعي محوسب للصدر في الحالات المشبوهة) والتصوير المقطعي المحوسب للبطن والحوض، ولا بد كذلك من إجراء ومضان العظام حينما توجد مناطق غير طبيعية على الصور البسيطة. ويجري أخيراً تصوير مقطعي محوسب أو تصوير الدماغ بالمرنان حين وجود أعراض عصبية.

صنفت مراحل الإصابة بسرطان الكلية تصانيف عديدة (الشكل ٥) ولكن التصنيف الأحدث هو **تصنيف TNM** لعام ١٩٩٧م والمبني على حجم الورم وانتشاره الموضعي وامتداده للعقد اللمفية أو إحداثه نقائل بعيدة:

الورم الأولي T:

T0: لا يوجد أي دليل على ورم أولي.

Tx: ورم أولي لا يمكن تحديده.

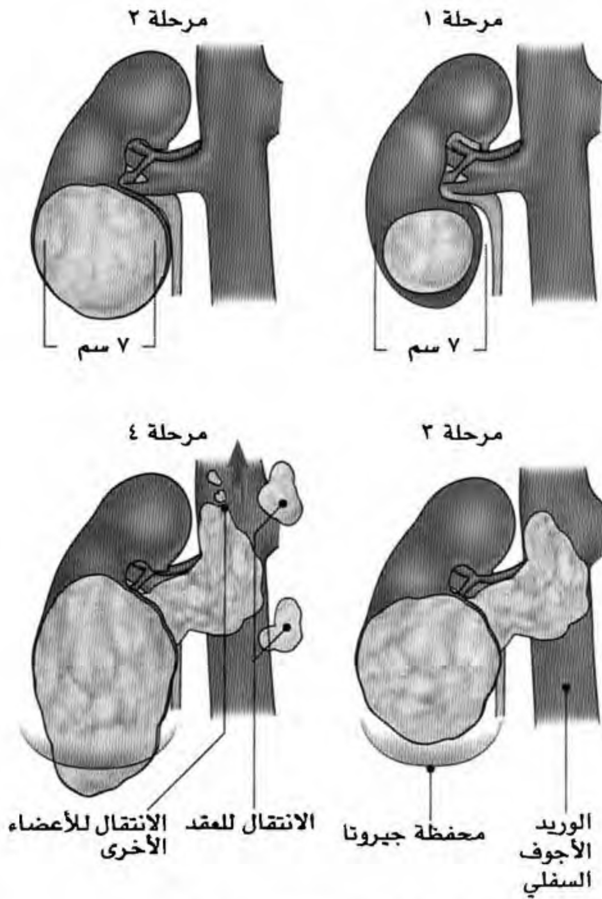
T1: ورم بقطر ٧سم أو أقل ومحدود بالكلية.

T1a: ورم أقل من ٤سم قطراً ومحدود بالكلية.

T1b: ورم ما بين ٤-٧سم قطراً ومحدود بالكلية.

T2: ورم أكبر من ٧سم قطراً ومحدود بالكلية.

T3: الورم يمتد للأوردة الرئيسية أو مرتشح في الكظر الموافق والشحم حول الكلية. لكنه محصور ضمن لفافة جيروتا Gerota's fascia.



الشكل (٥) تحديد مرحلة الورم.

T3a: الورم مرتشح بالكظر الموافق أو الشحم حول الكلية، ولكنه ضمن لفافة جيروتا.

T3b: الورم يمتد للوريد الكلوي أو الوريد الأجوف السفلي؛ لكنه تحت مستوى الحجاب الحاجز.

T3c: الورم يمتد للوريد الأجوف السفلي فوق مستوى الحجاب الحاجز.

T4: الورم يمتد خارج لفافة جيروتا.

العقد اللمفية الناحية N:

N0: لا توجد إصابة في العقد اللمفية الناحية.

Nx: لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية.

N1: نقائل لعقدة لمفية ناحية واحدة.

N2: نقائل لأكثر من عقدة لمفية ناحية.

النقائل البعيدة M:

M0: لا توجد نقائل بعيدة.

Mx: لا يمكن تقييم النقائل البعيدة.

M1: توجد نقائل بعيدة.

ويمكن بعدها تحديد المرحلة النهائية للورم بحسب الجدول (٣):

المرحلة الأولى	T1	N0	M0
المرحلة الثانية	T2	N0	M0
المرحلة الثالثة	T1 أو T2 T3	N1 N0 أو N1	M0 M0
المرحلة الرابعة	T4 أي T أي T	أي N N2 أي N	M0 Mo M1

الجدول (٣) مراحل الورم.

تحديد درجة الورم:

أكثر تصنيف متبع هو تصنيف Fuhrman grading، وهو يقسم تمايز الخلايا لأربع درجات بحسب حجم النواة وعدم انتظام النوية وتميزها. ويكون إنذار الدرجات الخفيفة (II-I) أفضل بكثير من إنذار الدرجات المرتفعة (III-IV).

الموجودات السريرية:

يكشف أكثر من ٦٠٪ من الحالات في العالم المتقدم مصادفةً نتيجة لانتشار الاستقصاءات الشعاعية في أثناء تقييم مجموعة من الأعراض اللاوصفية لدى المرضى. وحين ظهور الأعراض والعلامات الوصفية: فإن ذلك يدل غالباً على أن المرض بات في مراحله المتوسطة أو المتقدمة. لذا يجب استقصاء أي مريض حين ظهور أي عرض بطني مبهم.

● **الأعراض:** أهمها البيلة الدموية العيانية التي تكون غزيرة وغير مؤلمة، وقد تتشكل علقات دموية يؤدي مرورها في الحالب إلى حدوث آلام قولنجية شديدة كما أن تجمعها في المثانة قد يؤهب لحدوث انحباس بولي حاد. العرض الثاني المهم هو ألم الخاصرة، ويكون عادة غير وصفي، وغالباً ما يكون على شكل حس ثقل، وقد يكون قولنجياً كما ذكر. العرض الثالث هو شعور المريض بالكتلة عرضياً أو أنها تكتشف في أثناء الفحص السريري.

● **العلامات:** أهمها كتلة مجسوسة كلوية، وقد تكشف حين مراجعة المريض طبيبه بسبب ظهور أعراض غير وصفية مثل أعراض هضمية مبهمة أو حمى مجهولة السبب أو بسبب أعراض الانتقالات مثل الآلام العظمية ونقص الوزن والشحوب أو دوالي الحبل المنوي عالية الدرجة لا تختفي بالاستلقاء، أو لظهور وذمة في الطرفين السفليين (ناجمة عن انسداد الأجوف السفلي بالخثرة الورمية). يكون الجس ممكناً حين تكون الكتلة كبيرة الحجم (أكبر من ١٠سم)؛ ويكون المريض نحيفاً، في حين تكون الكتلة صعبة الجس عند البدينين.

وإن اجتماع الثلاثي: الكتلة المجسوسة والألم والبيلة الدموية هو دليل على تقدم مرحلة الورم.

● **الموجودات المخبرية:** يحدث فقر الدم في ٣٠٪ تقريباً من المصابين بسرطان الخلية الكلوية، وهو ناجم عن البيلة الدموية العيانية أو المجهرية التي تكون موجودة في ٦٠٪ من المرضى. كما ترتفع سرعة التثفل في ٧٥٪ من الحالات، ويضاف إلى هذه الموجودات مجموعة من الأعراض والعلامات بسبب بعض المتلازمات التي قد ترافق الورم الكلوي.

المتلازمات المرافقة للورم:

يرافق سرطان الكلية طيف واسع من التظاهرات وذلك بنسبة ٢٠٪، وأهمها:

١- كثرة الكريات الحمر (احمرار الدم):

عدّ سرطان الخلية الكلوية من أكثر الأسباب الورمية شيوعاً لحدوث كثرة الكريات الحمر (احمرار الدم)، ويحدث بنسبة ٣-١٠٪ من المرضى، وقد يكون ناجماً عن إفراز الإريتروبويتين من الورم الكلوي أو من الخلايا الكلوية غير الورمية نتيجة لحدوث نقص أكسجة موضعي في الكلية.

٢- فرط كلسيوم الدم:

يحدث في نحو ٢٠٪ من المرضى، وقد يكون ناجماً عن إفراز الورم لهرمون شبيه هرمون الدريقات أو نتيجة النقائل

العظمية أو إفراز العامل المنشط لحالات العظم أو العامل المنخر الورمي. ويعالج بالإماهة مع استخدام المدرات والاستخدام الحكيم للبيفوسفونات والكالسيتونين والستيروئيدات.

٣- ارتفاع الضغط الشرياني:

يرافق المصابين بأورام الكلية بنسبة ٤٠٪ من الحالات، وقد يكون ناجماً عن فرط إفراز الرينين، ويكون عادة معنداً على المعالجة التقليدية الخافضة للضغط، ولكنه قد يستجيب للعلاج بعد استئصال الكلية.

٤- اضطراب اختبارات وظيفة الخلية الكبدية:

ترتفع فيه الإنزيمات الكبدية من دون وجود دليل لأي نقائل كبدية، ويميل إلى مصاحبة ارتفاع الحرارة والتعب مع نقص الوزن. وغالباً ما تعود الاختبارات الكبدية إلى الحد الطبيعي بعد استئصال الكتلة الورمية، وقد يعلل هذا الارتفاع بوجود مواد سامة للكبد مفرزة من الورم الكلوي. ولا يدل هذا الاضطراب المرافق للورم الكلوي على سوء الإنذار؛ لكن عدم تراجعه بعد استئصال الكلية (تقدر نسبة عدم التراجع بنحو ٣٠-٤٠٪ من الحالات) يدل على وجود انتقالات بعيدة؛ مما يسيء إلى الإنذار.

تعالج المتلازمات نظيرة الورمية باستئصال الورم الأولي إضافة إلى المعالجة المناعية immunotherapy، ولم تثبت المعالجة الدوائية نجاعتها باستثناء حالات فرط كلسيوم الدم.

الموجودات الشعاعية:

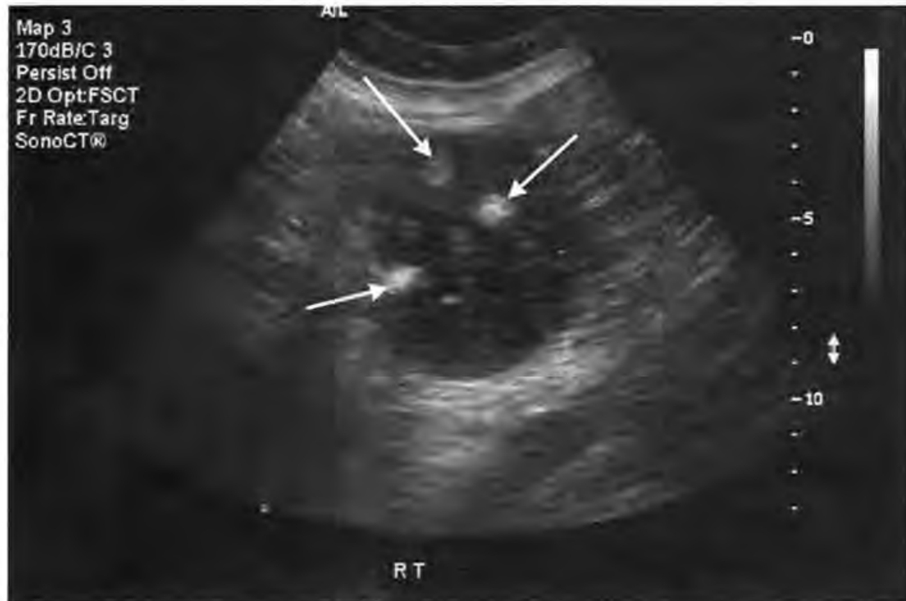
هناك العديد من الوسائل الشعاعية المفيدة في تشخيص أورام الكلية وكتلها أهمها:

١- التصوير بالأمواج فوق الصوتية: وهو إجراء غير غازٍ ومنخفض التكلفة مع فائدة كبيرة، يسمح بمعرفة طبيعة الكتلة (صلبة أم سائلة)، وله أهمية كبيرة في كشف الأورام اللاعرضية في مرحلتها الباكرة، وتبلغ نسبة دقته في تحديد الكيسات الكلوية البسيطة ٩٨٪ من الحالات (الشكل ٦).

٢- التصوير المقطعي المحوسب: يستطب إجراؤه حين وجود أي كتلة صلبة أو حين الشك بالخباثة؛ لذا يعدّ من أفضل الوسائل التشخيصية لأورام الكلية. وهو يفيد أيضاً في قياس كثافة الكتلة بحسب وحدات هانسفيلد كما يفيد في تحديد مرحلة الورم السريرية، ويتظاهر الورم عادة بكتلة مقتنصة للمادة الظليلة. ويمكن حالياً مع تطور التصوير المقطعي المحوسب إجراء صور مقطعية كل ٣ملم وأخذ صور ثلاثية الأبعاد للورم، وهو عامل مساعد للجراح على التخطيط للعمل الجراحي (الشكل ٧).

٣- تصوير الجهاز البولي الظليل: فقد قيمته التشخيصية، فهو قد يظهر الحيز الذي تأخذه الآفة مع انحناء الكؤيسات وتمططها وتطاولها؛ لكنه لا يفيد في معرفة طبيعة هذه الآفة (الشكل ٨).

٤- تصوير الشريان الكلوي: أصبح شأنه محدوداً في تقييم أورام الكلية في الوقت الحاضر، وما يزال له شأن في تحديد



الشكل (٦) تصوير ورم الكلية بالأمواج فوق الصوتية.



الشكل (٧) ورم كلية يظهر بالتصوير المقطعي المحوسب.



الشكل (٨) تصوير ظليل للجهاز البولي يظهر تمطط الكؤيسات وتطاولها.

الشرايين المغذية للورم (الشكل ٩) الذي أصاب كلية وحيدة؛ مما يساعد الجراح على إجراء استئصال الكلية القسمي partial nephrectomy.

٥- التصوير بالمرنان: يعدّ من الوسائل التشخيصية الجيدة، وهو يفيد المرضى المصابين بورم كلية مع وجود خثرة ورمية في الوريد الكلوي أو الأجوف السفلي (الشكل ١٠)، وذلك لتحديد موضع الخثرة وامتدادها، كما يمكن إجراء تصوير الأوعية بالمرنان باستعمال مادة الـ gadolinium لمعرفة التروية الشريانية للكلية والورم.

٦- ومضان العظام: لا يستطب إجراء ومضان عظام منوالي لدى المريض الذي لا يشكو آلاماً عظمية، ولديه قيم الفوسفاتاز القلوية طبيعية؛ لأن احتمال وجود نقائل ورمية (الشكل ١١) لديه احتمال ضعيف.

٧- خزعة الكلية الموجهة: أصبح لها شأن مهم في تقييم



الشكل (٩) تصوير وعائي بالمرنان لورم الكلية.

السرطانات الكلوية؛ ولاسيما بعد تحسن تقنياتها وتوافر الدراسات الخلوية المناعية. وقد تكون الخيار المفضل في التشخيص عند المرضى الذين لديهم نقائل سرطانية واضحة سريرياً والذين قد يكونون مؤهلين للمعالجة بطرائق غير جراحية، وكذلك يمكن أن تستخدم للتفريق بين سرطان الكلية الأولي والنقائل السرطانية إلى الكلية من سرطان آخر خارج الكلية، أو لتشخيص اللمفوما أو الخراجات الكلوية حين الاشتباه السريري والشعاعي بها، أو في الكتل الكلوية الصغيرة <٣سم التي يشك بخباثتها، ويمكن أن تخضع لذلك للمراقبة أو للجراحات القليلة الجَوْر minimally invasive.

٨- دراسات البول الخلوية: نادراً ما تكون مساعدة على تشخيص سرطانات الخلية الكلوية؛ ولكنها تكون مشخصة في سرطانات الحويضة ذات الخلايا الانتقالية transitional cell carcinoma (TCC).

التشخيص التفريقي:

يدخل في التشخيص التفريقي للورم الكلوي RCC الآفات التالية:

١- الاستسقاء الكلوي: يتظاهر بألم وأحياناً بكلية مجسوسة، والصورة الظليلة تجلو التشخيص.

٢- الكلية العديدة الكيسات: تتظاهر بارتفاع أرقام الكرياتينين ووجود قصة عائلية، وتكون الآفة ثنائية الجانب، وتشخص على نحو دقيق بوساطة التصوير المقطعي المحوسب.

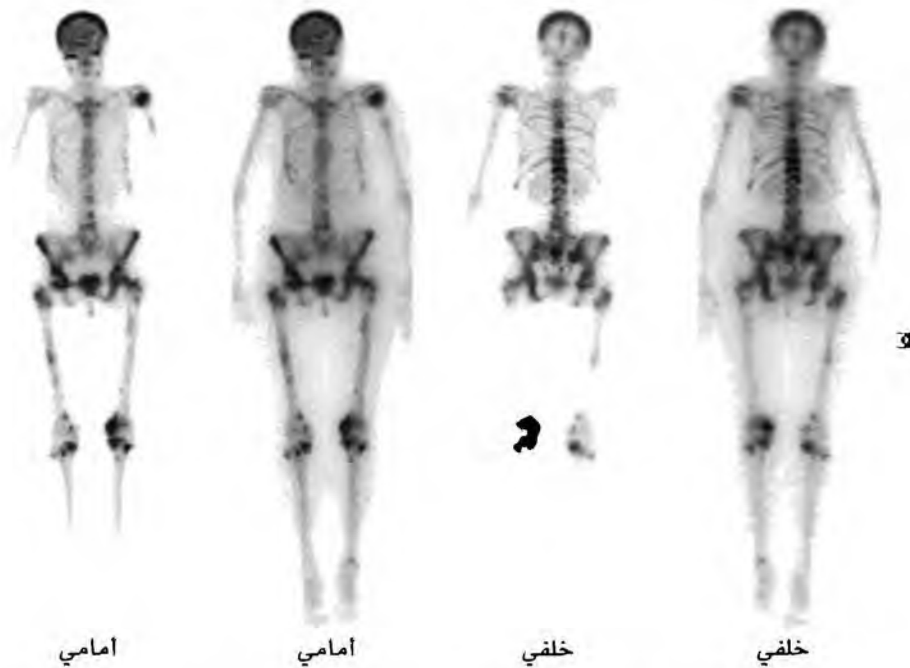
٣- كيسة الكلية البسيطة: تميز بإجراء الدراسة بالأمواج ما فوق الصوت.

٤- أورام الحويضة الكلوية: تتظاهر ببيلة دموية عيانية، ويظهر التصوير الظليل للجهاز البولي آفة شاغلة للحيز في الحويضة، ويتم التشخيص النهائي بوساطة التصوير المقطعي المحوسب.

٥- خراج الكلية: ترافقه حمى وعرواءات وآلام في الخاصرة مع ارتفاع تعداد الكريات البيض في الدم وبيلة قيحية، ولا بد من إجراء بزل مبكر بوساطة الإبرة الرفيعة مع إجراء



الشكل (١٠) ورم كلية مع خثرة بالوريد الكلوي.

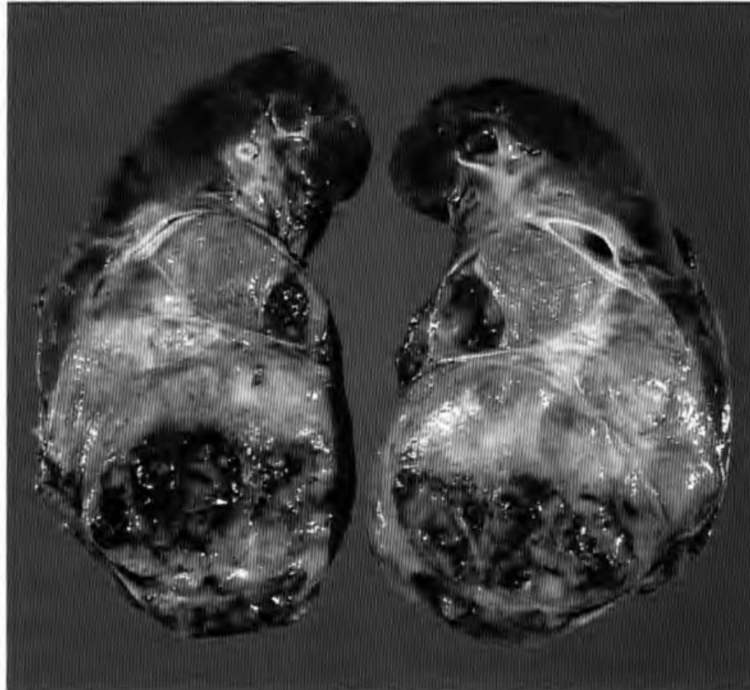


الشكل (١١) ومضان العظام يظهر انتقالات عظمية من ورم كلية.

الزروعات الجرثومية.

٦- **اللمفومة:** قد تصيب الكلية، وتكون الإصابة عادة متعددة وثنائية الجانب إضافة إلى مظاهر المرض العامة.

٧- **ورم ويلمز:** يؤلف نحو ٨٠٪ من أورام الكلية الخبيثة عند الأطفال وذروة حدوثه بين السنتين الثانية والثالثة من العمر، ونسبة الإصابة به متساوية في الجنسين، وهو يقسم عادة بحسب نتائج التشريح المرضي إلى أورام ذات إنذار جيد وأخرى ذات إنذار سيئ. يتظاهر بشكل كتلة بطنية (الشكل ١٢) متجاوزة الخط المتوسط، وتكون صحة الطفل الظاهرة حسنة. العلاج جراحي، وغالباً ما يستطب العلاج المساند



الشكل (١٢) ورم ويلمز.



الشكل (١٣) ورم المنتبجات.

المبكر neoadjuvant والعلاج المساند adjuvant، وقوامهما العلاج الشعاعي والكيميائي. وتحسن الإنذار كثيراً في السنوات الأخيرة، ففي الحالات الحسنة الإنذار يبلغ معدل البقيا لمدة أربع سنوات أكثر من ٩٠٪، أما في الحالات سيئة الإنذار فيبلغ معدل البقيا لمدة أربع سنوات نحو ٦٠٪ تقريباً.

٨- ساركومة الكلية: إصابة الكلية بالساركومة نادرة، وتشمل ساركومة العضلات المخططة والساركومة الشحمية والساركومة الليفية وساركومة العضلات الملس التي تعدّ الأكثر شيوعاً بين الساركومات الكلوية. وتتميز هذه الأورام بشدة خباثتها وبتظاهرها المتأخر لذلك يكون إنذارها سيئاً.

٩- أورام الكلية السليمة:

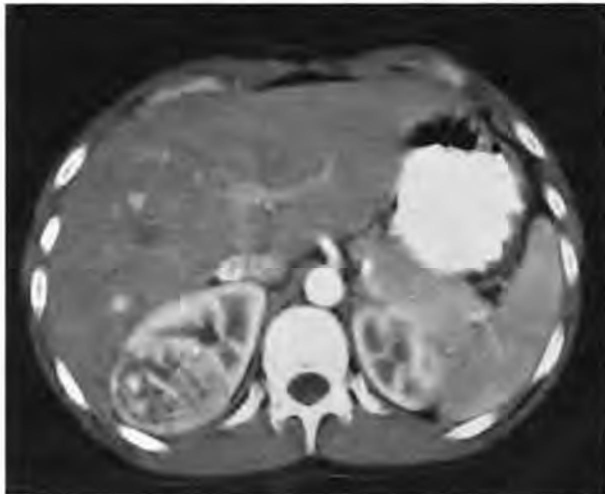
ونسبتها من ١٠-١٥٪ من مجموع أورام الكلية النسيجية، وما تزال هذه النسبة بارتفاع في البلاد الصناعية حيث يزداد كشف الكتل الكلوية الصغيرة الحجم (< ٤سم) بسبب ازدياد استعمال التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب.

أهم أنواعها:

أ- الورم الغدي adenoma: أكثر الأورام السليمة شيوعاً في الكلية، يتوضع في القشر الكلوي، وهو يكشف مصادفة، وعلى الرغم من تصنيفه ورماً سليماً؛ فإنه لا توجد معايير تفرقه عن السرطانة الكلوية؛ لذلك يجب أن يعالج مهما كان حجمه على أنه ورم خبيث بمراحله الأولى.

ب- ورم المنتبجات oncocytoma: هو ورم لا عرضي غالباً يحدث في أعضاء مختلفة، وتكون له محفظة ليفية واضحة مفردة. يظهر التصوير الوعائي لهذا الورم علامة دولاب العجلة لشرينات الورم. كما يظهر التصوير المقطعي المحوسب الندبة المركزية المميزة له (الشكل ١٣).

ج- الورم الشحمي العضلي الوعائي angiomyolipoma (الورم العابي الكلوي): يشاهد في البالغين المصابين بالتصلب الحدبي tuberous sclerosis كما يشاهد في النساء في منتصف العمر، ويكون هنا وحيد الجهة. قد يتظاهر ببيلة دموية غزيرة أو بنزف خلف الصفاق، ويتم تشخيصه بوساطة التصوير المقطعي المحوسب الذي يبين كتلة ذات محتوى شحمي (الشكل ١٤). في الحالات اللاعرضية، وحين يكون حجم الكتلة أقل من ٥سم، يكون التدبير بالمراقبة. أما إذا كانت الكتلة أكبر من ٥سم أو حين حدوث نزف خلف الصفاق؛ فالمعالجة بالاستئصال الجراحي.



الشكل (١٤) الورم الشحمي العضلي الوعائي.

د- ورم الكلية المتعلق بالأديم المتوسط mesoblastic nephroma: يشاهد في الطفولة الباكرة، وغالباً ما يتظاهر بكتلة في الخاصرة في الأشهر الأولى من الحياة. ومعالجته بالاستئصال الجراحي.

هـ- الأورام الكلوية السليمة الأخرى: وهي أندر حدوثاً، يُذكر منها الورم الليفي والورم الشحمي والورم العضلي الأملس والأورام الوعائية وأورام الخلايا قرب الكبيبية.

وعلى نحو عام قد يكون من الصعب جداً تفريق الكتل السليمة عن الكتل الخبيثة بالطرق الشعاعية الحديثة، كما أن الخزعات الموجهة لا تنفي الخباثة على نحو مطلق: مما يسبب تعرض المرضى الحاملين لهذه الكتل الصغيرة للجراحة التنظيرية، وهي المفضلة، أو للجراحة المفتوحة الأكثر أماناً، حيث يتم استئصال الكتل فقط، ويحافظ على بقية النسيج الكلوي سليماً.

العلاج:

تعالج أورام الكلية الخبيثة بحسب مرحلتها، وتبقى الجراحة عماد هذا العلاج، وفي كل المراحل تقريباً.

١- سرطان الكلية الموضع: تاريخياً تعدّ المعالجة الجراحية الواسعة المعالجة النوعية في سرطانات الكلية، وتكون باستئصال الكلية الجذري مع لفافة جيروتا والكظر من جهة الورم وبإجراء تجريف جراحي للعقد اللمفية حين وجود ضخامة عقد؛ وبغية تحديد مرحلة الورم.

يمكن إجراء العمل الجراحي بالطريقة المفتوحة عبر شق بطني أو شق خاصرة أو شق صدري بطني، أو بطريقة التنظير البطني، وهي الطريقة المثلى: ولاسيما حين يكون حجم الورم أقل من ١٠سم. أما إذا كان قطر الورم أقل من ٤سم: فيمكن إجراء استئصال كلية جزئي. وقد دلت الدراسات على أن نتائج الاستئصال الجزئي في هذه الأورام مشابهة لنتائج استئصال الكلية الجذري شرط أن يجرى العمل الجراحي بأيدٍ خبيرة. وقد يصبح استئصال الكلية الجزئي حتمياً في الإصابة بورم كلوي في كلية وحيدة أو وجود إصابة ثنائية الجانب أو وجود ورم كلوي مع وجود قصور كلوي مرافق.

المعالجات البديلة: وهي معالجات قليلة الرض، ما زالت قيد الدراسة، اقترحت للأورام الصغيرة التي يشك بأنها سليمة والتي يزداد كشفها يوماً بعد يوم. ومن أهم هذه الوسائل العلاجية البديلة استئصال الأورام بالتجميد laparoscopic cryoablation (LCA) واستئصال الأورام بالترددات الراديوية radio-frequency ablation (RFA).

٢- سرطان الكلية في المراحل المتقدمة: هو غالباً سيئ الإنذار بحيث لا يتعدى معدل البقيا ٥ سنوات ٩-٢٠٪ مع العلاج المتمم، أما إذا أمكن استئصال الانتقال الوحيد، الذي يتوضع في الرئة غالباً؛ فإن ١٣-٧٥٪ من هؤلاء المرضى قد تتجاوز البقيا عندهم خمس سنوات.

أ- حين وجود ارتشاح لأحد الأعضاء المجاورة كالقولون مثلاً أو الطحال أو ذيل المعثكلة تستأصل الكلية استئصالاً جذرياً مع استئصال العضو المجاور.

ب- حين وجود انتقال وحيد للرئة يجرى استئصال الكلية الجذري مع استئصال الفص الرئوي المصاب

ج- حين وجود خثرة ورمية في الوريد الكلوي أو الأجوف السفلي يجب قبل إجراء العمل الجراحي تحديد مدى امتداد الخثرة الورمية. وقد أثبتت الدراسات أن المرضى المصابين بسرطان الكلية مع خثرة ورمية حتى المستوى تحت الحجاب مرحلة T3a دون وجود إصابة مرافقة بالعقد اللمفية يكون الإنذار لديهم مشابهاً للإنذار في المرضى في المرحلة T2، وتتم الجراحة باستئصال الكلية الجذري واستئصال الخثرة الورمية من الوريد بعد السيطرة على الوريد قبل مكان وجود الخثرة وبعده لمنع انطلاق الخثرات الورمية في أثناء العمل الجراحي.

د- حين يكون السرطان الكلوي متقدماً موضعياً تفضل الجراحة؛ وذلك لإنقاص حجم الورم ثم إعطاء المعالجة المناعية. وقد دلت الدراسات على أن المعالجة المناعية ذات نتائج أفضل بعد إنقاص الكتلة الورمية.

٣- المعالجة الشعاعية والكيميائية: غير مفيدة في سرطانات الكلية.

٤- المعالجة المناعية: تستعمل هذه المعالجة حين وجود أورام متقدمة أو انتقالات، ويفضل استخدامها بعد التخفيف من الكتلة الورمية جراحياً.

تقوم هذه المعالجة على إعطاء الإنترفيرون ألفا وتبلغ معدلات الاستجابة فيه نحو ١٠٪، أو الإنترلوكين IL2 ومعدل الاستجابة نحو ١٥٪. والمرضى الذين يتوقع استفادتهم من هذه المعالجة هم الذين استؤصل الورم الأولي في الكلية؛ ولديهم نقائل عقد لمفية أو رئوية فقط مع حالة عامة جيدة. هذه النتائج المحددة للعلاجات المناعية كانت الدافع وراء البحث عن معالجات حديثة أكثر فعالية.

٥- المعالجات المثبطة للنمو الوعائي (المعالجات الهدفية): ساهمت الأبحاث التي أجريت في الأعوام الماضية - من أجل الوصول إلى التعمق في فهم الآليات الجزيئية والجينية المتعلقة بتشكل أورام الكلية - في اكتشاف عناصر جديدة

مرحلة الورم	الفحص السريري القصة المرضية التحاليل الدموية	صورة صدر بسيطة	تصوير مقطعي محوسب للبطن والحوض
T1N0M0	سنوياً	—	—
T2N0M0	سنوياً	سنوياً	كل سنتين
T3N0M0	كل ستة أشهر لمدة ثلاث سنوات ثم سنوياً	كل ستة أشهر لمدة ثلاث سنوات ثم سنوياً	كل سنة ثم كل سنتين
الجدول (٤)			

من أجل علاج سرطان الكلية الانتقالي. ومن أهم الاكتشافات في هذا المجال شأن عامل نمو البطانة الوعائية vascular endothelial growth factor (VEGF) وعامل النمو الناشئ من الصفيحات platelet-derived growth factor (PDGF) في تحفيز التكاثر الوعائي الورمي؛ مما يساهم في توعية الخلايا الورمية المتشكلة حديثاً.

واستهدفت الأدوية الحديثة على نحو أساسي هذين العاملين، لذا سميت الأدوية الهدفية مثل مثبطات التيروزين كيناز sorafenib-sunitinib ومثبطات عامل النمو البطاني الوعائي مثل الـ bevacizumab، وغيرها كثير من الأدوية. أما النتائج الأولية فكانت مشجعة جداً، وفاقت نتائجها العلاجات المناعية التقليدية؛ مما أدى إلى اعتمادها خطَّ علاج أول في معظم الدول الصناعية، وتم التخلي تماماً عن المعالجات المناعية.

المتابعة:

تؤلف المتابعة جزءاً مهماً بعد المعالجة المناسبة كما في جميع الأورام، والهدف هو كشف النكس الموضعي أو البعيد ومتابعته، وذلك بأخذ القصة المرضية وإجراء الفحص السريري وتحاليل دموية مختارة (كرياتينين المصل، شوارد الدم، وظائف الكبد، الفوسفاتاز القلوية، كلسيوم الدم) عند جميع المرضى سنوياً أو كل ستة أشهر مع صورة صدر بسيطة وتصوير مقطعي محوسب للبطن والحوض بفواصل زمنية متتابعة، تختلف هذه الفواصل باختلاف مرحلة الورم؛ وذلك بحسب (الجدول ٤) بالنسبة إلى المرضى المجرى لهم استئصال كلية جذري.

أما بالنسبة للمتابعة بعد استئصال الكلية الجزئي فهو على النحو التالي (الجدول ٥):

الإنذار:

يتعلق إنذار المرضى المصابين بسرطان الكلية - على نحو أساسي - بمرحلة المرض حين كشفه، وتدل الدراسات على أن معدل البقيا لمدة خمس سنوات بعد العلاج للمرحلة الأولى يراوح بين ٨٠-١٠٠٪ في حين يبلغ هذا المعدل ٦٠٪ في المرحلتين T2-T3a و١٥-٢٠٪ في المرحلة T3b، أما المراحل المتقدمة الانتقالية فلا يزيد معدل البقيا فيها على ٥٪ بعد خمس سنوات.

وعلى نحو عام فإن إنذار سرطان الكلية هو الأسوأ بين أورام الجهاز البولي؛ إذ يتوفى بين ٢٠-٢٥٪ سنوياً من المرضى المصابين به مقابل ٤,٨٪ لسرطان الخصية و١٢,٤٪ لسرطان الموثة و٢٠,٥٪ لسرطان المثانة.

وأخيراً فإن النتائج الأولية لاستعمال المعالجات الهدفية

مرحلة الورم	الفحص السريري القصة المرضية التحاليل الدموية	صورة صدر بسيطة	تصوير مقطعي محوسب للبطن والحوض
T1N0M0	سنوياً	—	—
T2N0M0	سنوياً	سنوياً	كل سنتين
T3N0M0	كل ستة أشهر لمدة ثلاث سنوات ثم سنوياً	كل ستة أشهر لمدة ثلاث سنوات ثم سنوياً	كل ستة أشهر لمدة ثلاث سنوات ثم كل سنتين
الجدول (٥)			

أظهرت أن هذه الأدوية سيكون لها شأن مهم في تحسين نوعية حياة هؤلاء المرضى وتحسين معدلات البقيا لديهم.

الخلاصة:

يجب كشف أورام الكلية مبكراً، وقد أصبح هذا ممكناً لسهولة تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير المقطعي المحوسب. ويمكن في المراحل الأولية - ولاسيما حين يكون الورم صغيراً - إجراء استئصال جزئي للكلية؛ مما يحافظ على وظيفة كلوية أفضل. وعلى نحو عام يسهل مراقبة تطور المرض بالوسيلتين السابقتين. أما في المراحل المتقدمة فيفضل إجراء الاستئصال الجذري مع تجريف العقد حين وجود عقد كبيرة مجسوسة؛ وذلك لأن المعالجات الحديثة - ولاسيما الأدوية الهدفية - أثبتت فعاليتها، وباتت قادرة على إيقاف تطور المرض؛ مما يطيل البقيا ويحسن نوعية الحياة.

سرطانة الظهارة البولية

محمد رشدي العطار

سرطانات الخلايا المتحولة (الانتقالية) البولية transitional cell carcinoma أو سرطانات الظهارة البولية urothelial carcinoma هي السرطانات التي تنشأ من الخلايا المتحولة البولية التي تغطي جميع الطرق المفرغة ابتداءً من الكؤيسات الكلوية والحويضة والحالب والمثانة حتى الإحليل (الشكل ١). وتعد المثانة الهدف الأكثر إصابة.

أولاً- أورام المثانة:

الوقوع:

سرطانة المثانة هي ثاني أكثر أورام الجهاز البولي التناسلي حدوثاً في الولايات المتحدة الأمريكية بعد سرطانة الموثة (البروستات)؛ إذ تسجل ٧٪ من حالات السرطان الجديدة التي تصيب الذكور سنوياً و٢٪ من حالات السرطان الجديدة التي تصيب الإناث.

لاحظت الدراسات حدوث هذا النوع من الأورام في البيئات الاجتماعية الفقيرة؛ وقلة حدوثها في العرق الأسود. يعد العقد السابع عمر حدوث الإصابة في أغلب الحالات، ولكن بعض الدراسات الحديثة سجلت انخفاض هذا العمر إلى العقد الرابع.

حين كشف المرض أول مرة تكون الإصابة سطحية في ٧٥٪ من الحالات، في حين تكون غازية (جائرة) invasive في ٢٥٪ منها.



الشكل (١) سرطانات جهاز البول

عوامل الخطورة والإمراض:

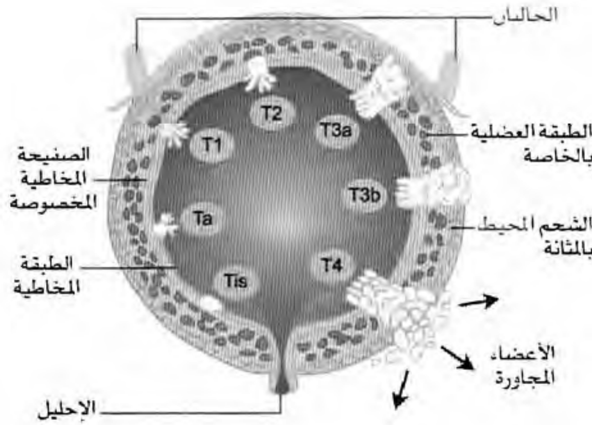
التدخين أهم عامل في الإصابة ويعدّ مسؤولاً عن ٥٠٪ من الحالات عند الذكور و٣٠٪ عند الإناث (دراسة ١٩٧٧ Wunder) ويتناسب عدد الإصابات وكمية اللفافات المستهلكة، وأوضحت الأبحاث أن المادة المتهمة هي (الألفا- بيتانافتيلامين naphthylamine) التي تطرح في بول المدخنين.

كما تعد بعض المهن ذات الطبيعة الخطرة من حيث المواد المستخدمة فيها - كمصانع الأصبغة والدهانات والمطاط والجلود والمطابع والمشتقات النفطية - هي السبب في ١٥-٣٥٪ من الحالات المصادفة، والعوامل الكيميائية المسببة عديدة منها البنزين والبيتانافتيلامين.

أما عن آلية الحدوث فقد ساعد تطور علم الجينات على تحديد عدة عوامل يمكن القول: إنها مؤهبة للإصابة: كفقد أحد أذرع الصبغي (٩) الذي وجد أن فقد أحد عوامله يصادف في أغلب الأورام المثانية المنخفضة وعالية الخباثة (Tsai 1999)، كما بينت الدراسات وجود طفرة للصبغي المثبط للورم P53 الذي يجب البحث عن تبدلاته في كل الأورام العالية الدرجة والغازية high- grade and invasive.

تحديد المراحل:

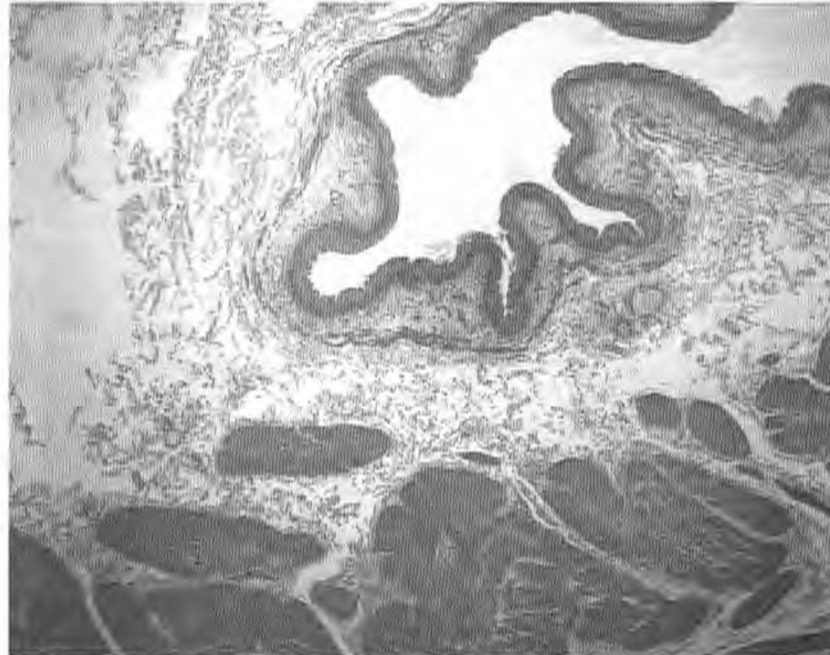
من المهم جداً وضع تصنيف دقيق لهذا النوع من الأورام وذلك لتقييم درجة الإصابة وعمقها مما يساعد على اختيار التدبير المناسب لكل حالة. يعتمد هذا التصنيف على صفات



الشكل (٢) مراحل أورام المثانة.

الورم نفسه tumor (T)، ووضع العقد اللمفاوية lymph nodes (N)، وأخيراً وضع الانتقالات البعيدة (M) metastasis بحسب تصنيف الجمعية الأمريكية للسرطان ١٩٩٧. (الجدول ١ والشكل ٢).

وفي الورم نفسه يمكن تحديد عدد البؤر (وحيدة ومتعددة) وعمق الإصابة في طبقات المثانة، وهي من العمق حتى الظاهر: مخاطية mucosa، صفيحة مخصوصة lamina propria، عضلة سطحية superficial muscle، عضلة عميقة deep muscle وأخيراً الشحم حول المثانة perivesical fat (الشكل ٣).



الشكل (٣) بنية المثانة النسيجية.

T=Tumor	
Tx	الورم الأولي لا يمكن تقييمه tumor can not be evaluated
T0	لا يوجد ورم أولي no primary tumor
Ta	ورم حليمي سطحي (غير غاز) non invasive papillary tumor
Tis	ورم لابدٌ carcinoma in situ
T1	الورم يغزو الصفيحة المخصوصة tumor invade lamina propria
T1a	الورم يغزو المنطقة السطحية من تحت المخاطية superficial submucosal invasion
T1b	الورم يصل إلى عمق ما تحت المخاطية deep sub mucosal invasion
T2	الورم يغزو الطبقة العضلية tumor invade muscularis
T2a	الطبقة العضلية السطحية مصابة superficial muscle invasion
T2b	الطبقة العضلية العميقة مصابة deep muscle invasion
T3	الورم يصل إلى الطبقة الشحمية خارج المثانة tumor invade perivesical fat
T3a	الإصابة مجهرية microscopic invasion
T3b	الإصابة عيانية macroscopic invasion
T4	الورم يغزو الموثة والإحليل والحوض tumor invade :prostate, urethra, pelvis
T4a	الورم يغزو الموثة والرحم والمهبل tumor invade: prostate- uterus-vagina
T4b	الورم يغزو الحوض أو جدار البطن tumor invade pelvic or abdominal wall
n = lymph nodes العقد اللمفاوية الناحية	
Nx	العقد لا يمكن تقييمها lymph node can not be evaluated
N0	لا يوجد انتقالات إلى العقد الناحيَة no regional node metastasis
N1	إصابة عقدة وحيدة أقل من ٢سم أو ٢سم single node ≤ 2cm metastasis
N2	إصابة عقدة أكبر من ٢ وأصغر من ٥سم single node >2cm and <5 cm
N3	إصابة عقد أكبر من ٥سم lymph nodes more than 5 cm
m = metastasis الانتقالات البعيدة	
Mx	الانتقالات البعيدة لا يمكن تقييمها metastasis can not be evaluated
M0	لا يوجد انتقالات بعيدة no distant metastasis
M1	يوجد انتقالات بعيدة distant metastasis
	الجدول (١)

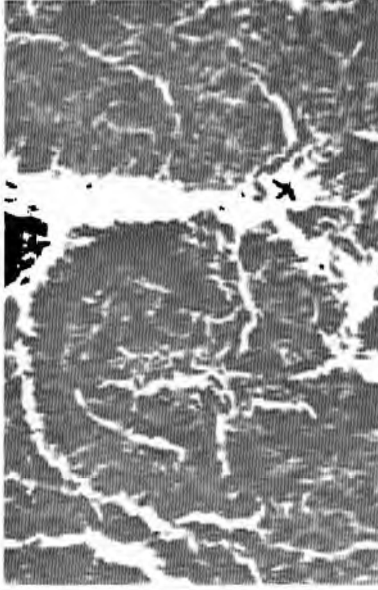


الشكل (٤) ورم حليمي في المثانة.

يفيد هذا التصنيف في تجنب وضع المريض في مرحلة أعلى من مرحلته الحقيقية upstaging وهو أمر نادر الحدوث، وعلى العكس وضع المريض في مرحلة أخفض من الإصابة الحقيقية down staging وهو شائع يحدث في ٣٥٪ من الحالات.

التشريح المرضي:

إن ٩٨٪ من أورام المثانة هي من النوع الظهاري epithelial التي تنشأ من الخلايا المتحولة (الانتقالية) البولية transitional cell carcinoma، وتشكل هذه الخلايا الطبقة الداخلية للمثانة (المخاطية)، وتتألف من طبقات متراصفة بعضها فوق بعض تصل أحياناً إلى (٧) طبقات، تحتها مباشرة يوجد الغشاء القاعدي basal membrane المؤلف من غراء كولاجيني وبروتينات سكرية، يفصل هذا الغشاء القاعدي الطبقة السطحية عن العميقة حيث توجد الصفيحة المخصوصة المؤلفة من نسيج ضام رخو، باتجاه



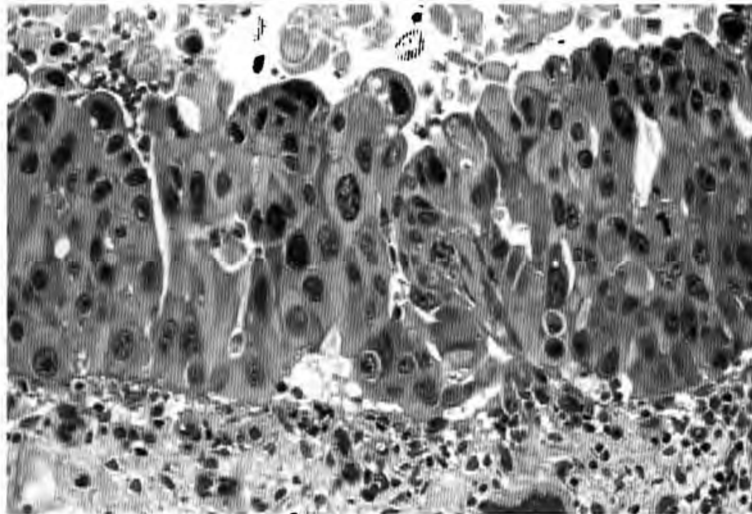
الشكل (٥) كارسينوما حليمية.

العمق توجد الطبقات العضلية السطحية ثم العميقة التي تسير باتجاهات مختلفة (طولية وعرضية) لتصبح في منطقة عنق المثانة مؤلفة من ثلاث طبقات واضحة: خارجية ووسطى وداخلية.

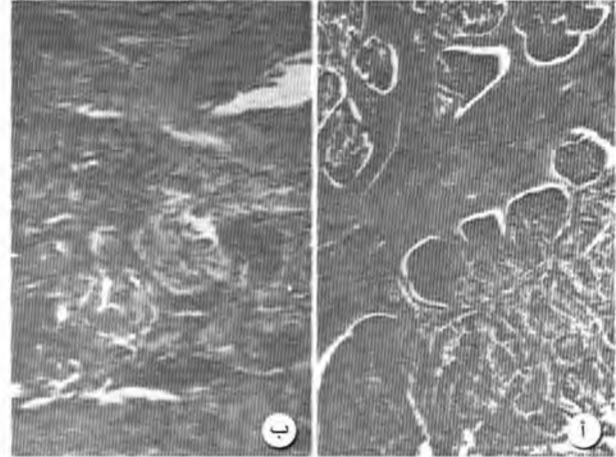
أنواع الأورام المثانية تشريحياً مرضياً هي:

١- **الورم الحليمي papilloma**: هو ورم شبه سليم بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية ويحدث في الأعمار الصغيرة (الشباب).

٢- **أورام الخلايا المتحولة (الانتقالية)**: وتؤلف ٩٠٪ من الأورام المصادفة، وعيانياً لها أشكال متعددة: حليمية papillary (الشكل ٥)؛ أي خارجية التنبت exophytic، ولاطئة sessile، ونخرية necrotic، كما أن هناك نوعاً مهماً هو النوع



الشكل (٦) ورم لابد.



الشكل (٧) أ- ورم مرتشح، ب- كارسينوما حرشفية.

المسطح (لابد) in situ الذي لا يبرز إلى الخارج وقد يمتد على مساحة كبيرة من جدار المثانة (الشكل ٦).

٣- الأورام ذات الخلايا غير الانتقالية: كالورم الغدي adenocarcinoma الذي يؤلف ٢٪ من الأورام؛ وقد يكون أولياً primary أو انتقالياً من عضو بعيد؛ وهي أورام غازية عند اكتشافها على الأغلب (الشكل ٧-أ)، والورم حرشفي الخلايا squamous cell carcinoma (الشكل ٧-ب) الذي يؤلف ٥٪ من الأورام في الولايات المتحدة الأمريكية؛ ولكنه يؤلف نسبة أكبر من ذلك بكثير في العديد من الدول الإفريقية ومنها مصر وبلدان حوض البحر الأبيض المتوسط حيث يوجد داء البلهارزيات الدموية Schistosomia haematobium؛ إذ يعد هذا الطفيلي العامل الرئيس المسبب للتخريش المزمن وحدوث الأورام، كما تعد الحصيات المثانية والأخماج البولية المزمنة عوامل أخرى مؤهبة لهذا النوع من الأورام. ويعد هذا الورم من الأورام الغازية عند كشفه ولذلك يجب أن يكون علاجه جذرياً.

كما أن هناك أوراماً أخرى أقل شيوعاً كسرطانة الخلايا الصغيرة small cell carcinoma ذات الإنذار السيئ، والأورام المختلطة mixed tumors التي يشترك فيها النوع الغدي والحرشفي والانتقالي؛ وهي ذات إنذار وبقيا سيئين.

السريريات:

١- الأعراض: تعدّ البيلة الدموية hematuria العرض الأساسي في ٨٥٪-٩٠٪ من الحالات، وتكون غالباً عيانية غير مؤلمة، ولكن قد ترافقها أعراض تخريش بولي سفلي من تبوال وزحير وإلحاح بولي حين وجود الورم قرب المثلث المثاني trigone أو لوجود علقات أو خمج بولي مرافق. وقد تكون أعراض



الشكل (٨) تصوير الجهاز البولي الظليل يُظهر ظلاً فراغياً لورم في المثانة.

الانتقالات - كالآلام العصبية والعظمية وآلام الخاصرة في انسداد الكلية الموافقة لجهة الورم - العرض الأول.

٢- الموجودات المخبرية: تقسم إلى: موجودات مخبرية منوالية تدرس فيها وظائف الكليتين والكبد وعوامل التخثر؛ إضافة إلى فحص البول المنوالي؛ والفحص الخلوي cytology، وهي طريقة مخبرية تستخدم لكشف الخلايا الورمية في البول بعد جمعه وتثفيله، وأغلب ما تستخدم في حالات تحري النكس الورمي بعد العلاج الأولي.

الواسمات الورمية tumor markers: هي اختبارات جاهزة ومتوافرة حالياً، تتألف من كواشف تغمس في البول المراد فحصه، تعطي نتيجة سريعة توجه نحو وجود ورم في المثانة. لها أسماء متعددة كالـ - UroVysionr ® BTA ® -BTA stat ® NPM 22 ®. مشكلتها في سلبيتها وإيجابيتها الكاذبتين، كما أن حساسيتها sensitivity ليست عالية (٦٠-٧٠٪)، وتستعمل هذه الكواشف كالفحص الخلوي لتحري النكس الورمي.

٣- التصوير: يمكن كشف الورم المثاني بوسائل متعددة من التصوير الطبي مثل:

أ- الأمواج فائقة الصوت ultrasound: وهي طريقة سهلة، متوافرة في كل العيادات، غير راضة.

ب- تصوير الجهاز البولي الظليل intravenous pyelogram: الذي لم يفقد مكانته في إجراء التشخيص ولاسيما في الحالات التي يراد الاطمئنان فيها عن الجهاز البولي العلوي، وقد تراجع استخدامها بوجود التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالمرنان (الشكل ٨).

ج- التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالمرنان CT scan and MRI: تصل فيهما نسبة الدقة في كشف الورم وانتشاراته حتى ٨٠-٩٠٪؛ ولاسيما فيما يتعلق بإصابة العقد اللمفاوية التي تكون أكبر من ١سم (الشكل ٩).

د- تصوير العظام الومضاني bone scan الذي يقتصر شأنه على الحالات المتقدمة التي يُبحث فيها عن نقائل عظمية قبل إقرار العلاج الجراحي الجذري أو العلاجات الأخرى المتممة.

٤- تنظير المثانة وتجريف الأورام المثانية transurethral resection: يبقى هذا الاستقصاء حجر الزاوية في كشف الورم وتحديد نوعيته، ويوفر إجراؤه تصنيف المريض ضمن المرحلة السريرية الصحيحة.

تستخدم المناظير المرنة من دون حاجة إلى تخدير عام، أو المناظير القاسية مع التخدير العام، وهي المفضلة في الحالات الأولية، حيث يتم استئصال الورم أو الأورام بطريقة التخثير الكهربائي وحيد القطب monopolar أو ثنائي القطب bipolar مع قطع الطبقات قطعاً عميقاً وأخذ خزعات من مجاورات الورم (الشكل ١٠).

وفي بعض الحالات التي لا يكون للورم فيها حدود واضحة أو حين يشك بوجود الورم اللابد in situ؛ أصبح من الممكن حديثاً حقن مواد خاصة في الوريد تطرح في البول وتعطي لحدود الورم لوناً مميزاً يسمح بإجراء استئصال كامل وواسع. من هذه المواد: 5ALA (5amino levulonic acid) أو hex) HLA (aminolevulinate، وهذه الطريقة أكثر فائدة في الحالات الناكسة (الشكل ١١).

٥- سير المرض وتقييم المريض: يعتمد تحديد الإنذار في أورام المثانة على عاملين أساسيين: النكس recurrence، وترقي الورم tumor progression.

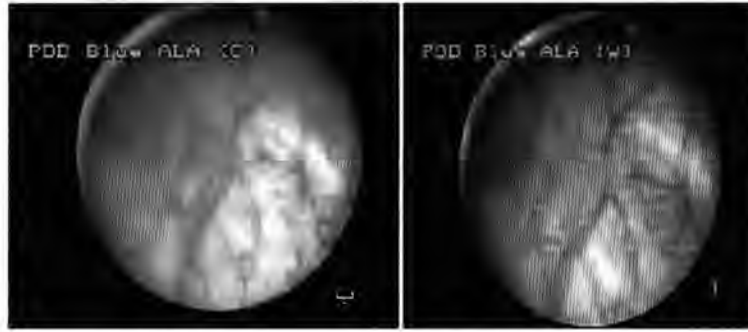
الأول هو تكرر الإصابة بعد العلاج الأولي بفترة زمنية،



الشكل (٩) تصوير طبقي محوسب يُظهر ورم مثانة مرتشحاً في الجدر على الـ CT.



الشكل (١٠) تجريف ورم مثانة عبر التنظير.



الشكل (١١) أ- منظر لورم مثانة رؤية مباشرة، ب- منظر الورم بعد حقن 5ALA.

وأما الثاني فهو اختلاف عمق الإصابة بين المرة الأولى التي كشف فيها الورم وبين الورم الناكس الجديد.

تعتمد تحديد طريقة العلاج على التصنيف العالمي للورم TNM وعلى التصنيف الخلوي الذي يحدد درجة الكشم الخلوي anaplasia والذي يفرق الأورام خلوياً إلى قليلة الكشم low- grade (جيدة التمايز) وعالية الكشم high- grade (سيئة التمايز). وتعتمد البقيا والنكس على المرحلة، ففي الأورام جيدة التمايز ومن مرحلة الورم الأولى Ta مثلاً لا تتجاوز نسبة النكس الـ ٥٪ لترتفع إلى ٤٠٪ في مرحلة الورم T2 مثلاً، كذلك نسبة البقيا تكون عالية في الـ Ta ٨٨٪ لتنخفض إلى ٢٥٪ في المراحل المتقدمة T4 مثلاً، وكذلك الانتقالات البعيدة فهي قليلة الحدوث ٥٪ في المراحل الأولى Ta لترتفع إلى ٥٠٪ من الحالات في T3b.

إن حدوث النكس والتكرار الورمي هو من طبيعة هذا النوع من الأورام، وقد يحدث بعد فترة هجوع قد تمتد خمس سنوات من الإصابة البدئية مع أن المراقبة الدورية سلبية في كل هذه الفترة، ومن هنا يجب التشديد على المريض بضرورة المراقبة الدورية الطويلة الأمد.

٦- **العلاج:** العلاج الأولي والأساسي هو التجريف الكامل الكهربائي، وبعد تحديد طبيعة الموجودات النسجية يمكن تحديد العلاجات المستعملة لاحقاً وهي:

أ- المعالجة الكيميائية الموضّعة (داخل المثانة) intravesical chemotherapy: تحقن فيها المواد الكيميائية عبر قثطار ضمن المثانة إما مباشرة بعد التجريف بهدف الحد من انتشار الخلايا الورمية، وإما بهدف العلاج من النكس والترقي الورمي إذا كان الورم متعدد البؤر أو ناكساً. يطبق العلاج بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من التجريف الأولي، وتشير الدراسات إلى أهمية تطبيق العلاج أسبوعياً لمدة ستة أسابيع للحصول على أعلى نسبة من الهجوع ثم بعد ذلك يراقب المريض ثلاثة أشهر، وفي حال الاستجابة تعطى جرعات داعمة شهرية لمدة قد تصل إلى ستة أشهر.

من المواد المستخدمة:

• **Mitomycine**: هو دواء مضاد للأورام، يثبط الـDNA الخلوي. يحقن ٤٠ ملغ منه ممددة في ٤٠ سم^3 من المصل الفيزيولوجي، تبقى المادة ضمن المثانة مدة ساعة أو ساعة ونصف على الأكثر. بينت الدراسات أن نسبة الاستجابة باستخدامه تراوحت بين ٤٥-٧٠٪ مع نسبة ١٠-٣٠٪ من التأثيرات الجانبية، ومعظمها أعراض تخريش بولي سفلي قد تصل إلى بيلة دموية.

• **الـ thiotepa**: وهو أيضاً دواء مضاد للأورام، نسبة الاستجابة باستخدامه أقل من الأول وتقدر بـ ٥٠٪.

ب- المعالجة المناعية الموضّعة intravesical immunotherapy: يقصد بها الـ BCG وهي ذرية strain مُضعَفة من العصية السلية البقرية Mycobacterium bovis، وقد بدأ Morales تطبيقها ضمن المثانة عام ١٩٧٦، ويعدّ مثالاً ناجحاً على الاستجابة المناعية في الأورام. وتجارياً هناك أنواع عديدة من الذراري مثل: Armand Pasteur, Tice, Frappier، وجميعها مشتقة من الأصل الذي طوره معهد باستور في فرنسا.

الآلية المناعية لهذا النوع من العلاج غير مفهومة تماماً، وتوضح الدراسات أن تماس هذه العصيات جدار المثانة يؤدي إلى ارتكاس التهابي حبيبي granulation يحرض الخلايا اللمفاوية التائية T-lymphocyte والانترلوكين مما يساهم في منع النكس والترقي، وكانت الاستجابة عالية في أغلب الأبحاث وبلغت ٧٥٪. تقنياً تستخدم طريقة الحقن نفسها المذكورة سابقاً أسبوعياً مدة ٦ أسابيع بعد مرور ثلاثة أسابيع على الجراحة البدئية؛ وحين الاستجابة تتم المعالجة الداعمة شهرياً ٣-٦ أشهر. يلاحظ في هذا النوع من العلاجات الموضّعة أن نسبة الاستجابة لا تتجاوز الـ ٧٥٪؛ لذا تحاول مراكز الأبحاث والشركات الوصول إلى مستحضر

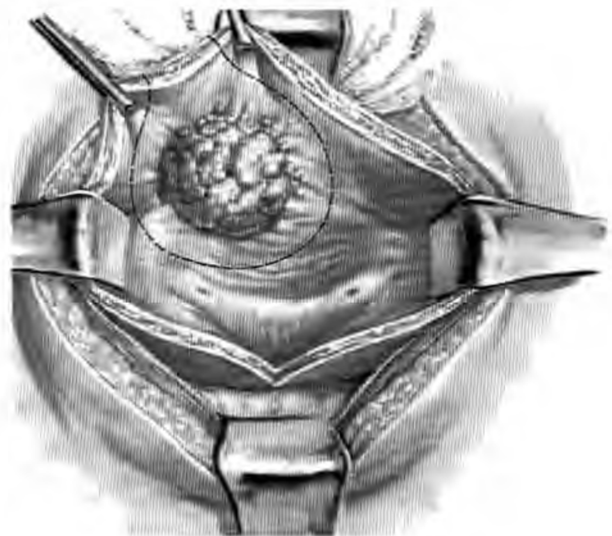
يحقن ضمن المثانة ويحقق نسبة عالية من الاستجابة، ومن هذه المواد التي يتم تجريبها حديثاً: gemcitabine, valrubicin ولم يتوصل حتى الآن إلى إيجاد علاج ناجح تماماً يحقق نسبة تراجع عن النكس والترقي تتجاوز ٧٠-٨٠٪.

ج- العلاج الجراحي: يستطب العمل الجراحي في نوعين من الحالات: الأولى من المقصد الأول حين وجود أورام غازية تجاوزت الإصابة فيها الصفيحة المخصوصة ووصلت إلى الطبقة العضلية؛ حيث لا تستطب العلاجات الموضعة ضمن المثانة، والثانية من المقصد الثاني حين وجود نكس أو ترقي ورمي، تقدر نسبته بـ ٢٢٪ في الحالات السطحية كالـ Ta لتصل إلى ٥٠٪ في حالات الكشم الخلوي المرتفع TIG3 high- grade أو في الحالات المرافقة أوراماً لابدة.

أنواع الجراحات المستخدمة:

• **استئصال المثانة الجزئي:** تراجع تطبيقه كثيراً لحدوث النكس في أماكن أخرى من المثانة لاحقاً، ولكنه يبقى أحد الحلول في الأورام جيدة التمايز التي تقع على قبة المثانة bladder dome مع التأكد من سلامة بقية جدر المثانة، أو حين تكون لدى المريض حالات مرضية مرافقة تمنع من إجراء العمل الجراحي الجذري (الشكل ١٢).

• **استئصال المثانة الجذري cystectomy radical:** وهو استئصال المثانة كاملة مع الشحم المحيط بها، إضافة إلى استئصال غدة الموثة والحويصلات المنوية عند الذكور، واستئصال الرحم والملحقات عند الإناث، وفي الجنسين تجرف العقد اللمفاوية السدادية obturator والحرقفية iliac، وبعد ذلك تصنع مثانة جديدة من الأمعاء الدقيقة أو



الشكل (١٢) استئصال قسمي لورم على قبة المثانة.

الغليظة بحسب المدارس المختلفة والخبرة في هذا النوع من التصنيع. تفاغر المثانة مع الإحليل لبلوغ تحويل سوي الموضع orthotopic diversion، أو توصل المثانة المصنعة بالجلد لبلوغ تحويل غير سوي الموضع ولكنه مستمسك (حصور) continent.

وفي الحالات المتقدمة التي لا يُتوقع فيها نسبة بقيا مرتفعة يحول البول بطريقة غير مستمسكة على الجلد حيث يخرج تلقائياً إلى كيس مثبت بجدار البطن كما في التحويل الغائطي بعد استئصال أورام القولون.

تطور هذا النوع من الجراحة - التي كانت تستغرق وقتاً طويلاً في القرن الماضي- بتطور وسائل الإرقاء؛ وقطع الأمعاء بوساطة الآلات الحديثة لتصبح جراحة منوالية لا تتطلب كثيراً من الوقت.

المضاعفات: هي مضاعفات جراحية منوالية لجميع جراحة البطن والحوض من صمات رئوية والتهاب وريد خثري وخمج الجروح...إلخ، ومضاعفات نوعية لهذا النوع من العمليات كالضعف الجنسي والسلس البولي الدائم.

ولكن نتائج هذا النوع من العمليات من حيث البقيا تصل إلى ٨٨٪ لخمس سنوات في حالات الـ Ta والـ T1 وتنخفض إلى ٤٧٪ في الـ T3.

وأخيراً يمكن القول: إن الاتجاه الحديث للتحويل البولي بعد الاستئصال الجذري هو الحفاظ ما أمكن على التحويل سوي الموضع لما له من تأثير في المريض وفي محيطه من حيث الحفاظ على نوعية حياة جيدة.

كذلك تطورت جراحة تنظير البطن حديثاً مما مكّن من استئصال المثانة بوساطة التنظير وخفض نسبة المراضة والآلام بعد العمل الجراحي، وقلّل نسبة المكث في المستشفى، ويمكن تلخيص مخطط العلاج بالجدول (رقم٢):

د- العلاج الشعاعي من خارج الجسمexternal beam: radiation therapy يستطب في الحالات التي لا يمكن فيها إجراء الجراحة لأسباب طبية متعددة كعمر المريض والأمراض المرافقة كالآفات القلبية، أو يشارك الجراحة حين وجود عقد لمفاوية إيجابية، أو في حالات استئصال المثانة الجزئي لمحاولة تقليل احتمال النكس الورمي. يعطى المريض بين ٥٠٠٠ إلى ٧٠٠٠ وحدة grays خلال مدة خمسة إلى سبعة أسابيع مع بقيا لخمس سنوات تصل حتى ٤٤٪.

هـ- العلاج الكيميائي الجهازي systemic: يستطب حين وجود عقد لمفاوية إيجابية بعد الجراحة - وتلاحظ في ١٥٪ من الحالات - كما يستطب في الحالات التي لا يمكن فيها

درجة الورم	طريقة التدبير
ورم لابد Tis.	تجريف كامل يتبعه علاج مناعي بالـ BCG.
منخفض الدرجة ، غير ناكس، ورم وحيد أو Ta.	تجريف مثانة كامل فقط
متعدد البؤر عالي الكشم أو ناكس، ورم كبير متعدد Ta.	تجريف مثانة كامل - يليه علاج موضع كيميائي أو مناعي.
T1	تجريف مثانة كامل، يليه علاج موضع كيميائي أو مناعي.
T2-4	استئصال مثانة جذري، أو علاج كيميائي قبل الاستئصال الجذري.
مع N + أو M + أي T	علاج كيميائي جهازي قد يتبعه علاج شعاعي.

الجدول (٢)

إجراء الجراحة وذلك بإعطاء العلاج الكيميائي مع العلاج الشعاعي. وحديثاً هناك اتجاه إلى الحفاظ ما أمكن على المثانة الطبيعية في الأورام الغازية ولكن الموضعة حيث يُجرَّف الورم تجريفاً كاملاً يتبعه العلاج الكيميائي والشعاعي، ومن الممكن إعطاء دواء وحيد monotherapy كالـ cisplatin الذي تصل نسبة الاستجابة فيه إلى ٣٠٪؛ لترتفع إلى ٤٠-٤٥٪ إذا اشتركت عدة أدوية معاً مثل إشراك MVAC (Methotrexate & Vinblastine & Adriamycin & Cisplatin)، ومع أن نسبة السمية هنا أعلى وكذلك التأثيرات الجانبية أكثر مصادفة، ولكن هذه المشاركة تؤدي إلى نسبة بقيا لخمس سنوات في حالات كالـ T3 تصل إلى ٥٠-٦٠ ٪.

ثانياً- سرطانة الخلايا المتحولة في الحويضة والحالب pelvis and ureteral TCC:

توضع الأورام في الحويضة والحالب قليل الحدوث مقارنة بالإصابة المثانية؛ إذ تؤلف ٤٪ من سرطانات الخلايا المتحولة للظهارة البولية، ونسبة توضع الإصابة في الحالب أقل من التوضع في حويضة الكلية. لا يختلف العمر الذي تشاهد فيه هذه الأورام عن التوضع المثاني، وعمر الـ ٦٥ هو العمر المرجح للإصابة. أما الإصابة بحسب الجنس فهي (٣) للذكور مقابل واحدة في الإناث. أهمية التوضع الحويضي أو الحالبي هو أنه مؤشر سيئ للإصابة بورم مرافق في المثانة أيضاً بنسبة من ٣٠-٥٠٪، في حين أن العكس غير صحيح؛ إذ إن المريض المصاب بورم في المثانة لا تتجاوز فيه نسبة حدوث ورم في الحويضة أو الحالب أكثر من ٣٪.

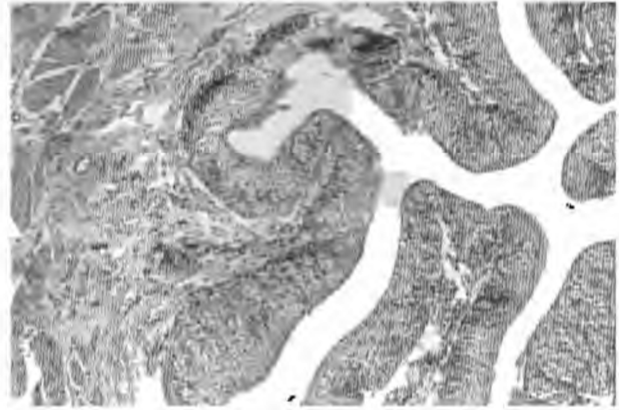
عوامل الخطورة: يعد التدخين أيضاً أحد أهم العوامل، كما تساهم الأصبغة الصنعية. وهناك شكل مميز من إصابة الحويضة والحالب شوهد لدى المرضى الذين يكثرون من تعاطي المسكنات، كما في اعتلال الكلية البلقاني Balkan nephropathy الذي كثرت فيه سرطانة الحويضة والحالب وأغلبها في الجهتين مع رجحان الإصابة عند النساء أكثر من الرجال. واتهمت الأبحاث المسكنات في إحداثها، وأهمها: الأسيتاأمينوفين والكافئين والأسبرين والفيناستين، وقد لوحظ عند هؤلاء الأشخاص ارتكاس كلوي على شكل التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis - ولا سيما عند اليونانيين والبلغاريين والرومانيين واليوغسلاف، ومن هنا أتت نسبة التسمية لحوض البلقان - ولكن لا تزال الأبحاث تجهل آلية تحول الالتهاب الخلالي إلى أورام خلايا متحولة.

المرضيات: لا تختلف مخاطية الحويضة والحالب عن نظيرتها في المثانة؛ لأن الطبقات هي نفسها ما عدا أن الطبقة العضلية هي أقل ثخناً وتطوراً مما في المثانة (الشكل ١٣).

إن ٩٠٪ من أورام الحويضة و٩٧٪ من أورام الحالب هي من نوع سرطانة الخلايا المتحولة transitional cell carcinoma. وأغلب هذه الأورام من النوع السطحي superficial، كما تؤلف السرطانة الحرشفية الخلايا squamous cell carcinoma ١٠٪ من الأورام ترافقها غالباً قصة تخريش مزمن (خمج بولي، حصيات مهملة أو إجراءات تنظيرية)، وتصادف في هذا التوضع الحويضي والحالبي- وخلافاً للتوضع المثاني- نسبة من الأورام السليمة (الشكل ١٤).

أكثر هذه الأورام شيوعاً: الورم الحليمي الليفي الظهاري fibroepithelial، والورم العضلي الأملس leiomyoma، والورم الوعائي angioma.

تحديد المرحلة وترقي الورم: يعتمد في تصنيف مرحلة الورم على نتائج التشريح المرضي وتحديد الإصابة عبر الصور



الشكل (١٣) بنية الحالب النسيجية.

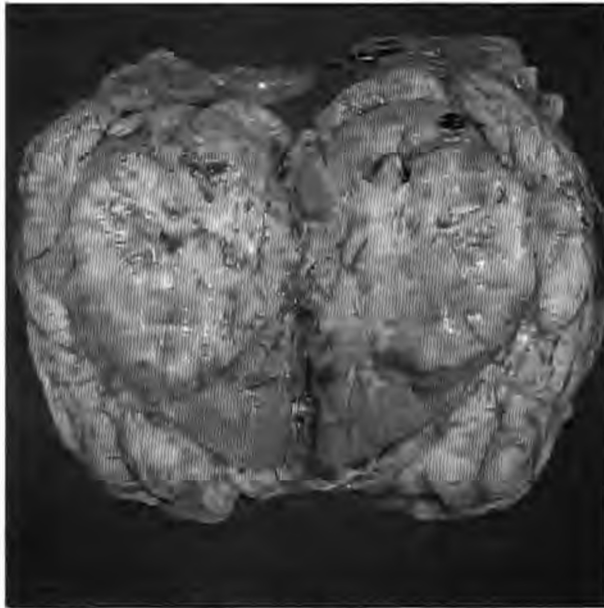
المجراة، ويوضع المريض في الفئة المناسبة للجدول الموضوع من قبل الجمعية الأمريكية للسرطان عام ١٩٩٧وذلك إما بتصنيف TNM وإما بتصنيف Batata (الجدول رقم ٣). تحدد المرحلة بحسب هذا التصنيف نسبة البقيا والإنذار، فالمرضى الذين يصنفون في المرحلة Tis، Ta، T1 تتراجع نسبة البقيا فيهم لخمس سنوات بين ٦٠ و٩٠٪، وتنخفض النسبة إلى ٠-٣٠٪ في الأورام العميقة الارتشاح T4-2.

تطور الورم	Batata	TNM
ورم موضع في المخاطية.	O	Ta, Tis
غزو الصفيحة المخصوصة.	A	T1
غزو العضلية.	B	T2
غزو الشحم ما وراء العضلية أو النسيج الكلوي.	C	T3
ارتشاح للأعضاء القريبة.	D	T4
غزو العقد اللمفاوية.	D	N+
غزو الأعضاء البعيدة.	D	M+

الجدول (٣)

الموجودات السريرية:

١- العلامات والأعراض: البيلة الدموية المجهرية والعيانية هي العرض الرئيس في ٧٠-٩٠٪ من الحالات، كما أن الأعراض الناجمة عن انسداد الطرق المفرغة (الحويضة وأعلى الحالب) كالآلام القطنية قد تكون هي العرض الأولي، وهي مشاهدة في ١٥٪ من الحالات. وأخيراً قد تسبب الأورام في القسم البعيد من الحالب أعراضاً تخريشية بولية سفلية



الشكل (١٤) منظر عياني لورم في الحويضة.

تشبه أعراض المتلازمة الموثية.

٢- الموجودات المخبرية: إضافة إلى التقييم الدموي الكامل للمريض لمعرفة الوظائف الكلوية والكبدية وعوامل الإرقاء؛ تتمثل الموجودات المخبرية في فحص البول بوجود البيلة الدموية أو علامات الخمج البولي المرافق للركودة الناجمة عن الانسداد الحالبي والتخريش المستمر أو كليهما معاً.

يعد الفحص الخلويcytology فحصاً أساسياً ومهماً في التحري عن الخلايا الورمية، ويؤخذ البول المراد فحصه من الحالب النازف عبر المنظار مروراً بالمثانة وذلك بوساطة قثطار حالبي ليجمع هذا البول ويثفل. إن إيجابية هذا الفحص مؤكدة ولكن سلبيته لا تعني عدم وجود ورم.

٣- التصوير: صورة الجهاز البولي الظليل IVP من أهم وسائط التشخيص وأحسنها. تبدو فيها عدة علامات منها وجود آفة شاغلة للحيز filling defect، أو بتر كامل لإحدى المجموعات الكؤيسية (الشكل ١٥)، وقد تكون الجهة المصابة صامتة لا يوجد فيها إفراز كلوي بسبب الانسداد الحويضي أو الحالبي.

قد تلتبس في بعض الأحيان صورة الآفة الشاغلة للحيز بظل حصاة شفافة، وهنا يتطلب الأمر إجراء تصوير راجع للحالب، أو إجراء تصوير مقطعي محوسب من دون حقن مادة ظليلة وهو يفرق بين شكل متكلس هو الحصاة وبين الورم الذي لا يحوي كثافة الحصاة، كما أن للتصوير الطبقي المحوسب أهمية في دراسة البطن والحوض كاملاً من حيث عمق الارتشاح وحالة الأعضاء المجاورة للورم ووضع العقد

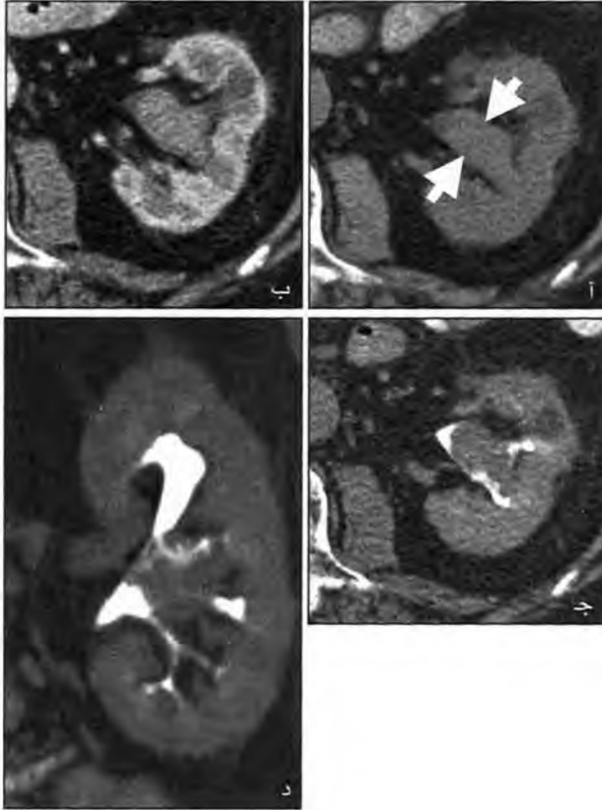


الشكل (١٥) صورة ظليلة للجهاز البولي تظهر ورماً في الحويضة اليسرى والحالب السفلي.

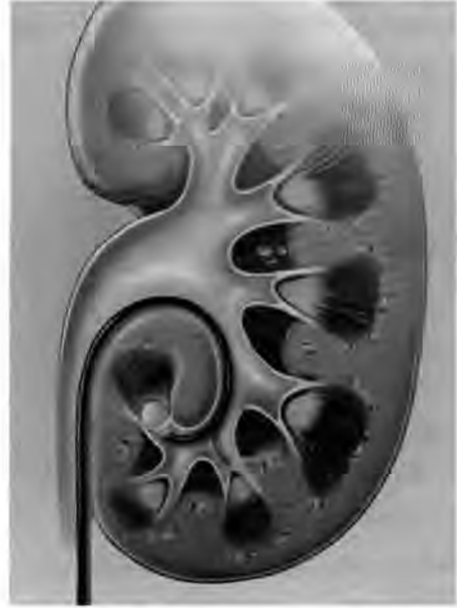
اللمفاوية (الشكل ١٦).

٤- تنظير الحالب ureteroscopy: يهيئ استعمال المناظير الحالبية القاسية أو المرنة rigid or flexible fibre- optic فرصة رؤية الورم المباشرة وتأكيد التشخيص بدقة تتجاوز ٩٠٪، ويسمح هذا التنظير بأخذ خزعات من الورم لتحديد التصنيف الورمي؛ مع العلم أن أخذ الخزعات العميقة هنا صعب خوفاً من انثقاب الحالب أو الحويضة وتسريب السوائل والبول إلى خلف الصفاق أو داخله، ويسمح تنظير الحالب بإدخال التقنيات الحديثة كالليزر مثلاً لمعالجة هذه الأورام إذا كان الورم وحيداً وموضعاً، ويمكن أن يطبق هذا الإجراء في الحالب وفي الكؤيسات باستعمال التقنيات الحديثة للمناظير المرنة القابلة للانحناء حتى ١٧٠° (الشكل ١٧).

وتقنياً تُدخل هذه المناظير - تحت التخدير العام أو التخدير الناحي العالي - إلى المثانة ثم إلى الحالب، أما حين استعمال المنظار المرن والوصول إلى الكؤيسات الكلوية فينبغي متابعة سير المنظار بمساعدة الأشعة لتسهيل التوجه نحو الكؤيس المراد الوصول إليه. وحين تأكيد تشخيص موضع الورم في أحد الكؤيسات ووضع استطباب علاجه موضعياً يمكن أن يتم الدخول عبر الجلد من الخاصرة تحت مراقبة الأمواج فائقة الصوت أو الأشعة، ثم إدخال التقنية العلاجية كالليزر وكي الورم، وقد أظهرت بعض الدراسات احتمال نشر الخلايا الورمية عبر هذا المسرب الجلدي tract.



الشكل (١٦)
تصوير طبقي محوسب يظهر ظلاً فراغياً لورم في الحويضة.



الشكل (١٧) منظار الحالب المرن.

٥- **العلاج:** يعتمد علاج سرطانة الخلايا المتحولة في الحويضة والحالب على عدة عوامل وهي: درجة الكشم الخلوي، مكان الورم، حجم الورم، تعدد البؤر الورمية وانتشارها، إضافة إلى وضع المريض (كلية وحيدة مثلاً أو قصور كلوي بسبب داء سكري أو آفات قلبية ورئوية مرافقة).

العلاج الجذري هو العلاج الأساسي وذلك باستئصال الكلية المصابة مع الحالب كاملاً، إضافة إلى استئصال كفّة cuff من المثانة عند مصب الحالب الموافق في بعض الحالات، وتدعى هذه العملية استئصال الكلية والحالب الجذريradical nephroureterectomy، وهي تتطلب إجراء شق جراحي بطني طويل أو شقّين جراحيين منفصلين؛ الأول قطني لاستئصال الكلية، والثاني حوضي بهدف إتمام استئصال الحالب والكفة المثانية. وقد تمكّن تطور الجراحة التنظيرية البطنية من إجراء هذه العملية عبر عدة فتحات صغيرة في البطن واستخراج الكلية والحالب من شق صغير تحت السرة، مما خفف من الألم بعد العمل الجراحي، ومن المكث في المستشفى؛ عدا الناحية التجميلية.

لا يستطب هذا العلاج الجذري المتبع في أغلب الحالات حين يكون المريض بكلية وحيدة أو يكون المرض في الجانبين، أو في الحالات التي يكون فيها الورم وحيداً وموضعاً في الحالب القاصي، وهنا يمكن التفكير بالجراحة الجزئية التي يستأصل فيها القسم المصاب ثم تعاد مفاغرة الحالب مع الحالب، أو الحالب مع المثانة.

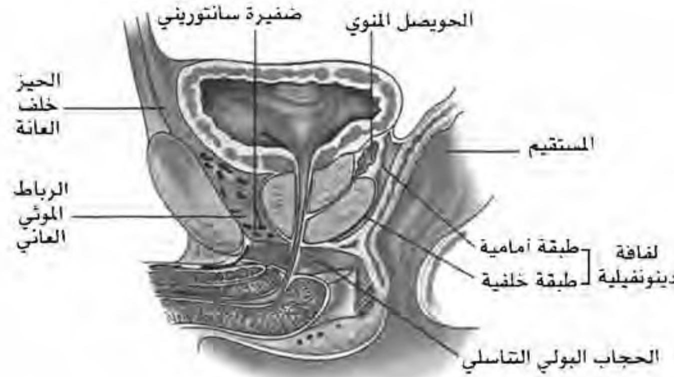
يستطب العلاج غير الجراحي في الحالات البسيطة - كأن يكون الورم وحيداً في الحالب أو الحويضة - بإجراء الكي الكهربائي أو بالليزر، وهنا يمكن تطبيق المواد الكيميائية المذكورة في علاج أورام المثانة كالـ Mitomycinr، أو المناعية كالـ BCG بوصفه علاجاً وقائياً لمنع النكس والتطور وذلك ضمن الحالب والحويضة عبر المنظار الخاص القاسي أو المرن بحسب توضع الآفة.

وفي الحالات الغازية المتقدمة أوضحت الدراسات فائدة العلاج الكيميائي الجهازي حين وجود انتقالات موضعة أو بعيدة بإعطاء مادة الـ cisplatin، مما قد يحسن قليلاً من نسبة البقيا لدى هؤلاء المرضى.

وأخيراً يجب تأكيد ما بينته الدراسات المختلفة من ضرورة متابعة هؤلاء المرضى بمراقبة دورية منظمة بحسب الطرائق المتعارف عليها، وذلك خوفاً من النكس والترقي المشاهد في ١٥-٨٠٪ من الحالات.

أورام الموثة السليمة

خليل أومري



الشكل (١) موقع الموثة في الحوض.

الموثة أكثر الأعضاء الذكرية إصابة بالأورام السليمة والخبيثة.

تستقر الموثة في الحوض الحقيقي يفصلها عن الارتفاق العاني في الأمام الحيز خلف العانة space of Retzius، ويفصل وجهها الخلفي عن المستقيم لفافة دينونفيليه Denonvilliers (الحاجز المستقيمي المثاني)، وتتمادى قاعدتها مع عنق المثانة، أما قمة apex الموثة فتستند إلى السطح العلوي للحجاب البولي التناسلي urogenital diaphragm وتجاور من الجانبين العضلة الرافعة للشرج (الشكل ١).

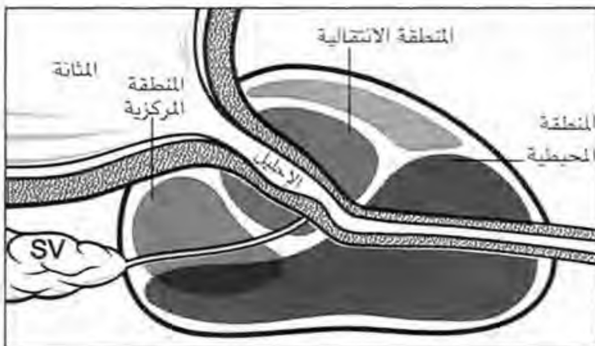
تتألف الموثة من ثلاث مناطق: منطقة محيطية peripheral zone تؤلف ٧٠٪ من حجم الغدة، ومنطقة مركزية central zone تؤلف ٢٥٪ من الحجم، ومنطقة انتقالية transitional zone تؤلف ٥٪ منه (الشكل ٢)، تنشأ الضخامة السليمة على الأغلب على حساب المنطقة الانتقالية، في حين تتوضع التهابات الموثة الحادة والمزمنة وأورام الموثة الخبيثة في المنطقة المحيطية.

تأتي التروية الشريانية للموثة من فروع الشريان الحرقفي الباطن (الشريان المثاني السفلي والشريان المستقيمي المتوسط)، في حين يلتقي العود الوريدي مع وريد ظهر القضيب العميق والفروع المثانية قبل أن يصب في الوريد الحرقفي الباطن. ويتم تعصيب الموثة بأعصاب ودية من الظهرية العاشرة إلى القطنية الثانية/T10-L2 وأعصاب لاودية parasympathetic من العجزية الثانية إلى العجزية الرابعة، وهي المسؤولة على الأغلب عن المصرة الخارجية أو مصرة العضلات المخططة وعن القذف المنوي. وإن فهم تعصيب الموثة والمثانة مهم لمعرفة كيفية التبول والتحكم بالاستمساك البولي. تقيس الموثة ٣-٤سم في القاعدة و٤-٦سم في القطر الرأسي الذنبي cephalocaudal و٢-٣سم في القطر الامامي الخلفي.

الوقوع:

لا تزال أسباب فرط تنسج الموثة غير معروفة على نحو تام ولكن يبدو أنها تخضع لسيطرة عوامل عديدة أكثرها أهمية العوامل الغدية؛ إذ تبين أن إجراء الإخصاء يؤدي الى تراجع فرط التنسج الموثي الحميد الذي حدث سابقاً ويؤدي إلى تحسن الأعراض البولية.

كما أظهرت الأبحاث وجود علاقة إيجابية بين مستويات التستوستيرون الحر والإستروجين وحجم الموثة في فرط التنسج الحميد؛ مما يفترض معه أن ضخامة الموثة الحميدة التي ترافق تقدم العمر قد تكون ناجمة عن ارتفاع مستويات الإستروجين، مما يؤدي إلى تحريض المستقبلات الإندروجينية الذي يزيد حساسية الموثة للتستوستيرون الحر.



الشكل (٢) مناطق الموثة.

وليس للعرق أهمية كبيرة في ضخامة الموثة ما عدا النسب القليلة للضخامة المشاهدة في اليابان، كما أظهرت الدراسات أن رجال العرق الأسود يصابون أكثر من رجال العرق الأبيض. وللتدخين علاقة ضعيفة بالضخامة الموثية: إذ إن النيكوتين قد يرفع مستويات التستوستيرون في الدم عند البشر.

السببيات:

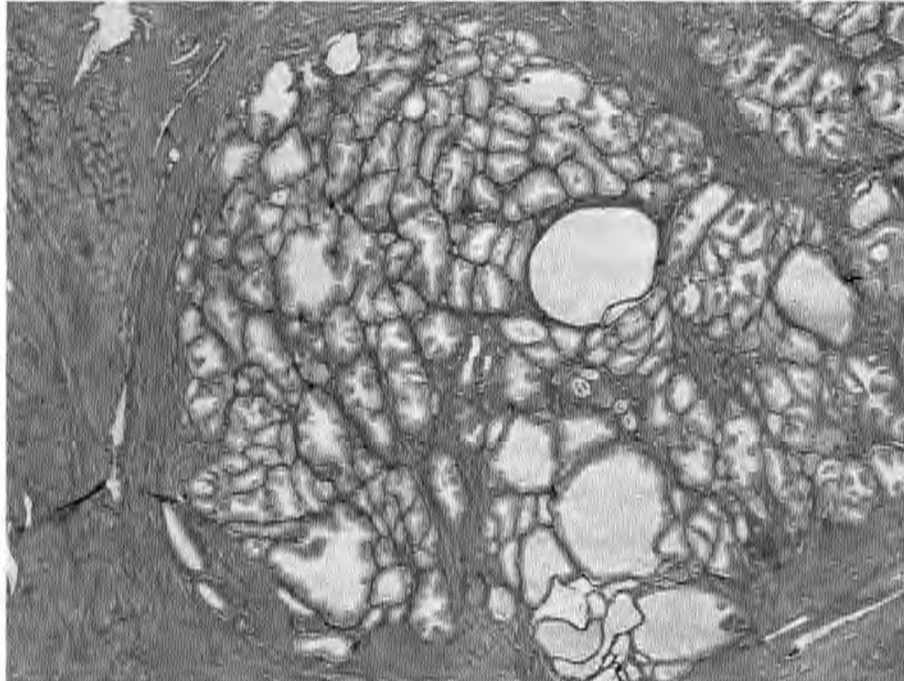
يعد فرط التنسج الموثي السليم BPH السبب الأكثر شيوعاً للأعراض البولية السفلية عند المسنين، ويطلق على هذه الأعراض اسم الحالة الموثية prostatism.

نسيجياً: هناك زيادة في عدد خلايا المنطقة حول الإحليل من الموثة periurethral zone (الشكل ٣). سببها تكاثر الخلايا الظهارية epithelial والسدوية stroma؛ أو خللٌ مبرمج في موت الخلايا يؤدي إلى تراكمها وحدوث فرط التنسج hyperplasia. وللإندروجينات أهمية من أجل التكاثر الخلوي والتمايز، ويوجد في الموثة إنزيم (٥) ألفا ريدكتاز 5-alpha reductase المرتبط بغشاء النواة؛ يقوم بتحويل التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون (DHT)، وهو يؤلف ٩٠٪ من الإندروجين الأساسي في نسيج الموثة؛ في حين تؤلف الإندروجينات الكظرية الـ ١٠٪ الباقية.

الفيزلوجيا المرضية:

تبدأ الضخامة الموثية بنمو عقدي يتضمن خلايا ظهارية وسدوية وكولاجين وعضلات ملس، ويفسر هذا الاختلاف في النسجيات histology التأثير الكامن لأشكال المعالجة الدوائية: إذ تؤدي المعالجة بحاصرات الألفا alpha blocker إلى تحسن الأعراض حينما تكون الضخامة على حساب العضلات الملس، في حين تكون النتائج أفضل بالمعالجة بمثبطات (٥) ألفا ريدكتاز إذا كانت الضخامة على حساب الخلايا الظهارية، كما أن للمحفظة capsule شأناً مهماً في الأعراض: إذ يؤدي قطع المحفظة عند عنق المثانة إلى تحسن مهم في الجريان البولي على الرغم من بقاء حجم الموثة من دون تغيير. ولا علاقة لحجم الموثة بدرجة الانسداد وإنما هناك عوامل أخرى لها شأن في الأعراض مثل: المقاومة الإحليلية، أو اتجاه الضخامة (إحليلي، محفظي أو فص متوسط).

تعزى الأعراض الناجمة عن ضخامة الموثة الحميدة إما لعامل انسدادي وإما لعامل تخريشي، ويمكن تقسيم العامل الانسدادي إلى انسداد آلي (ميكانيكي) وانسداد حركي (ديناميكي). يحدث الانسداد الميكانيكي بسبب بروز الموثة ضمن لمعة الإحليل أوعنق المثانة مؤدياً إلى حدوث مقاومة عالية في عنق المثانة وقد لا يظهر ذلك في الصور الشعاعية أو التنظير. ويفسر هذا اختلاف الأعراض التي يعانيها المريض. أما أعراض التبويل التخريشية المرافقة لضخامة الموثة الحميدة فتنجم عن الاستجابة المثانية الثانوية لزيادة مقاومة المخرج وعدم استقرار العضلة المثانية. وان تضخم



الشكل (٣) المظهر النسيجي لفرط التنسج الموثي السليم.

العضلية المثانية وفرط التنسج المرافق وتراكم الكولاجين هو السبب الأكثر احتمالاً لنقص المطاوعة compliance المثانية.

التبدلات التي تحدث في الجهاز البولي نتيجة BPH:

أولاً- تبدلات المثانة:

١- التبدلات الباكرة: هي تبدلات في جدار المثانة ناتجة من المعاوضة، تحدث بصورة تدريجية ومترقية مواكبة لازدياد انسداد عنق المثانة بالورم الغدي الموثي، وتتجلى بضخامة الألياف العضلية المثانية وتخلخلها، وتشاهد بالتنظير المثاني على شكل عمد متطاولة ومتبارزة تحت مخاطية المثانة، وما هذه العمد إلا الألياف العضلية المتسمكة والمتحجبة في الجدار، ويدعى هذا المظهر تربق المثانة trabeculation of the bladder (الشكل ٤)، كما يشاهد ثخن المسافة بين فوهتي الحالبين، وهي الحدود العلوية للمثلث المثاني.

الرتوج المثانية bladder diverticula: تنتج من انفتاق الغشاء المخاطي المثاني نحو الظاهر بين الحزم العضلية المتخلخلة، ويزداد حجم هذه الرتوج مع الزمن ويتراكم فيها البول يرافقه الإنتان؛ لأنها غير قادرة على إفراغ نفسها لانعدام النسيج العضلي في جدارها.

٢- التبدلات المتأخرة: تشاهد عند انكسار معاوضة العضلة



الشكل (٤) التبدلات الباكرة في جدار المثانة بسبب انسداد عنق المثانة بالورم الغدي الموثي.

المثانية بسبب الانسداد الموثي في عنق المثانة والإحليل الموثي، وتتظاهر إما بالأسر الناقص المزمن وإما بوجود ما يسمى الثمالة البولية residual urine، وهي بقاء كمية من البول في المثانة بعد التبول الإرادي، وقد يتطور إلى الاحتباس التام urinary retention وهو عدم استطاعة التبول إطلاقاً.

ثانياً- تبدلات الطرق البولية العلوية:

تتسع الطرق المفرغة العلوية أولاً، ثم يحدث الاستسقاء المزدوج الناجم عن زيادة المقاومة أمام انصباب البول من الحالبين إلى المثانة في المرحلة الأولى، ثم عن حدوث الجزر المثاني الحالبي التالي لتخرب الصماخين الحالبيين بسبب استمرار ارتفاع الضغط داخل المثانة نتيجة العائق الموثي.

ثالثاً- التبدلات الناجمة عن الإصابة بالخمج:

تهيئ الركودة البولية في المثانة الناجمة عن هذه الإصابة لحدوث الالتهاب المزمن والمعند، وتتكون الحصيات المثانية إذا كانت الجراثيم المسببة لذلك من شاطرات اليوريا urea splitting infection. أما في المراحل المتقدمة فيحدث الركود والتوسع في الطرق البولية العلوية مع ظهور التهاب الحويضة والكلية بالطريق الصاعد. وقد تؤدي هذه التبدلات إلى حدوث تقيحات في الكلية الواحدة أو في الكليتين تنجم عنها أعراض القصور الكلوي المزمن chronic renal failure.

الموجودات السريرية:

قل ما تظهر أعراض ضخامة الموثة قبل سن الخمسين.

١- الأعراض:

أ- الأعراض المثانية: أو الأعراض البولية السفلية lower urinary tract symptoms **تقسم الأعراض المثانية عند المصابين بـ BPH إلى:**

(١)- أعراض انسدادية obstructive: وتتضمن:

- زيادة فترة التردد hesitancy قبل البدء بالتبول؛ لأن العضلة المثانية تتطلب زمناً أطول لإحداث زيادة الضغط من المثانة للبدء بعملية التبويل.
- استعمال الجهد straining في أثناء التبويل، وزيادة الضغط ضمن جوف البطن بتوتير عضلاته وخفض الحجاب الحاجز لدعم قوة العضلة المثانية التي أصابها الضعف من جراء استعمال طاقتها للتبويل من خلال عائق متزايد.
- ضعف رشق البول وصغر قطره بسبب الانضغاط الإحليلي.
- قطع رشق البول بسبب تداعي قدرة العضلة المثانية على استمرار التقلص لدعم استمرار رشق البول خلال عملية التبويل.

● شعور المريض بعدم إفراغ المثانة التام بعد التبول وتقاطر البول في نهاية التبويل.

(٢)- أعراض تخريشية: وتتضمن:

● تعدد البيلات (البوال) الليلي nocturia وتعدد البيلات النهاري frequency ويحدث كلاهما بسبب نقص السعة الحقيقية للمثانة لبقاء كمية من البول فيها بعد التبويل، كما قد ينشأ من وجود الخمج والحصيات في المثانة، وقد يكون سبب ظهور تعدد البيلات الليلي نقص التثبيط القشري للمثانة وضعف مقوية ألياف عضلة المصرة الباطنة في أثناء النوم.

● الزحير المثاني: ويحدث خاصة متى تعرقلت الحالة بالخمج.

● البيلة الدموية الأولية initial أو الشاملة وتنتج من تمزق الأوردة المتسعة فوق فص الموثة المتوسط المتضخم، ويتطلب وجودها إجراء استقصاءات مختلفة للتأكد من مصدرها؛ إذ قد تكون ناجمة عن آفات أخرى في الجهاز البولي كالأورام مثلاً مشاركة في حدوثها الضخامة الموثية.

● الاحتباس (الأسر) البولي التام: وقد يحدث في سياق هجمة التهابية أو احتقانية للموثة المتضخمة، وبعد التعرض للبرد الشديد أو تناول الأطعمة الحارة أو الكحول، كما قد يحدث إذا استعمل المريض أدوية مضادة للكولين أو منشطة نفسية، أو إذا استمر في تأجيل الحاجة الملحة إلى التبول، وغالباً ما يحدث الأسر التام في مرحلة متقدمة من الإصابة بانكسار معاوضة عضلة المثانة.

● السلس بالإفاضة overflow incontinence: هو خروج البول اللاإرادي قطرة قطرة مع وجود مثانة ممتلئة، ويحدث في مرحلة متقدمة من الإصابة المهملة حين تكون المثانة قد فقدت مقويتها بمحاولتها الطويلة التغلب على العائق الإحليلي، إضافة إلى إصابة المصرة الظاهرة بالوهن.

(٣)- الاستبيان الشخصي للأعراضself-administered: questionnaireأعدت هذا الاستبيان الجمعية البولية الأمريكية، وهو الأداة الوحيدة المهمة في تقييم المصابين بالضخامة الموثية، وينصح باستعماله في جميع المرضى قبل بدء العلاج لتحديد الحاجة إلى علاجهم ومراقبة استجابتهم للعلاج، يطلب من المريض تقدير درجة انزعاجه من **سبعة بنود** items **هي:**

١. **الإفراغ الناقص** incomplete emptying.

٢. **التردد** frequency.

٣. **التقطع** intermittency.

٤. **الإلحاح** urgency.

٥. **ضعف الرشق** weak stream.

٦. **الضغط على جدار البطن للتبول** straining.

٧. **البوال الليلي** nocturia.

يقدر لكل بند من هذه البنود خمس درجات ١-٥ ويكون مجموع الدرجات ٣٥ درجة، يدل مجموع درجات الأعراض بين ١-٧ على حالة خفيفة، وبين ٨-١٩ على حالة متوسطة، وبين ٢٠-٣٥ على حالة شديدة.

ب- الأعراض الكلوية: لا يظهر الألم الكلوي في استسقاء الكلية التالي للضخامة الموثية عادة، ولكن تظهر في أدوار المرض الأخيرة أعراض النعاس والإعياء والقياء والإسهال والشحوب والتجفف، وكلها تدل على الإصابة بالقصور الكلوي الانسدادي.

٢- العلامات السريرية:

يجرى لكل مريض فحص سريري عام ويؤكد على الفحص العصبي، ثم يفحص الجهاز البولي فحصاً سريرياً دقيقاً:

● فحص القضيب ولاسيما فوهة الصماخ والبحث خاصة عن سوء توضعه أو تضيقه.

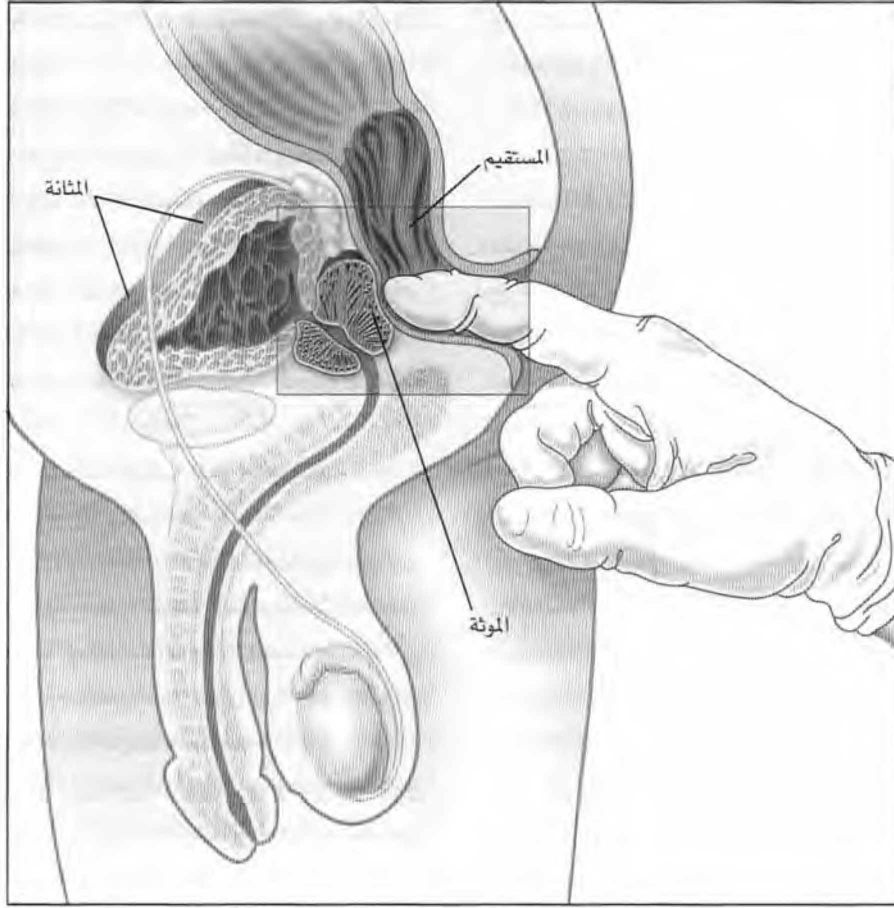
● فحص الصفن ومحتوياته للبحث عن آفات في الخصيتين والبربخين.

● فحص الكليتين والمثانة السريري.

● المس الشرجي (الشكل ٥) فإذا كانت الضخامة الموثية شاملة يشعر بتبارزها تحت الجدار الأمامي للمستقيم بشكل نصف كرة مؤلف من فصين جانبيين يفصلهما خط متوسط، وتكون حدود الغدة واضحة وقوامها ليناً متجانساً ومطاطياً وهي صفات الضخامة الغدية السليمة، وعدم الشعور بالضخامة الموثية بالمس الشرجي لا ينفي الإصابة بها؛ لأن الضخامة الموثية في هذه الحالة قد تكون متجهة نحو المركز أو عنق المثانة ومؤلفة ما يسمى الفص المتوسط، علماً أن للمس الشرجي أهمية كبيرة في كشف التسرطن.

٣- الموجودات المخبرية:

يفحص البول لنفي الخمج أو البيلة الدموية، ويعاير كرياتين المصل لتقييم الوظيفة الكلوية؛ إذ يشاهد القصور الكلوي عند ١٣٪ من المرضى المصابين بالضخامة الموثية، كما يجب معايرة المستضد البروستاتي النوعي prostatic specific antigen (PSA) في الدم؛ لأن سرطان الموثة يبدي أعراضاً مشابهة للضخامة الموثية، وكثيراً ما يرافق سرطان الموثة فرط تنسجها. ومعايرة الـ PSA مع إجراء المس الشرجي يزيد من نسبة دقة تشخيص السرطان مقارنة بإجراء المس



الشكل (٥) المس الشرجي.

الشرجي منفرداً، علماً أن ٢٨٪ من المصابين بالضخامة الموثية السليمة لديهم قيم الـ PSA أكثر من ٤ نانوغرام ٪، ويجب الانتباه للمرضى الذين يتناولون finasteride (حاصر إنزيم (٥) ألفا ريديكتاز)؛ إذ تنخفض قيم الـ PSA إلى النصف حين استعمال الدواء مدة أكثر من شهر ونصف في ٤٠-٥٠٪ من الحالات، مما قد يخفي الضخامة غير السليمة.

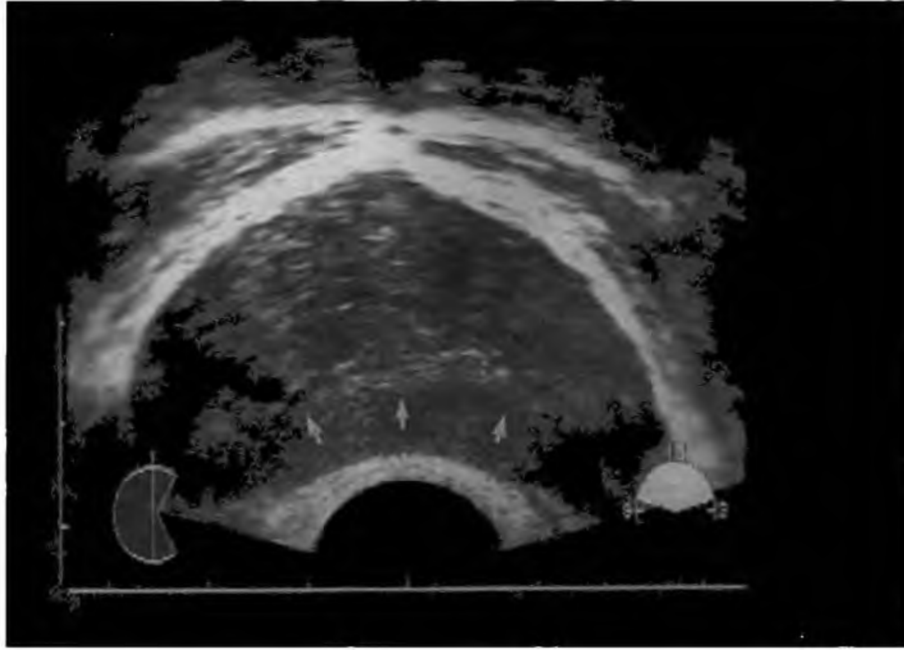
٤- الفحوص الشعاعية:

أ- الفحص والتصوير بالأمواج فوق الصوتية يعد من الفحوص المهمة لدراسة الجهاز البولي في المصابين بالضخامة الموثية (الشكل ٦)، ويستطب إجراء الصورة الظليلة للجهاز البولي IVP إذا رافقت الأعراض البيلة الدموية العيانية أو المجهرية أو الخمج البولي أو سوابق حصيات في الجهاز البولي.

ويظهر الفحص بالصدى عند المصاب بفرط تنسج الموثة شكل الكليتين وحجمهما وثخن القشر، والكتل الكلوية حين وجودها، وحالة الطرق المفرغة العلوية، وهو لا يفيد في دراسة آفات الحالبين؛ ولكنه يظهر حجم المثانة وثخن جدارها ووجود الحصيات فيها والأورام والرتوج، ويظهر انطباع الموثة الضخمة على قاعدتها ويقيس مقدار الثمالة البولية بعد التبويل، ويقدر حجم الموثة بدقة تبلغ ٨٠٪، واتجاه ضخامتها، كما يبين تكلساتها ودرجة تجانسها ووجود البؤر ناقصة الصدى فيها.



الشكل (٦) تصوير الموثة بالصدى.



الشكل (٧) تصوير الموثة بالصدى عبر الشرج (مقطع معترض).

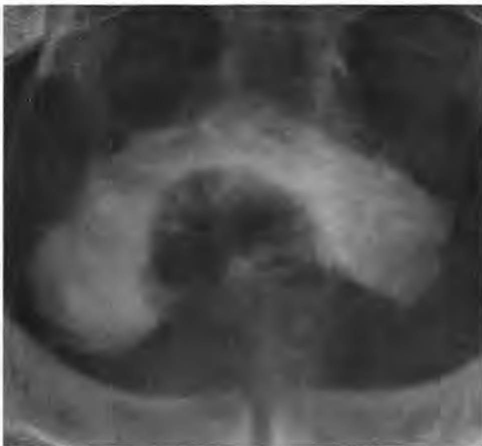
ويجرى تخطيط صدى الموثة عبر الشرج transrectal ultrasound (TRUS) (الشكل٧) حينما يشتبه بتجانسها: إذ يمكن كشف ثلثي البؤر السرطانية الناقصة الصدى والمشتبه بأنها سرطانية والتي يبلغ حجمها (٥) مم في المنطقة المحيطية للموثة، كما أنه قادر على تقدير حجم الموثة بدقة تبلغ ٩٠٪.



الشكل (٨) التصوير الشعاعي الظليل في ضخامة الموثة يبين اتساع الطرق البولية العلوية في الطرفين.

ب- التصوير الشعاعي البسيط: قد يبين وجود الحصيات المثانية التي هي من مضاعفات الورم الغدي الموثي.

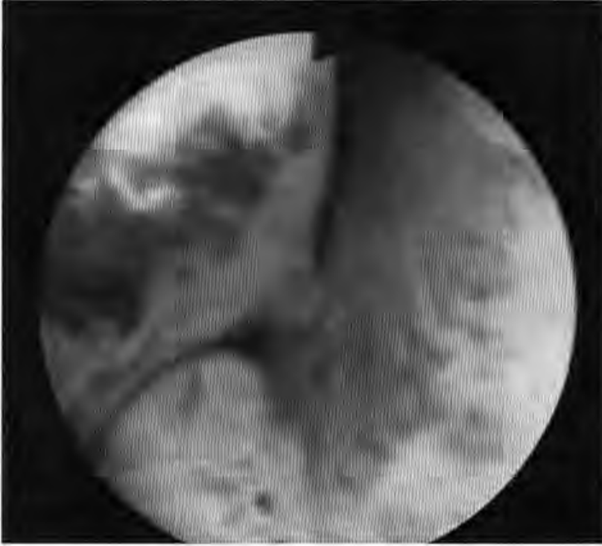
ج- التصوير الشعاعي الظليل للجهاز البولي IVP: قد يبين اتساع الطرق البولية العلوية في جانب واحد أو في الجانبين (الشكل ٨). ويظهر أحياناً انطباعاً واضحاً بشكل ظل فراغي على قاع المثانة يمثل الورم الغدي المتبارز لداخل المثانة (الفص المتوسط) (الشكل ٩). كما يبدو محيط جدار المثانة مشرشراً متعرجاً نتيجة ثخنه وتمدده كما قد تشاهد رتوج مثانية، إضافة إلى آفات مثانية أخرى قد تكون موجودة كالأورام والحصيات، وتبين صورة المثانة بعد التبويل مقدار الثمالة البولية.



الشكل (٩) ظل فراغي على قاعدة المثانة مع تشرشر جدار المثانة.



الشكل (١٠)
صورة إحليل بالطريق الراجع تظهر زيادة طول الإحليل الموثي.



الشكل (١١) منظر الضخامة الموثية بتنظير الإحليل.

د- **صورة الإحليل** الظليل بالطريق الراجع (الشكل ١٠) تبين تضيقات الإحليل المرافقة وطول الإحليل الموثي وشدة تضيق عنق المثانة، وتساعد هذه الصورة كثيراً على اختيار نوع العلاج وطريقة العمل الجراحي إن لزم.

٥- تنظير المثانة والإحليل:

لا يجرى هذا الفحص بصورة منوالية للمصاب بالضخامة الموثية السليمة. وقد يصبح ضرورياً حين وجود بيلة دموية غير مفسرة أو آفات إحليلية مثانية مرافقة (الشكل ١١).

٦- فحوص أخرى:

قياس جريان البول uroflowmetry: يعطي معلومات موضوعية عن عملية التبول؛ لأن تخطيط الرشق البولي وقياسه يمثل حصيلة التفاضل بين القوة التقلصية المثانية وما ينجم عنها من تصاعد الضغط ضمن المثانة والمقاومة الإحليلية، ويعد هذا الفحص جزءاً مهماً في دراسة المرضى المصابين بأعراض انسدادية سفلية.

التشخيص التفريقي:

يجب التفكير بالحالات المرضية الأخرى المسببة لانسداد بولي سفلي مثل:

١- تضيق الإحليل (سوابق إدخال أدوات للإحليل، أو رض، أو التهاب إحليل).

٢- تضيق عنق المثانة.

٣- حصيات المثانة (بيلة دموية مع ألم).

٤- سرطان المثانة.

٥- المثانة العصبية: تظهر بأعراض وعلامات الضخامة الموثية (قصة مرض عصبي، أو سكتة stroke).

٦- وجود متلازمة خلل تآزر وظيفي بين تقلص عضلة المثانة واسترخاء المصرة الظاهرة detrusor- sphincter dyssynergy.

٧- وجود عضلة المثانة غير المستقرة detrusor instability حيث تفشل المثانة بالتقلص تقلصاً كافياً للقيام بعملية التبول.

٨- تليف المثانة التالي للالتهابات المزمنة.

٩- سرطان الموثة ترافقه أعراض تخريشية (مس شرجي غير طبيعي + ارتفاع المستضد البروستاتي النوعي).

١٠- الخمج البولي (يشخص بتحليل البول وزرعه) علماً أنه قد يكون مضاعفة للضخامة الموثية.

المعالجة:

قبل وضع خطة المعالجة للمريض المصاب بضخامة الموثة يجب أن تُناقش معه درجة انزعاجه من الأعراض الانسدادية؛ مع شرح مفصل لطرق العلاج المتاحة لهذا المرض سواء الطبية أم الجراحية مع بيان نسبة النجاح والمضاعفات.

١- **الانتظار الحذر watchful waiting**: هي الطريقة المثلى في المرضى ذوي الأعراض البسيطة مع سلم أعراض بين ١- ٧.

٢- **المعالجة الطبية**: ينصح بها في:

● المصابين بضخامة الموثة المؤدية الى أعراض بولية انسدادية خفيفة أو معتدلة مع عدم تأثير ذلك في الوظيفة الكلوية أو المثانية وعدم بقاء ثمالة بولية.

● المرضى الذين يرفضون المعالجات الأخرى بعد إفهامهم

الرأي الطبي الموضوعي لمعالجة حالتهم.

● المرضى الذين لديهم مضاد استطباب طبي وخطورة عالية في إجراء الجراحة.

أ- حاصرات الفا alpha blocker: تحتوي الموثة وقاعدة عنق المثانة في الإنسان على ألفا ١ مستقبلات أدرينية alpha-1 adrenoreceptors؛ إذ تظهر استجابة بالتقلص ارتكاساً للناهض المناسب agonist، وهذا التقلص يكون بوساطة مستقبلات ألفا-١-أ alpha-1-a. وينجم عن استعمال حاصرات الألفا تحسن العلامات والأعراض الناجمة عن الضخامة الموثية، وتفيد هذه الأدوية في تخفيف الأعراض الانسدادية حين استعمالها وتعود الأعراض بعد إيقافها وهي لا تسبب تراجع حجم الموثة، ومن آثارها الجانبية أنها تؤدي إلى انخفاض الضغط الشرياني الانتصابي والدوار والإرهاق العام والقذف الراجع والصداع والتهاب الأنف. لذلك يجب عدم أشراكها بالأدوية الخافضة للضغط إلاّ بعد استشارة طبيب القلب والأوعية. ويُذكر منها:

alfuzosin

Xatral

doxazosin

Cardura

terazosin

Flotrin

tamsulosin

Omnic

ويمتاز الـ tamsulosin أنه من حاصرات ألفا الانتقائية وأقل إحداثاً للأعراض الجانبية، كما يعد الـ Alfuzocsn من الناحية الوظيفية من الحاصرات الانتقائية بولياً uroselective.

ب- مثبطات إنزيم (٥) ألفا ريديكتاز 5- alpha-reductase inhibitors: منها الـ finasteride التي تثبط تحول التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون، وتؤثر في المكونات الظهارية (الايبيثليالية) في الموثة؛ مؤدية إلى إنقاص حجم الموثة بنسبة ٢٠٪ وإلى تحسن الأعراض، ولكن ذلك يحتاج إلى مدة ٦ أشهر لملاحظة التأثير الأعظمي لفعالية هذا الدواء، علماً أنه دواء أمين وفعاليته محققة. وهو لا يؤثر إلا في ضخامات الموثة الأكثر من حجم (٤٠)سم^3، ويعطى بمقدار (٥)ملغ يومياً، ومن أعراضه الجانبية نقص الشبق libido ونقص حجم الدفقة (الماء الدافق) ejaculate، والعنانة.

ومنها الـ Dutasteride وهو يختلف عن الفناسترايد بتأثيره في نظائر إنزيم ٥ - ألفا ريدكتاز المتماثلة isoenzymes of 5- alpha-reductase، أما أعراضه الجانبية فهي اضطراب الانتصاب ونقص الشبق وتثدي الرجل واضطراب الماء الدافق.

ج- المعالجة المشاركة combination therapy: ينقص استعمال حاصرات ألفا مع مثبطات (٥) ألفا ريديكتاز من مخاطر حدوث الأسر البولي والأذية الكلوية والخمج البولي في المرضى المصابين بضخامة موثية كبيرة الحجم.

د- المعالجة بالأعشاب phytotherapy: اكتسبت معالجة الضخامة الموثية بالأعشاب شعبية كبيرة، ومنها المنشارة النخلية saw palmetto berry التي كان لإعطائها بمقدار ٣٢٠ ملغ في اليوم نتائج مشجعة، الأمر الذي لم تؤكده الدراسات المقارنة مع الدواء الغفلplacebo أو الدراسات من مراكز متعددة.

٣- المعالجة الجراحية التقليدية:

استطباباتها:

● انسداد عنق المثانة المؤدي إلى ركودة بولية مثانية ولا سيما إذا أدت إلى ضغط الطرق البولية العلوية.

● الأعراض الموثية المزعجة للمريض: تعدد البيلات، والزحير المثاني، وعسر التبول ولا سيما بعد فشل المعالجة الطبية.

● تردي الوظيفة الكلوية نتيجة الانسداد الموثي المنشأ.

● وجود خمج بولي مزمن ومعند ولاسيما إذا رافقه التهاب بريخ متكرر.

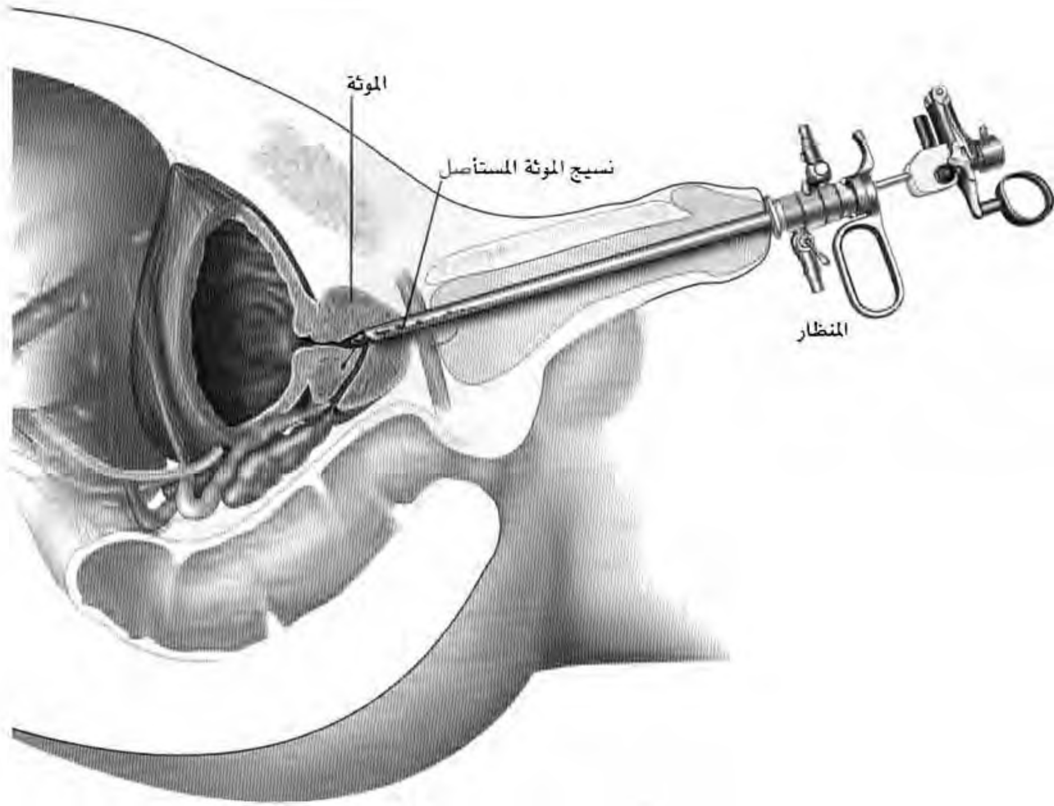
● تردي وظيفة المثانة الإفراغية ولاسيما إذا وجد سبب آخر مرافق لذلك، أو حين وجود الداء السكري أو درجة من المثانة العصبية الرخوة المرافقة.

● الاحتباس البولي المتكرر.

وطرائق هذه المعالجة عديدة يُذكر منها:

أ- قطع الموثة بالطريق عبر الإحليل(TURP): transurethral resection of the prostate يمكن إجراء تجريف نحو ٩٥٪ من ضخامة الموثة البسيطة عبر التنظير، ويمكن اجراء معظم هذه العمليات بالتخدير القطني وتستدعي البقاء في المستشفى يوماً أو يومين (الشكل ١٢).

وتشمل عوامل الاختطار (الخطر Risk) لقطع الموثة عبر الإحليل: القذف الراجع ٧٥٪، العنانة ٥-١٠٪، والسلس البولي أقل من ١٪، أما المضاعفات فتشمل النزف وتضيق الإحليل أو انثقاب المحفظة الموثية مع تسرب السوائل إلى الخارج. إذا كان التسريب شديداً تحدث متلازمة التجريف (TUR) syndrome الناجمة عن ازدياد حجم الدم ونقص الصوديوم



الشكل (١٢) تجريف الموثة عبر الإحليل.

نتيجة امتصاص سائل الغسيل الناقص التوتر، وتتظاهر بالقياء، والتخليط الذهني، وارتفاع الضغط الشرياني، وبطء القلب، واضطرابات الرؤية.

وتزداد خطورة المتلازمة إذا تجاوز زمن العمل الجراحي ٩٠ دقيقة، وتتضمن المعالجة إعطاء المدرات، وفي الحالات الشديدة إعطاء المحلول الملحي المفرط التوتر.

ب- شق الموثة عبر الإحليل transurethral (TUIP): incision of the prostate أو ما يسمى خزع عنق المثانة، وتجرى للرجال المصابين بأعراض متوسطة إلى شديدة مع غدة موثية صغيرة الحجم ولديهم فرط تنسج في الملتقى الخلفي (عنق مثانة مرتفع). وهي طريقة سريعة وذات مخاطر أقل من تجريف الموثة؛ مع نتائج سريرية متقاربة حين انتقاء المريض المناسب.

ج- استئصال الموثة البسيط المفتوح بالطريق خلف العانة open simple prostatectomy: تستطب في الموثة الضخمة ولاسيما التي يرافقها رتج أو حصيات مثانية، وهي **تجرى بإحدى الطريقتين:**

● الطريق فوق العانة suprapubic prostatectomy بفتح المثانة مع الانتباه لعدم أذية المصرة الظاهرة في أثناء التسليخ في قمة الموثة (الشكل١٣)، وتوضع قثطرة إحليلية وأخرى في المثانة فوق العانة بعد إجراء الإرقاء اللازم.

● الطريق خلف العانة retropubic prostatectomy لا يتم الدخول هنا عبر المثانة وانما عبر شق في المحفظة الجراحية، ثم يستأصل الورم الغدي وتوضع قثطرة واحدة عبر الإحليل فقط في هذه الطريقة.

٤- المعالجات غير الجائرة minimally invasive therapy:

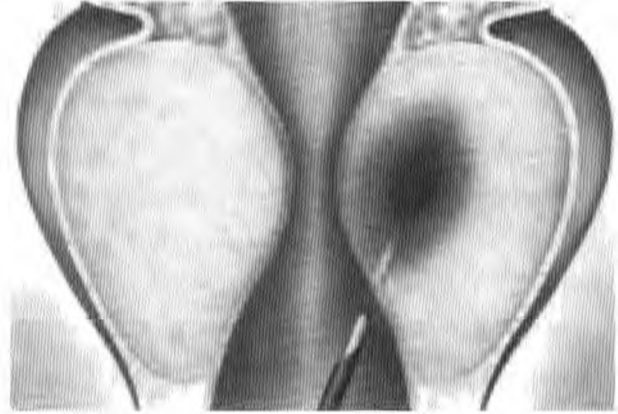
أ- المعالجة بالليزر: هناك **نوعان** رئيسان من مصادر الطاقة **وهما:**

* ND: YAG
* Holmium: YAG

تعتمد على إحداث نخر بالتخثير في نسيج الموثة بالطريق عبر الإحليل transurethral laser- prostatectomy (الشكل ١٤)، وتتضمن ميزات هذه المعالجة خسارة الدم القليلة، وندرة حدوث متلازمة امتصاص السوائل، وإمكانية معالجة المرضى وهم قيد المعالجة بمضادات التخثر، وإمكانية إجرائها من دون استشفاء (للمرضى الخارجيين). أما مساوئها فهي عدم توافر أنسجة للفحص النسيجي المرضي، وابقاء القثطرة البولية فترة أطول، وشكاوى تخريشية بولية



الشكل (١٣) استئصال الموثة البسيط بالطريق فوق العانة.



الشكل (١٤) معالجة ضخامة الموثة بالليزر بالطريق عبر الإحليل.

أكثر، وكلفة مادية عالية.

ب- تبخير الموثة الكهربائي عبر الإحليل transurethral electrovaporization: تعتمد على تبخير حراري باستعمال تيار كهربائي عالي الكثافة؛ محدثة تجويفاً نخرياً في الموثة، والوقت الذي تحتاج إليه أطول من الوقت الذي يستغرقه التجريف العادي عبر التنظير.

ج- المعالجة بفرط الحرارة hyperthermia: يستعمل فرط الحرارة المحدث بموجة مكروية microwave عبر قثطرة إحليلية (الشكل ١٥).

د- المعالجة بالأمواج فوق الصوتية المركزة عالية الكثافة high-intensity focused ultrasound (HIFU): وهي طريقة لاستئصال الأنسجة بالتأثير الحراري عبر الشرج، حيث يوضع مسبار الأمواج فوق الصوتية في المستقيم. يسمح هذا المسبار بتصوير الموثة وتسخينها بإطلاق أمواج عالية الطاقة هي الأمواج فوق الصوتية المركزة عالية الكثافة محدثة نخراً تخثرياً، بيد أن هذه الطريقة لا تعالج جيداً عنق المثانة وضخامة الفص المتوسط. وعلى الرغم من أن الأبحاث لا تزال جارية حولها فقد أظهرت حدوث التحسن في مجموع نقاط الأعراض ومعدل الرشق.



الشكل (١٥) معالجة ضخامة الموثة بفرط الحرارة.

هـ- جذ الموثة باستعمال ذبذبات شعاعية عبر الاحليل transurethral needle ablation of the prostate: تستخدم بوساطة إبرة تدخل إلى النسيج الخلالي للموثة عبر الإحليل لرفع درجة الحرارة وإحداث نخر فيها.

و- الدعائم (الاستنتات) ضمن الإحليل transurethral stents: تعتمد على وضع شبكة في الحفرة الموثية عبر التنظير مصممة للحفاظ على الإحليل الموثي سالكاً، وهي تغطى عادة بالظهارية البولية خلال ٤-٦ أشهر من وضعها.

وتستخدم هذه الطريقة عند المرضى الذين يتوقع أن تكون فترة حياتهم محدودة، ولا يسمح وضعهم الصحي بإجراء العمل الجراحي والتخدير.

ز- التوسيع بالبالون عبر الإحليل: ويتم فيها نفخ بالون ضمن الحفرة الموثية لتوسيعها بوساطة قثاطر معدة خصيصاً لذلك. وهذه الطريقة فعالة في حالة الموثة الصغيرة، ونادراً ما تستخدم اليوم لأن نتائجها عابرة.

أورام الموثة الخبيثة

ماهر الحسامي

أولاً- الوبائيات والسببيات:

١- التأثير الهرموني:

ينمو سرطان الموثة prostate cancer كضخامة الموثة الحميدة بتأثير التستوستيرون ومستقلبه الدي هدروتستوستيرون، وإزالة هذه الإندروجينات بالخصي يؤدي إلى موت الخلية المبرمج (استماتة الخلية) apoptosis، لذلك لا يحدث سرطان الموثة لدى المخصيين أو المصابين بعوز إنزيم ٥ ألفا ردكتاز 5-α reductase؛ الذي يعمل على قلب التستوستيرون إلى الدي هدروتستوستيرون؛ في حين يعود انخفاض نسبة حدوث سرطان الموثة في شعوب شرقيّ آسيا إلى نسبة الإستروجينات المرتفعة في أطعمة هذه الأعراق.

٢- عوامل الخطورة:

أ- العمر: العمر أحد أهم عوامل الخطورة في تطور سرطان الموثة، فهو نادر الحدوث دون الأربعين من العمر، ثم تزداد نسبة الحدوث بتقدم العمر وفقاً للدراسات التي أجريت على تشريح الجثث، فنسبة حدوث الورم الموثي في العقد السادس من الحياة هي نحو ٢٩٪ مقارنة بـ ٦٧٪ في العقد التاسع. ومعظم حالات سرطان الموثة لا يتم كشفها باكراً سريرياً، و٧٥٪ من أورام الموثة تشخص لدى من تجاوزوا الـ ٦٥ من العمر. ومن الملاحظ أن حدوث سرطان الموثة بالأعمار ما بين ٥٠-٥٩ ارتفع ثلاثة أمثال ما كان عليه عام ١٩٧٠.

ب- التوزع الجغرافي: أكثر ما يشاهد في الدول الغربية؛ ولاسيما الدول الاسكندنافية والولايات المتحدة الأمريكية، وهو نادر الحدوث في آسيا وشرقيّها خاصة، بيد أن المهاجرين من آسيا واليابان إلى الولايات المتحدة يزداد خطر إصابتهم بسرطان الموثة عشرين مثلاً؛ مما يدعو إلى الاعتقاد أن هنالك سبباً بيئياً كالنظم الغذائية الغربية وراء ذلك.

جـ- العرق: خطر إصابة السود أعلى مقارنة مع البيض، وكما ذُكر آنفاً إن الآسيويين نادراً ما يصابون بسرطان الموثة ما لم يهاجروا إلى الغرب. إن أكثر نسب الحدوث في العالم اليوم هي في الولايات المتحدة وجامايكا (السود) كما أن الدراسات القليلة المنشورة حتى الآن تشير إلى ارتفاع نسبة الوفيات لدى هؤلاء أيضاً.

د- القصة العائلية: إن ٥-١٠٪ من أورام الموثة وراثية المنشأ وهي تحدث بأعمار أبكر (أقل من ٦٠ سنة)، ويعتقد أن الجين المسؤول عن الإصابة يتوضع على الصبغي ١، والمواقع التي حددت للآن تشمل 8p-10q-13q-16q-17p-18q.

وتتضاعف نسبة الإصابة العائلية حين وجود قريب واحد من الدرجة الأولى مصاب بالورم، لتصبح أربعة أضعاف حين إصابة أكثر من قريب.

والآراء متضاربة حول العلاقة بين الإصابة بالورم وفرط النشاط الجنسي أو الإصابة بالآفات الفيروسية أو قطع الأسهرين، بيد أن التعرض للكادميوم يزيد من خطر الإصابة بورم الموثة.

ثانياً- الوقوع والانتشار والوفيات:

الوقوع: ازداد تشخيص سرطان الموثة نتيجة ازدياد استخدام معايرة مولد الضد الموثي PSA لدى الرجال العرضيين وغير العرضيين على حد سواء واعتماد الجراحين البوليين البرامج (البروتوكولات) التي تفرط في إجراء الخزع الموثية؛ مما جعل سرطان الموثة السرطان الأكثر تشخيصاً لدى الذكور في المملكة المتحدة بعد سرطانات الجلد.

الانتشار: يعتقد في الوقت الحاضر أن ١٢/١ من الرجال يشخص لديهم سرطان الموثة في أثناء حياتهم بالاعتماد على الأعراض السريرية والعلامات أو باستخدام المستضد الموثي. علماً أن الانتشار الحقيقي للمرض يمكن أن يحدد بوضوح من خلال الدراسات التي أجريت على تشريح الجثث لمن توفوا لأسباب أخرى لا تعود إلى سرطان الموثة. فقد أظهرت هذه الدراسات أن نسبة الإصابة لدى الرجال في العقد الثالث هي نحو ١٠٪ لترتفع إلى ٣٤٪ في العقد الخامس ولتصل إلى ٦٧٪ في العقد التاسع، لذا اعتمد اصطلاح سرطان الموثة الكامن لورم ينمو ببطء وغير عدواني.

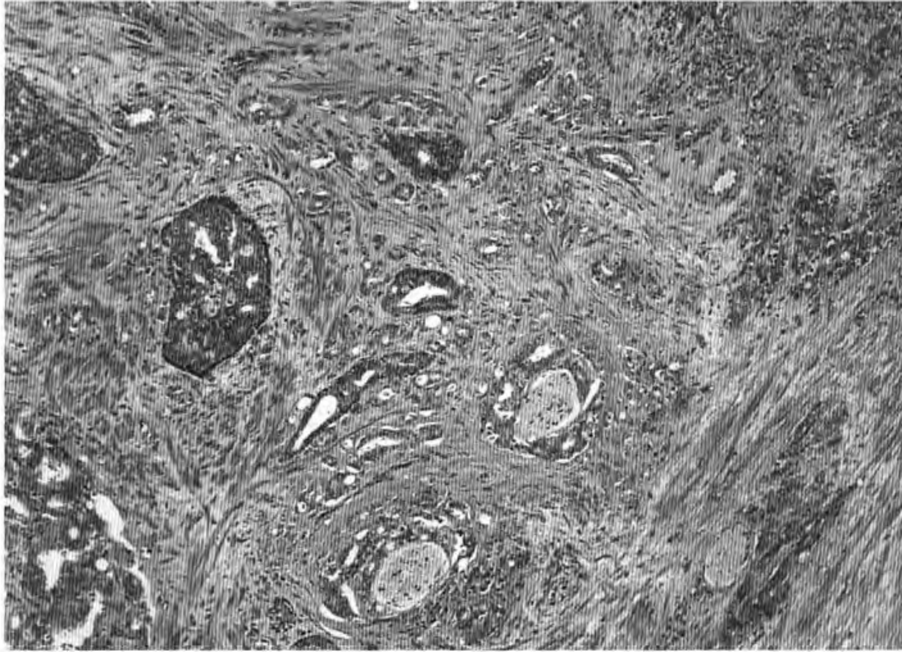
الوفيات: يموت ٣٪ من الرجال بسبب سرطان الموثة؛ بيد أن هذه النسبة بدأت بالانخفاض في نهاية العقد الأخير من القرن الماضي في كل من الولايات المتحدة الأمريكية وأوربا؛ ويعزى هذا التراجع إلى العلاج الباكر للحالات الموضعة ولاستخدام العلاج الهرموني للحالات المتقدمة، ومن السابق لأوانه أن يعزى تراجع الوفيات هذا إلى اعتماد سياسة المسح بوساطة المستضد الموثي.

ثالثاً- باتولوجيا سرطان الموثة adenocarcinoma:

أكثر أورام الموثة الخبيثة شيوعاً سرطان الموثة الغدي الذي ينشأ على حساب الخلايا الظهارية العنبية والقنوية، حيث تغيب الطبقة الخلوية القاعدية؛ ويخترق الغشاء القاعدي

بالخلايا الورمية التي تغزو اللحمة الليفية العضلية الموثية (الشكل ١). تبدو الغدة بالفحص العياني قاسية وبيضاء (الشكل ٢) مع وجود منتجات الموسين.

وقد يُغزى الإحليل الموثي والقنوات المنوية ولحمة الموثة بالأورام الانتقالية المثانية، وتشاهد الساركومة العضلية المخططة - مع ندرتها- لدى الأطفال عادة، أما الأورام



الشكل (١) المنظر التشريحي المرضي لسرطان الموثة.



الشكل (٢) المنظر العياني لسرطان الموثة.

الانتقالية الثانوية لأورام أخرى فنادرة الحدوث.

١- سرطان الموثة الغدي:

تنشأ ٧٥٪ من حالات هذا الورم على حساب المنطقة المحيطية للموثة؛ وغالباً ما يكون متعدد البؤر، في حين تنشأ ٢٠٪ من الحالات على حساب المنطقة التحولية transitional zone و٥٪ بالمنطقة المركزية. ينتشر الورم محلياً عبر المحفظة الموثية (وهي غائبة في ذروة الغدة وقاعدتها) إلى الجوار وهذا ما اصطلح عليه السرطان المتقدم موضعياً، لذا قد يصيب الورم المصرة الظاهرة للإحليل والأجسام الكهفية للقضيب والحويصلات المنوية والمثلث المثاني إضافة إلى نهايتي الحالبين. أما الانتقالات البعيدة لهذا السرطان فتصيب العقد اللمفاوية والعظام غالباً، كما قد تصيب الرئتين والكبد والخصيتين والدماغ على نحو أندر. تكون الانتقالات العظمية من النوع المصلب للعظم (الشكل ٣)، وأندر من ذلك أن تكون من النوع الحال للعظم، والمواقع العظمية الأكثر إصابة هي الحوض والفقرات، يتبعها العظام الطويلة والأضلاع والترقوتان والجمجمة.

السرطان الغدي الموثي مرض معقد يرافقه العديد من الاضطرابات الجينية التي تصيب الصبغي ١ في المواقع التالية 8p، 10q، 13q، 16q، 17p، 18q، كما أن ازدياد تركيز عامل النمو المشابه للإنسولين IGF-1 يرافقه ازدياد خطورة الإصابة بسرطان الموثة. في حين يترافق نقص فعالية الجين p27 وازدياد درجة الـ Gleason والحواف الإيجابية والارتشاح للحويصلات المنوية وإصابة العقد اللمفاوية.

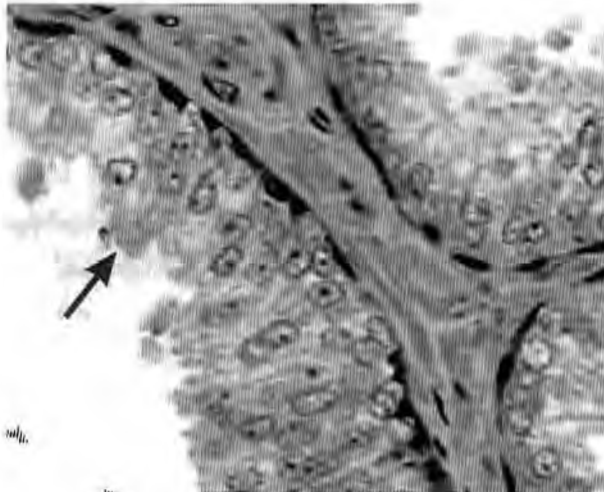


الشكل (٣) انتقالات عظمية من النوع المصلب للعظم.

٢- الآفات التي تسبق السرطان - "ما قبل الورم":

أ- التكون الورمي ضمن النسيج الظهاري الموثي prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): تبدو العنيبات والقنوات الموثية بشكل سليم إلا أنها مبطنة بخلايا غير نموذجية، وتبدو الخلايا القاعدية سليمة في حين يكون الغشاء القاعدي مفتتاً، وقد صنف الـ PIN اليوم بشكلين منخفض الدرجة وعالي الدرجة (الشكل ٤) وفقاً لمظهر النويات. ونظراً لأن الشكل منخفض الدرجة؛ لم يلاحظ له أي قيمة من حيث الإنذار، فقد اتفق المشرحون المرضيون على أن يشيروا إلى عالي الدرجة فقط. وتبين أن وجوده بدراسة الخزعات المجراة من المنطقة المحيطية للموثة يعني أنه سيُكشف سرطان غدي موثي بالخزعات اللاحقة وبنسبة تصل حتى ٣٠-٤٠٪. ويجدر التنويه هنا بأن تقارير التشريح المرضي تبين أن ٥-١٠٪ من خزعات الموثة تحوي PIN عالي الدرجة دون أي تأثير لقيمة الـ PSA في المصل، وموقع الإصابة بالـ PIN عالي الدرجة لا يكون بالضرورة موقع الإصابة بالسرطان مستقبلاً، كما لا يشاهد الـ PIN مرافقاً في الأورام كافة. وحالياً ينصح بإعادة الخزع الموثية إن وجد الـ PIN عالي الدرجة بخزعة سابقة أو في محصول تجريف الموثة.

ب- التكاثر العنيبي غير النموذجي atypical small acinar proliferation (ASAP) وهو المظهر الثاني الذي يشير إليه المشرحون المرضيون بعبارة "اشتباه بورم" حيث تبدو العنيبات صغيرة ومحاطة بخلايا ابتليالية غير طبيعية، وتكون الخلايا العمودية ذات نواة واضحة تحتوي النويات، وتغيب الخلايا القاعدية في بعض المواقع مع بقاء الغشاء القاعدي سليماً، وكما في الـ PIN؛ فإن وجود هذا المظهر ينبئ



الشكل (٤) تكون ورمي ضمن النسيج الظهاري الموثي عالي الدرجة.

باحتمال كشف سرطان غدي موثي بالخزعات اللاحقة وبأكثر من ٤٠٪ من الحالات.

رابعاً- المستضد الموثي- PSA والمسح في سرطان الموثة:

قد يساعد المسح survey المجرى للرجال بين ٥٠ و٧٥ سنة من العمر بإجراء المس الشرجي ومعايرة الـ PSA على كشف الإصابة بسرطان الموثة باكراً، ويخفض لذلك وعلى نحو ملحوظ من الوفيات والمراضة لدى المصابين. إن مناصري إجراء المسح يرون أن تكلفة هذا الاختبار منخفضة، ويساعد على كشف السرطان قبل أن ينتشر خارج الموثة بفترة تراوح بين ٦-١٢ سنة (ما بين المسح والتشخيص السريري)؛ مما يؤدي إلى تشخيص باكر وعلاج شافٍ للسرطانات التي ما تزال ضمن الغدة organ-confined. أما مناهضو المسح فيرون أن نوعية اختبار الـ PSA المنخفضة ٤٠٪ وارتفاع نسبة السرطان الخفي أو الكامن -"آخذين بالحسبان ما سيعانيه المرضى من قلق من جراء إجراء الخزعات" وما يتلوه من فرط التشخيص بنسبة تتراوح بين ٣٥ و٥٠٪- سيؤدي إلى الإفراط بالعلاج. لذلك فإن إجراء المسح في المملكة المتحدة محدود حالياً.

خامساً- المظاهر السريرية:

منذ انتشار اختبار الـ PSA أصبح تشخيص المرض يتم في معظم المرضى قبل ظهور الانتقالات.

تختلف المظاهر السريرية بحسب مرحلة السرطان وهي كما يلي:

١- سرطان الموثة الموضع:

- لا عرضي، يكشف بفحص الـ PSA أو بالمس الشرجي.
- أعراض بولية سفلية انسدادية (غالباً بسبب الضخامة الموثية السليمة المرافقة).
- سائل منوي مدمى.
- بيلة دموية (غالباً بسبب الضخامة الموثية السليمة المرافقة).
- حس الانزعاج في العجان (يمكن أن يكون بسبب التهاب موثة مرافق).

٢- سرطان الموثة الموضع المتقدم:

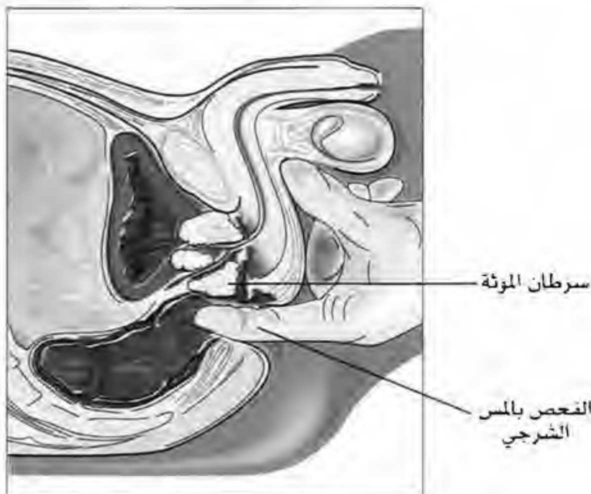
- لا عرضي يكشف بفحص الـ PSA أو بالمس الشرجي.
- أعراض بولية سفلية.
- سائل منوي مدمى.
- حس الانزعاج في العجان.
- أعراض ناجمة عن قصور كلوي (انقطاع البول بسبب انسداد الحالبين).
- نعوظ دائم مؤلم خبيث (نادر).
- انسداد المستقيم (نادر).

٣- سرطان الموثة بعد الانتقالات:

- لا عرضي (سرطان خفي) يكشف بفحص الـ PSA أو بالمس الشرجي.
- تورم بالطرف السفلي ناجم عن انسداد لمفاوي.
- قهم ونقص الوزن.
- ألم عظمي وكسور مرضية.
- أعراض وعلامات عصبية في الطرفين السفليين (انضغاط النخاع).
- فقر الدم.
- زلة تنفسية، ويرقان، وميل إلى النزف (اضطرابات التخثر).

سادساً- ملاحظة حول المس الشرجي:

تظهر معظم حالات سرطان الموثة في المنطقة المحيطية من الغدة وفي القسم الخلفي منها، والمس الشرجي (الشكل ٥) يُمكِّن من كشف هذا السرطان إما بالشعور بعقدة وإما بعدم التناظر بين فصي الموثة وإما من الملمس القاسي الشامل. يترافق ٥٠٪ من المس الشرجي غير الطبيعي وسرطان الموثة، وقد يحدث الالتباس بحصيات الموثة والتهاب الموثة المزمن أو بالتغيرات التي تحدث بعد تطبيق المعالجة الشعاعية للآفات الحوضية. ويجدر التنوية أن ٤٠٪ فقط من حالات سرطان الموثة المشخصة بالمس الشرجي يكون السرطان فيها موضعاً ضمن الغدة. كما أن المس الشرجي غير الطبيعي مع PSA بين ٢,٥-٤ ng/ml يكشف سرطان الموثة بنسبة تصل إلى ٣٠٪؛ وهذا مما يؤكد ضرورة إجراء المس الشرجي.



الشكل (٥) المس الشرجي لسرطان الموثة.

سابعاً- المستضد الموثي PSA:

قبل اعتماد المستضد الموثي في ثمانينيات القرن الماضي كان إنزيم الفوسفاتاز الحامض الواسم المستخدم، وكان نوعياً فقط لانتقال السرطان للعظم. لذا لم يكن مفيداً للكشف عن السرطان قبل انتشاره للعظم، كما أن إنزيم الفوسفاتاز الحامض في ٢٠٪ من المرضى المصابين بالانتقالات العظمية يبقى ضمن الحدود الطبيعية؛ لذا فإن معظم المرضى وقبل حقبة الـ PSA لم يتم تشخيصهم إلا في مراحل متقدمة، وحين أصبح السرطان غير قابل للشفاء. أحدث المستضد ثورة في تشخيص سرطان الموثة وتدبيره رغم أن استخدامه كأداة للمسح سعياً وراء التشخيص الباكر ما زال موضع جدل وخلاف. وإضافة إلى استخدامه مشعراً للكشف عن سرطان الموثة؛ فإن ارتفاعه قد يفيد أيضاً لتحديد المرحلة ولمراقبة المرضى بعد تطبيق العلاج، ويمكن توضيح ذلك بما يلي:

- يزداد المستضد الموثي عادة مع تقدم مرحلة السرطان وازدياد حجمه إلا أن نسبة ضئيلة من السرطانات القليلة التمايز لا يزداد الـ PSA فيها.
- يستخدم المستضد الموثي بالمشاركة مع المس الشرجي والمرحلة المقدرة سريرياً ودرجة الـ Gleason بالخزعة؛ لتخمين مرحلة الورم بالتشريح المرضي بعد العلاج الجذري باستخدام المخططات الإحصائية المعتمدة.
- يكون السرطان في أكثر من ٥٠٪ من المرضى خارج حدود الموثة إذا كان الـ PSA أكثر من ١٠ نانوغرام/مل.
- يكون في أقل من ٥٪ من المرضى انتقالات لمفاوية و١٪ انتقالات عظمية إذا كان الـ PSA أقل من ٢٠ نانوغرام/مل.
- يكون في ٦٦٪ من المرضى انتقالات لمفاوية و٩٠٪ ارتشاح للحويصلات المنوية إذا كان المستضد الموثي أكثر من ٥٠ نانوغرام/مل.
- يجب ألا يكشف الـ PSA في عواقب استئصال الموثة الجذري للسرطان الموضع.
- يشير ارتفاع الـ PSA بعد استئصال الموثة الجذري إلى انتقالات سريرية.
- ينخفض الـ PSA للحدود الطبيعية في ٨٠٪ من المرضى المصابين بسرطان الموثة مع انتقالات خلال ٤ أشهر من العلاج، ليعاود الارتفاع وسطياً بعد ١٨ شهراً من بدء العلاج مشيراً إلى تقدم المرض.
- إن الـ PSA مشعر نوعي للموثة إلا أنه ليس مشعراً نوعياً لسرطان الموثة؛ إذ إن هنالك حالات أخرى يرتفع فيها، أهمها ضخامة الموثة السليمة ووجود الخمج أو بعد استخدام الأدوات التنظيرية؛ مما يقتضي ألا يجرى الاختبار إلا بعد مرور ٢٨ يوماً على الأقل على التنظير لتجنب الإيجابية الكاذبة، كما يستحسن أن يجرى الاختبار بعد يومين من حدوث القذف المنوي أو المس الشرجي علماً بأن الدراسات أظهرت أن الفوارق ليست ذات أهمية.

مشتقات المستضد الموثي - نسبة الحر إلى الإجمالي - الكثافة - السرعة:

١- نسبة المستضد الموثي الحر إلى الإجمالي:

إن قياس نسبة المستضد الموثي الحر إلى الإجمالي يحسن من نوعية الاختبار؛ إذ تكون هذه النسبة منخفضة في المصابين بسرطان الموثة مقارنة بالضخامة السليمة، فهي لذلك تفيد في اتخاذ قرار إعادة الخزعات الموثية لمن كانت أصلاً سليمة لديهم.

إن ٢٧٪ من الرجال الذين يكون المس الشرجي لديهم طبيعياً ومقدار الـ PSA بين ٤-١٠ نانوغرام/مل يكون لديهم سرطان في الموثة، وترتفع هذه النسبة لتصل ٦٠٪ إذا كانت نسبة الـ PSA الحر إلى الإجمالي أقل من ١٠٪، في حين تنخفض نسبة الإصابة فيما إذا كانت هذه النسبة أكثر من ٢٥٪. ويجدر التنويه أن التهاب الموثة المزمن قد يؤدي إلى انخفاض النسبة أيضاً.

من الناحية المخبرية إن مقدار الـ PSA الحر عادة غير ثابت في أثناء إجراء الاختبار، ولذلك يجب أن تجرى المعايرة خلال ٣ ساعات من أخذ العينة أو أن يحفظ المصل بحرارة تحت ٢٠ درجة مئوية، وإلا فإن مقدار الـ PSA الحر سينقص والنسبة ستنخفض.

٢- كثافة المستضد الموثي الحر إلى الإجمالي:

إن لحجم غدة الموثة أهمية كبيرة؛ لأن ضخامة الموثة السليمة هي السبب الغالب في ارتفاع مقدار المستضد الموثي، ولكن على نحو خفيف. إن حاصل تقسيم مقدار المستضد الموثي على حجم الموثة يسمى كثافة الـ PSA، وحاصل تقسيم مقدار الـ PSA على حجم الجزء المحيطي لغدة الموثة يسمى كثافة الـ PSA في القسم المحيطي للغدة. لقد اعتمدت أرقام مختلفة لتلك الكثافة التي يمكن أن تحسن من نوعية الاختبار؛ وبالتالي تخفيض عدد الخزع الموثية.

٣- تغير مقدار المستضد الموثي مع مرور الزمن velocity:

تتغير قيمة الـ PSA لدى المصابين أو حتى غير المصابين بسرطان الموثة، ويعزى ذلك إما لسبب تقني فني وإما فيزيولوجي؛ بيد أن مقداره يرتفع تدريجياً وببطء في

ضخامة الموثة السليمة وعلى نحو أسرع في سرطان الموثة (سرعة الـ PSA). إن ازدياد الـ PSA أكثر من ٠,٧٥ نانوغرام/مل بالعام لمن كان مقدار الـ PSA لديهم بين ٤ و١٠ نانوغرام/مل غالباً ما يشير إلى التسرطن، وإن ٥٪ فقط من الرجال قد يزداد لديهم الـ PSA دون أن يكونوا مصابين بالسرطان. فازدياد الـ PSA أكثر من ٢٠٪ بالعام يقتضي الاهتمام وإجراء الخزع علماً بأن عدم ازدياد الـ PSA بهذه النسبة لا يعني استبعاد الإصابة بالسرطان.

مناقشة الواقع مع المرضى قبل اجراء إختبار الـ PSA:

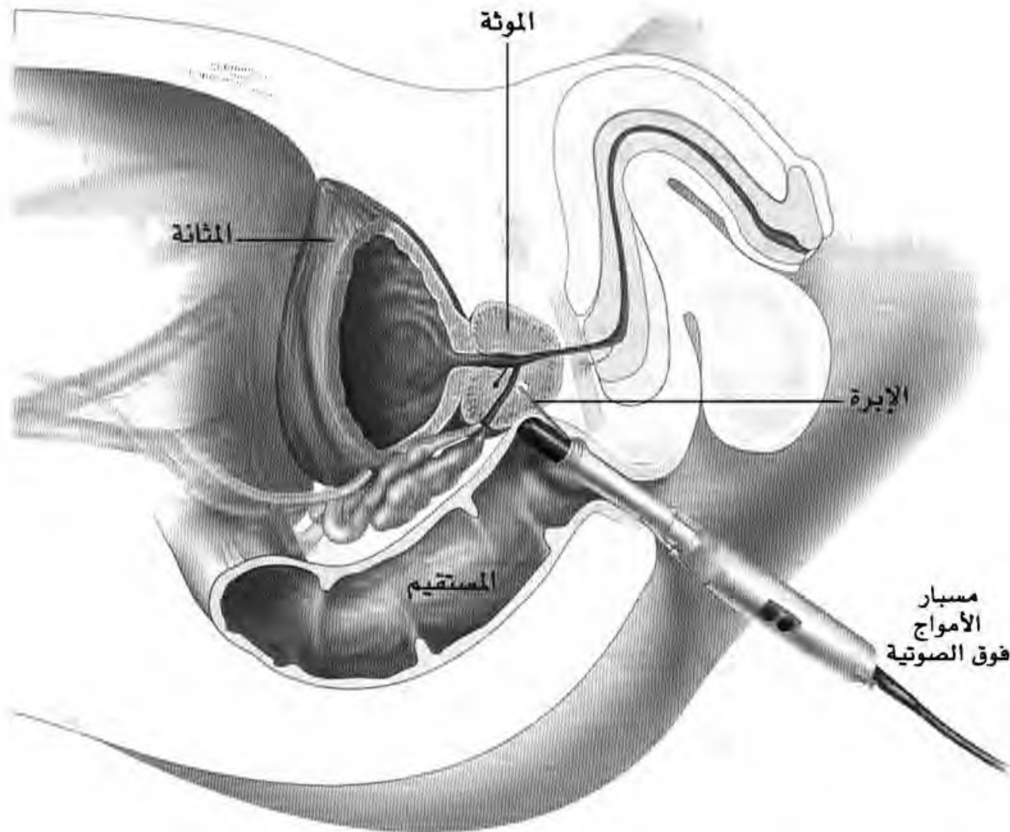
لما كانت ضرورة المسح لم يتفق عليها بعد: فمن الضروري توضيح الواقع للأشخاص غير العرضيين من خلال النقاط التالية:

- قد يكشف سرطان الموثة بنسبة أقل من ٥٪ لدى المجرى لديهم المسح.
- حساسية الاختبار ٨٠٪، والسلبية الكاذبة ممكنة.
- النوعية ٤٠-٥٠٪، والإيجابية الكاذبة ممكنة.
- إن الخزع الموثية غير مريحة، وتحمل نسبة ١٪ من حدوث الخمج أو النزف.
- إن تكرار إجراء الخزع يمكن أن يوصى به حين وجود الـ PIN أو ازدياد الـ PSA.
- العلاج قد لا يكون ضرورياً كما قد لا يكون شافياً.
- المراضة في عواقب العلاج قد تسيء لنوعية الحياة.

ثامناً- تخطيط صدى الموثة عبر الشرج - الخزعات الموثية:

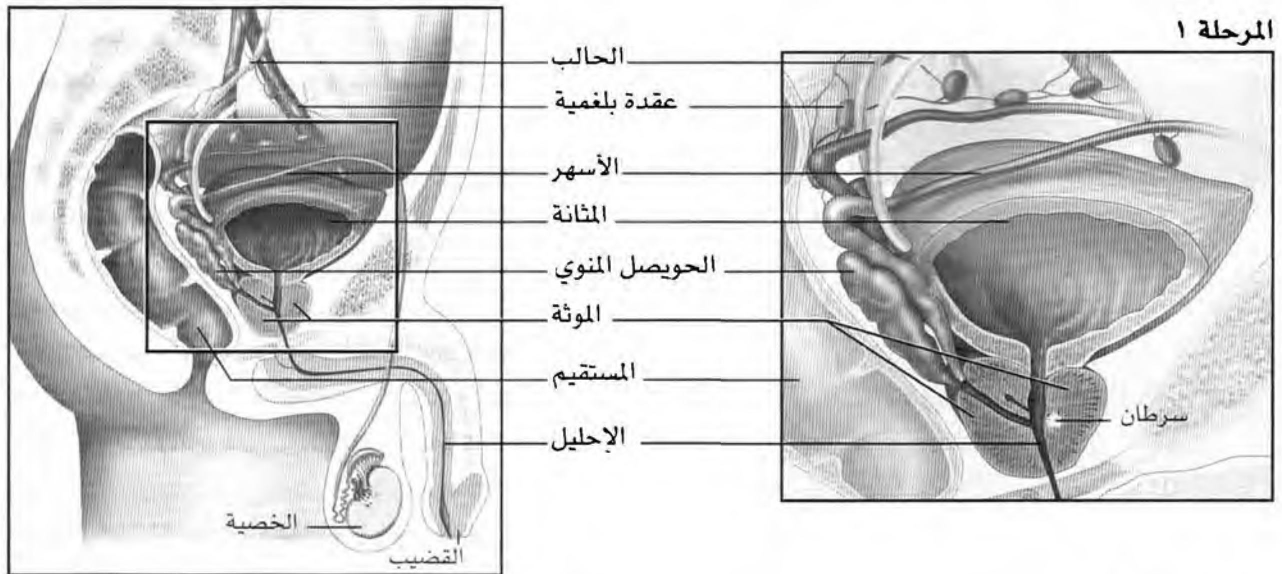
إن الفحص المشخص الأكثر استخداماً في الوقت الحاضر هو إجراء الخزعات الموثية بمساعدة الأمواج فوق الصوت عبر الشرج (الشكل ٦)، وتتم الدراسة بالأمواج فوق الصوت عبر الشرج باستخدام مسبار ٧,٥ وهذا الفحص رغم أنه مزعج للمريض وبألم محتمل؛ فإنه لا يحتاج إلى التخدير، ولا يتطلب وقتاً طويلاً لإجرائه، وبوساطته يمكن الحصول على الخزع اللازمة للتشخيص، وتعطى الصادات الحيوية عادة قبل إجرائه وبعد إجرائه.

تكشف الأمواج ما فوق الصوت عبر الشرج حدود الموثة كما تكشف الكيسات أو الخراجات أو التكلسات ضمنها حين وجودها، وكشف مناطق ناقصة الصدى hypoecho أو زائدة الصدى ضمن المنطقة المحيطية للغدة قد يشير إلى الإصابة



الشكل (٦) تخطيط صدى الموثة عبر الشرج وأخذ الخزعات.

المرحلة ١



المرحلة ٢ أ



المرحلة ٢ ب



المرحلة ٣



المرحلة ٤



الشكل (٧) مراحل سرطان الموثة.

السرطانية أو الالتهابية علماً بأن معظم حالات سرطان الموثة سوية الصدى.

استطبابات الدراسة بالأمواج فوق الصوت عبر الشرج على نحو منفرد:

- حساب حجم الموثة على نحو دقيق.
- حالات العقم مع انعدام النطاف بغية دراسة الحويصلات المنوية والقنوات الدافقة.
- البحث عن حصيات أو كيسة مولَرية Mullerian.
- الاشتباه بخراج موثي مع إمكان تفجيره من خلال البزل.
- دراسة الألم الحوضي المزمن للبحث عن كيسة موثية أو حصاة.

استطبابات الدراسة بالأمواج فوق الصوت عبر الشرج مع الخزع:

- مس شرجي غير طبيعي أو ارتفاع الـ PSA أو كلاهما معاً.
- خزعات سابقة أظهرت PIN أو اشتباهاً بورم.
- خزعات سابقة طبيعية مع استمرار ارتفاع الـ PSA أو مس شرجي غير طبيعي.
- إثبات وجود نكس ورمي في عواقب العلاج.

البرنامج (البروتوكول) المعتمد للخزع: تجرى الخزع بوساطة الأمواج فوق الصوت عبر الشرج باستخدام إبرة Tru-Cut قياس F18 وتؤخذ من أي آفة مجسوسة أو واضحة بالأمواج فوق الصوت. وقد يزيد عدد الخزع من ٦ إلى ١٠ أو ١٢ خزعة مع التركيز على المنطقة المحيطية؛ إذ أظهرت الدراسات أن زيادة عدد الخزع أدت إلى زيادة كشف حالات السرطان بنسبة ١٥٪، كما يمكن الحصول على خزع من قبل إجراء الخزع.

إن سلبية الخزعات لا تنفي احتمال الإصابة بالسرطان كما أن الإيجابية لا تعني ضرورة تطبيق العلاج الفوري.

يمكن القول اليوم: إنه لا ضرورة لإجراء الخزعات الموثية لدى مريض عرضي ولديه موثة قاسية كالحجر والـ PSA > ١٠٠ نانوغرام/مل قبل البدء بالعلاج الهرموني.

تاسعاً- مراحل سرطان الموثة:

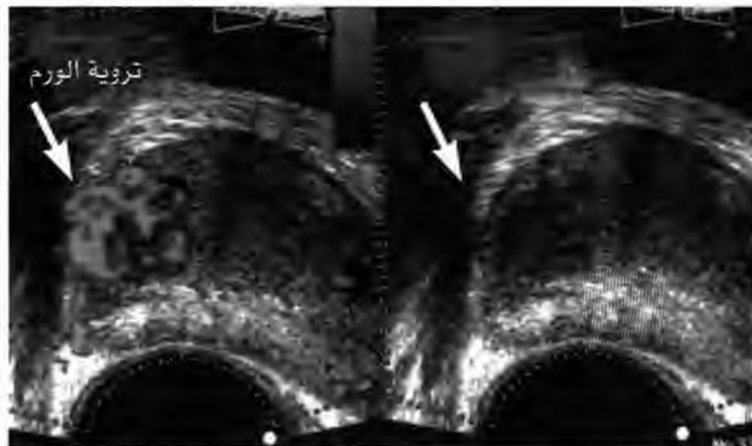
يستخدم لهذه الغاية **تصنيف TNM**، ويمكن أن يكون هذا التصنيف وفق الحالة السريرية أو وفق نتيجة التشريح المرضي؛ وذلك على ضوء المعلومات المتوافرة (الشكل ٧).

* T **(الورم):** يقيَّم بالمس الشرجي والأمواج فوق الصوت (الشكل ٨) عبر الشرج أو بالمرنان (الشكل ٩)؛ علماً بأن الوسائل التشخيصية المتاحة محدودة الإمكانية للكشف عن الورم الموضع أو المنتشر خارج المحفظة.

* N **(العقد اللمفاوية):** تقيَّم باستخدام المرنان أو الخزع. وتجريف العقد اللمفاوية الحوضية هو الطريقة المثلى لتحديد درجة إصابة العقد؛ إذ إن كلاً من المرنان أو التصوير المقطعي المحوسب يمكن أن يكشف العقد المتضخمة، والشعاعيون يعتمدون العقد الأكبر من ٨ ملم؛ علماً بأن هنالك عقداً أكبر من ذلك قد لا تكون ورمية كما أن هنالك انتقالات ورمية مجهرية يمكن أن تشاهد بعقد أصغر من ذلك.

* M **(الانتقالات الجهازية):** تقيَّم بالفحص السريري وبالمرنان أو تفرس العظام الومضاني (الشكل ١٠) وتصوير الصدر؛ إضافة إلى الفحوص المخبرية التي تشمل الكرياتينين والفوسفاتاز القلوي.

جداول بارتن Partin nomograms: بالاعتماد على دراسة أكثر من ١٠٠٠ حالة استئصال موثة جذري وتحديد مرحلة السرطان ومرحلة الانتقالات اللمفاوية ومقارنتها بمرحلة



الشكل (٨) الصدى الدوبلري الملون يظهر تروية سرطان الموثة.

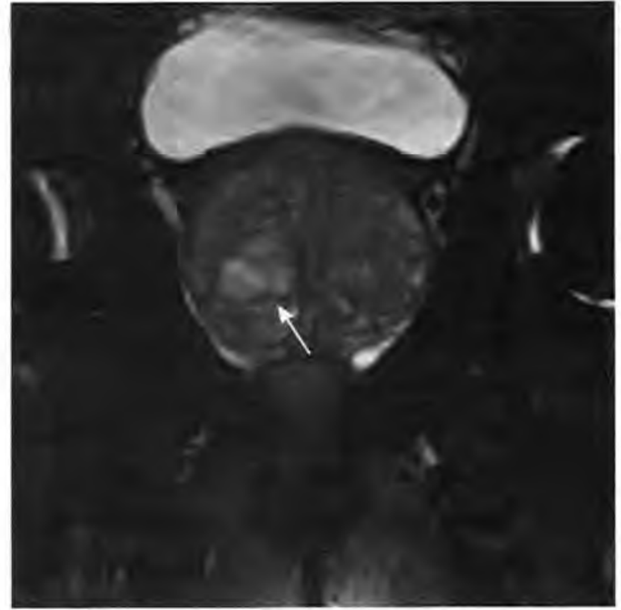
السرطان السريرية ومقدار الـ PSA ودرجة الـ Gleason قبل العمل الجراحي تبين أن المرحلة التشريحية المرضية العالية PT3 مثلاً والتي تُحدَّد بعواقب استئصال الموثة الجذري يمكن أن تخمن مسبَقاً في بعض الحالات.

مراحل سرطان الموثه TNM:

* **T0**: لا ورم (PT0 لم تشاهد آفة ورمية سرطانية بالفحص النسجي).
* **Tx**: المرحلة غير متأكد منها.
* **T1a**: السرطان غير مجسوس بالمس الشرجي (أو موجود في أقل من ٥٪ من حاصل تجريف الموثة.
* **T1b**: السرطان غير مجسوس بالمس الشرجي أو أكثر من ٥٪ من حاصل تجريف الموثة.
* **T1c**: السرطان غير مجسوس بالمس الشرجي إلا أنه موجود بالخزع المجراة بسبب ارتفاع الـ PSA.
* **T2a**: الورم مجسوس ضمن الغدة بأقل من نصف فص موثي وفي طرف واحد.
* **T2b**: الورم مجسوس بالمس الشرجي ضمن الغدة بأكثر من نصف فص موثي واحد.
* **T2c**: الورم مجسوس بالمس الشرجي بكلا الفصين الموثيين.
* **T3a**: الورم مجسوس ومتقدم موضعياً إلى النسيج الشحمي حول الموثة في جانب واحد أو في الجانبين إلا أنه متحرك.
* **T3b**: الورم مجسوس ومرتشح للحويصلات المنوية.
* **T4a**: الورم مجسوس ومرتشح للنسج المجاورة وغير متحرك.
* **T4b**: الورم مجسوس ومرتشح لجدار الحوض وثابت.
* **Nx**: العقد اللمفاوية لم تقيم.
* **N0**: لا يوجد انتقالات للعقد اللمفاوية.
* **N1**: هنالك انتقالات للعقد اللمفاوية في المنطقة.
* **M**: الانتقالات البعيدة لم تقيم.
* **M0**: لا يوجد انتقالات بعيدة.
* **M1a**: الانتقالات العقدية خارج المنطقة إيجابية.
* **M1b**: الانتقالات العظمية إيجابية.
* **M1c**: انتقالات ورمية لمناطق أخرى.

عاشراً- درجات سرطان الموثة:

يعتمد نظام الـ Gleason لتحديد درجة الورم مجهرياً بالتكبير المنخفض، ووفقاً للتمايز الغدي تقسم الدرجات من ١-٥، وليس للمظهر الخلوي أي شأن في تحديد الدرجة،



الشكل (٩) التصوير بالمرنان يظهر سرطان الموثة.



الشكل (١٠) تفرس العظام الومضاني يظهر انتقالات عظمية.

وإنما من خلال البؤر السرطانية المتعددة يستخدم أكثر نموذجين غالبين لتحديد الدرجة من ٢-١٠، وحين وجود نموذج واحد شامل؛ فالدرجة بكل بساطة تضاعف. هذا النظام يستخدم في قراءة الخزع الموثية أو نتائج تجريف الموثة أو بدراسة الموثة نسجياً في عواقب استئصال الموثة الجذري. تعدّ الدرجة من ٢-٤ جيدة التمايز ومن ٥-٧ متوسطة التمايز ومن ٨-١٠ قليلة التمايز. إن ٧٥٪ من حالات سرطان الموثة تكون ما بين ٥-٦ ونحو ١٠٪ ما بين ٢-٤ و١٥٪ ما بين ٨-١٠.

لقد أقر المشرحون المرضيون هذا النظام، ووجدوه سهل التطبيق، وغالباً ما يسهل الاتفاق على قراءة النتائج. بيد أنه تبين أن الدرجة التي تحدد بعد الخزع الموثية تكون أخفض مما هي عليه حين يتم استئصال الموثة الجذري وبنسبة قد تصل إلى ٣٠-٤٠٪، أما العكس فنادر.

تكمن أهمية نظام الـ Gleason بتناسبه مع الإنذار؛ ويجدر التنويه هنا أن المشرح المرضي يجب أن يعرف فيما إذا كان المريض يعالج هرمونياً أو إذا كان يعالج بمثبطات ألفا ردوكتيز لضخامة موثة سليمة قبل إجراء الخزع؛ لما لذلك من تأثير في تحديد الدرجة.

حادي عشر- تدبير سرطان الموثة:

١- تدبير سرطان الموثة الموضع:

أ- الانتظار مع المراقبة: إن المقولة: إن معظم الرجال يموتون وهم مصابون بسرطان الموثة؛ لكن سبب وفاتهم لا يعود إلى هذا السرطان هي مقولة صحيحة؛ لأن معظم حالات سرطان الموثة ذات سير بطيء، ومعظم الرجال لا يشخص لديهم السرطان إلا بعد أن يتجاوزوا الـ ٧٠ من العمر، وهذا هو أساس مفهوم المراقبة للمصابين بسرطان الموثة غير المنتشر ومن دون تطبيق أي علاج.

إن المرضى الذين يمكن أن يطبق عليهم الانتظار مع المراقبة WW هم المصابون بسرطان موضع حصراً إذا:

- كانت درجة الـ Gleason ٢-٤ وبأي عمر كان.
- كانت درجة الـ Gleason ٥-٦ وبالأعمار ما فوق ٧٥.
- كان المرضى مصابين بأمراض أخرى مشاركة، وتوقع الحياة لديهم أقل من ١٠ سنوات.
- كان المرضى في المرحلة T1a إذا كان الـ PSA طبيعياً.

على أي حال إن طريقة المراقبة WW يمكن أن تعتمد وتناقش في كل حالة تكون فيها درجة الـ Gleason أقل من ٧؛ وحجم الورم صغيراً بالمس الشرجي. يتابع المرضى المطبق لديهم نظام المراقبة كل ٦ أشهر بإجراء المس الشرجي ومعايرة الـ PSA، وإذا تقدم الورم في أثناء المتابعة يبدأ العلاج بحاذفات الأندروجين androgen ablation therapy.

ب- استئصال الموثة الجذري radical prostatectomy: هو استئصال كامل الموثة بما في ذلك الإحليل الموثي والحويصلات المنوية، ويتم عبر طرق عدة: ما خلف العانة، أو عبر العجان أو من خلال التنظير البطني، وبعد الاستئصال يفاغر عنق المثانة مع الإحليل، ويجدر التنويه هنا أن الطريق العجاني يتعذر من خلاله تجريف العقد الحوضية.

يستطب استئصال الموثة الجذري لدى المصابين بالسرطان الموضع والحياة المتوقعة لديهم أكثر من ١٠ سنوات على ألا يتجاوز عمر المريض ٧٠ عاماً وألا يزيد مقدار الـ PSA على ٢٠ نانوغرام/مل.

يتم استئصال الموثة الجذري بالطريق خلف العانة تحت التخدير العام ومن خلال شق ناصف سفلي وخارج الصفاق بعد قثطرة المثانة عبر الإحليل. أما مضاعفات هذه الجراحة فهي:

(١)- مضاعفات عامة: أهمها: النزف الذي يتطلب نقل الدم أو إعادة التداخل، والخمج، والاضطرابات القلبية، ويمكن تخفيف حدوث هذه المضاعفات بالإرقاء الجيد وإعطاء الصادات مع مقادير قليلة من الهيبارين والتحريك الباكر. إن نسبة حدوث الوفاة بعد الجراحة مباشرة هي ٥٠٠/١ حالة.

(٢)- مضاعفات نوعية باكرة: في أثناء العمل الجراحي قد يصاب العصب الساد، أو الحالب أو المستقيم، ويجب أن تدبر على الفور إذا كشفت في أثناء الجراحة بخياطة العصب، وإعادة زرع الحالب وخياطة المستقيم مع شرج مضاد للطبيعة أو من دون ذلك.

(٣)- مضاعفات نوعية متأخرة: تشمل عسر الانتصاب، وهو يصيب نحو ٧٠-٩٠٪ من المرضى علماً بأن الانتصاب التلقائي قد يعود بعد نحو ٣ سنوات من العمل الجراحي، أما الرجال > ٦٥ والذين يشكون من ضعف الانتصاب قبل العمل الجراحي؛ فقد يحتاجون إلى حقن البروستاغلاندين أو إلى استخدام أجهزة خاصة أو إلى وضع اللدائن. والمضاعفة الأخرى هي السلس الجهدي الذي يصيب نحو ٥٪ من الحالات وغالباً ما يزول خلال شهر من العمل الجراحي بتعليم المريض تمارين للعضلات الحوضية، وفي حالات نادرة قد يُضطر إلى حقن بعض المواد الخاصة أو إلى زرع المصرات الصنعية.

متابعة المصابين بسرطان الموثة في عواقب استئصال الموثة الجذري:

مع عدم وجود دراسات عشوائية لمقارنة نتائج استئصال

الموثة الجذري بالعلاج الشعاعي؛ فإن هنالك دراسات مقارنة عشوائية بين استئصال الموثة الجذري والانتظار والمراقبة WW وهي تبدي انخفاض معدل الوفيات بنسبة ٥٠٪ وانخفاض نسبة الانتقالات بنحو ٦٠٪ بمجموعة استئصال الموثة الجذري وخلال فترة متابعة لمدة ٦ سنوات، علماً بأن حالات سرطانات الموثة المتقدمة استثنيت من هذه الدراسة. إن مقدار الـ PSA يجب أن ينخفض بعد العمل الجراحي الى أقل من ٠,١ نانوغرام/مل، وزيادة مقدار الـ PSA بعد استئصال الموثة الجذري بأكثر من ٠,٢ نانوغرام/مل يجب أن ينتبه لمراقبته.

تدبير ارتفاع الـPSA في عواقب الاستئصال الجذري:

إن الرقم المتفق عليه للقول بوجود ارتفاع في PSA هو أكثر من ٠,٢ نانوغرام، وعند حدوث ذلك يجب البحث عن عقيدة في مكان المفاغرة المثانية الإحليلية بالمس الشرجي وإجراء الخزع من مكان المفاغرة. أما الرنين المغنطيسي وتفرس العظام الومضاني، فنادراً ما يفيد في البحث عن انتقالات ثانوية ما لم يكن الـ PSA أكثر من ٧ نانوغرام/مل.

إن التدبير المتفق عليه اليوم يشمل المراقبة والانتظار WW أو المعالجة الشعاعية للحوض أو العلاج الهرموني.

يستخدم العلاج الشعاعي للحوض إذا:

- تأخر ارتفاع الـ PSA < ١سنة.
- تضاعف مقدار الـ PSA خلال ١٠ أشهر.
- كان PSA أقل من ١ نانوغرام/مل.
- كان الورم منخفض الدرجة. ومقدار المعالجة الشعاعية 64GY.

أما إذا لم ينخفض مقدار الـ PSA إلى أقل من ٠,٢ نانوغرام/مل في عواقب الاستئصال الجذري أو إذا ارتفع خلال السنة الأولى أو تضاعف مقداره خلال ١٠ أشهر؛ فالمعالجة الشعاعية غالباً ليست مفيدة، وينصح في مثل هذه الحالات اللجوء إلى المعالجة الهرمونية. وهنالك خيارات متعددة من مضادات الإندروجين اللاستيروئيدية إلى المعالجة الوحيدة بالـ bicalutamide ١٥٠ملغ/يومياً أو باستئصال الخصيتين أو باستعمال مضاهئ الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية luteinizing hormone - releasing hormone (LH-RH) علماً بأنه لا يوجد دراسة مقارنة فيما بينها.

العلاج الشعاعي:

أ- الخارجي (external beam radiation (EBRT: تطورت معالجة سرطان الموثة الشعاعية (الشكل ١١) منذ ثمانينيات القرن الماضي باستخدام المسرع الخطي الذي خفف أذية كل من المستقيم والمثانة. طبقت المعالجة الشعاعية أصلاً بغاية الشفاء، وغالباً ما تشرك والمعالجة الهرمونية في الحالات عالية الخطورة، علماً بأن الدراسات العشوائية المتوافرة للمقارنة بين الأشعة منفردة والمشتركة والعلاج الهرموني قليلة جداً.



الشكل (١١) العلاج الشعاعي الخارجي لسرطان الموثة.

الاستطباب:

- سرطان موضع.
- مدة الحياة المتوقعة > ٥ سنوات.
- Gleason بين ٢و ٤٠.

مضادات الاستطباب:

- أعراض بولية سفلية شديدة.
- التهاب القولونات.
- معالجة شعاعية سابقة للحوض.

البرنامج (البروتوكول) العلاجي: ٦ أسابيع علاجاً يومياً بغية الوصول إلى ٦٠-٧٢ GY.

التأثيرات الجانبية:

- أعراض بولية سفلية انسدادية عابرة متوسطة الشدة.
- بيلة دموية، وانكماش المثانة ٤-٢٣٪.
- أعراض هضمية متوسطة الشدة، وإسهال مدمى.
- ألم وتضيق المستقيم ٣-٣٢٪.
- اضطرابات الانتصاب ED التي تتطور تدريجياً ٣٠-٥٠٪.
- ورم ثانوي حوضي.

نتائج العلاج الشعاعي: تعرف الجمعية الأمريكية للمعالجين الشعاعيين فشل العلاج بارتفاع الـ PSA على نحو متوالٍ وبفاصل ٤ أشهر.

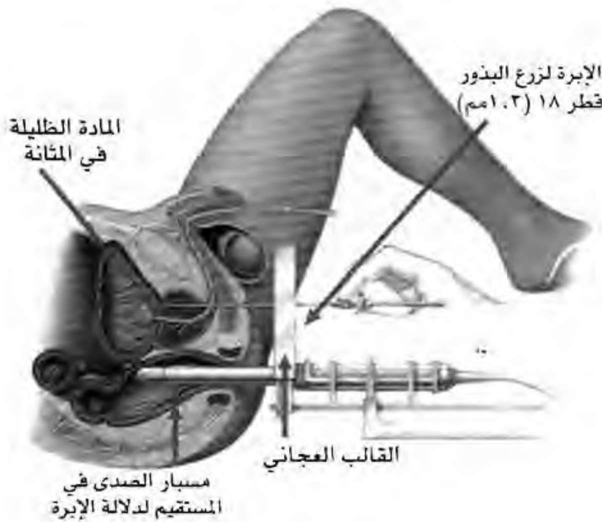
تدبير ارتفاع الـ PSA بعد تطبيق المعالجة الشعاعية: يعتمد العلاج الهرموني بمضادات الإندروجين، ونادراً ما يجرى استئصال الموثة الجذري الإنقاذي salvage؛ وذلك بسبب صعوبة العمل الجراحي والنتائج السيئة. كما يمكن المعالجة بالتبريد أو بالأمواج فوق الصوتية البؤرية عالية التردد HIFU رغم عدم توافر أي معطيات للآن حول النتائج.

ب- المعالجة الكثيبية (زرع البذور الشعاعية) brachytherapy: تزرع (البذور الشعاعية) (الشكل ١٢) ضمن الموثة عبر العجان بالاستعانة بالأمواج فوق الصوتية، ومع أنها طريقة غير راضة؛ فإنها تستدعي التخدير العام، ويصل مقدار الأشعة المطبقة نحو ١٥٠ GY كما يمكن أن تشرك بجرعة أشعة خارجية.

الاستطباب: ورم موضع T1-2. Gleason > ٧. PSA > ٢٠. البقيا المتوقعة للحياة أكثر من ٥ سنوات.

مضادات الاستطباب: سوابق قطع الموثة عن طريق الإحليل transurethral resection of the prostate (TURP) (خطر السلس). موثة أكبر من ٦٠ مل (صعوبة وضع البذور). أعراض بولية سفلية شديدة (خطر الأسر البولي).

المضاعفات: ورم دموي في العجان، أعراض بولية سفلية،



الشكل (١٢) زرع البذور الشعاعية.

أسر بولي ٥-٢٠٪. سلس بولي ٥٪. اضطرابات الانتصاب ٥٠٪ ويتطور تدريجياً.

ويمكن استخدام مضاهئ LH-RH لتصغير حجم الموثة قبل تطبيق العلاج كما يمكن أن تستخدم حاصرات ألفا لمعالجة الأعراض البولية السفلية.

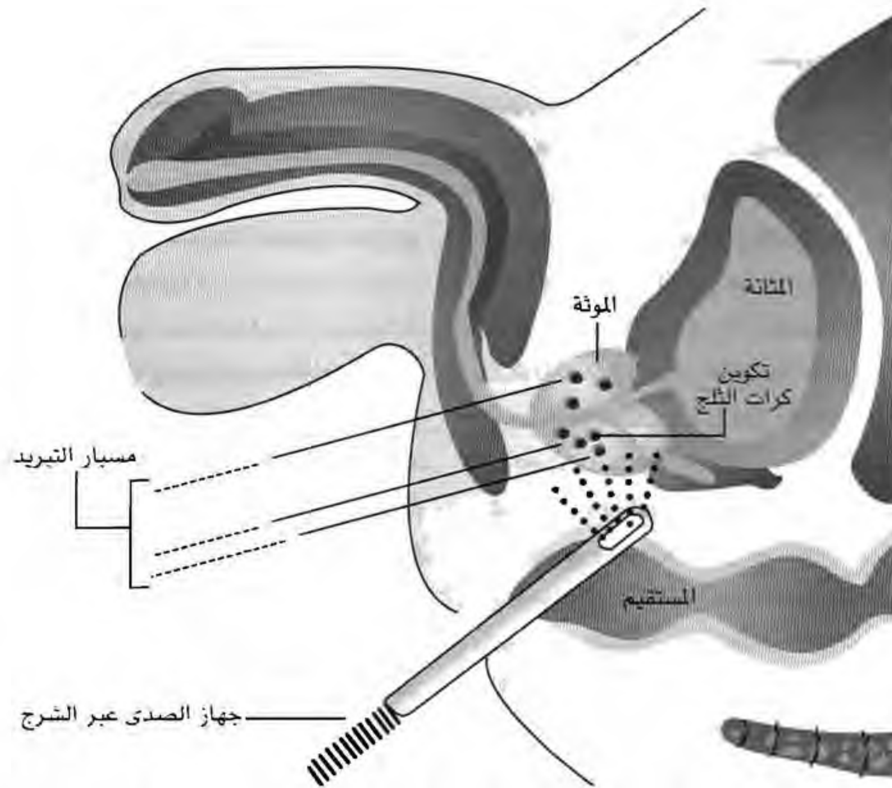
نتائج المعالجة بالـ BT: يرتفع الـ PSA في الأشهر الثلاثة الأولى لينخفض بعدها تدريجياً؛ والبقيا ٥ سنوات لمن طبق لهم العلاج وفق الاستطباب المذكور أعلاه نحو ٨٠-٩٠٪.

ج- العلاج بالتبريد أو بالـ HIFU:

هنالك **طريقتان** من الطرق غير الغازية minimally invasive يمكن أن تستخدما في علاج سرطان الموثة، وأنصار هذه الطرق يعتقدون أنها قد تكون بديلاً من استئصال الموثة الجذري أو العلاج الشعاعي كما أنها الخيار المتوافر لعلاج الورم الناكس بعواقب الجراحة أو الأشعة.

- **العلاج بالتبريد (الشكل ١٣):** يتم بمساعدة الأمواج فوق الصوت عبر العجان بحقن النتروجين السائل أو الأرغون بدرجة حرارة -٢٠ حتى -٤٠ مئوية؛ مما يؤدي إلى تنخر الخلايا، ويحدد موقع الكرات الثلجية بوساطة الأمواج فوق الصوت، ويجب أخذ الاحتياطات اللازمة لحماية كل من الإحليل والمصرة الظاهرة وجدار المستقيم باستخدام تجهيزات خاصة لتدفئتها، وتطبق المعالجة تحت التخدير العام علماً بأنها لا تستدعي الإقامة في المستشفى.

يتطلب انخفاض الـ PSA للحد الأدنى نحو ثلاثة أشهر، إذ يصل ما بين ٢٥-٤٨٪ من المرضى إلى PSA أقل من ٠,١ نانوغرام/مل خلال ثلاثة أشهر، و٩٦٪ من المرضى يصل الـ



الشكل (١٣) العلاج بالتبريد.

PSA لديهم إلى أقل من ٠,٢ نانوغرام/مل خلال ستة أشهر. أما إيجابية الخزعات بعد العلاج بالتبريد؛ فتراوح ما بين ٨-٢٥٪ من المرضى، وتُنتظر النتائج النهائية لهذه الطريقة، تشمل المضاعفات التي لوحظت: الاضطرابات الجنسية بنسبة تراوح بين ٤٠ و٨٠٪ والسلس البولي الذي يحدث بنسبة ٤-٢٧٪. أما الأعراض البولية السفلية بسبب تسلخ الإحليل وألم الحوض ونمل القضيب والناسور الإحليلي المستقيمي فهي نادرة الحدوث.

● **العلاج بالأمواج فوق الصوت البؤرية عالية التوتر high intensity focused ultrasound (HIFU):** تطبق بوساطة جهاز خاص عبر المستقيم حيث تسخن النسج إلى درجة التخثر والتنخر بعمق الأنسجة، وتصل درجة الحرارة إلى نحو ٨٥ درجة مئوية. يحتاج العلاج إلى تطبيق التخدير العام، ولا يستدعي الإقامة في المستشفى كما أنه طريقة قابلة للتكرار. أما نتائج هذه الطريقة؛ فإن المجموعة الفرنسية - وتشمل ٤٦٣ مريضاً- أظهرت أن الـ PSA ينخفض تدريجياً خلال أربعة أشهر وأن ٧٧٪ من المرضى وصل لديهم إلى ٠,٥ نانوغرام/مل. أما المضاعفات فتشمل الاضطرابات الجنسية ٥٠٪، والأسر البولي ٨٪، وتضيق الإحليل ١٠- ٢٥٪، والسلس الجهدي ٢٪ والناسور البولي المستقيمي ١٪.

إضافة إلى هاتين الطريقتين بدأت الدراسات حول **طريقة جديدة** تسمى **المعالجة الضوئية الديناميكية** photodynamic therapy.

٢- تدبير سرطان الموثة المتقدم موضعياً دون انتقالات بعيدة T3-T4 No Mo:

وتشمل:

● مشاركة العلاج الشعاعي الخارجي والعلاج الهرموني، والنتائج أفضل من تطبيق العلاج الشعاعي منفرداً. وقد بينت الدراسة الأوربية العشوائية أن المجموعة التي تلقت العلاج الهرموني بمضاهئ LH - RH مدة ثلاث سنوات منذ البدء بالعلاج الشعاعي كان معدل الحياة فيها لمدة خمس سنوات ٧٩٪ مقارنة مع ٦٢٪ في المجموعة التي عولجت بالأشعة فقط.

● العلاج الهرموني منفرداً، ويستخدم في المرضى الأكبر عمراً أو في المرضى الذين لا يرغبون بتطبيق العلاج الشعاعي. تستخدم مضادات الإندروجين bicalutamide 150 mg أو يستخدم الـ LH-RH analogue، والتأثيرات الجانبية فيه أقل.

● الانتظار مع المراقبة WW يبقى خياراً للمرضى T3 اللاعرضيين والذين يرغبون بتجنب التأثيرات الجانبية للعلاج.

العلاجات الملطفة لسرطان الموثة المتقدم موضعياً: وذلك لتدبير الأعراض البولية السفلية أو الأسر البولي إما بالعلاج الدوائي وإما بتجريف الموثة TURP وإما بوضع القثطرة الإحليلية. كما قد يُضطر إلى تفميم الكليتين أو إلى وضع القثاطر الحالبية المعكزة في حالات انسدادات الحوالب، ونادراً ما يُضطر إلى تفميم القولون للتغلب على تضيق المستقيم.

٣- تدبير سرطان الموثة المتقدم:

أ- العلاج الهرموني I: يعدّ سرطان الموثة المتقدم مع انتقالات سبب الوفاة بهذا المرض، وهو غير قابل للشفاء، ووسطي الحياة لخمس سنوات ٢٥٪ فقط، والعلاج المتوافر هو العلاج الهرموني؛ لأن كلاً من العلاج الكيميائي ومثبطات النمو والعلاج المناعي والجيني ما تزال قيد التطوير.

يعود مفهوم العلاج الهرموني إلى عام ١٩٤١ عندما لاحظ كل من Huggins و Hodges استجابة لدى المرضى المعالجين بالخصي أو بالإستروجينات؛ وذلك بانخفاض كل من الفوسفاتاز الحامضي والقلوي.

إن ٩٥٪ من الإندروجينات الجائلة في الجسم هي التستوستيرون المفرز من خلايا لايدغ في الخصية بتأثير من الهرمون الملوتن luteinizing hormone (LH) والتي تتركب في الجزء الأمامي من النخامى بتأثير الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية LH - RH المنتجة في منطقة الوطاء، أما الـ ٥٪ الباقية من الإندروجينات الجائلة في الجسم؛ فتتركب في قشر الكظر من الكولستيرول وبتأثير ACTH النخامي. يستقلب التستوستيرون إلى دي هدرو تستوستيرون DHT بفعل إنزيم 5-Alpha reductase الذي يتحد مع مستقبلات الإندروجين؛ لينتقل إلى نواة الخلايا؛ ليولد تأثيره الإيجابي في النمو الخلوي والانقسام. إن كلّ الخلايا الظهارية الموثية تعتمد على الإندروجينات، وحين غيابها تتوقف عن النمو، وتتجه نحو الموت الخلوي المبرمج.

يؤدي انخفاض مقدار الإندروجينات إلى إنقاص الـ PSA وتحسن الحالة السريرية بنسبة تزيد على ٧٠٪؛ ولكن البقيا لا تتجاوز الـ ٥ سنوات في غالبية المرضى بسبب تطور ما يدعى العناد على العلاج.

وهناك مشعرات تشير إلى أن الاستجابة للعلاج الهرموني ستكون ضعيفة، هي:

- وجود ٥ أو أكثر من الآفات الانتقالية لدى التشخيص.
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوي لدى التشخيص.
- فقر الدم.
- حالة عامة سيئة.
- تستوستيرون منخفض.
- فشل تحسن الألم العظمي بعد تطبيق العلاج لمدة ٣ أشهر.
- فشل وصول الـ PSA للحد الطبيعي بعد ستة أشهر من تطبيق العلاج.

ب- العلاج الهرموني II: وتشمل آليات الحرمان من الإندروجينات androgen deprivation therapy (ADT):

- الخصاء الجراحي (استئصال الخصيتين جراحياً).
- الخصاء الدوائي باستخدام مضاهئ الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية LH - RH أو الإستروجينات.
- مضادات الإندروجينات (الستيروئيدية وغير الستيروئيدية) حاصرات مستقبلات الإندروجين في الخلايا المستهدفة.
- حاصرات الإندروجين الكاملة (الأعظمية)، وتعتمد الخصاء الجراحي أو الدوائي إضافة إلى مضادات الإندروجين.
- مثبطات الـ ٥ ألفا ردكتاز باستخدام الـ finasteride.

الخصاء الجراحي والدوائي متماثلان في تأثيرهما، يترك اختيار أحدهما عادة للمرضى، أما الإستروجينات فغير مستعملة خطاً أول للعلاج بسبب المراضة التي تصيب الجهاز القلبي الوعائي، ومضادات الإندروجين أقل فعالية لعلاج السرطان المنتشر مقارنة بحاصرات الإندروجين الأعظمية؛ لأنها تؤثر في الإندروجين المفرز من الكظر أيضاً. علماً بأن الدراسات التحليلية لم تجد أي فائدة سريرية ذات قيمة، ولم تعتمد مثبطات إنزيم ٥ ألفا ردكتاز رسمياً لعلاج سرطان الموثة، ولكن قد يكون لها شأن في الوقاية من الحدوث.

استئصال الخصيتين: هو إجراء بسيط يجرى تحت التخدير العام بشق ناصف في الصفن حيث يمكن الوصول لكلا الخصيتين بعد فتح الغلالة البيضاء tunica albuginea لكل جانب، ويفرغ المحتوى لتخاط مجدداً، ويحافظ على البربخ وملحقات الخصية. تشمل مضاعفات ما بعد الجراحة الورم الدموي الصفني أو الخمج (كلاهما نادر)، وينخفض مقدار التستوستيرون إلى ما دون ٠,٢ نانوغرام/مل خلال ٨ ساعات.

مضاهيات LH -RH: طورت عام ١٩٨٠ بديلاً من استئصال الخصيتين؛ لأنها تؤدي سريرياً إلى النتيجة نفسها، وهي تعطى حقناً تحت الجلد أو في العضل، وتعطى شهرياً أو كل ثلاثة أشهر، يتوقف عند إعطائها إنتاج الـ LH من النخامى، يرتفع مقدار التستوستيرون خلال ١٤ يوماً؛ مما يؤدي إلى

توهج الورم tumor flare الذي يتظاهر بازدياد الأعراض لدى نحو ٢٠٪ من المرضى كما قد يتسبب بانضغاط الحبل الشوكي، ولمنع ذلك يجب أن يعطى المريض مضادات الإندروجين مدة لا تقل عن أسبوع وقبل أسبوعين من الحقنة الأولى؛ وذلك لضمان انخفاض التستوستيرون.

أما التأثيرات الجانبية للخصاء الجراحي أو لمضاهئ الـ LH- RH؛ فتشمل:

● نقص الرغبة الجنسية واضطرابات الانتصاب، والهبات الحارة ونوب التعرق، وزيادة الوزن، وضخامة الأثداء، وفقر الدم، وتغيرات المزاج، وترقق العظام وكسوراً مرضية على نحو ثانوي بعد العلاج المديد خاصة (أكثر من ٥ سنوات).

● **مضادات الإندروجين anti - androgen: تعطى عن طريق** الفم كالـ bicalutamide ١٥٠ملغ يومياً علاجاً وحيداً أو ٥٠ ملغ يومياً علاجاً مشتركاً مع حاصرات الإندروجين الأعظمية باستخدام LH-RH analogue أو بالخصاء، ومع أنها تفيد في المحافظة على الرغبة الجنسية؛ فإن تأثيراتها الجانبية من ضخامة الأثداء واضطرابات وظائف الكبد يجب أن تؤخذ بالحسبان. أما الـ flutamide فيؤدي إلى انزعاج في الجهاز الهضمي في حين قد يؤدي الـ cyproterone acetate بمقداره الأعظمي (١٠٠ ملغ ثلاث مرات يومياً) إلى زلة تنفسية عكوسة، وقد يفيد بمقدار ٥٠ ملغ يومياً لمعالجة الهبات الحارة.

ج- العلاج الهرموني III:

(١)- تقييم العلاج الهرموني بالحرمان من الإندروجينات ومراقبته: من المعتاد قبل بدء المعالجة إجراء كل من عيار الـ PSA وتعداد الكريات ووظائف الكلية والكبد، ودراسة الكليتين بالأمواج فوق الصوت وتصوير العظام الومضاني. وتتم المتابعة والمراقبة بعيار الـ PSA كل ٣ أشهر ثم كل ٦ أشهر، وتجرى وظائف الكبد كل ثلاثة أشهر. ومع أن الـ PSA يعدّ المشعر لاستجابة المرض للعلاج أو لتطوره؛ فإن تطور المرض يحدث في نحو ١٥٪ من المرضى دون أن يبدي الـ PSA ارتفاعاً يذكر، ويبدو هذا في السرطانات غير المتمايزة anaplastic التي تفشل في توليد الـ PSA.

(٢)- العلاج الهرموني الباكر أم المتأخر؟ تظهر الدراسات أن تطور المرض أبطأ سيراً ونسبة المراضة أقل حدوثاً في المرضى المصابين بسرطان موثة متقدم موضعياً مع انتقالات وعولجوا باكراً بالـ bicalutamide ١٥٠ملغ يومياً مقارنة مع من أعطوا دواءً خلبياً.

(٣)- العلاج الهرموني المتقطع: إن الهدف من إيقاف العلاج الهرموني حين يهدأ المرض remitted والبدء مجدداً باستعماله حين يبدأ الـ PSA بالارتفاع ثانية؛ هو تخفيف التأثيرات الجانبية والتكلفة، على أي حال ليس هناك دراسة مقارنة عشوائية للآن تقارن بين البقيا في الحالتين، كما أن الـ LH- RH analogue لا يستخدم في العلاج المتقطع. ويجدر التنويه إلى أن التستوستيرون يحتاج إلى ستة أشهر بعد إيقاف العلاج؛ ليبدأ بالارتفاع في حين أن التأثيرات الجانبية قد تستمر حتى خلال فترة إيقاف العلاج.

٤- تدبير سرطان الموثة المعند على العلاج الهرموني:

أ- الخط الثاني للعلاج الهرموني: إن عودة الـ PSA للارتفاع من الحد الأدنى nadir أو ظهور أعراض تشير إلى تقدم المرض - على الرغم من الاستجابة الكيميائية الحيوية للعلاج الأولي - يعني أن المرض أصبح معنداً على العلاج الهرموني، ويجب لذلك اعتماد طريقة علاج أخرى. فالمرضى المعالجون أصلاً بمضادات الإندروجين قد يستجيبون بتحويلهم إلى الحرمان الكامل من الإندروجين (استئصال الخصيتين أو باستخدام مضادات الـ LH - RH)، وإن حدث النكس بعد ذلك؛ فإن نحو ٢٥٪ من المرضى يستجيبون لإضافة الـ bicalutamide ٥٠ ملغ يومياً، وذلك بغية الوصول إلى الحصار الأعظمي للإندروجينات MAB. أما إذا كان الحصار الأعظمي قد استخدم منذ البدء بالعلاج؛ فإن سحب مضاد الإندروجين قد يفيد لدى ٢٥٪ من المرضى.

وعودة ارتفاع الـ PSA تتطلب خطاً علاجياً ثالثاً يعتمد على إضافة الإستروجينات أو الكورتيكوستيروئيات، كمثال هنا يمكن إعطاء الدي إتيل ستلبسترول ١ملغ يومياً وتظهر فائدة هذه المعالجة في نحو ٦٠٪ من المرضى ولفترة تصل حتى ٤ أشهر، ويعطى معه عادة أسبرين ٧٥-٨٠ ملغ يومياً للحماية من الصمات الخثرية thromboembolism.

ب- المعالجة الكيميائية: تستخدم في بعض المرضى المعندين على العلاج الهرموني ومن قبل الاختصاصيين بعلاج الأورام، يمكن تطبيق العلاج الكيميائي في المرضى المصابين بورم صغير الحجم بعد فشل العلاج الموضعي الجذري والعلاج الهرموني، أما المرضى المتقدمون بالعمر والمدنفون والمصابون بانتقالات عظمية متعددة وبتدني الوظيفة الكلوية - ولاسيما المصابون باضطرابات دموية (اضطرابات التخثر) - فلا يطبق العلاج الكيميائي لهم. وقد يستخدم العلاج الكيميائي لتخفيف الأعراض لدى المصابين، فإعطاء الـ mitoxantrone مع البردنيزلون يفيد أكثر من إعطاء البردنيزلون منفرداً علماً بأن تراجع مقدار الـ PSA

قد لا يرافقه تحسن الأعراض. كما أن مشاركة الـ docetaxel والبردنيزلون ينقص الألم بنسبة ٣٥٪؛ مما يحسن من نوعية الحياة، على أي حال إن وسطي البقيا بعد تطبيق العلاج الكيميائي تتراوح بين ٢٤ و٤٤ أسبوعاً فقط.

٥- تدبير سرطان الموثة الملطف:

في المراحل المتقدمة من المرض يُسعى إلى أن يبقى المرضى بنوعية مقبولة من الحياة؛ بالسيطرة على الآلام والتمريض الجيد وتدبير الأسر البولي، وانسدادات الحالبين ومعالجة فقر الدم والاضطرابات الدموية وتدبير انضغاط الحبل الشوكي.

ثاني عشر- الوقاية من سرطان الموثة:

تبين أن كلاً من مشتقات الصويا soy products المحتوية على الإستروجينات النباتية والـ lycopene المتوافرة في البندورة المطبوخة يمكن أن تخفض من نسبة حدوث سرطان الموثة.

كما أن تناول الـ selenium بمقدار ٠,٢ ملغ/باليوم بوصفه مضاداً للأكسدة antioxidant منفرداً أو مشتركاً والفيتامينات E و D و A يقي من سرطان الموثة.

أما من الناحية الدوائية؛ فلقد أظهرت الدراسة الأوربية للوقاية من سرطان الموثة المجراة على ١٨٠٠٠ رجل أن حاصرات ٥ ألفا ردكتاز قد تقي من سرطان الموثة، وتخفف نسبة الإصابة بنحو ٢٥٪ من الحالات لمن تناولها لمدة تصل إلى سبع سنوات، بيد أن الدراسة تشير أيضاً إلى أن من يصاب بسرطان الموثة ممن يتناولون تلك الحاصرات تكون إصابتهم بدرجات مرتفعة V Gleason فما فوق.

الأورام التناسلية

آسامة دمشقية

تتعرض كل أعضاء الجهاز التناسلي عند الذكور للإصابة بالأورام إلا أن أكثرها حدوثاً أورام الخصية التي ستعالج بشيء من التفصيل.

أولاً- أورام الخصية:

تحدث هذه الأورام على حساب الخلايا المنتشة (الخلايا الجنسية) في أكثر الحالات، كما قد تحدث على حساب الخلايا غير المنتشة.

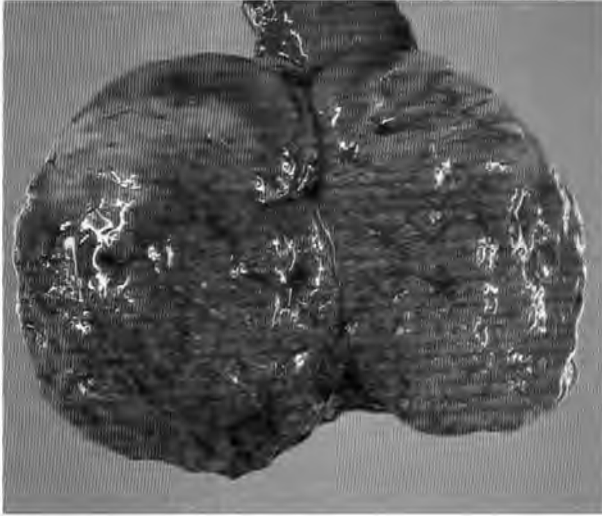
١- أورام الخلايا المنتشة (الجنسية) germ cell tumors (الشكل ١):

الوبائيات وعوامل الخطورة: أورام الخصية الخبيثة نادرة الحدوث (٩ لكل ١٠٠٠٠٠ من السكان)، وتقدر الأورام الجنسية المنوية وغير المنوية بـ(٩٠- ٩٥٪) من الحالات، وقد تحسنت البقيا في أورام الخصية في السنوات الأخيرة؛ مما يدل على تطور المعالجة الكيميائية المشاركة وتحسنها. تغلب نسبة الحدوث في العرق الأبيض ولاسيما حين تدني الحالة الصحية والاجتماعية والاقتصادية، تشاهد في الطرف الأيمن أكثر من الأيسر، وتحدث إصابة الطرفين بنسبة ١-٢٪ وخاصة في الأورام المنوية. وأسباب الحدوث مجهولة، لكن ذكرت عوامل وراثية ومكتسبة أهمها الخصية الهاجرة بنسبة ٧-١٠٪، ومع أن إنزال الخصية الهاجرة إلى الصفن لا يغير من احتمال الحدوث، لكنه يمكّن من فحص الخصية في الصفن سريرياً، وتناول الأم للإستروجين في أثناء الحمل قد يزيد خطورة حدوث أورام الخصية في الجنين.

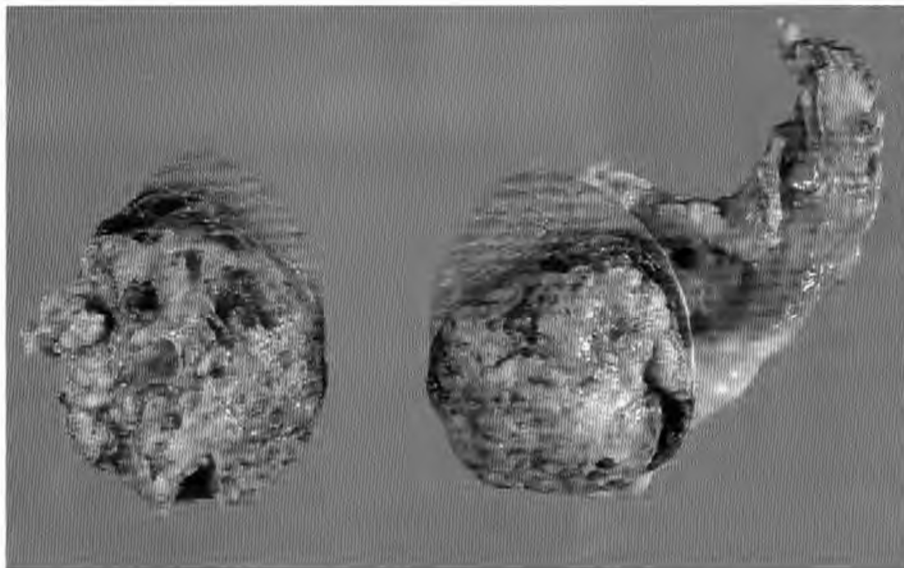
التصنيف: تقسم إلى أورام منوية seminoma وأورام غير منوية nonseminomatous germ cell (NSGCT)، وتشمل الأورام المسخية والسرطانة المشيمائية choriocarcinoma والأورام المختلطة.

التشريح المرضي:

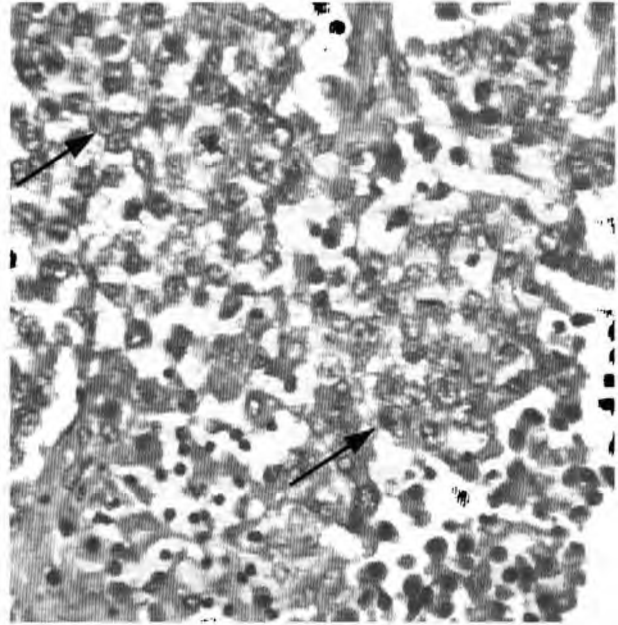
أ- يؤلف **الورم المنوي (الشكل ٢)** ٣٥٪ من أورام الخصية الخبيثة. هناك ثلاثة أنواع نسيجية من الورم المنوي



الشكل (٢) الورم المنوي.



الشكل (١) ورم الخلايا المنتشة.



الشكل (٣) الشكل النسيجي للورم المنوي.

(**الشكل ٣**) هي النقي والكشمي والخلوي النطفي spermatocytic seminoma.

ب- السرطانة المضغية embryonal cell carcinoma: تؤلف ٢٠٪ من أورام الخصية. ولها شكلان متفاوتان، الشكل الكهلي (الشكل ٤) والشكل الطفلي (ورم الكيس المحي) (الشكل ٥) وهو أكثر أورام الخصية مشاهدة عند الأطفال.

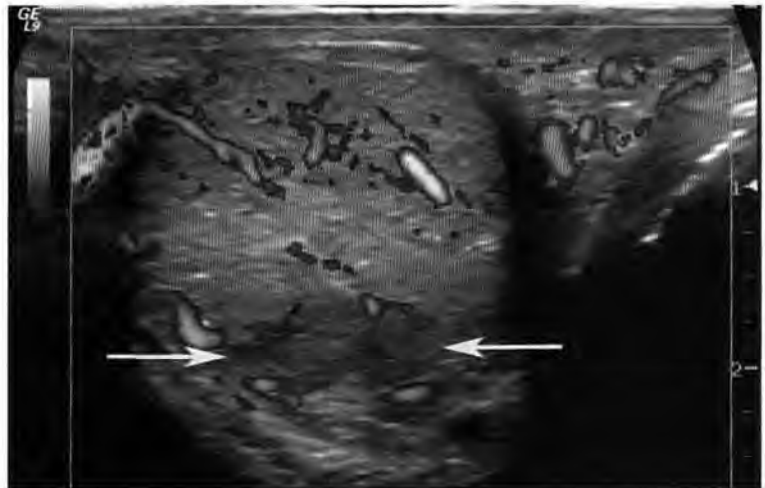
ج- الورم المسخي: تبلغ نسبته ٥٪، يشاهد في الأطفال (**الشكل ٦**) واليفعان، ويحوي أكثر من طبقة من الخلايا المنتشة في مراحل مختلفة من النضج والتمايز، وتشاهد في الشكل الناضج عناصر سليمة مشتقة من الأديم الظاهر والمتوسط والباطن، كالنسيج العظمي والعصبي والغضروفي والعضلي، أما الشكل غير الناضج immature فيحوي أنسجة أولية غير متمايزة.

د- أنواع السرطانة المشيمائية choriocarcinoma: تؤلف أقل من ١٪، تبدو الآفة صغيرة ضمن الخصية مع نزف مركزي، تشاهد الأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast مجهرياً على شكل خلايا منتظمة ذات حدود واضحة وهيولى رائقة ونواة وحيدة، كما تسلك سريرياً منحىً عدوانياً مع انتشارات دموية باكرة.

هـ- الشكل المختلط mixed type: ٤٠٪ أغلبها من نوع السرطانة المسخية teratocarcinoma (الشكل ٧)، وهي المشاركة بين الورم المسخي والسرطانة المضغية.



الشكل (٥) ورم الكيس المحي.



الشكل (٤) السرطان المضغي.

و- السرطانة اللابدة carcinoma in situ: لوحظ إحصائياً وجود سرطانة لابدة في الخصية المقابلة للخصية المصابة بنسبة ٢,٥٪؛ لذلك يجب إجراء خزعة من الطرف المقابل حين وجود ضمور أو تحصٌ دقيق (مكروي) microlithiasis فيه.

طرق انتشار الانتقالات:

تنتشر الأورام الجنسية تدريجياً بالطريق اللمفاوي، ويتركز انتشارها في مستوى السرة الكلوية، وتظهر انتقالات الخصية اليمنى إلى العقد اللمفاوية بين الأبهر والأجوف السفلي، ثم أمام الأجوف أمام الأبهر ومجاورات الأجوف وإلى عقد الحرقفي الظاهر، أما إصابة الخصية اليسرى فتنتقل إلى عقد جانب الأبهر حذاء السرة الكلوية، ثم أمامه وإلى عقد الحرقفي الظاهر والأصلي. ويحدث تعابر crossover بالانتقال من الجانب الأيمن إلى الجانب الأيسر ولا يحدث عكس ذلك، وهناك عوامل تغيّر مسار النتح حين إصابة البربخ والحبل المنوي، إذ تظهر انتقالات إلى العقد الحرقفية الظاهرة القاصية والسادة، في حين تؤدي إصابة الصفن إلى ظهور انتقالات أربية، أما الانتقالات البعيدة فتكون إلى الرئة والدماغ والعظم.

تصنيف المراحل سريرياً:

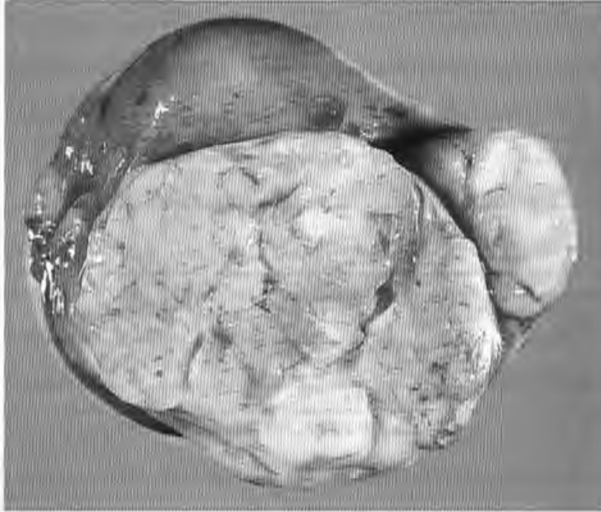
يظهر في الجدول (١) آخر تصنيف وضعته اللجنة الأمريكية المشتركة استناداً إلى ورم - عقد - انتقالات TNM:

الموجودات السريرية:

● **الأعراض:** أكثرها شيوعاً ضخامة غير مؤلمة في الخصية (**الشكل ٨**)، وهي ضخامة تدريجية، مع حس ثقل، وقد يلاحظ ألم حاد في١٠٪ من الحالات يرافقه عادة نزف واحتشاء ضمن الخصية، وقد تتظاهر الأعراض في ١٠٪ من المرضى بعلامات الانتقالات كألم ظهري وسعال وعسر تنفس وقهم وغثيان وقياء وآلام عظمية، وقد يكشف الورم اتفاقاً في ١٠٪ بعد حدوث رض على الخصية.

● **العلامات:** تجس كتلة في الخصية أو ضخامة شاملة، وقد ترافقها قيلة مائية تؤدي إلى إخفاء الإصابة، ويساعد استعمال علامة الشفوف الضوئي على التشخيص. كما أن جس البطن يكشف الضخامة العقدية، ويشاهد التثدي gynecomastia في ٥٪ من مجموع أورام الخصية، وترتفع هذه النسبة إلى ٣٠-٥٠٪ في أورام سيرتولي Sertoli أو لايديغ Leydig.

● **الموجودات المخبرية والواسمات الورمية tumor markers**: علامات فقر دم مع اضطراب وظائف الكبد في



الشكل (٦) الورم المسخي.



الشكل (٧) الشكل المختلط لسرطان مسخي.



الشكل (٨) ضخامة غير مؤلمة في الخصية.

T	الورم الأولي
TX	لا يمكن تقييمه
T0	لا يوجد دليل على وجود ورم أولي
Tis	سرطان ضمن الأنابيب (لابد)
T1	الورم محدد في الخصية والبربخ ولا يوجد انتشار وعائي
T2	الورم يغزو الغلالة البيضاء أو هناك غزو وعائي
T3	الورم يغزو الحبل المنوي
T4	الورم يغزو الصفن
N	العقد اللمفاوية الناحية
NX	لا يمكن تقييمها
N0	لا يوجد انتقالات للعقد الناحية
N1	انتقالات عقدية أقل من ٢سم أو متعددة لا تتجاوز ٢سم و ٦ عقد إيجابية
N2	كتلة عقدية أكثر من ٢سم وأقل من ٥ سم أو أكثر من ٦ عقد إيجابية
N3	كتلة عقدية أكبر من ٥ سم
M	الانتقالات البعيدة
MX	لا يمكن تقييمها
M0	لا يوجد انتقالات بعيدة
M1	انتقالات بعيدة خارج العقد الناحية أو في الرئة
M2	انتقالات حشوية غير الرئوية
S	انتقالات حشوية غير الرئوية
SX	الواسمات الورمية في المصل
S0	الواسمات ضمن الحدود الطبيعية
S1	نازعة هدروجين اللاكتات (LDH) طبيعية أقل من ١,٥، موجهة الغدد التناسلية البشرية HCG < ٥٠٠٠٠ وحدة دولية /مل، الفافيتوبروتين AFP ١٠٠٠ < نانو غرام/مل
S2	LDH ١,٥- ١٠ غرام أو HCG ٥٠٠٠- ٥٠٠٠٠ مل وحدة دولية/مل، أو AFP ١٠٠٠- ١٠,٠٠٠ نانو غرام/ مل
S3	LDH < ١٠ أو HCG < ٥٠٠٠٠ مل وحدة دولية/ مل أو AFP < ١٠٠٠٠ نانو غرام/مل

الجدول (١) تصنيف أورام الخصية بحسب ورم - عقد - انتقالات

الحالات المتقدمة، قصور كلوي حين انسداد الحالب بالضخامات العقدية. وهناك واسمات ورمية ترتفع في أورام الخصية: ألفافيتوبروتين alpha-fetoprotein (AFP) وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية human chorionic gonadotropin (hCG) وإنزيم نازعة هدروجين اللاكتات lactic acid dehydrogenase (LDH) إذ ترتفع الألفا فيتوبروتين في الأورام غير المنوية ولاترتفع في الأورام المنوية، كما ترتفع hCG في الأورام غير المنوية وترتفع فقط في ٧٪ من الأورام المنوية، أما الـ LDH فترتفع في الأورام المنوية وغير المنوية.

● **التصوير:** يظهر صدى الصفن الكتلة داخل الخصية (الشكل ٩)، ويميزها من آفات البربخ ولاسيما حين وجود قيلة مائية مرافقة، وبعد إثبات التشخيص بالتشريح المرضي يتابع الاستقصاء بتصوير الصدر، والتصوير المقطعي المحوسب للبطن والحوض.

التشخيص التفريقي:

قد يلتبس التشخيص بالتهاب البربخ، والتهاب الخصية والبربخ، لكن الضخامة تكون ممضة، واضحة الحدود عن الخصية، وذات بدء حاد مع ترفع حروري، ونز إحليلي وأعراض بولية تخرشية سفلية، ويساعد التصوير بالصدى على وضع التشخيص ولاسيما حين وجود قيلة مائية، وهي التي لا يجوز بزلها حين مرافقتها للورم لظهور خلايا ورمية في فحص الرشافة الخلوي، كما قد يلتبس التشخيص مع القيلة المنوية، لكن هذه كتلة كيسية تجس في رأس البربخ، وكذلك التهاب الخصية الحبيبي المشاهد في السل ويرافقه أسهر سبحي.

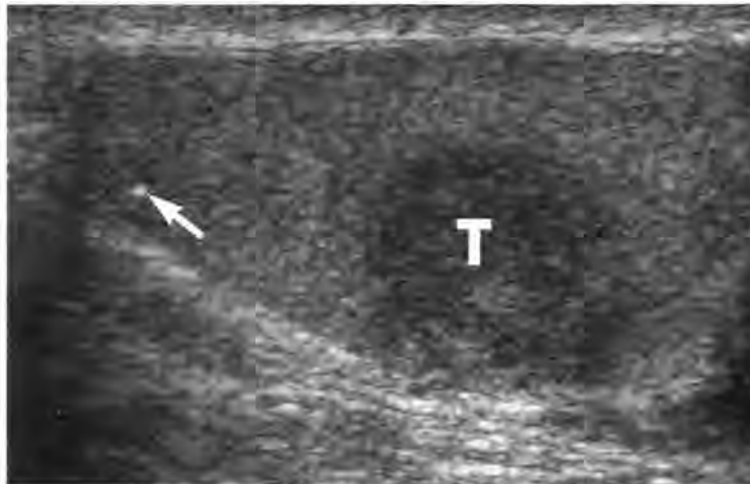
المعالجة:

يجري الاستقصاء عبر القناة الأربية مع وضع ملقاط clamp غير هارس للأنسجة على عناصر الحبل المنوي ثم إخراج الخصية من الصفن، وبعد التثبت من التشخيص يجب استئصال الخصية الجذري، ويجب عدم إجراء الاستقصاء بشق صفني وعدم إجراء خزعات مفتوحة من الخصية.

أ- الورم المنوي المنخفض المرحلة stage A seminoma: حساس على المعالجة الشعاعية، إذ يمكن بها شفاء ٩٥٪ من حالات الورم المنوي في مرحلته الأولى، تطبق المعالجة الشعاعية في منطقة خلف الصفاق بعد استئصال الخصية الجراحي، وفي الإصابة العقدية صغيرة الحجم تكون البقيا مدة خمس سنوات ٨٧٪، لا تستعمل المعالجة الشعاعية للمنصف لإحداثها تثبيط النقي، وتبقى المعالجة الكيميائية للحالات الناكسة.

ب- الورم المنوي بمرحلة متقدمة high- grade seminoma: تبدأ المعالجة الكيميائية في المرضى ذوي الأورام الكتلية وارتفاع AFP بمشاركة دوائية تحوي الثلاثي + platinum etoposide + cisplatin أربع دورات علاجية، أو مشاركة الثلاثي bleomycin + etoposide + cisplatin ثلاث دورات علاجية، وقد يستطب العمل الجراحي لاستئصال البقايا الورمية خلف الصفاق بعد المعالجة الكيميائية.

ج- أورام الخلايا المنتشة غير المنوية بمرحلة منخفضة low- stage nonseminomatous germ cell tumors: المعالجة المدرسية هي تجريف العقد اللمفاوية خلف الصفاق retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). ولما كان استئصال الخصية فقط يشفي ٣/٤ المرضى بالمرحلة المنخفضة، وكان تجريف العقد خلف الصفاق لا يخلو من المضاعفات، فقد ظهرت خيارات أخرى في العلاج منها



الشكل (٩) التصوير بالصدى يظهر كتلة داخل الخصية.

الترصد surveillance وتجريف العقد المعدل. ويرشح المرضى للترصد لأن تجريف العقد يؤدي إلى العقم بسبب تمزق الألياف العصبية الودية، إضافة إلى نجاعة المعالجة الكيميائية في حالات النكس. والمريض المرشح للترصد يجب أن يكون في المرحلة الأولى وأن يكون الورم من النوع غير المنوي وموضعاً في الغلالة البيضاء ضمن الخصية، وأن تكون المشعرات الورمية قد عادت إلى المستوى الطبيعي بعد استئصال الخصية، وألا تبدي الصور الشعاعية أي انتقالات، وأن يكون المريض من النوع الواعي المتعاون.

ويتابع المريض شهرياً مدة سنتين، ثم كل شهرين في السنة الثالثة، وتطلب المشعرات الورمية في كل زيارة، كما يجرى التصوير المقطعي كل ٣-٤ أشهر. تحدث أغلب حالات النكس في أثناء الـ ٨-١٠ أشهر الأولى، وتشفى هذه الحالات غالباً بالمعالجة الجراحية أو الكيميائية أو بكليهما.

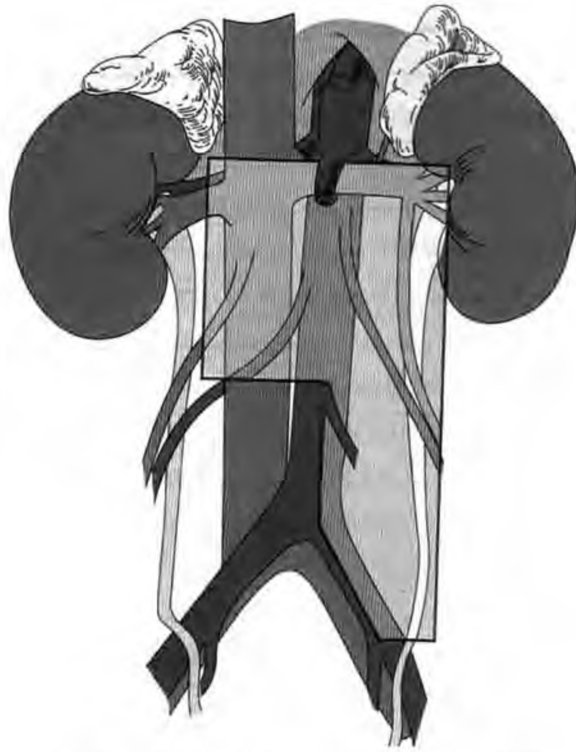
أما تجريف العقد خلف الصفاق فقد تم تعديله حالياً للحفاظ على القذف في ٩٠٪ من الحالات بإجراء التجريف تحت مستوى الشريان المساريقي السفلي، وتجريف عقد الجهة المصابة فقط مع ترك عقد الطرف الآخر (الشكل ١٠) و(الشكل ١١).

د- الأورام غير المنوية عالية المرحلة high- stage nonseminomatous germ cell tumors: حين وجود ضخامة عقدية أكبر من ٣سم يجب البدء بالمعالجة الكيميائية بعد استئصال الخصية، باستعمال مجموعة أدوية تتضمن platinum، فإذا عادت المشعرات إلى المستوى الطبيعي، وكان هناك بقايا ورمية ظاهرة بالفحص الشعاعي، تكون المعالجة الجراحية هي الحل الأمثل، علماً أن الورم المسخي الخبيث malignant teratoma لا يستجيب للمعالجة الكيميائية، مع بقيا لا تتجاوز ١٥٪ بعد العمل الجراحي. وإن لم تتراجع المشعرات الورمية إلى المستوى الطبيعي يتابع العلاج كيميائياً، وقد ذكرت حالات شفاء بهذه الخطة العلاجية تصل إلى ٧٠٪ في الأورام غير المنوية ذات المرحلة العالية.

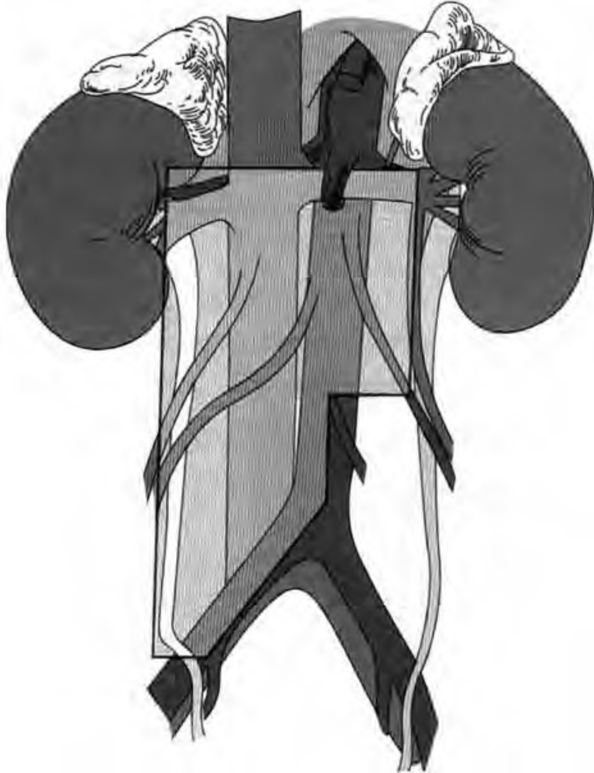
ولاجتناب مضاعفات المعالجة الكيميائية الكامنة - وهي الأخماج والأذية العصبية والانسمام الكلوي والموت أحياناً- يجب التفريق بين المرضى الذين قد يستفيدون من المعالجة الكيميائية وذوي الخطورة المنخفضة، علماً أن انخفاض المشعرات الورمية خلال المعالجة الكيميائية هو مشعر للاستجابة للمعالجة في الحالات المتقدمة.

المتابعة:

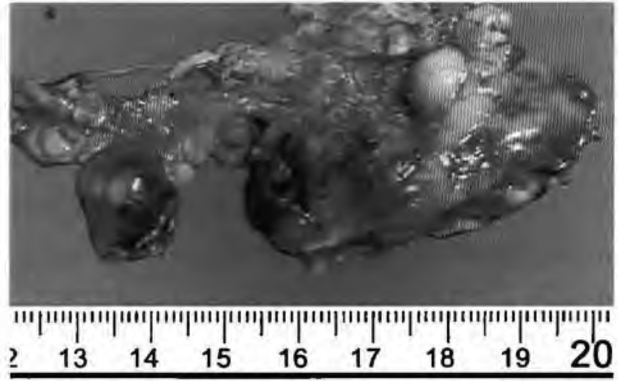
يجب متابعة المرضى المعالجين معالجة جراحية أو



الشكل (١٠-أ) تجريف العقد خلف الصفاق المعدل لورم خصية أيسر.



الشكل (١٠- ب) تجريف العقد خلف الصفاق المعدل لورم خصية أيمن.



الشكل (١١) كتلة العقد بعد التجريف خلف الصفاق.

كيميائية كل ٣ أشهر مدة سنتين، ثم كل ٦ أشهر مدة خمس سنوات، وتتضمن المتابعة فحص الخصية المقابلة، وتحري الضخامات العقدية، والمشعرات الورمية AFP -hCG- LDH، والتصوير المقطعي المحوسب (الشكل ١٢).

الإنذار:

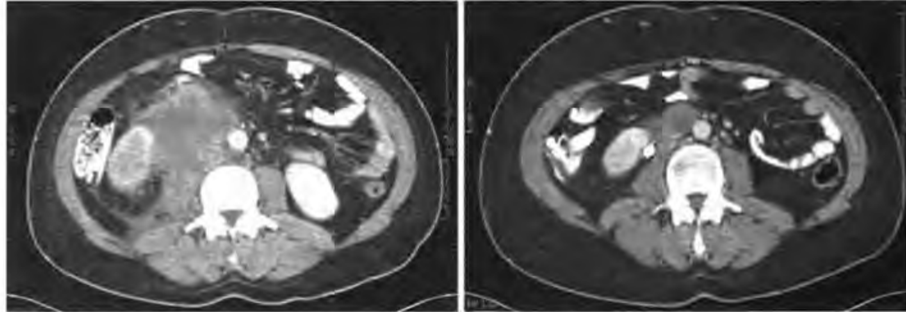
تحسن إنذار أورام الخصية في السنوات الأخيرة نتيجة تحسن العلاج الكيميائي المشترك، تصل البقيا حين معالجة الورم المنوي جراحياً ثم شعاعياً إلى ٩٨٪ في المرحلة I من الورم، وإلى ٩٢-٩٤٪ في المرحلة II، أما المرحلة المتقدمة في الورم المنوي فنسبة البقيا مدة خمس سنوات قد تصل إلى ٣٥- ٧٥٪.

أما البقيا مدة خمسن سنوات في الأورام غير المنوية من المرحلة I والمعالجة بتجريف العقد مع المعالجة الكيميائية فقد تصل إلى ٩٦-١٠٠٪، وقد تصل في المرحلة II إلى ٩٠٪، وفي المراحل المتقدمة قد تصل البقيا بالمعالجة الكيميائية ثم الجراحية إلى ٥٥-٨٠٪.

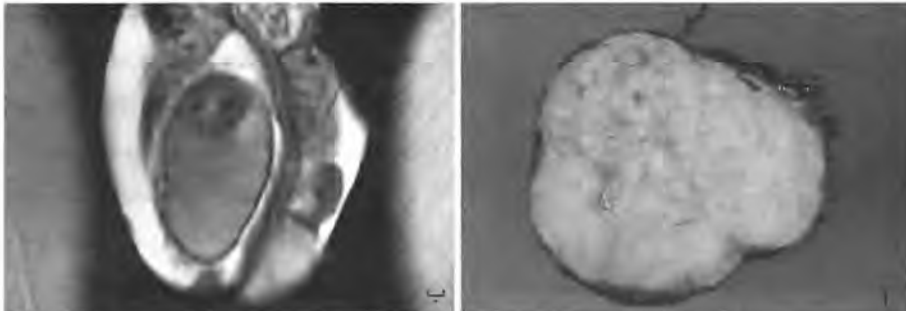
٢- أورام الخصية ذات الخلايا غير المنتشة (الجنسية) non-germ cell tumors of the testis:

أ- تؤلف أورام خلايا لايديغ Leydig cell tumors ١-٣٪ من مجموع أورام الخصية، وتشاهد ٢٥٪ من هذه الأورام في الأطفال، السبب مجهول، ولا ترافقها خصية هاجرة. تبدو بالفحص العياني بورم صغير، أصفر اللون، محدود الحواف من دون نزف أو تنخر (الشكل ١٣)، ويظهر الفحص المجهري ضمن الهيولى بلّورات رينكه Reinke crystals التي تعد واسمة لخلايا لايديغ.

- **الموجودات السريرية:** تتظاهر علامات التذكير في الأطفال قبل سن البلوغ، وهذه الأورام سليمة في الأطفال، أما في الكهول فقد تكون لاعرضية مع وجود تثدٍّ في ٢٠٪ من الحالات، وقد تكون خبيثة في ١٠٪ من الحالات. ويلاحظ مخبرياً ارتفاع ١٧ كيتوستيروئيد والإستروجين في المصل والبول.
- **المعالجة والإنذار:** العلاج الأولي هو استئصال الخصية الجذري، وارتفاع ١٧ كيتوستيروئيد إلى مستوى ١٠-٣٠ مثلاً عن الحد الطبيعي دليل الخباثة، ويستطب حينئذٍ تجريف العقد خلف الصفاق، ولم يحدد دور المعالجة الكيميائية نظراً لندرة الحدوث.



الشكل (١٢) تصوير مقطعي محوسب يظهر ضخامات عقدية خلف الصفاق.



الشكل (١٣): أ- ورم لايديغ عيانياً ب- ورم لايديغ بالرنين المغنطيسي.

ب- أورام خلايا سيرتولي Sertoli cell tumors: أورام نادرة جداً، تؤلف أقل من ١٪ من مجمل أورام الخصية، وهي أورام سليمة غالباً، لكنها قد تكون خبيثة في ١٠٪ من الحالات.

- **المظاهر السريرية**: تتجلى بكتلة خصوية مع علامات تذكير في الطفولة، وتثدٍّ في ٣٠٪ من الكهول.
- **العلاج**: استئصال الخصية الجذري، وتجريف العقد خلف الصفاق في الحالات الخبيثة.

ج- ورم أرومي بالغدة التناسلية gonadoblastoma:

- **المظاهر السريرية**: تتظاهر غالباً بعلامات خلل الغدد التناسلية، ويبدو هؤلاء المرضى بنمط أنثوي ظاهري، أما الذكور فيظهر لديهم إحليل تحتاني وخصية هاجرة.
- **المعالجة والإنذار**: استئصال الخصية الجذري هو المعالجة الأولية، مع استئصال الغدد التناسلية في الطرف الآخر، لأن الورم ثنائي الجانب في ٥٠٪ من الحالات.

أورام الخصية الثانوية:

أ- اللمفوما lymphoma: أكثر أورام الخصية الثانوية مشاهدة، وتتظاهر بثلاث مراحل سريرية: مظهر متأخر للمفوما المنتشرة، أو تظاهر بدئي للمفوما الخفية، أو تظاهر بدئي لورم خارج عقدي.

- **المظاهر السريرية**: ضخامة غير مؤلمة في الخصية، والإصابة مضاعفة في ٥٠٪ من الحالات.
- **المعالجة والإنذار**: يجب إجراء رشافة بالإبرة من الخصية في المرضى المشتبه بإصابتهم باللمفوما، ويجري تقدير المرحلة والمعالجة من قبل اختصاصي الأورام.

ب- الارتشاح الابيضاضي في الخصية leukemic infiltration of the testis: يتم التشخيص بإجراء خزعة الخصية، والمعالجة شعاعية وكيميائية وليس بالاستئصال الجراحي.

ج- الأورام الانتقالية metastatic tumors نادرة وتكشف اتفاقاً في أثناء تشريح الجثث، والأورام الأولية أكثرها شيوعاً ورم الموثة ثم الرئة والجهاز الهضمي والملانوما والكلية.

ثانياً- أورام الخلايا الجنسية خارج الغدد التناسلية extra gonadal germ cell tumors:

نادرة الحدوث، وتؤلف ٣٪ من مجموع أورام الخلايا الجنسية، وأماكن التوضع هي المنصف، وخلف البريطوان والمنطقة العجزية العصعصية.

- **المظاهر السريرية**: تعتمد على أماكن التوضع وحجم الورم.

ب- المعالجة والإنذار: تماثل علاج أورام الخصية خصوصاً.

ثالثاً- أورام البربخ ومجاورات الخصية والحبل المنوي tumors of the epididymis, para testicular tissues & spermatic cord:

نادرة الحدوث وسليمة، وأكثر أورام البربخ شيوعاً ورم البربخ الغدوماني (شبيه الورم الغدي) adenomatoid tumor، وهو صلب وغير عرضي، ثم الورم العضلي الأملس، وهو مؤلم ونادر ترافقه قيلة مائية، ثم الورم الغدي الكيسي cystadenoma وهو سليم وثنائي الجانب غالباً، ويشاهد مشاركاً لداء فون هيبل لينداو، وبعد إثبات سلامة الورم بالخزعة المجمدة في أثناء العمل الجراحي يكفي استئصال البربخ الجراحي فقط.

أما أورام الحبل المنوي فهي من النمط السليم، وأكثرها شيوعاً الورم الشحمي، أما الخبيثة منها فتكون من نوع الساركومة العضلية المخططة، وقد تلتبس هذه الأورام بالفتق الأربي، لكن الاستقصاء الجراحي يوضح التشخيص، والمعالجة جراحية.

رابعاً- أورام القضيب:

الوبائيات وعوامل الخطورة:

تؤلف كارسينومة القضيب أقل من ١٪ من سرطانات الذكور، وتشاهد في العقد السادس من العمر، وأكثر الأسباب مشاركة لسرطانة القضيب هو سوء الصحة العامة، ولا تشاهد إذا أجري الختان بعد الولادة، وتشير إحدى الفرضيات إلى أن تجمع اللخن smegma تحت القلفة المتضيقة يؤدي إلى التهاب مزمن وبالتالي حدوث الكارسينومة، كما ذكر سبب فيروسي نتيجة اشتراك هذا الورم وسرطان عنق الرحم.

التشريح المرضي:

١- الآفات الجلدية المحتملة التسرطن precancerous dermatologic lesions:

أ- الطلوان leukoplakia المشاهد لدى المرضى السكريين، وهو صفيحة بيضاء في صماخ الإحليل، وقد يظهر فرط تقرن نسيجي يسبق حدوث سرطان القضيب.

ب- التهاب الحشفة الجفافي المسد balanitis xerotica obliterans: وهو لطخة بيضاء تظهر على القلفة والحشفة، وتصيب صماخ الإحليل.

ج- ورم لقمي مؤنف عملاق giant condyloma acuminata: يعتقد أن سببه فيروسي، وقد يصعب التفريق بينه وبين ورم الخلايا الشائكة.

٢- الكارسينومة اللابدة carcinoma in situ (Bowen disease, erythroplasia of Queyrat: (التنسج الأحمر

بحسب كيرات - داء بوين) داء بوين هو سرطان شائك الخلايا لابد يصيب جسم القضيب، في حين أن التنسج الأحمر بحسب كيرات هو آفة زغابية حمراء مع تقرح تصيب الحشفة.

٣- كارسينومة القضيب الغازية invasive carcinoma of the penis: تؤلف كارسينومة الخلايا الشائكة معظم أورام القضيب، ومنشؤها من الحشفة، ثم بعدها القلفة وجسم القضيب، وقد يكون الشكل الخارجي حليمياً أو تقرحياً (الشكل ١٤). والكارسينومة الثؤلولية verrucous carcinoma (الشكل ١٥) هي شكل آخر من كارسينومة الخلايا الشائكة، تقدر بـ(٥-١٦٪) من أورام القضيب.

نمط الانتشار:

تبدأ كارسينومة القضيب المرتشحة على شكل آفة قرحية أو حليمية تصيب الحشفة وجسم القضيب، وتشكل لفافة بوكس Bucks fascia أو لفافة القضيب العميقة حاجزاً أمام الانتقال إلى الجسم والانتشار الدموي. وطرق الانتشار الأولي هي عبر القنوات اللمفاوية إلى العقد الفخذية والحرقفية. وتؤدي إصابة العقد الفخذية إلى حدوث نخر جلدي مع خمج ونزف. كما تشاهد الانتقالات البعيدة سريرياً في ١٠٪ من الحالات إلى الرئة والكبد والعظام والدماغ.

تحديد مرحلة الورم (الشكل ١٦):

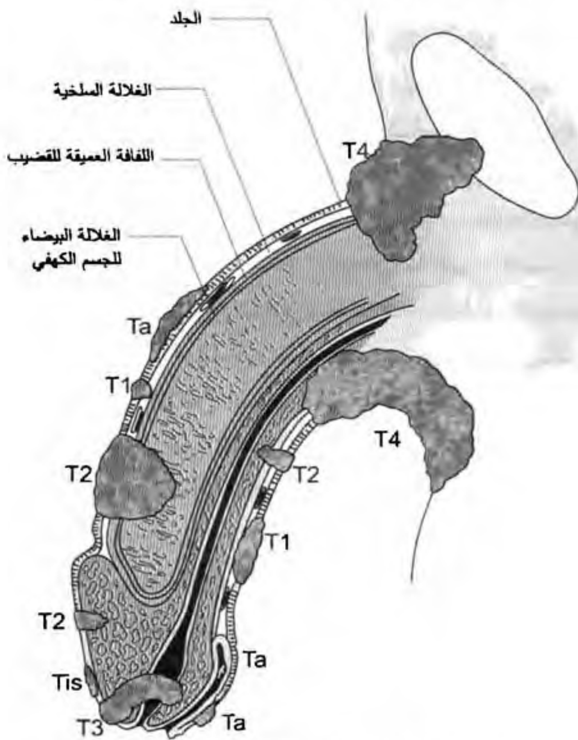
- مرحلة I الورم موضع في الحشفة والقلفة.
- مرحلة II الورم موضع في جسم القضيب.
- مرحلة III ترافق الورم ضخامات عقدية أربية قابلة للاستئصال الجراحي.
- مرحلة IV ترافق الورم ضخامات عقدية أربية غير قابلة للاستئصال الجراحي، أو انتقالات بعيدة.



الشكل (١٤) الشكل القرحي لكارسينومة القضيب.



الشكل (١٥) الكارسينومة الثؤلولية في القضيب.



الشكل (١٦) تحديد مرحلة الورم.

الموجودات السريرية:

١- الأعراض: تكون الشكوى من ضخامة أو ارتشاح وتقرح وعقدة صغيرة أو نمو على شكل تنبت، وقد يحجب تضيق القلفة كشف الآفة مؤدياً إلى تأخر التشخيص، والأعراض الأخرى هي الألم والنز مع أعراض بولية تخريشية سفلية.

٢- العلامات: يجب الكشف عن الحجم والتوضع، مع جس المنطقة الأربية حيث تشاهد ضخامات عقدية في ٥٠٪ من المرضى المراجعين للمرة الأولى.

٣- الموجودات المخبرية: تكون عادة طبيعية، ويشاهد أحياناً

ارتفاع في كلسيوم الدم في غياب الانتقالات العظمية.

٤- التصوير: يجرى في أثناء الدراسة التشخيصية للانتقالات تصوير شعاعي وومضان عظام وتصوير مقطعي محوسب.

التشخيص التفريقي:

إضافة إلى الآفات الجلدية المذكورة سابقاً **قد يلتبس التشخيص بـ:**

١- القرح الزهري syphilitic chancre الذي يكشف بالتحاليل المصلية ودراسة الساحة المظلمة.

٢- القرح اللين chancroid، يكشف بالفحص الخاص للمستدمية الدوكرية Haemophilus ducreyi.

٣- الورم اللقمي المؤنف condyloma acuminata، يكشف التشخيص بالخزعة.

المعالجة:

١- الآفة الأولية: الخزعة ضرورية لتشخيص الخباثة، ويختلف العلاج بحسب مكان الآفة والتشريح المرضي، فالكارسينومة اللابدة تعالج على نحو محافظ بكريم الفلوروبوراسيل أو أشعة الليزر للمحافظة على القضيب مع متابعة دورية. أما الورم الغازي فيعالج بالاستئصال الجراحي التام للآفة مع حافة أمان ٢سم، وحين يكون الورم في القسم الداني proximal من القضيب فالعلاج بالاستئصال التام مع تفميم بولي في العجان.

٢- العقد اللمفاوية: قد تنجم الضخامات العقدية عن الخمج في ٥٠٪ من الحالات؛ لذلك يجب بعد معالجة الورم الأولي البدء بالمعالجة بالصادات مدة ٤-٦ أسابيع، ويدل بقاء الضخامات العقدية بعد ذلك على أنها ناجمة عن الانتقالات ويعد استطباباً لتجريف العقد اللمفاوية الحرقفية الأربية.

أما المرضى الذين لديهم آفة كتلية غير قابلة للاستئصال الجراحي فالمعالجة كيميائية بـ cisplatin and 5 fluorouracil، وفي بعض الحالات تكون المعالجة الشعاعية ملطفة وتؤخر حدوث التقرح والخمج والألم.



الشكل (١٧) ورم خبيث في الصفن.

الإنذار:

تتعلق بقيا المصابين بكارسينومة القضيب بوجود الضخامات العقدية أو غيابها، وتراوح البقيا لخمس سنوات بين ٦٥-٩٠٪ حين عدم وجود ضخامات عقدية، وتنخفض إلى ٣٠-٣٥٪ حين وجود ضخامات عقدية.

خامساً- أورام الصفن:

أورام جلد الصفن **scrotum** نادرة، وأكثر الأورام السليمة شيوعاً هو الكيسة الزهمية sebaceous cyst، وهي تستأصل جراحياً مع قطعة من جلد الصفن المصاب، أما الأورام الخبيثة فتكون من نوع حرشفي الخلايا (الشكل١٧)، وغالباً ما يكون سببها التعرض للمواد المسرطنة، كتنظيف المداخن، والقطران، والبارافين والظروف الصحية السيئة. يثبت التشخيص بالخزعة، والمعالجة بالاستئصال الجراحي الواسع.

الجراحة التنظيرية البولية عبر البطن

رشدي العطار

قام Nitze عام ١٨٧٧ بإدخال أول منظار للبطن لفحص الأحشاء البطنية بالرؤية المباشرة، ثم تتالت المحاولات بعد ذلك، وبقي تنظير البطن استقصاء في أيدي أطباء الأمراض الداخلية لدراسة الكبد والأمعاء مع إمكان أخذ خزع بسيطة؛ إلى أن بدأ أطباء الجراحة النسائية بتطبيقه في ربط البوقين في برامج تنظيم الأسرة.

ثم كان الانتظار إلى منتصف الثمانينات لتنتقل الجراحة عبر تنظير البطن إلى الجراحة العامة؛ حين قام Mouret بأول استئصال مرارة عند الإنسان من دون أن يتمكن من تسجيل هذه الحالة أو نشرها, ليأتي بعده Dubois عام ١٩٨٩ وينشر أول حالة استئصال مرارة عبر تنظير البطن ويوثقها. وفي منتصف التسعينيات من القرن الماضي أصبحت طريقة استئصال المرارة عبر التنظير الخيار الأول والأفضل.

ولم تدخل الجراحة التنظيرية عند البوليين إلا ببطء وذلك في عام ١٩٧٦ للتحري عن الخصية المختفية عند الأطفال، ومع تحسن مستوى التدريب والتقنية لدى جراحي المسالك البولية أصبحت الجراحة التنظيرية عبر البطن في علاج أمراض المسالك البولية ركناً أساسياً وفي متناول الجميع، وأخذت استطباباتها تتسع يومياً مع تقدم تقنيات الإضاءة والعدسات وأجهزة التسليخ والإرقاء.

أولاً- فيزيولوجيا تنظير البطن:

لما كان تنظير البطن يتطلب إدخال غاز ثاني أكسيد الكربون ونفخ البطن إلى ضغوط معينة فإن الجسم سيخضع خلال العمل الجراحي لتبدلات فيزيولوجية متعددة ومهمة، تتطلب من المخدِّر والجرَّاح الإلمام بها لتدارك المضاعفات والعواقب في الوقت المناسب.

١- المضاعفات الفيزيولوجية الوعائية - القلبية:

تتلخص هذه التبدلات الناجمة عن رفع الضغط ضمن البطن بحدوث ما يسمى المقاومة الوعائية vascular resistance وانخفاض العود الوريدي، إضافة إلى أن امتصاص الـ CO_2 يؤدي إلى تبدلات مثبطة، كما أن لهذا الغاز ميزة تحريض الجملة العصبية الودية sympathic الذي ينجم عنه بدء تشكل حماض تالٍ لفرط ثاني أكسيد الكربون في الدم hypercapnia وتسرع القلب وارتفاع الضغط الشرياني، وتبقى هذه التبدلات الخطيرة مقبولة إذا لم يتجاوز ضغط البطن ١٥-١٨مم زئبقياً في أثناء العمل الجراحي.

من ناحية ثانية إن ارتفاع المقاومة الوعائية وحدوث الركودة الدموية تؤهب لاضطراب التخثر وما ينجم عنه من التهاب الوريد الخثري DVT والصمات الرئوية التي يجب أن يقوم الجراح باتخاذ جميع الاحتياطات اللازمة لتجنب حدوثها إذا كانت العملية طويلة الأمد (كوضع جوارب ضاغطة مثلاً).

٢- المضاعفات الرئوية - والديناميكية الدموية hemodynamic:

لفهم هذه التبدلات يجب التنويه أن الجسم يقوم بامتصاص ٢٥٪ من غاز CO_2 الذي ينفخ في البطن ومن ثم يصل إلى الدوران، كما أن رفع الضغط ضمن البطن يدفع الحجاب الحاجز مما تتحدد معه السعة والمرونة الرئوية.

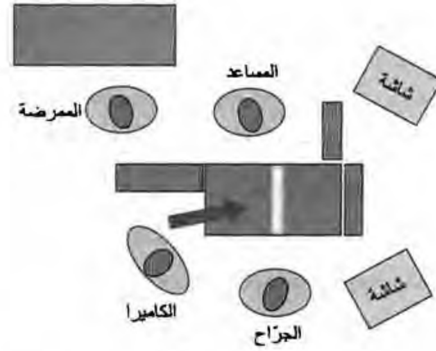
تزداد هذه التبدلات إذا رُفع الضغط كثيراً، أو إذا طالت مدة العمل الجراحي، مما يؤدي إلى فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم وحدوث تجمعات غازية خارج الصفاق وتشكل الصمات الرئوية الغازية ونادراً انفجار البطن. ويكون التدبير بإيقاف نفخ الغاز، وإجراء فرط أكسجة بأكسجين نقي ١٠٠٪، وخفض رأس المريض إلى الأسفل مع وضع جنبه الأيمن إلى الأعلى، إضافة إلى إجراءات الإنعاش الاعتيادية ووسائل رفع الضغط.

ثانياً- مبادئ التقنية الجراحية والأدوات المستخدمة في تنظير البطن:

١- تحضير المريض قبل العمل الجراحي:

إجراءات تحضير المريض للجراحة التنظيرية أشد صرامة مما في الجراحة المفتوحة؛ إذ تؤخذ الحيطة عند وجود البدانة، أو سوابق عمل جراحي على البطن، أو وجود آفات مرضية مشاركة كالداء السكري أو ارتفاع الضغط الشرياني أو الآفات الرئوية الانسدادية المزمنة COPD؛ لما لتنظير البطن من خصائص إحداث التبدلات الفيزيولوجية التي ذُكرت سابقاً، وللوضعية الخاصة للمريض ولنفخ غاز CO_2، وأخيراً لما كانت مدة العمل الجراحي في الجراحة التنظيرية أطول مما في الجراحة المفتوحة؛ فإنه تفضل الجراحة المفتوحة في المرضى المصابين بالقصور التنفسي وقصور القلب الاحتقاني.

ومن الضروري كذلك إعلام المريض بميزات تنظير البطن وسيئاته، وتنبيهه لاحتمال حدوث مضاعفة تتطلب تحويل العملية إلى جراحة مفتوحة (كما في النزف مثلاً).



الشكل (١) مواقع الجراح والمساعدين في غرفة العمليات.



الشكل (٢) غرفة عمليات تنظير البطن.

وأخيراً يجب تحضير المريض بإعطائه حمية سائلة وحقن منظفة قبل العمل الجراحي ليكون القولون فارغاً ونظيفاً.

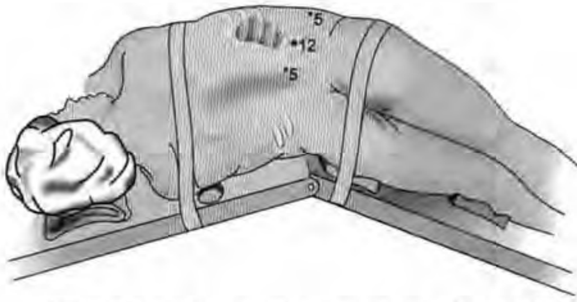
٢- تحضير المريض في غرفة العمليات:

من الضروري تحديد مكان المداخل قبل العمل الجراحي والأفضل رسمها وإعلام المريض بعددها، وتحديد وضعيته على طاولة العمليات.

يجب أن تكون غرفة العمليات المستخدمة في جراحة تنظير البطن واسعة، جيدة الإضاءة، جيدة التهوية، ويجب أن يتم التأكد من سلامة الأجهزة من منبع ضوئي وجهاز تصوير وغاز وأجهزة القطع والتخثير قبل تخدير المريض (الشكل ١) (الشكل ٢).

كما أن تثبيت المريض جيداً على الطاولة من أساسيات تنظير البطن لما يتطلبه من تحريك الطاولة أحياناً بزوايا حادة إلى الأعلى أو إلى الأسفل أو إلى الجوانب، كما يوضع قثطار بولي في بداية العمل الجراحي لمراقبة الصبيب الكلوي وتبدلاته (الشكل ٣).

تتطلب أغلب عمليات الجراحة البولية التنظيرية وضع المريض بالوضعية الجانبية lateral decubitus منحنياً بزاوية



الشكل (٣) صورة عن وضعية المريض «الوضعية الجانبية».

٤٥ من دون كسر الطاولة table flexion في الدخول عبر الصفاق، مع كسر الطاولة عند استعمال مدخل خلف الصفاق extraperitoneal.

المتابعة بعد العمل الجراحي: لما كانت عمليات الجراحة البولية لا تتطلب تداخل الأمعاء؛ فإن عودة المريض الى الحمية السائلة والطعام يجب أن تكون سريعة، ويجب أن يبدأ باكراً بالحركة مع السعي إلى عدم حدوث المضاعفات كالخزل عند المرضى المهيئين لذلك (البدانة مثلاً) ويسحب المفجر drain في اليوم التالي، ويخرج المريض من المستشفى في اليوم نفسه أو اليوم الثاني أو الثالث بحسب نوع التداخل (دوالي الحبل المنوي أو استئصال الكظر).

٣- طرق الدخول ports:

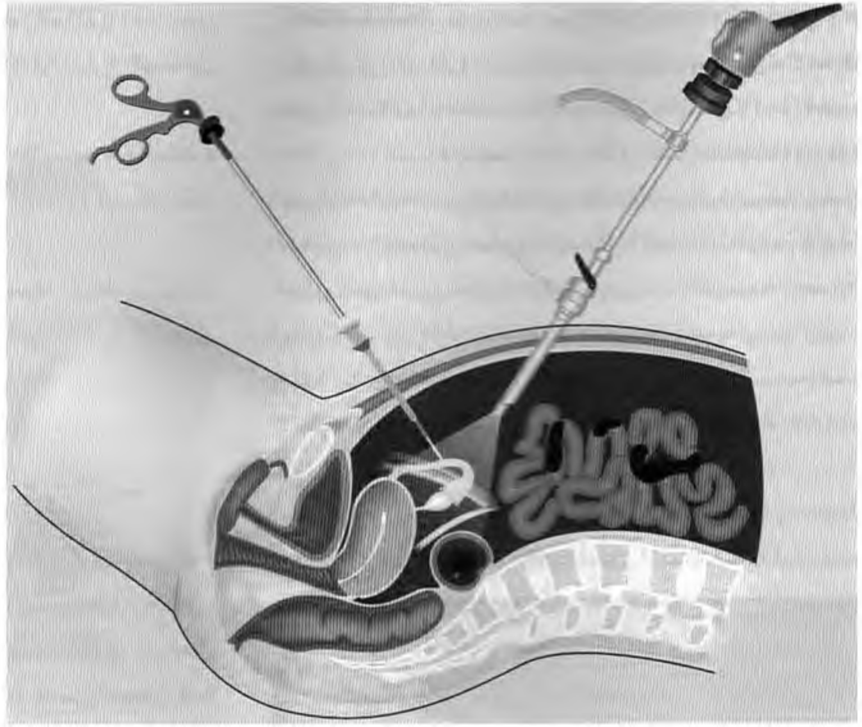
تستخدم الجراحة البولية التنظيرية الطريق عبر الصفاق (الشكل ٤) أو الطريق خلف الصفاق، ولكل طريقة مدرستها والمدافعون عنها، ولم تتمكن الدراسات من تفضيل إحداهما على الأخرى، ولكن يبقى الطريق عبر الصفاق هو الأكثر شيوعاً واستخداماً لعدة أسباب أهمها المساحة الواسعة للعمل التي يوفرها جوف البطن، إضافة إلى العلامات التشريحية الواضحة (من شرايين وأوردة وأعضاء)، في حين أن الدخول خلف الصفاق - بحسب المدافعين عنه - لا يحتاج إلى نفخ كمية كبيرة من الغاز، كما أن الجراح البولي معتاد على هذا الطريق والعلامات التشريحية لديه معروفة، ولا يحتاج المريض هنا إلى تحضير القولونات مسبقاً لأن احتمال إصابتها قليل.

٤- حقن الغاز في جوف الصفاق:

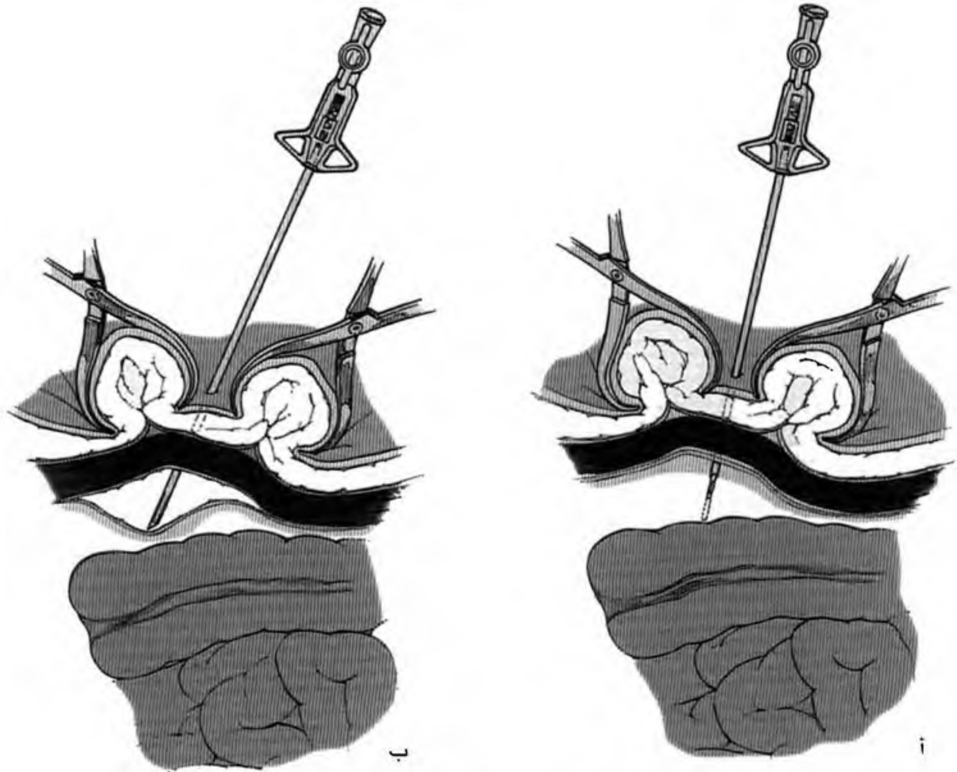
هو الإجراء الأولي في الجراحة التنظيرية لتوفير بطن متمدد بغاز الـ CO_2. بعد إجراء شق صغير بالمشرط تدخل الإبرة الخاصة (الشكل ٥) إلى جوف الصفاق (**الشكل ٦**) ويُتأكد من ذلك بحقن المصل (يجب أن يدخل من دون مقاومة) وحينها يوصل الغاز لبدء النفخ، وهنا يُركَز الانتباه على مؤشرات جهاز ضخ الغاز؛ إذ إن الأرقام الأولى يجب أن



الشكل (٥)
الإبرة الخاصة للدخول
إلى جوف الصفاق.



الشكل (٤) طريق الدخول عبر الصفاق.



الشكل (٦) طريقة إدخال الإبرة إلى جوف الصفاق.

تكون قريبة من الصفر، في حين أن المؤشرات التي تدل على ضغط عالٍ قريب من ١٩-٢٠ تعني أن الإبرة خارج الصفاق ويجب إعادة المحاولة.

ويمكن أخيراً الدخول إلى جوف الصفاق جراحياً طبقة فطبقة، ووضع المسرب حالاً، ثم نفخ الغاز ولاسيما عند الأطفال، ولخبرة الجراح هنا شأن مهم.

وبعد الاطمئنان إلى الوصول إلى جوف البطن يُختار الضغط الذي يجب أن يبلغه الحقن قبل البدء بالعمل الجراحي، وقد أثبتت الخبرات والدراسات أنه يراوح بين ١٤ و١٧مم زئبقياً عند الكهول وبين ١٠ و١٢مم زئبقي عند الأطفال.

٥- اختيار المداخل:

يعتمد اختيار عدد المداخل وقياساتها وأشكالها على نوع العمل الجراحي المطلوب، ويجب أن يكون توضعها محيطاً بمكان العضو المراد الوصول إليه، وألا يحدث بينها تداخل بما يسمى (معركة السيوف) sword fight ضمن البطن، كما أن اختيار مكان جهاز التصوير (الكاميرا) (عين الجراح في البطن) مهم، فيختار الجراح مكانها بحيث تكون قريبة من ساحة التسليخ وزاويتها مباشرة.

ومن الضروري اختيار زاوية مداخل العمل كي تكون مريحة بيدي الجراح، وبزاوية ٣٠ درجة بين الواحدة والأخرى لسهولة حركة اليدين ولعدم حدوث تشنج عضلي في كتفي الجراح وساعديه.

هناك قياسات مختلفة من المبازل trocar تبدأ من ٣ مم (بزل ابري الشكل) لتصل إلى ١٨مم حتى إلى ٣٠ مم في بعض الحالات الخاصة. يتألف المبزل (الشكل ٧) من قضيب معدني - غالباً- ذي نهاية مدببة (مدك obturator) يتحرك ضمن أسطوانة من القياس نفسه تستعمل بعد إخراج القضيب المعدني مسرياً لإدخال الأدوات اللازمة لإجراء العمل الجراحي. تختلف المبازل بحسب الشركة المصنعة فمنها المعدني القابل للتعقيم، ومنها للاستعمال مرة واحدة، ومنها الذي يحوي شفرة قاطعة في الرأس تسمح بشق الأنسجة في أثناء دخولها، ومنها من دون شفرة (non cutting tip).

كذلك صنع ميزل يسمح بالدخول خطوة خطوة (step by step)، وهو صغير يشبه الإبرة يحوي جداراً مطاطياً يسمح



الشكل (٧) المبزل.



الشكل (٨) وضعية المسارب عبر البطن.

بعد إخراج رأس الإبرة بتشكل مسرب بقطر ١١مم بعد تمدد الغلاف المطاطي من دون الحاجة إلى تبديل المدخل الرئيسي. كل هذه الوسائل المذكورة يختارها الجراح بحسب خبرته واعتماده على طريقة من الطرائق السابقة.

وبعد الوصول إلى درجة الضغط المطلوبة تدخل الكاميرا لتحري جوف البطن والتأكد من عدم حدوث أذيات حشوية؛ ثم تحديد مكان الآفة المراد العمل فيها، وتحديد توضع المسارب التالية وعددها تحت النظر مباشرةً لتجنب الرض (الشكل ٨).

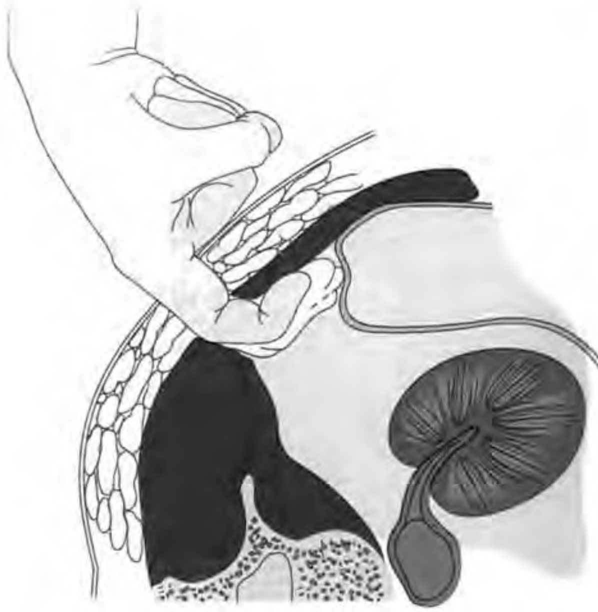
أما إذا اختار الجراح طريقة الدخول خارج الصفاق فيكون ذلك عبر شق ٢سم على الخاصرة تحت توضع الضلع (١٢) (الشكل ٩)، وتسليخ اللفافة القطنية الظهرية lumbodorsal fascia (الشكل ١٠)، ثم توسيع المسافة خلف الصفاق بالإصبع بدفع الشحم المحيط بالكلية ثم إدخال البالون الخاص المتوافر جاهزاً أو المصنّع من كف جراحي ينفخ، وذلك بحسب الإمكانات المتوافرة في كل مركز (الشكل ١١).

وبعد دخول المبزل الأول تدخل المبازل الأخرى على الخط الإبطي المتوسط midaxillary line تحت الضلع (١١) وعند قاعدة الضلع (١٢).

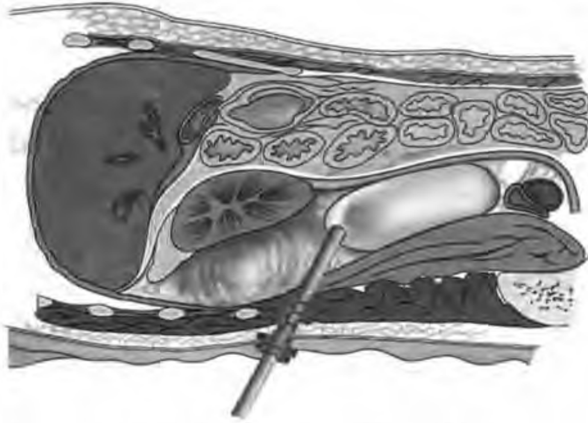
أخيراً: إضافة إلى الطريقتين المذكورتين هناك طريقة



الشكل (٩) إدخال الأصبع إلى المسافة خلف الصفاق.



الشكل (١٠) تسليخ اللفافة القطنية الظهرية.



الشكل (١١) توسيع المسافة خلف الصفاق.

ثالثة يستفاد منها من اليد ضمن البطن hand- assisted laparoscopy (**الشكل١٢**). تكمن الفكرة هنا بإدخال اليد عبر شق جراحي خاص يسمح بدخولها إلى جوف البطن مع الحفاظ على ضغط غاز ثابت بوساطة جهيزة device خاصة تمنع هروب الغاز، وتكون مصنّعة إما من بالون ضاغط وإما من مادة هلامية (جيلاتينية). تستخدم هذه الطريقة فقط في حالات قطف الكلية من متبرع حي، وقد تراجعت استخداماتها الأخرى.

٦- وسائل الرؤية والإضاءة:

يقصد بها العدسات optics والضوء المستخدم وأجهزة الإنارة.

من العدسات ما هو صغير بقياس ٥ مم ويستخدم في الجراحة عند الأطفال، والأكثر استخداماً العدسة من قياس



الشكل (١٢) طريقة العمليات التنظيرية بمساعدة اليد ضمن البطن.

١٠مم مع زاوية للرؤية صفر أو ٣٠ْ، والأخيرة هي الأكثر استخداماً لاتساع زاوية الرؤية التي توفرها.

تنتقل الصورة من العدسة إلى شاشة تلفاز يفضل أن تكون كبيرة ذات سطوع جيد وصور عالية الجودة (HD)، والمنبع الضوئي أساسي وهو منبع ضوئي بارد قد يكون أساسه الهالوجين وحديثاً غاز الـ xenon، ويفضل توفير الأسباب وأخذ صور ثابتة لما يجريه الجراح، أو إجراء تصوير عالي الدقة عبر مسجل رقمي ضروري جداً للعودة إليه حين حدوث مضاعفات أو لغرض البحث العلمي.

تتطور هذه الوسائل بسرعة كبيرة كدخول الأنسالات robot (الشكل ١٣) والأدوات التي يمكن التحكم بها عن طريق الصوت.

٧- أدوات العمل:

من الصعب تعداد الأدوات المستخدمة في الجراحة التنظيرية، وهي إما أن تكون قابلة للاستعمال أكثر من مرة reusable، واما وحيدة الاستعمال، وقد تكون طويلة لجراحة الكهول أو قصيرة لجراحة الأطفال، ومنها الذي يحوي وصلة تسمح باستعمال التخثير والقطع...إلخ. وتكون جميع الأدوات قابلة للدوران لسهولة العمل، ومنها:

أ- المقصات المائلة والمستقيمة.

ب- حوامل الإبر.

ج- المصات.

د- الملاقط المائلة والمستقيمة.

هـ- الملاقط ذات الزاوية القائمة.

و- الأدوات التي تسمح بإجراء قطع آلي (أتوماتيكي)، وأحياناً مفاغرات آلية staplers، وهي ذات مهام خاصة (بحسب ألوانها) منها للأوعية ومنها للأمعاء.

ز- أدوات التسليخ الخاصة: منها ما تستخدم تقنية الأمواج فوق الصوتية، أو تقوم بإغلاق الأوعية حرارياً vascular sealing techniques (Ligaturer).

ح- أكياس خاصة تسمح بوضع الأعضاء المستأصلة من البطن وهي بقياسات مختلفة.

ثالثاً- أنواع العمليات الجراحية في الجراحة البولية التنظيرية:

بعد أن أخذ تطبيق تنظير البطن منحى تصاعدياً في النوع والكم في السنوات العشر الماضية، وبعد توسع الاستطبابات وأنواع العمليات، ونظراً لاختلاف توضع المداخل ووضعية المريض بحسب كل عمل جراحي؛ فقد أصبح ذكر أنواع العمليات ضرورياً وبيان خصوصيات كل عمل جراحي مع ترتيبها بحسب جدول الصعوبة؛ أي من الأسهل إلى الأصعب وبحسب صعوبتها بالنسبة لسلم التعليم.

١- استئصال العقد اللمفاوية الحوضية pelvic lymph node dissection:

كانت هذه العملية هي الشائعة في بداية التسعينيات،

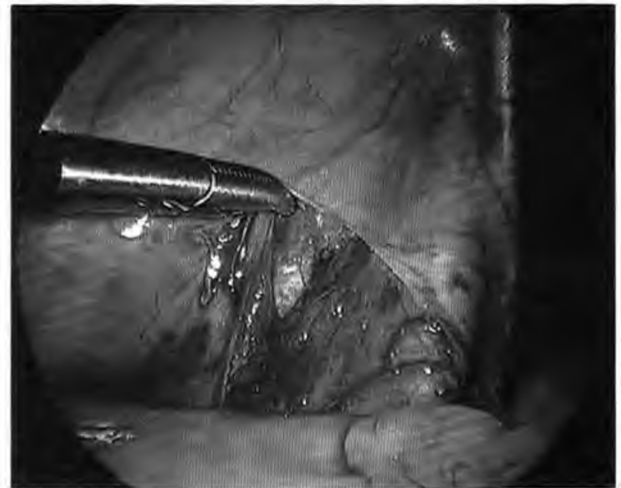


الشكل (١٣) استعمال الأنسالات.

بيد أنها لا تجرى الآن على نحو مستقل عن استئصال الموثة الجذري إذا كان الـ PSA أقل من ١٠نانوغرام/مل.

٢- استئصال دوالي الحبل المنوي varicocelectomy:

من المعروف أن نحو ١٥٪ من اليفعان يوجد لديهم دوالي حبل منوي سريرية، ولكن أغلب هؤلاء لا يحتاجون إلى معالجة، ويبقى استطباب الجراحة للحالات التي يحدث فيها ألم متكرر أو مستمر في الخصية اليسرى، أو لحالات اضطراب الوظيفة الإنجابية. للعلاج الجراحي طرائق



الشكل (١٤) استئصال دوالي الحبل المنوي.

متعددة، منها الجراحة التنظيرية، يتم الدخول والمريض بوضعية الاضطجاع الظهري وتستعمل (٣) مداخل: الأول تدخل منه الكاميرا بفتحة صغيرة تحت السرة، والآخران صغيران بقطر ٥ مم وحشي العضلة المستقيمة للبطن rectus abdominalis عند مستوى القنزعة الحرقفية في الأيسر وعند منتصف الخط بين السرة والقنزعة الحرقفية في الأيمن. وبعد تحديد مكان الأوعية المنوية spermatic vessels التي تسير خلف الصفاق على الجدار الأمامي للبطن يقص الصفاق الجداري ويعزل الوريد أو الأوردة القندية (الشكل ١٤) وتقص وتربط بغرز معدنية clips ومن الجراحين من يقطعها بالوسيلة المغلقة للأوعية من دون غرز معدنية.

نسبة النكس لا تختلف عن الجراحات الأخرى وتراوح بين ١٣-١٥٪، يبقى المريض في المستشفى عدة ساعات ولا يحتاج إلى أكثر من مسكن خفيف يوماً أو يومين.

٣- إنزال الخصية المختفية وتثبيتها abdominal testis orchidopexy:

تعد عملية تنظير البطن للبحث عن الخصية المختفية non palpable testis العملية المنتقاة gold standard مقارنة بالفتح الجراحي الذي يتطلب شقاً كبيراً وفتح الصفاق وأحياناً عملية ثانية لإنزال الخصية إلى الصفن. يوضع

الطفل بوضعية الاستلقاء الظهري مع ثني الفخذين بوضعية الضفدع supine with frog leg، يدخل المنظار قياس ٥مم عبر السرة أو تحتها مباشرة ثم يبحث عن الفوهة الأربية الموافقة inguinal ring، وحين وجود أسهر وأوعية منوية تتجه نحو الفوهة يوقف تنظير البطن ويجرى الفتح الجراحي لإنزال الخصية، وإن لم تكن هناك أسهر وأوعية منوية يوقف التنظير عند هذا الحد، ولكن عند وجود خصية ضمن البطن (الشكل ١٥) إما أن تستكمل العملية بالزمن نفسه بأن يجرى شق مغبني لإنزال الخصية، وإما أن يجرى على مرحلتين بأن يؤجل الزمن الثاني إلى ما بعد ٦ أشهر لتكتسب الخصية تروية جانبية، وتقدر نسبة نجاح هذه الطريقة بـ ٩٣٪ والمضاعفات نحو ٥٪.

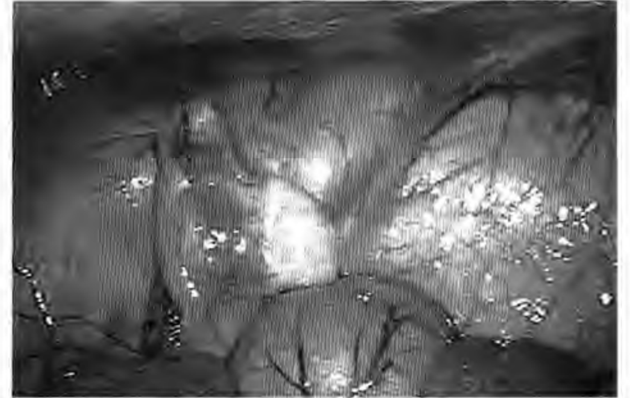
٤- تقشير الكيسات الكلوية renal cyst decortication:

من المعروف أن كيسات الكلية البسيطة simple renal cyst شائعة الحدوث ولكن معظمها لا يحتاج إلى تداخل جراحي، ويبقى الاستطباب للتداخل: الآلام القطنية غير المفسرة إلا بوجود هذه الكيسة، أو الضغط على الجهاز المفرغ وأخيراً حجم الكيسة الكبير.

ولا تحتاج العملية لأكثر من (٣) مداخل: الأول عبر السرة للوحشي؛ والاثنين الباقيين موزعين عند الحفرة الحرقفية وتحت المسافة الضلعية. يقوم الجراح بتسليخ القولون للوصول إلى المنظر المميز للكيسات (تقبب بلون أزرق) ويبدأ بثقب الكيسة وإفراغها، ويتم التأكد من الإرقاء وإغلاق فتحات المداخل، ويغادر المريض المستشفى في اليوم التالي.

٥- استئصال الكلية nephrectomy:

عدت هذه العملية السبب الأساسي لازدياد انتشار تنظير البطن في جميع المراكز العلمية والمستشفيات في البلدان كلها، وأصبحت العملية الأكثر شيوعاً والمعتمدة حالياً أساساً



الشكل (١٥) خصية هاجرة ضمن البطن

لاستئصال الكلية في أوربا والولايات المتحدة الأمريكية.

وقد اقتصرت استطبابات هذه الطريقة في البدء على الكلى الصغيرة وغير الوظيفية أو المستسقية، ثم تطورت لتشمل أورام الكلية الصغيرة ثم الأورام الكلوية الكبيرة أكبر من ٧ سم، وحالياً هناك بعض المراكز الكبيرة التي تقوم بإجراء استئصال الكلية الجذري عبر التنظير حين وجود خثرات وريدية تصل إلى الأجوف السفلي.

المضاعفات: تراوح نسبة المضاعفات بين (٨٪-١٧٪)، ونسبة تحويل العمل الجراحي إلى مفتوح بين ٢٪-٤٪. تتوزع المضاعفات بين بسيطة كالعلّوص العابر ileus وخمج الجرح وفتق مكان المداخل أو اندحاقه...إلخ، ومضاعفات كبيرة كالصمة الرئوية والريح الصدرية والنزف الذي يعد أكثر الأسباب لتحويل العملية إلى جراحة مفتوحة.

واستئصال الكلية والحالب الجذري radical nephroureterectomy أساس تدبير أورام الطرق المفرغة العلوية الكبيرة الحجم والغازية invasive، ولما كانت الجراحة المفتوحة تتطلب شقين منفصلين: الأول قطني لاستئصال الكلية، والثاني حوضي لاستئصال الحالب مع كفّة من المثانة bladder cuff؛ فإن الجراحة التنظيرية تقدم هنا نتائج تجميلية رائعة؛ إذ تستخدم المداخل نفسها في استئصال الكلية المذكورة سابقاً، وبعد الانتهاء منها يكمل تحرير الحالب حتى مصبه في المثانة ثم يستخرج الجميع من شق حوضي بقطر ٧سم.

ولم تبين الدراسات المتعددة فرقاً بين الطريقة المفتوحة والطريقة التنظيرية على المدى البعيد، ولكن الطريقة التنظيرية تفضل الطريقة المفتوحة من حيث عودة المريض إلى نشاطه المعتاد سريعاً ومن حيث الشكل التجميلي النهائي.

٦- استئصال الكلية القسمي partial nephrectomy:

أظهرت دراسات كثيرة في السنوات العشر الماضية أن استئصال الورم الكلوي الصغير (٣سم)، أو استئصال قطعة من الكلية في الأورام الصغيرة (٤-٥سم) لم يغير من النتائج الورمية على المدى البعيد، مع أفضلية الحفاظ على وظيفة كلوية جيدة ولاسيما في بعض الحالات كالأورام المزدوجة الجانب كما في داء von Hippel- Lindau، أو حين تكون الكلية وحيدة، أو حين وجود آفات مرضية مرافقة قد تؤثر في المستقبل في الوظيفة الكلوية كالداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني.

وبقيت الجراحة المفتوحة هي الرائدة إلى أن تطورت

الأدوات الجراحية وخبرة الجراحين وأصبح استئصال الكلية القسمي عن طريق التنظير ممكناً في المراكز الكبيرة في أمريكا وأوربا.

المضاعفات: أهمها النزف والنزّ البولي. لا تزال هذه الطريقة موضع أخذ ورد بين مؤيد لها ومعارض، ومن المؤكد أنها تحتاج إلى خبرة تنظيرية واسعة، وأن تتوافر فيها كل الوسائل التقنية للحد من النزف. وحديثاً - وبتطور التقنيات المساعدة من أمواج فوق صوتية وتبريد عالي الدرجة يصل لـ ٤٠ درجة تحت الصفر cryoablation - أصبح من الممكن إدخال هذه الوسائل عبر منظار البطن لتخريب هذه الأورام الصغيرة بقطر (٢-٣سم) بإحدى الطريقتين: الحرارية أو التبريدية من دون الحاجة إلى الاستئصال، ولا يحدث هنا نزف ولا نزّ. وقد بدأت الدراسات تتوالى حالياً لتبين نتائج هذه الطريقة على المدى المتوسط.

٧- استئصال الكلية من معطٍ حي donor nephrectomy:

في عام ٢٠٠١ أوضحت الدراسات في أمريكا أن هناك خمسة وثلاثين ألف مريض ينتظرون زراعة الكلى ولم يزرع إلا لخمسة عشر ألفاً فقط، منهم ستة آلاف من معطٍ حي.

يتطلب استئصال كلية من معطٍ حي إجراء شق قطني واسع والنتائج التجميلية غير مقبولة، مع تأخر العودة إلى الحياة الطبيعية حتى عدة أسابيع، والاحتياج إلى مسكنات تختلف كميتها بحسب الشخص، بيد أن تطور الجراحة التنظيرية وما تقدمه من نتائج تجميلية جيدة جداً، ومن سرعة العودة الى الحياة الاعتيادية، وقلة استعمال المسكنات بعد العمل الجراحي؛ جعل هذه الطريقة هي المعتمدة في أغلب المراكز اليوم، مما رفع من نسبة الموافقين على التبرع لأقاربهم. وقد بدأ العمل بهذه الطريقة عام ١٩٩٥ وكان الخيار الأساسي هي الكلية اليسرى ذات الشريان الوحيد وذلك لسهولة الإجراء، ولا تختلف هذه الطريقة عن طريقة استئصال الكلية المذكورة سابقاً من حيث وضعية المريض وعدد المداخل، وتستخرج الكلية من شق منخفض في الحفرة الحرقفية من دون فتح الصفاق وتسلم لفريق الزرع.

وجدت طريقة اليد المساعدة ضمن البطن hand assisted في هذه العملية بالذات أحسن المدافعين عنها، فهي تحتاج إلى شق (٧)سم يُجرى في أول العمل الجراحي وليس في آخره، كما أن وجود اليد ضمن البطن يسرع من المنابلات والتسليخ، ويمكّن أيضاً من السيطرة على أي مشكلة نزفية ضمن البطن، مع قلة الزمن المطلوب، ومن دون اختلاف النتيجة التجميلية النهائية، ولم توضح الدراسات أي فرق بين المدرستين من حيث المضاعفات والنتائج على الكلى المزروعة.

٨- تصنيع الوصل الحويضي الحالبي pyeloplasty:

أظهرت الدراسات المتعددة أن نسبة النجاح في تصنيع الوصل الحويضي الحالبي بالجراحة التنظيرية وبالفتح الجراحي هي نفسها؛ وهي تقريباً ٨٥٪، ونسبة المضاعفات كذلك متشابهة ولكن مدة البقاء في المستشفى أقل بالجراحة التنظيرية، وهي كذلك أفضل تجميلياً مما يرجح كفة التنظير البطني؛ لأن هذه العملية تجرى على نحو واسع عند الأطفال واليفعان والشباب. بيد أن هذه الطريقة تتطلب خبرة جراحية تنظيرية لإجراء المفاغرة بين الحويضة والحالب.

٩- استئصال الكظر adrenalectomy:

أصبح تدبير الكتل الكظرية بتنظير البطن التدبير الأول في الأورام الصغيرة (٥- ٨ سم)، وفي بعض المراكز الخبيرة يمكن أن يصل حجم الورم المستأصل إلى أكثر من ١٠سم. وتشمل كتل الكظر الممكن تدبيرها بتنظير البطن: الفيوكروموسيتوما وداء كوشينغ والأورام اللاعرضية الكبيرة (> ٦سم) والأورام المؤنثة أو المذكرة feminizing virilizing والأورام الخبيثة الصغيرة الحجم، أما الأورام الخبيثة الكبيرة الحجم فهي مضاد استطباب لصعوبتها ولأن النتائج أفضل بالفتح الجراحي.

تتطلب جراحة الكظر تحضير المريض تحضيراً دوائياً جيداً قبل العمل الجراحي كما في الفيوكروموستوما أو داء كوشينغ من حيث ضبط الضغط الشرياني والإماهة.

تراوح نسبة المضاعفات بين ٧ و ٢٨٪، وتصل نسبة العودة إلى الفتح الجراحي بسبب النزف مثلاً ٥٪ من الحالات، ونسبة إصابة الأحشاء المجاورة ٣٪، والاحتياج إلى نقل الدم ٣٪؛ والريح الصدرية ١٪. أما المضاعفات الجراحية المعتادة فلا تختلف نسبتها عن المضاعفات المصادفة في الجراحة المفتوحة من التهاب وريد خثري وأخماج.

١٠- تجريف العقد خلف الصفاق في أورام الخصية retroperitoneal lymph node dissection (RPLND):

هي العملية المستطبة في تدبير أورام الخصية المنتشة اللامنوية non- seminomatous germ cell في المرحلة الأولى stage I ذات الخطورة العالية مع مشعرات ورمية سلبية، أو في المراحل B II- B I مع بقايا عقد لمفاوية ورمية بعد العلاجات المتممة (الكيميائية أو الشعاعية أو كلاهما). تحتاج الجراحة المفتوحة التي تستخدم عادة إلى إجراء شق بطني

ناصف من الرهابةxiphoid إلى العانةpubis ، هذا الشق الكبير والراض له نتائج تجميلية سيئة للغاية، إضافة إلى العودة البطيئة للحياة الاعتيادية والمسكنات الكثيرة المستخدمة.

تغيرّ الوضع بوجود الخبرات العالية في جراحة تنظير البطن؛ إذ إن وجود التكبير الجيد والرؤية الواضحة ساعد كثيراً على أن تكون العملية غير نازفة، وكذلك على تجنب الأعصاب الودية ونظيرة الودية التي تسبب أذيتها في التسليخ الجراحي الواسع اضطرابات القذف ejaculation.

في إحدى الدراسات أجري العمل الجراحي على (١٢٥) مريضاً، كانت نسبة التحويل إلى العمل المفتوح بسبب النزف ١٪، ونسبة حدوث قيلة لمفاوية lymphohcele ٨٪. وتحتاج هذه الطريقة إلى خبرة كبيرة في تنظير البطن، وممارسة شبه دائمة لهذا النوع من العمليات على نحو متوالي في المراكز المتخصصة.

١١- استئصال الموثة الجذري radical prostatectomy:

يعد استئصال الموثة الجذري أحد أهم طرائق العلاج بهدف الشفاء في أورام الموثة الخبيثة الموضّعة organ-confined، وهو من أكثر العمليات تواتراً في أوربا والدول الاسكندنافية والولايات المتحدة الأمريكية حيث الإصابة بسرطانة الموثة عالية الحدوث. وقد قلب دخول تنظير البطن ضمن الوسائل الجراحية مفاهيم العمل الجراحي، مع أن البدايات في عام ١٩٩٣ كانت محدودة لطول العمل الجراحي الذي قارب عشر ساعات، ولكن مع تطور التقنيات وخبرة الجراحين أصبح الزمن قصيراً جداً يقارب زمن العمل الجراحي المفتوح: وهو ساعتان ونصف إلى ثلاث ساعات؛ مع نسبة إرقاء أفضل، والحفاظ على الاستمساك والقدرة الجنسية على نحو أفضل نظراً لدقة الرؤية والتكبير الجيد.

لا تختلف طريقة الاستئصال في الجراحة التنظيرية تقنياً عن خطوات الاستئصال الجراحي، وهناك طريقتان للتداخل إما من داخل الصفاق وهي الأكثر استخداماً، وإما من خلف الصفاق الذي يتطلب توسيع المسافة خلف العانة بوساطة بالون، ثم نفخ الغاز.

لا شك أن المدافعين عن الطريقة التنظيرية في استئصال الموثة الجذري لهم مبرراتهم، منها: قصر مدة البقاء في المستشفى؛ وعدم الاحتياج إلى نقل الدم لقلة النزف المصادف، ونسبة السلس البولي الجهدي القليلة stress incontinence، ونسبة أفضل من الحفاظ على القدرة الجنسية، كما أن إزالة القثطرة بعد العمل الجراحي تجرى بعد أقل من (٥) أيام، في حين أن الجراحة المفتوحة تحتاج إلى ٧- ١٥ يوماً. يحتاج جراح المسالك البولية ليصبح خبيراً في استئصال الموثة الجذري إلى إجراء خمسين عملية على الأقل.

حالياً وبتقدم الوسائل التقنية الهائل طورت الشركات أنسالات robot في بداية القرن الحادي والعشرين (٥ أجهزة في الولايات المتحدة الأمريكية)، وبتقدم الخبرات وانتشار الدراسات على الدقة والنوعية العالية التي يقدمها الجهاز حدثت في الولايات المتحدة الأمريكية وأوربا قفزة نوعية من حيث عدد الأنسالات المستخدمة ليصل في عام ٢٠٠٩ إلى خمسمئة جهاز في الولايات المتحدة وكذلك الأمر في أوربا.

يجلس الجراح - بعد تأمين المداخل المطلوبة في بطن المريض وتهيئة الأذرع الآلية - في غرفة صغيرة بعيدة تشبه غرفة لعبة الفيديو ليتمكن يدوياً من تحريك كل الأذرع ووسائل القص والإرقاء والتسليخ، ويوفر هذا الجهاز رؤية مدهشة بالوضوح والسطوع والدقة. ساهمت هذه الأجهزة في تحسين النتائج الجراحية من حيث بقاء المريض في المستشفى (يوماً أو يومين) وتزال القثطرة البولية في اليوم الثالث، يعود المريض إلى نشاطه الاعتيادي بعد أسبوع مع نسبة عالية من الحفاظ على القدرة الجنسية واستمساك البول، وأصبح المريض في هذه الدول يطلب أن تجرى له المداخلة بطريق الجهاز الآلي لما سمعه من وسائل الإعلام عن حسناتها.

عمليات الجراحة البولية التنظيرية الأخرى:

تتسع قائمة العمليات لأكثر مما ذكر في السابق ليدخل من ضمنها استئصال المثانة الجذري والتحويل البولي التي بدأت تجرى في بعض المراكز المحدودة لما تتطلبه من وقت طويل يصل إلى عشر ساعات، ومنها أيضاً زرع الحالب في حالات الجزر المثاني الحالبي، وتكبير المثانة بقطعة معوية augmentation enterocystoplasty، وصنع شريحة مثانية مقلوبة في علاج تضيقات الحالب boari flap.

مشاكل الجراحة التنظيرية ومضاعفاتها:

مما لاشك فيه أن المشاكل المصادفة تقنياً، والمضاعفات الحادثة في أثناء العمل الجراحي وبعده تراجعت كثيراً عما كانت عليه قبل عشر سنوات؛ نظراً لتطور مراكز التدريب وتطور مهارة الجراح والتطور التقني في وسائل التسليخ الآمن، وتبقى المشكلة الأساسية في تعليم الأطباء الجدد هذه التقنية، وقد أوضحت الدراسات سهولة تعلم الجراحة التنظيرية في الأعمار الصغيرة من الأطباء. وإن إنشاء مراكز تدريب يبقى عنصراً مهماً جداً، وتضم هذه المراكز مخابر جافة ومخابر على الحيوانات وبإشراف مستمر من قبل

الأطباء ذوي الخبرة. وقد أصبحت المضاعفات المصادفة من نزف أو إصابة أحشاء في أثناء العمل الجراحي لا تنجم عن قلة خبرة الجراح بل عن فرط ثقته بنفسه.

مستقبل الجراحة التنظيرية:

يمكن القول: إن الجراحة التنظيرية وجدت لتبقى وأصبحت مكانتها واضحة، كما أن تحديد استطباباتها وقواعدها ساهم بتطورها المستمر، ويعتقد حالياً أنها لم تصل حدها الأعظمي من حيث النوع والكم.

ومما لاشك فيه أن من يساهم في تطور الجراحة التنظيرية هي الشركات المصنعة للأدوات والتقنيات الحديثة التي تهدف إلى الترويج لبضائعها، إضافة إلى بحثها عن الوصول إلى نتائج تجميلية أفضل ومضاعفات أقل في الوقت نفسه.

كما طرحت مؤخراً فكرة استئصال الأعضاء عبر الفتحات الطبيعية للجسم (كالسرّة، والمهبل) والحد من عدد المداخل، وقد أجريت عدة عمليات نشرت حديثاً لاستئصال كلية عبر المهبل وعبر السرة بمدخل وحيد مع نتائج جيدة ورمية



الشكل (١٦) الجراحة التنظيرية عبر مدخل واحد.

وتجميلية ساهمت في البدء بالترويج لهذا النوع من الجراحات وتدعى هذه الطريقة: single incision laparoscopic surgery (SILS) (الشكل ١٦) أو الجراحة التنظيرية عبر الفوهات الطبيعية natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES).

التحويل البولي والإعاضة المثانية

إبراهيم برغوث

تحتاج بعض حالات سرطانات المسالك البولية السفلية والتشوهات الوظيفية والتشريحية في المثانة إلى تحويل السبيل البولي urinary diversion. ويتحقق هذا الهدف باستخدام قطعةٍ ما من الجهاز المعدي المعوي في تصنيع خزان بولي أو توصيلة (مجرى conduit). لا توجد تقنية جراحية مثالية لكل الحالات السريرية، ويوضع القرار بناء على الحالة المرضية، والوظيفة الكلوية (التشريح الشخصي)، والخبرة الشخصية. والتحويل البولي المثالي هو القريب من المثانة الطبيعية، الذي يحقق الضغط المنخفض والاستمساك وعدم الإصابة بالجزر reflux، وعدم الامتصاص.

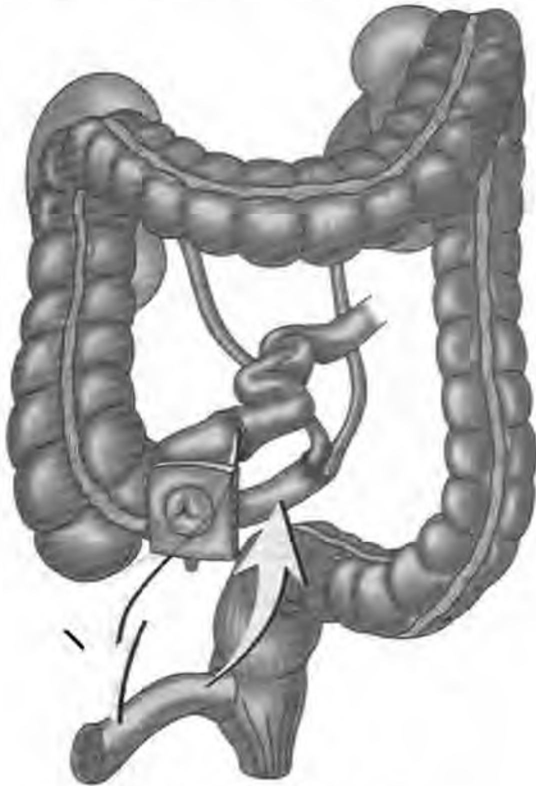
تصنف طرائق التحويل البولي بناء على: قطعة الأمعاء المستعملة، وطريقة التحويل التي تحقق الاستمساك التام، أو التوصيلة التي تحمل البول من الحويضة الكلوية أو الحالب إلى الجلد. هناك شكلان من التحويل البولي المستمسك، فقد يكون: المستمسك على الإحليل (الاستبدال المثاني bladder substitution)، أو المستمسك على الجلد (الخزان البولي المستمسك).

الاستشارات والتحضيرات قبل الجراحة:

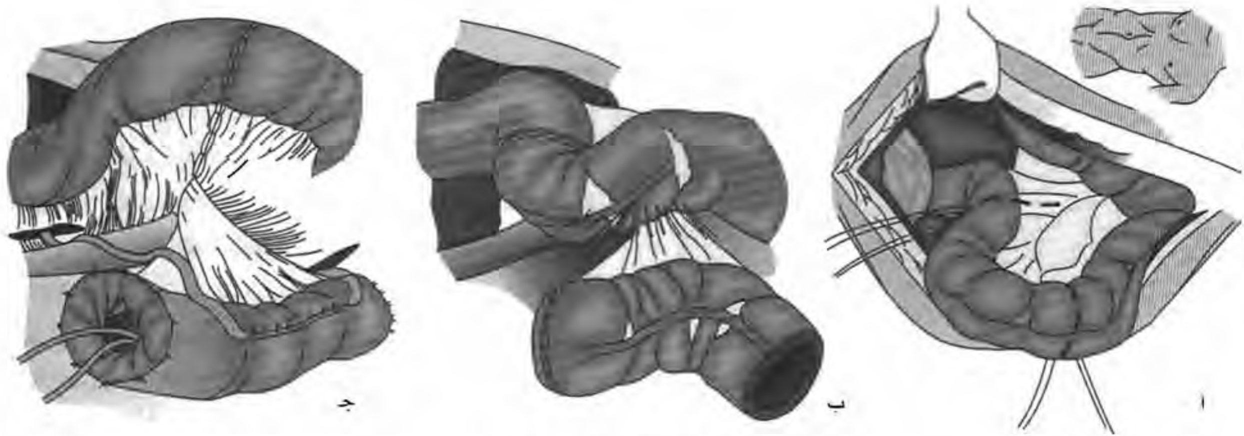
تجرى الاستشارات لكل الحالات قبل الجراحة، وتناقش كل المضاعفات المحتملة لكل طريقة بما فيها التأثير في الوظيفة الجنسية، وشكل الجسم، ونوعية (جودة) الحياة، فقد تكون أشكال التحويل البولي المستمسك - خاصة الاستبدال المثاني- ذات فائدة كبيرة من الناحية الفيزيولوجية والوظيفية؛ لأنها تخلص المرضى من الأكياس اللاصقة على الجلد، كما يجب أخذ قصة دقيقة من المريض يدون عليها كل جراحة سابقة حوضية أو بطنية، وكل معالجة إشعاعية، أو كل مرض جهازي، وقصة استئصال أمعاء، وقصور كلوي، والتهاب رتوج، وداء كرون، أو التهاب قولون تقرحي وهو أمر مهم جداً حين اختيار طريقة تحويل مجرى البول أو الاستبدال المثاني. كما يجري تعداد الكريات البيض ومعايرة الكهارل واليوريا الدموية والكرياتنين. ويجرى التصوير الظليل للجهاز البولي عن طريق الوريد، والتصوير بالأمواج فوق الصوتية، أو التصوير المقطعي المحوسب وذلك لنفي الداء الحصوي والاستسقاء الكلوي، أو تندب المتن الكلوي. كما يجري التصوير الظليل للأمعاء الدقيقة والغليظة، أو تنظير القولون للمصابين بقصة معالجة إشعاعية مهمة، وتحري الدم الخفي في البراز، أو أي مرض معدي معوي. تعد أمراض المثانة السليمة مثل نقص السعة المثانية بسبب الاضطرابات العصبية أو المعالجة الإشعاعية، والنواسير المثانية، أو التهاب المثانة الخلالي مرشحة للتحويل البولي أو الاستبدال المثاني بهدف معالجة السلس البولي. يجب أن تنظف الأمعاء ميكانيكياً وبالصادات الحيوية قبل يوم من الجراحة. ينتخب مكان الفغرة stoma ويكون غالباً على طول الخط بين الشوك الحرقفي الأمامي العلوي والسرة وعبر العضلة المستقيمة البطنية.

١- تحويل مجرى البول بالتوصيلة المعوية intestinal conduit urinary diversion:

أ- التوصيلة اللفائفية ileal conduit: هي أكثر أشكال تحويل مجرى البول في الولايات المتحدة. تصنع التوصيلة باستخدام قطعة من اللفائفي بطول ١٨-٢٠سم وتبعد ١٥-٢٠سم عن الدسام اللفائفي الأعوري (الشكل ١). هناك ضرورة إلى استخدام عروة أطول عند المرضى البدينين ولكن القطعة



الشكل ( ) التوصيلة اللفائفية.

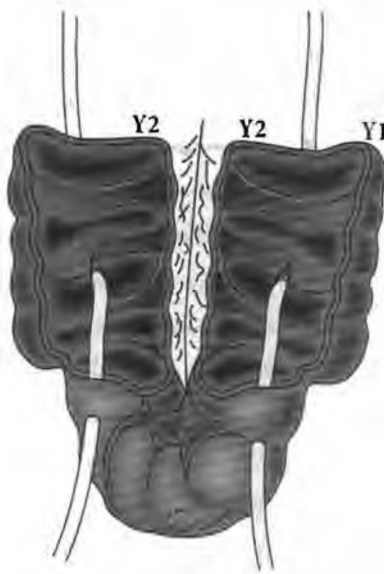


الشكل (٢) التوصيلة القولونية.

القصيرة تقلل من السطح المعوي الامتصاصي للأمعاء التي تكون بتماس مع البول. تفصل القطعة المعوية المناسبة ويحافظ على ترويتها الدموية وتوجه نهايتاها على نحو موازٍ للحركات التمعجية، وتثبت في الربع السفلي الأيمن للبطن، وتغلق نهايتها الخلفية وتثبت على الصفاق الخلفي، ويفاغر الحالبان عليها بشكل منفصل بطريقة نهائية جانبية أو بطريقة Wallas نهائية نهائية. تمرر العروة من خلال العضلة المستقيمة البطنية وتثبت نهايتها مع الجلد من دون توتر وتبرز عن حافة الجلد ١-١,٥ سم. توضع دعامة (استنت) stent في كل حالب عبر التوصيلة إلى الحويضة الكلوية قياسها (7-8 F).

ب- التوصيلة الصائمية jejunal conduit: التحويل البولي باستعمال العروة الصائمية نادر، ولا يلجأ إليه إلا حين وجود مرض لفائفي أو قولوني بسبب معالجة إشعاعية سابقة أو مرض التهابي معوي. اضطراب الكهارل هو الأكثر شيوعاً عند استعمال الصائم؛ لذلك لا يستخدم إلا عند تعذر استعمال قطع معوية أخرى.

ج- التوصيلة القولونية colonic conduit: هناك عدة فوائد من استخدام الأمعاء الغليظة في تصنيع التوصيلة البولية؛ إذ إن المفاغرة الحالبية المعوية من دون جزر سهلة الإجراء، وتضيق الفغرة غير شائع بسبب القطر الكبير للمعي الغليظ، وامتصاص الكهارل بالحدود الدنيا. يمكن استعمال القولون المعترض أو السين، ويعود هذا إلى سلامة الحالبين وحالتهما. يستعمل القولون المعترض حين وجود معالجة إشعاعية واسعة مسبّقة للحوض، أو حين غياب الحالب السفلي أو المتوسط. يفصل الثرب الكبير عن السطح العلوي للقولون المعترض ويحدد طول التوصيلة بـ ١٥سم (الشكل ٢). تجرى شقوق صغيرة للمساريق، وتفصل العروة القولونية عن



الشكل (٣) وضع الحالب في نفق تحت مخاطية القولون.

الاستمرارية المعوية، وتغلق النهاية الدانية وتثبت على الخط المتوسط في الخلف. يفاغر الحالبان على قاعدة العروة. تثبت الفغرة على الجانب الأيسر أو الأيمن لجدار البطن. تصنع عروة السين بالتقنية السابقة نفسها وتوضع وحشي القولون السيني. يمكن مفاغرة الحالب مع مخاطية الأمعاء الغليظة تحت المخاطية بطريقة جزرية refluxing أو مضادة للجزر antireflux، ويجرى النفق بطول ٣-٤سم تحت المخاطية (الشكل ٣).

٢- تحويل مجرى البول المستمسك والاستبدال المثاني continent urinary diversion & bladder substitution:

تطورت عدة تقنيات في مجال تصنيع خزان بولي أو الاستبدال المثاني تستبعد الحاجة إلى كيس لاصق خارجي لجمع البول. تتألف هذه الخزانات من ثلاث قطع: العروة

الواردة (المفاغرة الحالبية المعوية)، الخزان نفسه، والعروة الصادرة (التي تحمل البول من الخزان إلى السطح الخارجي). يعتمد الاستبدال المثاني على سلامة الإحليل والمصرة البولية sphincter. يجب تصنيع آلية استمساك صادرة efferent continence mechanism إما من الزائدة الدودية وإما من قطعة معوية قصيرة مستدقة tapered حين يكون الإحليل مصاباً بالسرطان أو غير وظيفي بسبب مرض سليم. يبلغ خطر النكس الإحليلي عند الذكور بعد استئصال المثانة الجذري ٦,١-٦-١٠٪، وتعد السرطانة اللابدة in situ والورم متعدد البؤر من عوامل الخطورة في نكس الإصابة الإحليلية عند الذكور. إن التحويل البولي المستمسك على الإحليل ممكن حين إصابة الإحليل الموثي القريب فقط وسلامة الحواف الإحليلية، وكذلك حين سلبية الورم عند عنق المثانة وسلبية الحواف الإحليلية عند النساء، إذ تبلغ نسبة النساء اللاتي أجري لهن استئصال مثانة جذري ضمن هذه المجموعة تقريباً ٦٦٪. يمكن استعمال أي قطعة معوية بحيث تفتح من الحافة المقابلة للمساريقا ويعاد تصنيعها بتغيير الشكل الأنبوبي بالأمعاء detubularized وذلك بغية التخلص من التقلصات المعوية الطبيعية عالية الضغط. اعتقد بعضهم أن الاستبدال المثاني هو إجراء أكثر تعقيداً، في حين بيّن آخرون أن نسبة المضاعفات واحدة مقارنة بتقنية التوصيلة المعوية. نتائج الاستبدال المثاني على المدى البعيد ممتازة من الناحية الوظيفية، فنسبة الاستمساك البولي النهاري عند الذكور (٨٧-١٠٠٪)، وعند الإناث (٨٢-١٠٠٪)، أما الاستمساك البولي الليلي فهو عند الذكور (٨٦-٩٤٪) وعند الإناث (٧٢-٨٢٪). ويستطيع كل الذكور تقريباً إفراغ المثانة على نحو تام، في حين يبقى ١٥-٢٠٪ من النساء بحاجة إلى قثطرة إحليلية متقطعة لإتمام التفريغ.

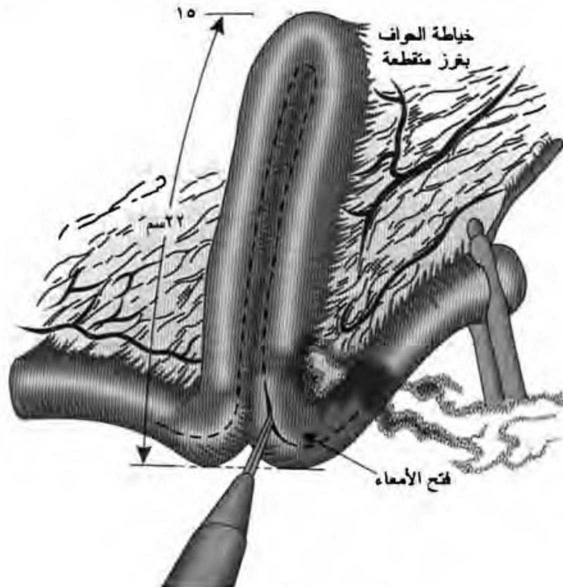
المفاغرة الحالبية السينية ureterosigmoidostomy: أول من أجرى المفاغرة الحالبية بالسين هوSmith في عام ١٨٧٨م، ألا أن التهاب الصفاق بسبب التسريب البرازي والتهاب الحويضة والكلية بسبب الخمج الصاعد، وتضيق المفاغرة الحالبية كانت السبب في نسبة الوفيات العالية. طوّر الجراحون تقنية إعادة زرع الحالب في القولون بطريقة مضادة للجزر لمنع حدوث خمج صاعد من المستقيم إلى الكلية. ويجب تأكيد وظيفة مصرة شرجية rectal sphincter كافية قبل الجراحة وذلك بسبب احتباس كميات كبيرة من البول والغائط سوية داخل المستقيم. ويعد الداء الكبدي الذي يحمل خطورة اعتلال الدماغ اليوريمي مضاد استطباب لإجراء هذه العملية



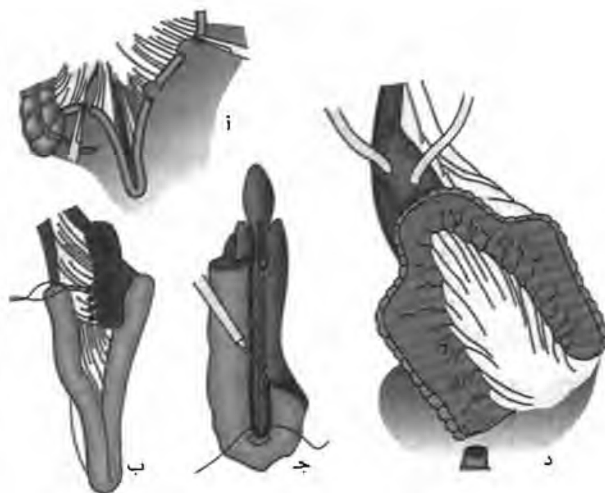
الشكل (٤)
صورة ظليلة للجهاز البولي تظهر المفاغرة الحالبية مع السين.

بسبب امتصاص الأمونيا عبر السطح المعوي. يجب تجنب إجراء هذه التقنية الجراحية حين وجود داء قولوني أولي أو معالجة إشعاعية سابقة للحوض (الشكل ٤).

الخزانات المصنعة من الأمعاء الدقيقة reservoirs constructed of small intestine: كان Nils Kock أول من قام بتصنيع الخزان البولي من الأمعاء الدقيقة. تفصل عروة من المعي الدقيق بطول ٦٠-٧٠ سم، وتترك النهاية الدانية

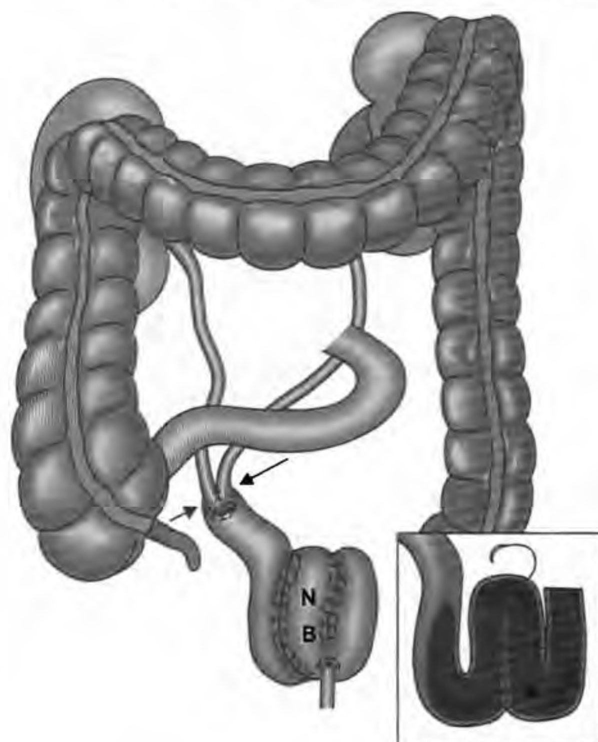


الشكل (٥) جيبة Kock.



الشكل (٦) تصنيع جيبة T.

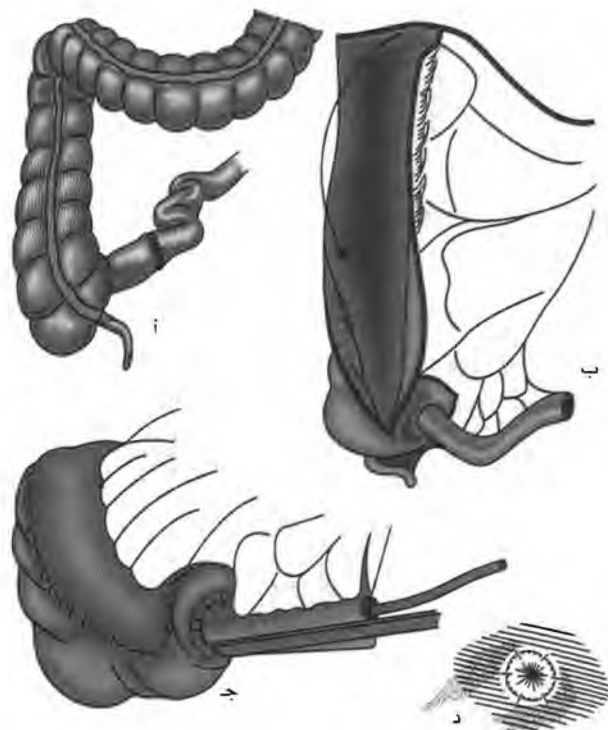
والقاصية بطول ١٥سم لتصنيع دسام الحلمة بصورةٍ تسمح بمفاغرة حالبية معوية مضادة للجزر، وفتحة بطنية مستمسكة قابلة لإجراء القثطرة عبرها (الشكل ٥). تصنع العروة المعوية المتوسطة بطول ٤٠سم على شكل U بحيث تفتح من الحافة المقابلة للمساريقا. وقد قل استعمال خزان Kock بسبب نسبة المضاعفات العالية، وللإقلال من نسبة المضاعفات قام Stine بوصف تقنية مبتكرة مضادة للجزر وهي الجيبة pouch على شكل T (الشكل ٦).



الشكل (٧) الاستبدال المثاني من الأمعاء الدقيقة.

كما وصف Camey طريقة الاستبدال المثاني تحضر فيها عروة لفائفية بطول ٤٠ سم يفاغر أوسطها مباشرة مع الإحليل من دون توتر، ويفاغر كل حالب مع نهاية القطعة اللفائفية بطريقة مضادة للجزر. إلا أن عدم إجراء فتح الحافة المقابلة للمساريق لتغيير الشكل الأنبوبي detubularized يؤدي إلى زيادة نسبة حدوث السلس البولي، لذلك يفضل فتح الحافة المقابلة للمساريقا عند تصنيع المثانة ووضع خزان بشكل W أو S أو U، وهو يؤدي إلى قطر أكبر وضغط أقل للمثانة، الأمر الذي تكون فيه نسبة الاستمساك أكبر (الشكل ٧).

الخزانات المصنعة من الأمعاء الغليظة reservoirs constructed of large intestine: وصفت تقنيات متعددة لتصنيع خزان بولي من أمعاء غليظة أو مشتركة غليظة ودقيقة. استعمل القولون الصاعد واللفائفي النهائي في تصنيع الخزان البولي المستمسك، وقد لاقى انتشاراً كبيراً تفتح فيه الحافة المقابلة للمساريقا ويصنع خزان كروي الشكل من الأمعاء الدقيقة والأعور والقولون الصاعد. يفاغر الحالبان بطريقة مضادة للجزر، ويفاغر الخزان مع الإحليل. وفي النساء والذكور الذين تم استئصال الإحليل عندهم يمكن استعمال الزائدة الدودية أو قطعة معوية مستدقة القطر فغرةً جلدية مستمسكة وقابلة للقثطرة (الشكل ٨).



الشكل (٨) استعمال اللفائفي- الأعوري.

العناية بعد الجراحة: يشجع المريض على الحركة المبكرة، وتستعمل جوارب ضاغطة على نحو متقطع لمنع الصمة الرئوية والمضاعفات التنفسية. ويترك الأنبوب الأنفي المعدي حتى ظهور الحركات الحوية المعوية. كما يجب معايرة الكهارل والكرياتنين لتشخيص الاضطرابات الاستقلابية. وتنزع الجبائر الحالبية بعد اليوم الخامس من الجراحة وربما تبقى حتى نهاية الأسبوع الثالث. ينتج الخزان البولي المستمسك والاستبدال المثاني المخاط؛ لذلك يجب غسلهما على نحو منتظم في الفترة المبكرة بعد الجراحة لمنع تجمع المخاط. ويقل إنتاج المخاط مع الزمن ويصبح الغسيل بعد فترة غير ضروري. وتراقب الطرق البولية العلوية على نحو مبكر ومنتظم بعد الجراحة بوساطة الأمواج فوق الصوت، والتصوير البولي عبر الوريد، أو الطبقي المحوري، وعند عدم وجود توسع في الطرق البولية العلوية يتم التقييم سنوياً.

المضاعفات: تختلف المضاعفات باختلاف التقنية المتبعة، والداء الأساسي، وعمر المريض، وطول فترة المتابعة. المضاعفات المبكرة غير شائعة وتحدث بنسبة ١٠-٢٠٪، وتتضمن النزف الشديد، والانسداد المعوي، والتسريب البولي، والأخماج. أما المضاعفات المتأخرة فتحدث بنسبة ١٠-٢٠٪، وتتضمن الاضطرابات الاستقلابية، ومشاكل بالفغرة (تضيقاً أو فتقاً)، والتهاب الحويضة والكلية، والحصيات. نادراً ما تتمزق المثانة المصنعة تلقائياً نتيجة التمدد المفرط أو الرض البطني الكليل. كما أن القثطرة العنيفة قد تؤدي إلى انثقاب التحويل البولي المستمسك على الجلد.

اضطرابات استقلابية وتغذوية metabolic & nutritional disorders: يعتمد امتصاص السوائل والكهارل والمغذيات والمنتجات المعوية وطرحها على مدى تركيزها في الدم واللمعة المعوية، وعلى نوع قطعة الأمعاء المستخدمة في التحويل. يحدث حماض استقلابي مفرط البوتاسيوم ناقص الكلور حين استعمال الصائم. ونتيجة لهجرة الماء إلى داخل التوصيلة يقل حجم السائل خارج الخلوي ويقل معدل الرشح الكبي. تمتص اليوريا من اللمعة الصائمية وتحدث اليوريمية ولاسيما بوجود التجفاف، وتتظاهر سريرياً بالغثيان، والقياء والقهم والضعف العضلي. وتختلف آلية حدوث الشذوذات الاستقلابية التي تحدث باستعمال الصائم والقولون وطبيعة هذه الشذوذات عن مثيلتها التي تحدث باستعمال اللفائفي. ويزيد القصور الكلوي الموجود مسبقاً وكبر مساحة السطح المعوي وطول فترة التماس مع البول من حدة هذا الاضطراب. الحماض مفرط الكلور أكثر شيوعاً حين استعمال المفاغرة الحالبية مع السين مما يحدث حين استعمال اللفائفي أو القولون. يتظاهر الحماض الاستقلابي مفرط الكلور بالضعف والقهم والقياء وتنفس Kussmaul والسبات. التأثيرات طويلة الأمد للحماض المزمن هي نقص محتوى العظام من الكلسيوم وبالتالي تلين العظام. إن الأملاح الصفراوية مهمة لهضم الشحوم وقنص فيتامين A وD، وربما تغير استقلاب الأملاح الصفراوية بعد قطع اللفائفي، فعزل قطعة صغيرة يؤدي إلى إسهال شحمي وسوء امتصاص متوسط الشدة بسبب زيادة تركيز الأملاح الصفراوية في القولون، الأمر الذي يؤدي إلى نقص امتصاص الماء والكهارل في القولون. أما عزل قطعة كبيرة من اللفائفي فيؤدي إلى سوء امتصاص شديد بسبب ندرة امتصاص الأملاح الصفراوية. يقل زمن العبور المعوي بعزل الدسام اللفائفي الأعوري. يستعمل الـ cholestyramine لعلاج الإسهال المفرز للأملاح الصفراوية. وحين استمرار الإسهال يستعمل الـ loperamide الذي يقلل من الحركية المعوية ويزيد من زمن العبور. قد يزداد حدوث الحصيات الصفراوية بعد عزل اللفائفي، وقد يحدث عوز فيتامين B12 بعد عزل المعدة أو اللفائفي. إلا أن مخازن فيتامين B12 تكفي لسنوات عديدة، لذلك لا يصبح عوزه واضحاً إلا بعد مرور سنوات على الجراحة المعوية. يؤدي عوز فيتامين B12 إلى حدوث فاقة دموية عرطلة واعتلال أعصاب محيطية. ويمكن معايرة مستوى الفيتامين B12 وإعاضته بالحقن حين حدوث هذا العوز.

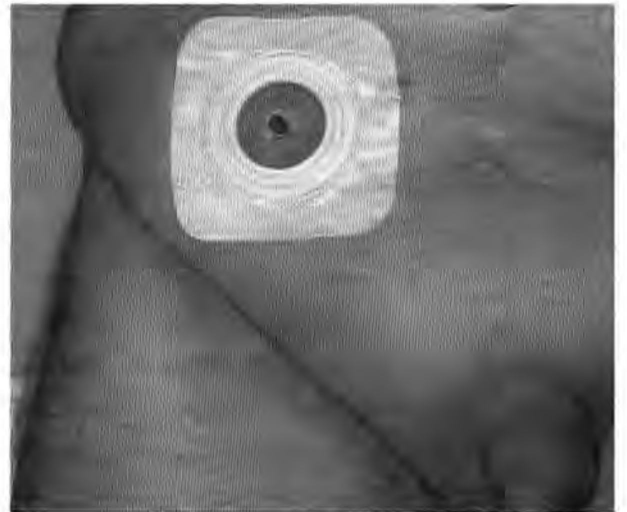
مضاعفات الفغرة stoma: تقسم مضاعفات الفغرة إلى:

١- مضاعفات الفغرة ذاتها: هي النخر، والتضيق، والفتق، والانكماش، والتدلي.

٢- مضاعفات حول الفغرة: التهاب الجلد الذي يعزى إلى الخمج الفطري، والتفاعلات الأرجية allergic بالتماس، والرض الميكانيكي، والتهاب الجلد نتيجة تماس البول مع الجلد لفترة طويلة. قد تصل مضاعفات الفغرة المبكرة إلى ٤٥,٦٪ في التوصيلة، في حين تصل نسبة المضاعفات المتأخرة إلى ١٨,٩٪. تزداد نسبة تضيق الفغرة مع الزمن، ويمكن أن تؤدي إلى تطاول التوصيلة وانسداد المسالك العلوية. تشخص هذه الحالة بسهولة وذلك بقثطرة الفغرة وقياس حجم البول الثمالي، وتعالج جراحياً. ويحدث الفتق جانب الفغرة مضاعفة متأخرة وتصل نسبته إلى ٢-٦,٥٪. أحد أسباب هذه المضاعفة هو توضع الفغرة وحشي العضلة المستقيمة بحيث يقل الدعم المحيطي للفغرة الذي تؤمنه

الكفة cuff العضلية حول الفغرة. وقد نشاهد درجة من بروز الفغرة من دون فتق عند غالبية من أجريت لهم التوصيلة. يتطلب إصلاح فتق الفغرة إعادة تقوية صفاق العضلة المستقيمة بوساطة شبكة إما عبر الصفاق بالشق السابق نفسه وإما بشق وحشي الفغرة. وقد يكون من الضروري في بعض الحالات نقل الفغرة إلى الجهة المقابلة على الجدار البطني. كانت حالات النكس بعد إصلاح الفتق عالية، ولكنها انخفضت حالياً إلى ٠-٧٪ في الإحصاءات الحديثة. وتهيج الجلد أو الخمج أكثر حدوثاً حين وجود تماس مديد للبول مع الجلد. ويكون الجلد عند بعضهم حساساً للعناصر اللاصقة. تقل مشاكل الفغرة والجلد بانتقاء جيبة مناسبة تضمن حماية أفضل للجلد نتيجة الالتصاق الأفضل وامتصاص آجل للنداوة moisture.

أكثر مضاعفات الفغرة وأجهزة الطبقية البولية الخارجية external urinary appliance هو التسريب البولي الذي يحدث غالباً نتيجة التطبيق غير الملائم للجيبة، أو التصنيع السيئ للفغرة. للجيبة حائل لاصق جلدي يلتصق بالجلد (الشكل ٩)، وكيس لجمع البول (الشكل ١٠)، تُجرى فتحة في الحائل الجلدي بقطر أكبر قليلاً من الفغرة؛ وذلك لتجنب تأكل الفغرة أو التماس المديد للجلد مع البول، يترك نحو ١/ ٨ إنش (٣ ملم) من كل جهة إلا عند انكماش الفغرة أو عندما تكون بمستوى الجلد حيث تكون هنا ٤/١ إنش من كل جهة. يفضل معظم المرضى استعمال جيبة جمع بولي وحيدة الاستعمال. وهناك جيبة قطعة واحدة وحيدة الاستعمال، وهناك جيبة ذات قطعتين تمكن المريض من نزع الجيبة دون الحائل الجلدي الملتصق.



الشكل (٩) الحائل الجلدي اللاصق.

الوظيفة البولية والاستمساك continence & urinary function:

السلس البولي هو أحد أكثر المضاعفات المتأخرة للتحويل البولي المستمسك (الحاصر)؛ قد يحدث في التحويل الجلدي أو المثانة الجديدة. يحدث السلس البولي الليلي في المثانة الجديدة عند ٢٠-٥٠٪ من المرضى، أما السلس البولي النهاري فتراوح نسبته بين ١٠ حتى ٣٣٪. ومعدل الاستمساك أعلى في الجيبة من النمط T إذ يصل إلى ٨٧٪ في النهار و٧٢٪ في الليل. لوحظ تحسن في نسبة الاستمساك مع مرور الزمن ومع الزيادة في سعة المثانة الجديدة لتصل حتى ٩٢٪ في النهار و٨٠٪ في الليل بعد مرور سنتين. تزداد سعة المثانة بالتدريج لتصل إلى أكثر من ٤٥٠سم³، ويتحسن الاستمساك مع مرور الزمن. يحدث تفريغ المثانة الناقص عند نسبة ضئيلة من المرضى، ويعالج بالقثطرة الذاتية فترة طويلة. في المثانة الجديدة عند النساء قد يحدث احتباس بول بنسبة ١٢٪ ويجب إفهام النساء قبل الجراحة باحتمال حدوث هذه المضاعفة. معدلات الاستمساك الليلي والنهاري متساوية بين الجنسين وبين جميع نماذج المثانة الجديدة. إن تأذي المصرة الإحليلية وانخفاض الضغط الإحليلي في أثناء الراحة هما من أسباب السلس البولي، في حين أن إزالة تعصيب الإحليل، وسوء قلوصية الجيبة، والتزوي الحاد للوصل المثاني الإحليلي هي



الشكل (١٠) كيس لجمع البول.

أسباب محتملة للاحتباس البولي. وخيارات معالجة السلس هي تفريغ المثانة المتكرر، وحقن الكولاجين بالإحليل، وتركيب مصرة بولية اصطناعية، والوشاح الإحليلي، في حين تكون القثطرة العلاج الرئيسي للاحتباس البولي.

التهاب الحويضة والكلية والتدهور الكلوي pyelonephritis & renal deterioration:

يحدث التهاب الحويضة والكلية بنسبة ١٠٪ من حالات التحويل البولي. تعالج بحسب نتيجة زرع البول المأخوذ بطريقة مناسبة. يجب ألا تؤخذ عينة البول من الجيبة مباشرة، بل يجب نزع الجيبة وقثطرة الفغرة بعد تطهيرها بمواد مطهرة. وحين حدوث خمج في مريض له توصيلة بسيطة يجب قياس البول الثمالي داخل التوصيلة. إن الانسداد والركودة هي عوامل خطورة لحدوث الخمج. يزول توسع المسالك البولية العلوية الموجود قبل الجراحة أو يتحسن بعد عملية تحويل مجرى البول أو الاستبدال المثاني. وفي بعض عمليات تحويل مجرى البول تتدهور حالة الكلية، ويتظاهر ذلك بموه الكلية hydronephrosis أو زيادة مستوى الكرياتنين المصلي (أو كليهما). يزداد حدوث هذه المضاعفات بعد ١٠ سنوات، وربما يشير حدوث الموه الكلوي إلى الجزر الحالبي أو الانسداد عند الوصل الحالبي المثاني. يكشف تصوير العروة الظليل loopography (الشكل ١١) الجريان الراجع للمادة الظليلة من العروة إلى الحالب والحويضة الكلوية. وفي بعض الحالات قد يجرى تفرس scan كلوي بالنظير المشع (MAG 3)، وهو يكشف الجريان النازل للبول من الكلية إلى الحالب. كما يظهر التشخيص الشعاعي تأذي المسالك البولية العلوية في ٥٠٪ من حالات تحويل مجرى البول بأي عمر مبكر. من أسباب تدهور الكلية: خمج المسالك البولية العلوية المتكرر، والجزر الحالبي عالي الضغط والانسداد- التي تجتمع كلها عادةً - وتدهور وظيفة المسالك البولية العلوية أقل حدوثاً في تحويل المجرى البولي بطريقة التحويل المستمسك اللفائفي. ويظهر في معظم الكلى توسع بسيط، وفي ٩٧٪ من الحالات لا يحدث تغير في حجم المتن الكلوي، وفي ١٠٠٪ من الحالات لم يحدث تغير في الكرياتنين المصلي بعد ١٠-١٥ سنة من عملية المثانة الجديدة اللفائفية نموذج Studer.

الحصيات:

تحدث الحصيات calculi في ٨٪ من حالات تحويل مجرى البول أو الاستبدال المثاني. هناك عوامل خطورة عند بعض المرضى لتشكيل الحصيات، قد تكون المفرزات staples غير



الشكل (١١) صورة ظليلة للجهاز البولي مع العروة المعوية.

الممتصة، أو الشبكة mesh، أو مواد الخيط الذي يستعمل لتصنيع التوصيلة أو الخزان نواة لتشكيل الحصيات. الخمج العرضي نادر جداً. يمكن مشاركة جراثيم معينة في تشكيل الحصيات، ولاسيما الجراثيم التي من الشائع وجودها في المسالك البولية، وتتضمن المتقلبات Proteus Klebsiella، والزوائف Pseudomonas species. يتطلب علاج الحصيات الخمجية استخراج الحصيات، والتخلص من الخمج، واستعمال مواد مساعدة لحل الحصيات على نحو تام. يزداد تشكل الحصيات بالحماض الجهازي systemic acidosis. ويحدث ضياع للبيكربونات في الحماض الجهازي وفرط كلسيوم البول. ويهيئ اشتراك فرط كلسيوم البول مع البول القلوي لتشكيل الحصيات الكلسية. وإذا كان اللفائفي النهائي مسؤولاً عن امتصاص الأملاح الصفراوية فإن نسبتها تزداد داخل الأمعاء - حين استعماله في تصنيع التوصيلة أو الخزان المثاني - وتتحد مع الكلسيوم، ويزداد امتصاص الأكسالات oxalate الذي ربما يؤدي إلى تشكيل حصيات الأكسالات. كما أن نقص سيتريك البول hypocitruria قد يكون عامل خطر في تشكيل الحصيات فيمن أجري لهم الاستبدال المثاني، إضافة إلى الطول الزائد للتوصيلة والركودة البولية والتجفاف.

السلس البولي

جواد روماني

السلس البولي urinary incontinence هو التبول اللاإرادي. لم يكن هذا الاضطراب واضحاً لدى الأطباء سابقاً؛ لأن الدراسات والبحوث العلمية كانت محدودة والآلية مبهمة، ولأن المرضى لا يفصحون عن شكواهم لأطبائهم، والأطباء لا يعيرون الكثير من اهتمامهم لهذه الشكوى. وكثر الحديث عن هذا المرض حالياً بسبب فهم تعصيب الجهاز البولي السفلي وفيزيولوجيته، وبسبب تقدم الاستقصاءات في دراسة الديناميكية البولية urodynamic ، وكثرت لذلك البحوث كما ظهرت الحلول والعلاجات.

يحدث السلس البولي في كل الأعمار لتعدد آلياته ويكثر حدوثه مع تقدم العمر في الجنسين، وتقدر نسبة حدوثه في النساء بـ(٣٠٪) وفي الرجال بـ(١٥٪).

يؤثر السلس البولي في نوعية الحياة ويؤدي إلى إزعاج المريض وانطوائه الذي قد ينتهي بالاكتئاب، وقد يؤدي إلى وضع المرضى في المصحات لصعوبة الاعتناء بهم في بيوتهم مما يزيد الأعباء المادية، إضافة إلى تخريش الجلد في المناطق التناسلية وحدوث قرحات الفراش وتهديد المريض بالسقوط وحدوث كسور تالية لقيام المريض ليلاً من فراشه للتبول.

أولاً- أنواع السلس البولي:

قد يتظاهر السلس البولي بتقاطر dribbling، بولي شبه دائم أو بتبويل متقطع مع إحساس بالتبويل أو من دون ذلك، أو بإحساس مفاجئ بالتبويل من دون إنذار مسبق وعدم استطاعة المصاب تثبيط منعكس التبويل قبل الوصول إلى المرحاض، وقد يحدث السلس البولي بالحركات التي ترفع الضغط داخل البطن أو يكون على شكل تقاطر بولي في آخر التبول.

إن تحديد نوع السلس البولي مهم لتحديد نوع العلاج، ولكن الأسباب تتشابك في معظم الأحيان وتتشارك أنواع السلس فيما بينها.

١- السلس الإلحاحي urgency incontinence:

هو تسرب البول اللاإرادي، ويراوح مقدار البول المتسرب من عدة نقاط إلى كميات أكبر من ذلك، ويحدث مباشرة بعد إحساس بالتبول مفاجئ وغير مسيطر عليه، وقد يرافقه بوال ليلي nocturia وسلس إلحاحي ليلي، وهو النوع الأكثر مشاهدة في كبار السن، وقد يحدث أيضاً في صغار السن، ويزداد باستخدام المدرات في المصابين بارتفاع الضغط الشرياني، كما يحدث في النساء بعد سن الضهى بسبب ضمور مخاطية المهبل الذي يؤدي إلى ترقق الإحليل وتخريشه.

٢- السلس البولي الجهدي stress incontinence:

هو تسرب البول حين ارتفاع الضغط داخل البطن كما في السعال والضحك الشديد والعطاس والانحناء للأمام والنهوض المفاجئ، وتراوح كمية التسريب من عدة نقاط إلى كميات أكبر، ويعد هذا النوع ثاني أهم نوع من السلس في النساء، وينجم عن الولادات المتعددة ورضوض عضلات الحوض في الولادات العسيرة ويزداد في النساء البدينات بسبب ارتفاع ضغط البطن عندهن.

٣- السلس البولي بالإفاضة (الفيضي) overflow incontinence:

هو التسريب البولي من مثانة شديدة الامتلاء وبوجود كرة مثانية مزمنة ومن دون وجود إحساس بالتبول، تكون الكمية المطروحة صغيرة ويكون تسريب البول مستمراً، ويعد هذا النوع ثاني أكثر أنواع السلس في الرجال.

٤- السلس البولي الوظيفي functional incontinence:

هو تسرب البول بسبب ضعف الإدراك أو تراجع الاستيعاب إما بسبب العته الشيخي وإما بسبب الحوادث الدماغية الوعائية، فالمريض مثلاً لا يدرك الإحساس بالتبويل أو ينسى مكان المرحاض أو لا يستطيع السير في اتجاهه، وتكون المراكز العصبية والطرق العصبية المسؤولة عن التبويل عند هؤلاء المرضى سليمة ولكن الإصابة عصبية مركزية.

٥- السلس البولي المشترك mixed incontinence:

تتشارك فيه عدة أنواع من السلس، والأكثر مشاهدة اشتراك السلس الإلحاحي والجهدي والوظيفي.

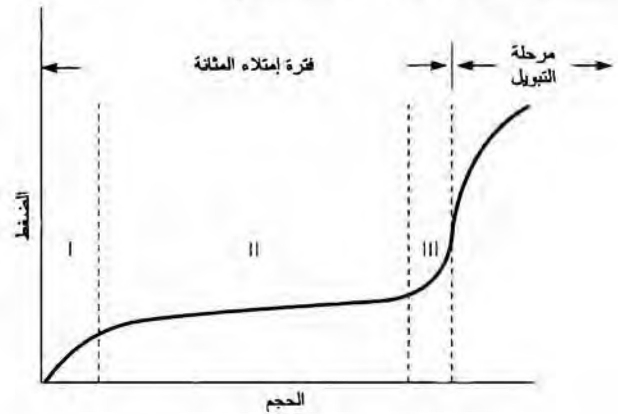
ثانياً- فيزيولوجية التبويل:

١- آلية استمساك البول في المثانة:

يعتمد تخزين البول في المثانة على آلية القوس الانعكاسية الشوكية spinal arc reflex التي تنشط عمل الجهاز العصبي الودي والجسدي على مستوى عنق المثانة، والتي تقبض عنق المثانة، وعلى آلية التثبيط الدماغية للجهاز العصبي اللاودي المسؤول عن التقلصات المثانية.

أما في مرحلة التبويل فيحدث التبويل عن طريق المنعكس

الإرادي التبويلي الذي ينظم على مستوى الجذع الدماغي بالتنسيق بين النظام الودي واللاودي ومركز التبويل في المنطقة العجزية وذلك باسترخاء عضلات الإحليل والمصرة وتحريض التقلصات المثانية بتثبيط الأعصاب الودية والجسدية وتحريض الأعصاب اللاودية، وبذلك يرتفع الضغط داخل المثانة وينخفض الضغط الإحليلي وينفتح عنق المثانة وتسترخي المصرة المخططة ويحدث التبويل (**الشكل ١**)، ولإيقاف الجريان البولي إرادياً يحدث تشنج مفاجئ في العضلات المخططة الإحليلية التي تثبط التقلصات المثانية على نحو انعكاسي.



الشكل (١) مخطط المثانة يظهر آلية التبويل

٢- آلية عمل المصرة:

تتألف مصرة الإحليل من المصرة الداخلية الواقعة في مستوى عنق المثانة وتعد استمراراً للعضلات الملس للمثلث المثاني، والمصرة الخارجية المؤلفة من عضلات مخططة إرادية. وينجم الاستمساك البولي عن انغلاق لمعة الإحليل وانقباض جداره وبقاء الإحليل ثابتاً في مكانه وعدم حركته في أثناء ارتفاع الضغط البطني. أما في السلس البولي الجهدي فيحدث فرط حركية الإحليل، وهذه هي نظرية الأرجوحة hammock theory (الشكل ٢).

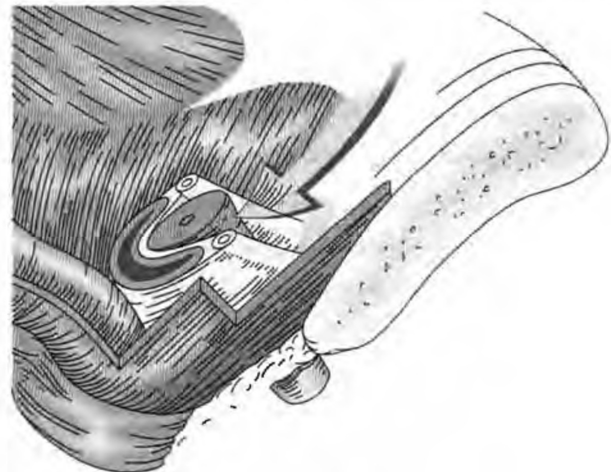
ثالثاً- الآلية الإمراضية:

تختلف آليات السلس البولي الإمراضية باختلاف العمر والجنس، فمع تقدم العمر تتراجع السعة المثانية وتتراجع معها القدرة على كبح الإحساس بالتبويل، وتتزايد التقلصات المثانية غير المثبطة واللاإرادية، ويزداد حدوث المثانة المفرطة الفعالية detrusor overactivity.

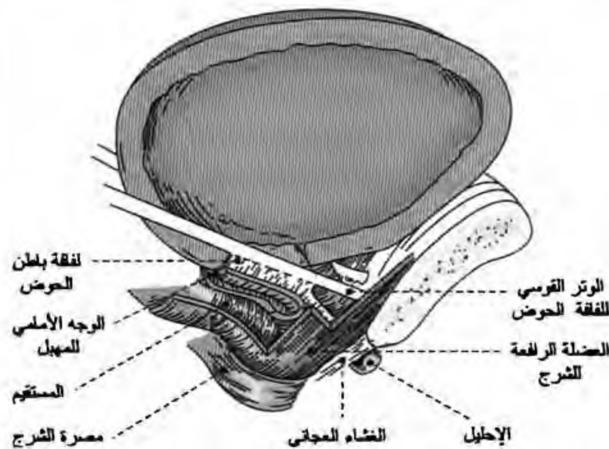
ففي النساء تضعف اللفافة الحوضيةendopelvic fascia (الشكل ٣) مع سن الضهى بسبب انخفاض مستوى الإستروجين الذي يؤدي انخفاضه أيضاً إلى ضمور الأنسجة حول الإحليل وحدوث التهاب مهبل ضموري يتلوه انخفاض المقاومة الإحليلية وضغط الإغلاق الأعظمي للإحليل. وبالمقابل يؤدي حدوث القيلات المثانية الشديدة إلى تراجع التقلصات المثانية وزيادة الزاوية الإحليلية مما يؤدي إلى زيادة الثمالة البولية إلى أكثر من ١٠٠ مل.

أما في الرجال فتؤدي ضخامة الموثة إلى انسداد الإحليل انسداداً جزئياً يتلوه إفراغ المثانة إفراغاً ناقصاً، تحدث هذه التغيرات في الكهول وقد تؤدي إلى حدوث السلس. أما في اليفعان فيبدأ السلس على نحو مفاجئ، وقد يؤدي إلى تسرب بولي بسيط ويتراجع بسرعة بالعلاج حين عدم وجود أذية عصبية ولادية.

ويحدد الجدول رقم (١) أهم أسباب السلس البولي:



الشكل (٢) نظرية الأرجوحة.



الشكل (٣) اللفافة الحوضية في النساء.

	بعض الأسباب العصبية	بعض الأسباب غير العصبية
قصور عنق (مخرج) المثانة	- إصابة العصبون المحرك السفلي - بعد عمليات استئصال الموثة الجذري في الرجال	- ضعف المصرة - فرط حركية الإحليل - الولادات المتعددة - الجراحات الحوضية كاستئصال الرحم
انسداد عنق المثانة	- إصابات النخاع الشوكي - عدم التوافق المصرّي المثاني	- تضيقات الإحليل الأمامي - رتوج المثانة - حصيات المثانة - عمليات تعليق عنق المثانة - القيلات المثانية الكبيرة في النساء - ضخامات الموثة - سرطان الموثة
فرط نشاط عضلات المثانة	- مرض الزهايمر - تضيقات القناة الشوكية الرقبية - التصلب اللويحي - السكتة stroke	- أورام المثانة - التهابات المثانة
ضعف قلوصية المثانة bladder hypocontractility	- اعتلال الأعصاب المحيطية السكري المنشأ، أو الكحولي المنشأ، أو بسبب نقص فيتامين B12 - انضغاطات القناة الشوكية - الإصابات الجراحية الحوضية - الأورام	- انسدادات عنق المثانة المزمنة - أسباب أولية primary
خلل التآزر المثاني المصرّي vesicosphincteric dyssynergia	- إصابات النخاع الشوكي كالشوك المشقوق أو القيلات السحائية spina bifida or meningocele - الإصابات الدماغية التي تؤثر في الطرق العصبية في جذع الدماغ ومراكز التبول	خلل التفريغ عند الأطفال voiding dysfunction الناجم عن خلل استرخاء العضلات الحوضية والمصرة والمرافق لتقلصات مثانية غير مثبطة قد تؤدي إلى بيلة الفراش أو تلويث الملابس

الجدول (١) أهم أسباب السلس البولي.

● **قصور عنق (مخرج) المثانة bladder outlet incompetence:**
هو الشكل الشائع في السلس البولي عند النساء، وسببه ضعف أرضية الحوض أو اللفافة الحوضية الناجم عن تعدد الولادات أو الجراحات الحوضية كاستئصال الرحم، أو التغيرات الناجمة عن نقص الإستروجين بسبب تقدم العمر الذي يؤدي إلى هبوط عنق المثانة وفرط حركية الإحليل وعنق المثانة وهبوط ضغط الإغلاق في الإحليل. أما عند الرجال فالسبب الرئيسي لإصابة عنق المثانة والمصرة هو استئصال الموثة الجذري.

● **انسداد عنق المثانة bladder outlet obstruction:**
هو أحد أسباب السلس البولي في الرجال، ينجم عن ضخامة الموثة أو سرطان الموثة أو تضيقات الإحليل، وهو أقل حدوثاً في النساء، ويشاهد بعد عمليات سلس البول الجهدي أو القيلات المثانية المؤدية إلى تزوي الإحليل في أثناء التبويل. يؤدي الإمساك المزمن في الجنسين إلى عسر تبول.

يؤدي الانسداد المزمن إلى اتساع المثانة وانخفاض قدرتها التقلصية ومن ثم عدم قدرتها على الإفراغ الكامل الذي يؤدي إلى السلس البولي الفيضي، وإلى حدوث رتوج مثانية أو قيلات مثانية إضافة إلى الإنتانات البولية المتكررة وتشكل الحصيات المثانية.

● **عضلات المثانة المفرطة النشاط detrusor overactivity:**
هو السبب الشائع للسلس الإلحاحي: إذ تحدث تقلصات

مثانية غير مثبطة بحجم بولي قليل. أسبابها مجهولة، وقد تنجم عن إصابة دماغية جبهية في مراكز تثبيط التبويل الدماغية، أو بسبب انسداد عنق المثانة.

● **عضلات المثانة الواهنة detrusor underactivity:**

التي تؤدي إلى احتباس بولي أو سلس بالإفاضة، وتحدث في إصابات النخاع الشوكي كانضغاط النخاع الشوكي الرضي أو الورمي. هناك أيضاً الأسباب الدوائية مثل مضادات الكولين أو المورفينات. قد تحدث المثانات الواهنة في انسدادات عنق المثانة المزمنة، كما أن الإصابات العصبية المحيطية كاعتلال الأعصاب السكري يؤدي إلى مثانة واهنة.

● **خلل التآزر المصري المثاني detrusor sphincter dyssynergia:**

هو الخلل بين المثانة والمصرة في أثناء التبويل وعدم استرخاء عضلات الحوض والمصرة استرخاء تاماً في أثناء التبويل، ينجم عن إصابة نخاعية وعدم وصول السيالة العصبية إلى جذع الدماغ وهو المسؤول عن التنسيق بين عضلة المثانة والمصرة. تؤدي هذه الآفة إلى حدوث حجب مثانية ورتوج ومثانة عصبية تأخذ بمجموعها مظهر شجرة الميلاد Christmas tree، يتلوها حدوث استسقاء كلوي ثنائي الجانب وقصور كلوي.

تقييم السلس البولي:

١- **القصة السريرية:** يحاول معظم المرضى تجنب ذكر وجود سلس بولي لديهم خجلاً، لذلك يجب التقصي والسؤال عن قصة تعدد البيلات الليلي النهاري أو البوال الليلي أو عسر التبول وعن نمط التبول وعن الإمساك المزمن؛ وقد يطلب من المريض تسجيل جدول زمني مدة ثلاثة أيام يسجل فيه ساعة التبول والكمية المطروحة من البول في النهار على نحو إرادي أو غير إرادي وفي أثناء الليل والكميات المتناولة من السوائل. وقد يطلب تحديد عدد الفوط المبتلة عند النساء أو وزنها لتحديد كمية البول المطروحة في أثناء الجهد.

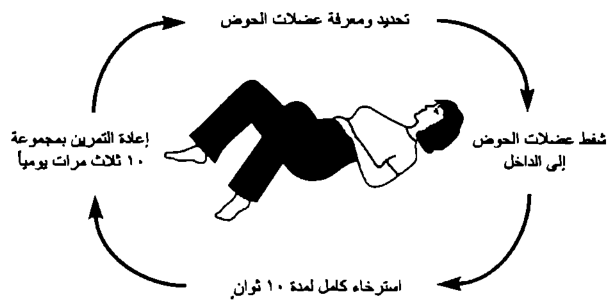
٢- **الفحص السريري:** يبدأ بالفحص العصبي لتقييم حالة المريض العقلية، وفحص الأطراف السفلية العصبي بما في ذلك فحص المنعكسات العصبية والحس في العجان إضافة إلى تقييم مقوية المصرة الشرجية والمنعكس البصلي الكهفي bulbocavernosus reflex لتقييم حالة النهايات العصبية بين الفقرتين العجزيتين الثانية والرابعة. والفحص النسائي ضروري لنفي وجود فرط حركية إحليلية ولتقييم حالة مخاطية المهبل ووجود قيلة مثانية وتقييم شدة تقلص عضلات الحوض، كما أن المس الشرجي ضروري لنفي وجود إمساك مزمن ولتحري وجود كتلة حوضية وتقييم الموثة. يجب فحص النساء المصابات بسلس بولي جهدي بوضعية نسائية وبمثانة ممتلئة والطلب من المريضة السعال لتحري خروج البول من الصماخ الإحليلي، وتعاد التجربة بعد وضع إصبعين متباعدتين في المهبل لرفع الإحليل وهو ما يدعى اختبار بوني Bonney test، وحين اختفاء السلس هنا يمكن إجراء العلاج الجراحي.

٣- **الفحوص المتممة:** يُبدأ بفحص البول والراسب لنفي وجود خمج بولي، وإجراء التصوير بالصدى لتحديد حجم الثمالة البولية ولنفي وجود إصابة بولية علوية وتحديد السعة المثانية. وتستكمل الدراسة بإجراء الاختبارات البولية الديناميكية urodynamic study التي يثبت بها وجود مثانة عصبية ونوعها والسعة المثانية والمطاوعة المثانية وإثبات وجود تآزر مثاني مصرّي أو نفيه بإجراء قياس ضغوط إحليلية urethral profile. ويمكن أيضاً إثبات وجود تقلصات مثانية غير مثبطة وما يرافقها من سلس بولي بسبب ضعف ضغط الإغلاق الإحليلي. ويختم الفحص بإجراء تخطيط رشق البول وهو مهم جداً؛ لأنه يدل على وجود عسر تبول وعلى نمط التبول وذلك لتأكيد وجود انسداد على مستوى عنق المثانة والتأكد من عدم استخدام عضلات البطن في أثناء التبويل لنفي وجود مثانة واهنة يتغلب عليها المريض باستخدام هذه العضلات.

العلاج:

يبدأ بالنصائح العامة لتعديل بعض العادات، منها تخفيف تناول السوائل قبل النوم بثلاث ساعات لتجنب الاستيقاظ للتبويل، وتجنب تناول المنبهات التي تؤدي إلى تقلصات مثانية كالكافئين، والانتباه إلى علاج الإمساك وتجنب المأكولات التي تؤدي إلى الإمساك المزمن والنصح باستعمال الملينات غير المخرشة ولاسيما عند كبار السن قليلي الحركة.

وتفيد التمارين الحوضية المسماة Kegel exercises (الشكل٤) في السلس البولي الجهدي والإلحاحي. يطلب



الشكل (٤) تمارين Kegel الحوضية

ملاحظات	الآلية والجرعة	الدواء
ضعف عنق (مخرج) المثانة في السلس البولي الجهدي		
Duloxetine	مضاد اكتئاب ذو تأثير مركزي بتثبيط إعادة امتصاص السروتينين والادرنالين ٢٠-٤٠ ملغ، مرتان يومياً	يرفع من قلوصية المصرة المخططة
pseudoephedrine	مقلد ألفا ٣٠-٦٠ ملغ، أربع مرات يومياً	يزيد من قلوصية المصرة المخططة. تتضمن تأثيراته الجانبية القلق والتوتر واحتباس البول. وينصح بتجنبه في المرضى القلبيين والسكريين وفي حالات الزرق وفرط نشاط الدرقية وضخامات الموثة السليمة
انسداد عنق المثانة عند الرجال مع سلس إلحاحي وبالإفاضة		
alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin	مثبطات ألفا بحسب كل دواء	تستطب عند الرجال. تحسن الأعراض الانسدادية وتخفف الثمالة البولية وتحسن الرشق البولي، أما التأثيرات الجانبية فهي هبوط الضغط الانتصابي والدوار والتعب
dutasteride	5α reductase inhibitor ٠,٥ ملغ يومياً	ينقص حجم الموثة ويحسن الأعراض الانسدادية، قد يؤدي إلى ضعف الانتصاب ونقص الرغبة الجنسية
فرط القلوصية المثانية والسلس الإلحاحي والجهدي		
darifenacin	مضاد كوليني ومثبط لمستقبلات المسكارينية M3 ، ٧,٥ ملغ يومياً	الآثار الجانبية مشابهة لـ oxybutynin
oxybutynin	مرخٍ للعضلات الملس، مضاد كولين ٢,٥-٥ ملغ مرتان يومياً	الأكثر فعالية، تتضمن الآثار الجانبية جفاف الفم، الامساك، مضاد استطباب في المصابين بالزرق
tolterodine	مضاد كوليني انتقائي لمستقبلات المسكارينية M3، ١-٢ملغ، مرتان يومياً	الفعالية مشابهة لـ oxybutynin، أما الأعراض الجانبية فأقل
المثانة الواهنة والسلس بالإفاضة		
bethanechol	مقلد كوليني، ١٠-٥٠ ملغ كل ٦ساعات	فعالية محدودة الآثار الجانبية من طفح جلدي وتسرع قلبي وتشنجات بطنية ووهن

الجدول (٢)

إلى المريضة شد عضلات الحوض مثل العضلات العصعصية العانية pubococcygeus والعضلات المجاورة للمهبل ورافعات الشرج وليس عضلات الفخذ أو الألية أو عضلات البطن. يبدأ التمرين بالشد مدة ١٠ ثوان واسترخاء لعشرة ثوان خمس عشرة مرة. قد تحتاج المريضة في البدء إلى تعلم تقليص هذه العضلات بإجراء التنبيه الكهربائي ومن ثم التقليص الإرادي. تتحسن الحالة بهذه التمارين بنسبة ٤٠-٥٠٪ ولاسيما في المريضات المتعاونات.

يفيد التنبيه الكهربائي electrical stimulation في علاج المثانات التشنجية ويحسّن مقوية عضلات الحوض ويرفع ضغط الإغلاق الإحليلي.

يحسن استعمال الفوط الماصة للسوائل نوعية حياة المرضى ويمنحهم حرية الحركة والتنقل، ويكسبهم الثقة بالنفس، ولكن يجب تغييرها على نحو متكرر منعاً لحدوث تقرحات جلدية أو أخماج بولية.

العلاج الدوائي: تفيد الأدوية في علاج بعض أنواع السلس البولي كمثبطات الكولين ومضادات المسكارين أو مثبطات مستقبلات ألفا الودية أو المقلدات الودية كل بحسب الحالة المرضية، ويبين الجدول (رقم ٢) علاج كل حالة.

١- علاج السلس الإلحاحي:

يهدف العلاج إلى إنقاص التشنجات المثانية ويبدأ بالتمارين الحوضية التي تفيد في تثبيط التشنجات المثانية، والتفريغ البولي المتباعد مع حبس البول الإرادي. ويؤدي التنبيه الكهربائي إلى تقوية عضلات الحوض وتثبيط المثانة بالمنعكس العصبي الراجع، كما يفيد تغيير السلوك الحياتي وانقاص حجم السوائل المتناولة.

أما العلاج الدوائي فالأكثر استخداماً الـ oxybutynin والـ tolterodine، وهما من مضادات الكولين ومتوافران بالشكل المديد مما يسهل الاستعمال مرة واحدة يومياً، كما يتوافر الـ oxybutynin بشكل لصاقات.

يستطب تحريض الأعصاب العجزية الكهربي sacral nerve stimulation في الحالات المعندة على الدواء وذلك بزرع مسارب كهربائية في المنطقة العجزية موصولة إلى ناظم خطى خاص بالمثانة.

يحقن botulinum toxin (Botox) داخل جدار المثانة في الحالات المعندة، وذلك بوساطة تنظير المثانة ولكن النتائج غير واضحة حتى الآن وتحتاج إلى دراسات معمقة.

والجراحة هي الحل الأخير في المرضى المعندين على العلاج الدوائي وتكون بتكبير المثانة بعروة معوية، وقد يحتاج المريض إلى إجراء قثطرة متقطعة إذا كانت السعة المثانية عالية والتقلصات المثانية منخفضة بعد العمل الجراحي.

٢- علاج السلس الجهدي:

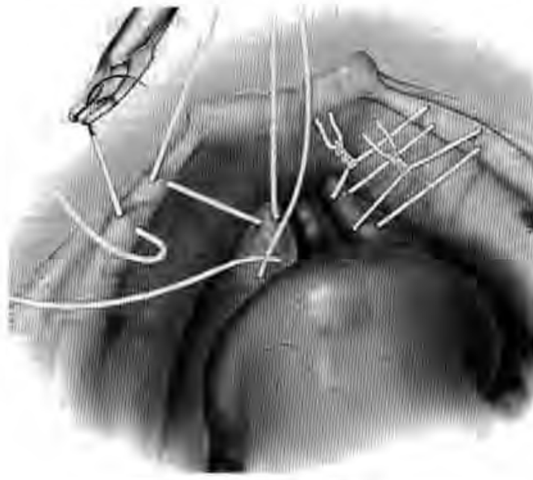
يبدأ العلاج بالتمارين المثانية والحوضية ثم العلاج الدوائي والجراحي. ويهدف العلاج إلى رفع المقاومة الإحليلية إضافة إلى علاج السلس الإلحاحي حين وجوده، وإلى تخفيف الضغط البطني كعلاج السعال وإيقاف التدخين وعلاج البدانة.

يستعمل الـ pseudoephedrine لتقوية عنق المثانة في النساء ويشاركه imipramine في السلس المشترك. ويفيد الـ estrogen علاجاً موضعياً لتحسين تروية مخاطية المهبل وتقوية العضلات الحوضية.

يعتمد مبدأ الاصلاح الجراحي على رفع عنق المثانة وعلاج فرط حركية الإحليل، ويكون بالجراحة التقليدية كعمليات رفع عنق المثانة، أو رباط Cooper مثل عملية Bursh (الشكل٥).

وظهرت حديثاً طرائق غير راضة تعتمد مبدأ تركيب شريط تحت الإحليل يدعمه في أثناء الجهد ولا يرفعه في أثناء الراحة، ويركب إما من المهبل إلى جدار البطن الأمامي transvaginal tape (TVT) (الشكل ٦) وإما عن طريق الفتحة السدادية transobturator tape (TOT) (الشكل ٧).

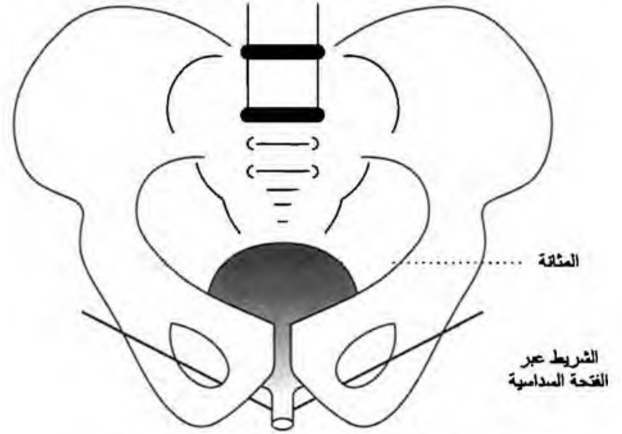
وفي المريضات المتقدمات بالسن واللاتي لا يحتملن عملاً جراحياً يمكن وضع أجهزة في المهبل تؤدي إلى رفع المثانة والرحم وتزيد من مقاومة الإحليل وتضغط الإحليل على الوصل العاني، وبالتالي تخفف من شدة الأعراض المعروفة باسم الكعكات pessaries (الشكل ٨).



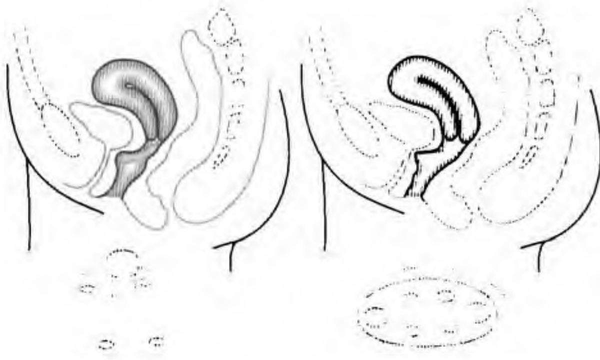
الشكل (٥) عملية Bursh.



الشكل (٦) الشريط عبر المهبل.



الشكل (٧) الشريط عبر الفتحة السدادية.



الشكل (٨) الكعكات.

٣- علاج السلس الفيضي:

يختلف العلاج باختلاف السبب: انسدادي على مستوى عنق المثانة، أو ضعف مثاني أو الاثنين معاً.

في الحالة الأولى يجب علاج ضخامات الموثة - إن وجدت - دوائياً أو جراحياً، وعلاج تضيقات الإحليل إن وجدت، ويجب تحري الأورام الحوضية وعلاجها وعلاج القيلات المثانية الشديدة المسؤولة عن ثمالة بولية عالية.

وفي الوهن المثاني يجب تعليم المريض إجراء القثطرة الذاتية، إضافة إلى علاج دوائي مثل الـ bethanechol وفاعليته محدودة.

وأخيراً يجب مقاربة المريض المصاب بسلس بولي على نحو دقيق بالاستجواب والفحص الدقيق مع فهم الآلية الإمراضية فهماً جيداً، واختيار العلاج المناسب لتحسين نوعية الحياة عند هؤلاء المرضى.

تحديد الجنس والتمايز الجنسي

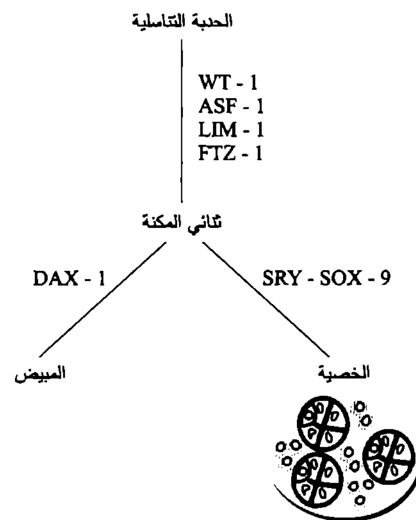
عمرو عبد الدايم

تعرّف الجنسانية sexuality بأنها عملية تكوين الفرد بحسب المظاهر والنشاط الجنسي، وتحدد الجنسانية مجموعة مركبة من الظواهر الجنسية والمنبهات البيئية والمؤثرات الثقافية. تبدأ الجنسانية مع حدوث الحمل حين تلتحم العناصر الجنسية من مصدرين من جنسين مختلفين، وبعد أن يتم الإلقاح والتعشيش تبدأ خلايا المضغة المتشكلة بالانقسام، ومع التكاثر العددي تتمايز الخلايا لتبلغ هدفها في تكوين أعضاء مختلفة تتناسق فيما بينها لتكون مخلوقاً بشري الهيئة يُتم شهوره التسعة في رحم أمه.

أولاً- التمايز الجنسي الطبيعي normal sexual differentiation=:

١- الجنس الصبغي chromosomal sex:

تتوضع المواد الوراثية الضرورية لتطوير النمط الظاهري للذكر في الذراع القصيرة من الصبغي Y، وتعرف بمنطقة تحديد الجنس على الصبغي sex determining region of the chromosome (SRY) Y، والكمية الكبيرة من المنتجات الوراثية لهذه المنطقة توجه في النهاية إلى تطور الخصى بالتفاعل مع جينات أخرى. تتوضع المعلومات الوراثية الضرورية لتطور الذكر والأنثى بعد التمايز الجنسي على الصبغي X والصبغيات الجسدية autosome.



الشكل (١) الجينات المؤثرة في تطور الخصية والمبيض.

٢- التمايز القندي gonadal differentiation:

تنشأ الغدد التناسلية من الحدبة (الحرف) البولية التناسلية urogenital ridge التي تتشكل في الأسبوع الرابع من الحمل (الشكل ١).

وخلال الأسابيع الستة أو السبعة الأولى من الحمل تشترك أربعة جينات على الأقل - منها الجين المثبط لورم ويلمز (WT-1) و (FTZ-F1) Fushi-Tarza وsteroidogenic factor 1 (SF-1) وLIM-1 - وتؤدي بمجموعها إلى تطور الخصية، تنقسم الخلايا الجنسية البدئية إلى خلايا سرتولي Sertoli cell وخلايا لايديغ Leydig التي تتجمع مشكلة الخلايا المنوية، كما يثخن نسيج اللحمة المتوسطة الرخو مشكلاً الغلالة البيضاء tunica albuginea التي تحيط بالخصية وتفصلها عن الظهارة الجوفية. ومن المتعارف عليه أن النمط الأنثوي هو التطور المفترض في غياب شلال الـ SRY، ومن المعلوم حالياً أن هناك صبغياً واحداً على الأقل عكوساً جنسياً وحساساً للجرعة(DAX 1) dosage sensitive وضرورياً لتطور المبيض، وهو يتوضع في الذراع القصيرة من الصبغي X.

تتنافس المنتجات الصبغية لـ SRY و DAX1 في تنبيه المنظم البروتيني الحاد الستيرويدي المنشأ steroidogenic acute regulatory protein (STAR). وفي النمط الذكري الطبيعي XY تتغلب الـ SRY على الصبغي DAX 1 منبهة تطور الخصية، وبالتالي إنتاج التستوستيرون. في حين يوجد الصبغي DAX-1 من دون منافسة من الـ SRY في النمو الأنثوي الطبيعي XX، فيتثبط تطور الخصية وينجم عن ذلك تطور المبيض.

تتمايز الخلايا المنتشة في مبيض الجنين ثم تتوقف في المرحلة الأخيرة من الطور الأول للانقسام الانتصافي meiotic prophase مؤدية إلى تشكل الخلية البيضية oocyte، أما خلايا الحرف التناسلي فتتمايز إلى خلايا محببة granulosa cellsتحيط بالخلايا البيضية مستكملة تكوين المبيض.

الهرمونات:

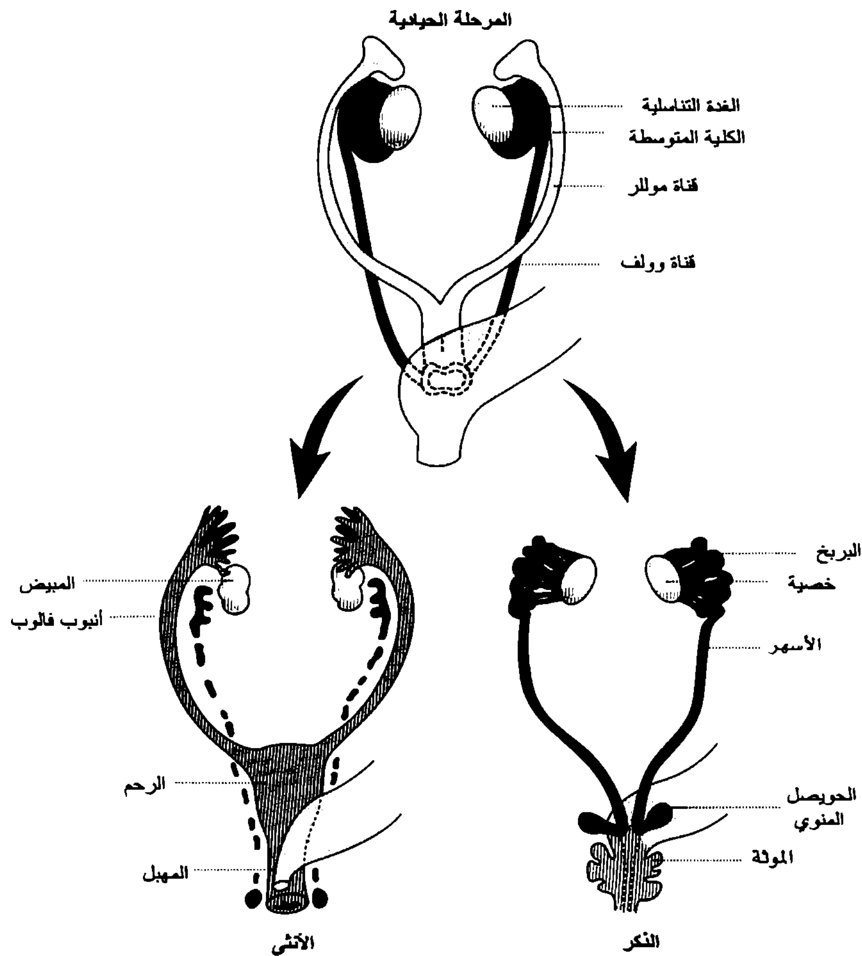
يظهر جهاز وولف Wolffian بعمر ثلاثة أسابيع ونصف من الحمل على شكل قناتين طوليتين، (الشكل ٢) وفي الأسبوع السادس من الحمل تقريباً تتشكل قناة مولّر بشكل بروز إلى الخارج في الظهارة الجوفية، وبين الأسبوعين الثامن

والتاسع من الحمل تقوم خلايا سرتولي في خصية الجنين بإفراز البروتين السكري glycoprotein وهي مادة مثبطة لقناة مولّر (mullerian-inhibiting substance) (MIS)؛ أو الهرمون المضاد لمولّر وتؤدي إلى تراجع تشكل قنوات مولّر، كما تؤدي إلى تشكل الأنابيب المنوية وتمايزات أخرى في الخصية. وبدءاً من الأسبوع التاسع من الحمل يحرض التستوستيرون تمايز الأعضاء التناسلية الظاهرة من الحدبة (الحرف) التناسلية، ومن الجيب التناسلي البولي، ومن التورم التناسلي genital swelling. وعلى المستوى الجزيئي، ينقلب التستوستيرون إلى ٥ ألفا ديهايدروتستوستيرون (DHT) بوساطة إنزيم ٥ ألفاردكتاز لحدوث التمايز النهائي للقضيب مع الإحليل والحشفة في النمط الذكري. ويرتبط التستوستيرون ضمن الخلية بمستقبلات الإندروجين (AR) محرضاً التغيرات الظاهرة، كما أن الارتباط بالإندروجين يزيل الصعوبات التي تعوق الارتباط بـ DNA.

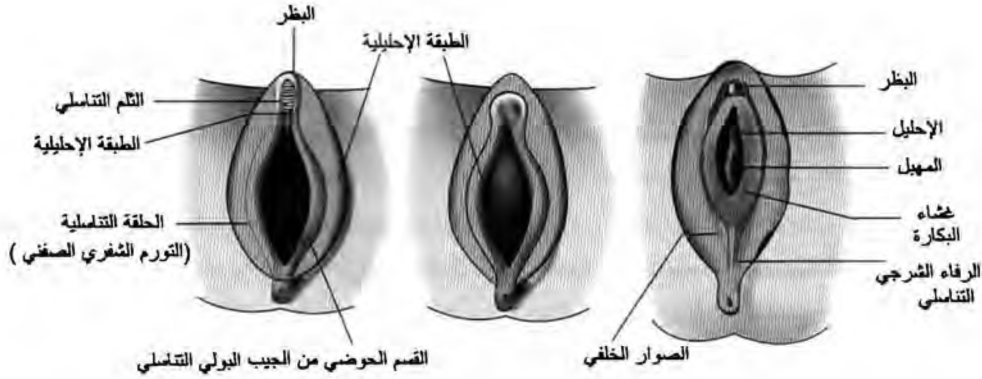
ويرتبط الديهيدروتستوستيرون DHT بالمستقبلات النووية مؤلفاً مركباً ينظم تحول الأنسجة إلى حشفة القضيب والإحليل القضيبي والكهفي وغدد كوبر والموثة والصفن، وتنزل الخصية إلى الصفن بين الأسبوعين ٢٨ و ٣٧ من الحمل.

تطور الأعضاء التناسلية الأنثوية:

تنشأ من قناة مولّر في غياب الهرمونات المفرزة من الخصية؛ إذ تتراجع قناة وولف في الأسبوع التاسع من الحمل، ثم تبدأ قناة مولّر بالتمايز في قسمها الرأسي إلى أنابيب فالوب؛ في حين يلتحم القسم الذنبي منها ليشكل الرحم وعنق الرحم والقسم العلوي من المهبل، وبالتزامن مع ذلك تتحدد الأعضاء التناسلية الظاهرة كالقسم السفلي للمهبل ودهليز الفرج وغدد بارتولان وغدة سكين skene



الشكل (٢) التطور الجنسي الظاهري والباطني للذكر (وولفيان) والأنثى (موللريان).



الشكل (٣) تمايز الأعضاء التناسلية الأنثوية الظاهرة.

والبظر والشفرين الكبيرين والصغيرين من الجيب البولي التناسلي والحديبة التناسلية (الشكل ٣).

تطور الأعضاء التناسلية الظاهرة الذكرية

تَشَكّل الأعضاء التناسلية الظاهرة في الذكر تطور معقد يعتمد على برنامج عمل الـ SRY (منطقة تحديد الجنس على الصبغي Y) والتمايز الخلوي، والإشارات الهرمونية hormonal signaling، ونشاط الإنزيمات، وإعادة تشكيل الأنسجة remodeling.

بعد نهاية الشهر الأول من الحمل يصل المعي المؤخر hindgut - الذي سيكون الجهاز البولي التناسلي - إلى السطح السفلي للجنين، وحتى هذه المرحلة لا يمكن التمييز بين أعضاء مذكرة وأعضاء مؤنثة. وبتأثير التستوستيرون استجابة للهرمون الملوتن من النخامية تظهر معالم الإذكار في الأعضاء التناسلية الظاهرة. وفي عمر ٨ أسابيع من الحمل تبقى الأعضاء التناسلية الظاهرة في مرحلة مبهمة غير واضحة.

وبحلول الأسبوع العشرين من الحمل يلتئم الإحليل الأمامي بالإحليل الحشفي، وفي الأسبوع ٢٤ يظهر تطور القضيب الكامل؛ مع ملاحظة انتشار الألياف العصبية فوق الغلالة المحيطة بجسم القضيب انتشاراً واسعاً وتكثفها في الحشفة (الشكل ٤).

ثانياً- اضطرابات التمايز الجنسي:

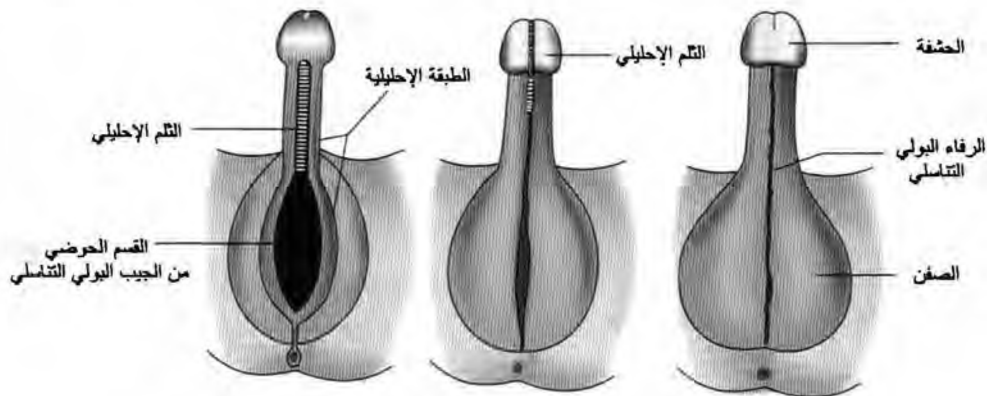
تقسم اضطرابات التمايز الجنسي إلى **ثلاث مجموعات:**

١- اضطرابات الجنس الصبغية disorders of chromosomal sex:

تنجم عن شذوذات في عدد الصبغيات الجنسية أو بنيتها، إما بسبب عدم انفصال المادة المورثية في هذه الصبغيات؛ وإما بسبب الحذف أو التكسر أو اضطراب الترتيب أو الإزفاء translocation.

٢- اضطرابات الجنس القندية disorders of gonadal sex:

تنجم هذه الشذوذات عن خلل التطور القندي (تطور الغدد التناسلية)، وهنا يبقى النمط النووي سوياً (أي 46XX أو



الشكل (٤) تمايز الأعضاء التناسلية المذكرة الظاهرة.

46XY)، وقد تؤدي الطفرات - التي تصيب الصبغيات الجنسية أو الجسدية أو الرضوض التي تطرأ على الأقناد - إلى اضطراب في تطورها السوي.

٣- اضطرابات الجنس الظاهرية disorders of phenotypic sex:

تنجم عن شذوذات في إنتاج الهرمونات أو في فعاليتها بسبب عطب تخليق الأقناد، أو اضطراب إفراز الغدد الكظرية، أو وجود مصادر خارجية المنشأ، أو شذوذ فعالية المستقبلات receptors.

أ- التقييم السريري لحاملي الأعضاء التناسلية الغامضة: يبقى التقييم الدقيق للمولود ذي الأعضاء التناسلية الغامضة أمراً مربكاً حتى للطبيب المختص؛ لما سيبنى على هذا التقييم من قرارات عدة تخص تحديد الجنس، ولا يؤثر هذا في المصاب وحسب بل في أسرته أيضاً، وقد يفرح الأهل ذكراً كان المولود أم أنثى، أما ألاّ يتمكن الطبيب من تحديد جنسه وقت الولادة فسيحيل أفراحهم أتراحاً وتوتراً نفسياً. ولما كان تحديد جنس المولود ممكناً وهو في رحم والدته بوساطة بزل السّلى amniocentesis (دراسة صبغية للخلايا المرتشفة من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين) أو بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية؛ فإن عدم مطابقة جنس الوليد الجديد للجنس المتوقع قد يحدث رضاً عاطفياً، ولكن بالمقابل قد يكون التشخيص الصحيح منقذاً لحياة الجنين كما في فرط التنسج الكظري الخلقي congenital adrenal hyperplasia (CAH).

ب- القصة والسوابق المرضية: لها أهمية عظيمة ذلك لأن كثيراً من الاضطرابات - كمتلازمة الذكر xx male syndrome والخنوثة الحقيقية - قد تكون وراثية، ويجب استقصاء المشكلات المشابهة في أفراد العائلة الباقين، أو حدوث موت غير مفسر في أثناء مرحلة الرضاع أو قصة عقم أو غياب الطمث amenorrhea أو شعرانية. وتسأل الأم كذلك عن الأدوية التي تناولتها في أثناء الحمل كالبروجستيرون، أو وجود علامات استرجال في الأم في أثناء الحمل.

ج- الفحص السريري: يجب فحص البطن والمستقيم بدقة بحثاً عن بنى موجودة على الخط المتوسط كالرحم، ويوفر هذا الفحص معلومات حول وجود مشتقات قناة مولّر (وهي الرحم وقناة فالوب والقسم العلوي من المهبل) أو غيابها. كما يجب إجراء فحص عام وقد يلاحظ فيه: التجفاف أو فشل النمو أو التصبغات (كما في مرض فرط التنسج الكظري الخلقي)، أو وجود شذوذات مرافقة أخرى كالنفخات القلبية murmurs أو الرقبة المجنحة web neck (كما في المصابين بمتلازمتي تورنر أو كلاينفلتر).

ومن المهم جس الأقناد في الطية الصفنية الشفرية أو في الصفن، وبما أن المبيضين لا ينزلان لذلك يمكن أن يظن أنهما خصى وبالتالي أنها حالة خنوثة أنثوية كاذبة. ويمكن اتباع جدول محدد بحسب وجود أقناد أو عدمه وذلك لتحديد التشخيص التفريقي لحاملي الأعضاء التناسلية الغامضة، ومن المهم ملاحظة قدّ size القضيب وتوضّع الصماخ الإحليلي. ويجب الشك بوجود شذوذات التمايز الجنسي في كل مولود لديه خصى مختفية في الطرفين أو خصية هاجرة وحيدة الجانب مع مبال تحتاني hypospadias (فوهة الإحليل في غير مكانها السوي). ومن الموجودات السريرية الأخرى المساعدة: فرط تصبغ اللَعْوَة areola (المنطقة المتصبّغة حول حلمة الثدي) والطية الصفنية الشفرية، ويشاهد ذلك في المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي.

د- التقييم الصبغي: يوفر فحص خلايا مخاطية باطن الفم بحثاً عن جسيم بار Barr body (وهو الصبغي X الثاني المعطّل) طريقةً سريعة لتحديد الجنس الصبغي، إذ يُعثر عليه بنسبة تفوق ٢٠٪ من الخلايا عند الإناث، في حين لا تتجاوز نسبته ٢٪ عند الذكور، والمشكلة في هذا الفحص وجود سلبيات كاذبة وإيجابيات كاذبة بمعدلات عالية، لذلك لا يمكن الاعتماد عليه لوضع تشخيص دقيق لحاملي الأعضاء التناسلية الغامضة.

والطريقة الأكثر دقة - لكنها تحتاج إلى وقت لإجرائها (نحو يومين إلى ثلاثة أيام) - هي الفحص المباشر للصبغيات المستخلصة من كريات الدم البيض المحيطية المزروعة، وتوضح هذه الطريقة أشكال الصبغيات بدقة ووجود نماذج فسيفسائية mosaicism والملامح البنيوية للصبغيات، وتتطلب - في حالات الفسيفسائية - عدة نماذج نسيجية من أجل تحديد هذه المشكلة بدقة.

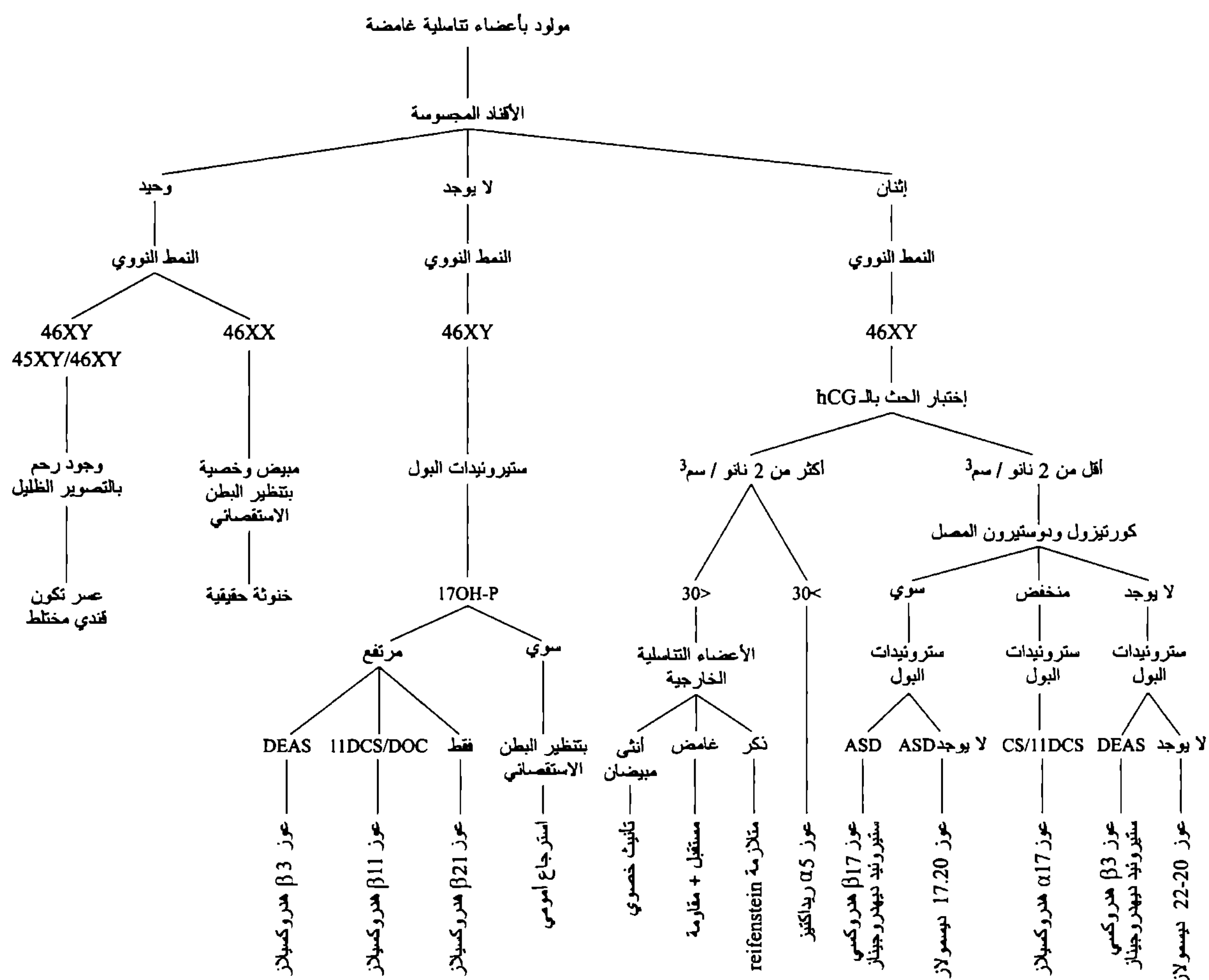
هـ- التقييم الكيميائي الحيوي: يُحدَّد العطب الإنزيمي النوعي - في حالة فرط التنسج الكظري الخلقي- اعتماداً على وجود نمط من أنماط الستيروئيدات المنطرحة مع البول أو غيابه.

أما في الاضطرابات الأخرى الناجمة عن الشذوذات الهرمونية (مثل عوز 5α-reductase ومقاومة الإندروجين) فلا يفيد القياس المباشر لتستوستيرون البلازما غالباً، ذلك لأنه لم يتم بعد تعرف الشذوذات الحادثة في مستويات التستوستيرون في هذه الحالات المرضية، والاختبار الأكثر

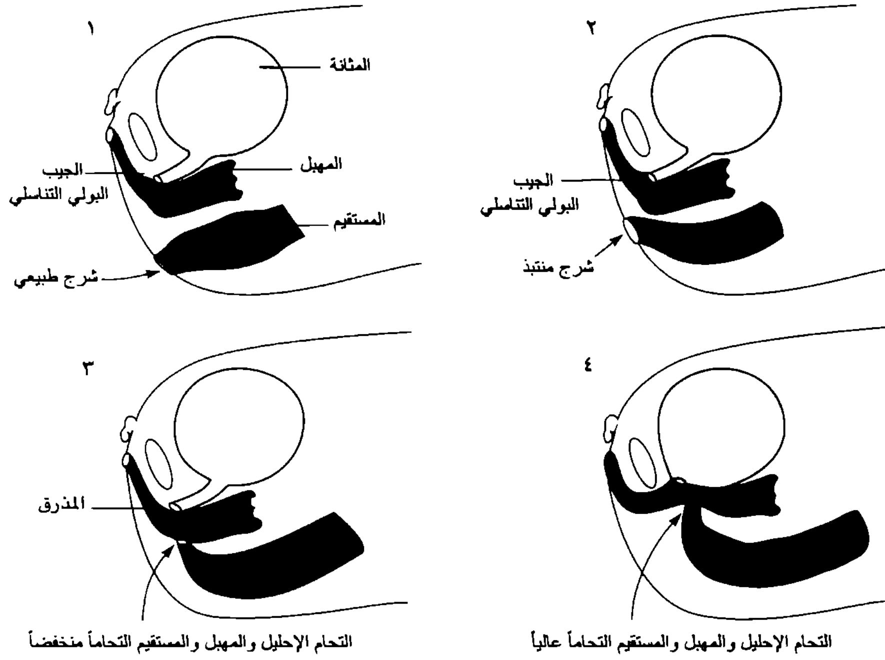
فائدة هو تحديد الاستجابة التستوستيرونية عقب التنبيه stimulation بالـ hCG (٢٠٠٠ وحدة دولية يومياً لأربعة أيام متتالية)، فإذا ارتفعت أرقام التستوستيرون البلازمية إلى أكثر من ٢ نانوغرام/مل فوق المستوى القاعدي؛ تماشى الاضطراب مع وجود مقاومة إندروجينية أكثر منه عيباً في تخليق التستوستيرون، كما يستعمل هذا الاختبار في تشخيص عوز 5α-reductase من النمط الثاني، ويُعد ارتفاع نسبة التحول من تستوستيرون إلى DHT بعد التنبيه بالـ hCG إلى أكثر من ٣٠ مشخصاً لهذا الاختبار (المخطط ١).

و- التقييم بالتصوير: يعد تصوير البطن والحوض بالأمواج فوق الصوتية أكثر الطرائق أماناً وأقلها بضعاً في تقييم اضطرابات الخنوثة؛ إذ يكتسب تحديد قناة مولّر - كالرحم وبوقي فالوب- أهمية في وضع التشخيص، كما يمكن فحص قدّ الكظرين، وقد لا يكفي وجود ضخامة كظرية لوضع تشخيص CAH (متلازمة فرط تنسج كظر خلقية) (الشكل ٥)؛ لكنها توحي بذلك مما يستدعي بحثاً أعمق. وقد يوفر التصوير بالرنين المغنطيسي مسح البطن على نحو أدق بحثاً عن بنى تناسلية باطنة، والمشكلة في هذا الاستقصاء حاجته غالباً إلى التخدير العام كي يتم الوصول إلى صور جيدة النوعية. وقد يفيد إجراء التصوير بالمواد الظليلة من خلال فتحة الجيب البولي التناسلي في إيضاح بنى القناة الباطنة، وتعد هذه الوسيلة أكثر الطرائق فائدة في تقييم وجود المهبل والعنق وأنبوب فالوب والقُريبة utricle ومنطقة الاتصال مع الإحليل، كما يوفر تصوير الجهاز التناسلي genitography المعلومات التشريحية اللازمة من أجل الجراحة التصنيعية القادمة.

ز- تنظير البطن أو فتح البطن التشخيصي: قد يحيج الأمر أحياناً إلى الجراحة لإظهار الأعضاء التناسلية الباطنة



المخطط (١) المقاربة السريرية للخنوثة، والمخطط تم تصنيفه بحسب الأقناد المجسوسة.



الشكل (٥) مصور ترسيمي لموجودات التصوير التناسلي ١ و٢ تظهر تشوهات الجيب التناسلي، ٣ و٤ تظهر تشوهات المذرق.

أو لأخذ عينة من الأقناد، ويستطب إجراؤها في المرضى الذين ستؤثر نتيجة الخزعة على تحديد جنسهم. وقد تجرى الجراحة بهدف استئصال الأقناد الخيطية streak أو المصابة بخلل التكون dysgenesis إذا كانت مؤهبة للتسرطن (تأنيث خصوي غير تام أو متلازمة تورنر Y أو خلل التكون القندي المختلط). وقد ساعدت الجراحة بالمنظار على تخفيف الرض الجراحي لمن هم بحاجة إلى استقصاء من المصابين بالخنوثة، كما تجرى للولدان بأمان وهي لا تحتاج إلاّ إلى شقين بأقطار ١-٣ مم لإدخال المناظير، ويمكن من خلال هذه الشقوق القيام ببعض الجراحات الصغيرة كإصلاح الفتوق أوتثبيت الخصى أو استئصال الأعضاء الزائدة، أما الجراحات الأكبر فقد تحتاج إلى ثقوب أكبر تصل حتى ٥ مم.

ح- **تحديد الجنس:** في الماضي كان لا يعد تحديد جنس الجنين - الذي يولد بأعضاء تناسلية مبهمة - تاماً ما لم يحدد نوعه ذكراً أم أنثى، ولكن التحديد الفوري الخاطئ - مع إعطائه الأهل والأطباء والممرضات بعض الارتياح - قد يؤدي في المستقبل إلى مشكلات أكثر تعقيداً، ويجب التشديد على ضرورة بذل أقصى المحاولات لوضع التشخيص سريعاً، ومن حسن الحظ أن ذلك أصبح ممكناً في معظم الولدان ذوي الأعضاء التناسلية المبهمة (مثل حالات فرط التنسج الكظري الخلقي)، أما الحالات التي تبقى فيها الأعضاء التناسلية مبهمة بعد الفحص الأول أو الحالات التي يكون فيها التشخيص واضحاً ولكن تحديد الجنس يبقى صعباً؛ فينصح الآن بمقاربتها على نحو أكثر حذراً؛ إذ أظهرت التجربة ميل بعض هؤلاء المرضى إلى طلب إعادة النظر في تحديد جنسهم على نحو مغاير لما حدد سابقاً، فعلى سبيل المثال: كانت المعالجة القديمة في حالات انقلاب المذرق الخارجي cloacal exstrophy أو أذيات القضيب الرضية التي تنتهي بغياب القضيب أو بوجود قضيب صغير تعتمد على تحويل هؤلاء المرضى من ذكور جينياً إلى إناث بخصيهم، واستئصال كل الأعضاء التناسلية الظاهرة مع تصنيع مهبل، ومعالجة هرمونية بهدف تنمية الثديين مستقبلاً. ومع نجاعة العمليات الجراحية من الناحية التشريحية لكن الطمث لن يحدث عند هؤلاء الإناث ولن يحملن مطلقاً، ولا تُعرف حقيقة الوظيفة الجنسية لديهن. ومع وصول الكثيرات منهنّ إلى سن البلوغ يشرعن بتعرف هويتهن الجنسية الوراثية الأصلية ويطلبن إعادة جنسهن إلى الذكر، ولكن لا تستطيع الجراحة التصنيعية - حين عدم توافق النمط الجيني مع النمط الظاهري - إجراء إصلاح ناجح.

وتظهر الخبرة السريرية تعقيد موضوع تحديد الجنس، ومن الواضح كذلك أن لكل من العوامل الاجتماعية أو "فرضية التنشئة" nurturing hypothesis، والعوامل الحيوية أو "الفرضية الجينية" genetic hypothesis شأناً في تحديد الهوية الجنسية. بنيت فرضية التنشئة على رغبة الأبوين

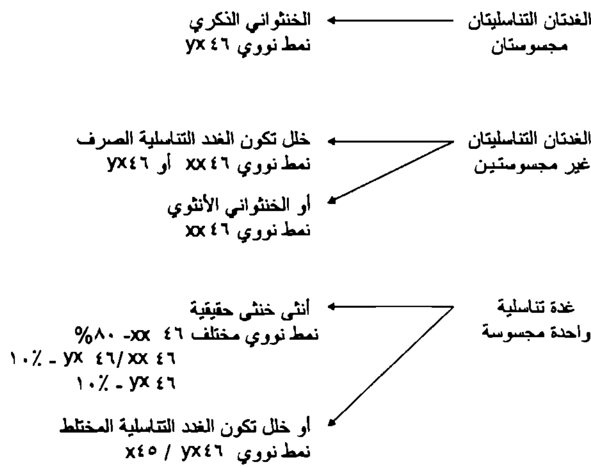
بمعرفة نوع الأعضاء التناسلية لطفلهما، لما تحمل هذه المعرفة في طياتها من أشياء عدة كتسمية الطفل واختيار ملابسه وألعابه وعلاقاته مع بني جنسه، ومن الواضح أن إدراك الوالد أو الوالدة لطفلهما أو طفلتهما والبيئة التي يربيانه فيها مهم جداً في تحديد هوية هذا الطفل.

وبالمقابل تقول الفرضية الجينية إن الهوية الجنسية للطفل تتحدد بتكوينه الجيني، وهناك شواهد مخبرية متزايدة لدعم هذه الفرضية. فعلى سبيل المثال تدعم التجارب على الحيوانات المفهوم القائل بوجود بصمة يتركها الإندروجين أو الستيروئيد على الدماغ، كما تشير الأدلة في البشر إلى أن تذكير الدماغ يُدعَّم في الحالات المرضية التالية: **(١)**- استئصال القضيب علاجياً لدى الذكور الذين يكبرون على أنهم إناث **(٢)**- الذكور المصابون بعوز 5α-reductase الذين ربّيو على أنهم إناث، **(٣)**- النساء المصابات بالتنسج الكظري الخلقي. والشيء المشترك بين هؤلاء المرضى هو التعرض لمستويات مرتفعة من الإندروجينات في أثناء الحياة الرحمية، مما يسبب تذكير masculinizing الدماغ وتكوّن هوية ذكورية، والدليل الآخر على التأثير الهرموني في التوجه الجنسي يشاهد في النساء اللواتي تعرضن وهن في أرحام أمهاتهن لاستعمال الدي إتيل ستلبسترول، وتشير الدراسات الاستعادية retrospective لدى متابعة مستقبل هؤلاء النسوة إلى حدوث ميل إلى الشذوذ الجنسي لديهن من نوع ثنائية الصفات الجنسية bisexual أو الميل الجنسي المماثل homosexual.

إن تكوّن الهوية الجنسية لدى كل من البشر وحيوانات التجربة على السواء ليست عملية "الكل أو لا شيء" مما يعني وجود الخصائص الذكورية والأنثوية بعضها مع بعض.

حين تقييم مرضى الخنوثة أو الأعضاء التناسلية الغامضة **يجب الفصل بين موضوعين: (١)**- الهوية الجنسية gender identity (ذكر أم أنثى)، **(٢)**- التوجه الجنسي sexual orientation، ويصادف عدم التوافق الجنسي في نحو ١/٣٠٠٠٠ من الذكور و١/١٠٠٠٠٠ من الإناث، في حين تكون نسبة التوجه الجنسي نحو الجنس نفسه واحدة في الذكور والإناث تُقدر بنحو ٥-١٠٪ من الناس.

ط- مقاربة عملية لتشخيص الخنوثة: يوضح (الشكل ٦) مقاربة منطقية لمولود بأعضاء تناسلية غامضة، وإن القصة المرضية والفحص السريري والتقييم المخبري والشعاعي وأحياناً الاستقصاء الجراحي كلها إجراءات ضرورية لوضع تشخيص دقيق، ولدى معرفة النمط النووي



الشكل (٦) مخطط للدراسة الأولية للخنوثة بالاعتماد على الفحص السريري والنمط النووي.

مع حالة الأقناد يمكن التوصل إلى التشخيص المناسب، وقد يراجع المريض عند البلوغ بشذوذات تمايز جنسي أو بعقم عقب زواجه.

ي- المعالجة: نوعية لكل اضطراب ومنها دوائية وجراحية ولا مجال للدخول في تفصيلاتها المتشعبة لتخصصها الدقيق، ويمكن الرجوع إلى المراجع المختصة حين الحاجة.

معالجة الاضطرابات النوعية:

١ - الخنوثة الأنثوية الكاذبة female pseudohermaphroditism:

تتظاهر بالنمط الجيني (٤٦ XX)، وغدد تناسلية غير مجسوسة أو مبيض طبيعي، ومظاهر مختلفة من التذكير في الأعضاء التناسلية.

أ- فرط التنسج الكظري الخلقي congenital adrenal hyperplasia: يؤلف ٧٠٪ من مجموع المرضى المصابين بأعضاء تناسلية ملتبسة ambiguous genitalia، نتيجة إفراز الكورتيزول المختل، وبالتالي زيادة إفراز الهرمون (ACTH) adrenocorticotrophic hormone، ويؤدي عوز ٢١ هدروكسيلاز (**الشكل٧**) (الذي يعد من أهم أسباب فرط التنسج الكظري) وعوز ١١ بيتا هدروكسيلاز إلى التذكير في الجنين المؤنث نتيجة استقلابها إلى الإندروجين، وإلى الإفراز غير الطبيعي للكورتيزول والألدوستيرون: مؤدياً إلى اضطراب الماء والشوارد، ويبدي هؤلاء المرضى علامات التذكير وهزال الملح salt wasting مما يستدعي تعويضاً حثيثاً بالمصل الملحي. ويعتمد التشخيص على ارتفاع مستوى ١٧ هدروكسي

بروجستيرون في الدم والبول، كما يتظاهر المصابون بعوز ١١ بيتا هدروكسلاز بفرط الضغط الشرياني التالي لاحتباس الملح مقارنة بالصدمة بنقص الحجم hypovolemic shock المرافق لعوز ٢١ ألفا هدروكسيلاز. وإن معالجة الحامل بالديكساميتازون قبل الأسبوع العاشر من الحمل يخفض على نحو واضح خطورة التذكير في الجنين المؤنث.

ب- مصادر هرمونات التذكير الأمومية maternal hormonal sources of virilization: أهم أسبابها الأورام في الحامل، وأكثرها شيوعاً ورم الجسم الأصفر luteoma، كما أن تناول الحامل بعض الأدوية مثل البروجستيرون الذي يعطى في فترات الحمل الأولى لمعالجة الإسقاط المبكر قد يؤدي إلى ظاهرة التذكير.

٢- الخنوثة الذكرية الكاذبة male pseudohermaphroditism: تتظاهر بالصبغي (XY٤٦) وخصيتين طبيعيتين (غير مجسوستين عادة) وإذكار masculinization قسمي أو تام في الأعضاء التناسلية الظاهرة.





الشكل (٧) فرط التنسج الكظري الخلقي ناجم عن عوز ٢١ ألفا هدروكسيلاز أ- يظهر ضخامة بظر مع التحام شفري صفني، ب- يبدي مظاهر تذكير مع طليعة القضيب بمظهر إحليل تحتي.

أ- عدم الحساسية الكاملة للهرمون المذكر complete androgen insensitivity وتسمى أيضاً مقاومة الإندروجين androgen resistance (AR)، وكانت تسمى سابقاً التأنيث الخصوي testicular feminization ولدى هؤلاء المرضى صيغة صبغية 46xy ولكن بمظاهر أعضاء تناسلية أنثوية مبهمة، مرتبطة بالصبغي، وبصورة وراثية متنحية recessive، وتكون مظاهر هؤلاء أنثوية، مع فتق أربي يحوي الخصية. تراجع هؤلاء الإناث بسبب انقطاع الطمث، كما تزداد خطورة إصابة الخصى بعد البلوغ بالسرطان بنسبة ١٠٪، ولهذا يستطب استئصالها مع معالجة معيضة بالإستروجين.

ب- عدم الحساسية الجزئية للإندروجين partial androgen insensitivity: قد تكون الأعضاء التناسلية الظاهرة هنا مصابة بإحليل تحتي مختلف الدرجات، إلى صغر حجم القضيب، وتتوضع الخصية في الشفر labia أو في القناة الأربية أو في البطن، مع غياب النطاف ونقص تصنع خلايا لايديغ، وتكون الوراثة مرتبطة بالصبغي X مع صفة جسدية مقهورة. وفي المرضى الذين يستجيبون للمعالجة بالإندروجين يعد المولود ذكراً، مع تصنيع الأعضاء التناسلية الظاهرة. أما في عدم الاستجابة للإندروجين فيبدو المولود أنثى مع إعطاء الإستروجين حين البلوغ.

ج- عوز ٥ ألفا ردكتاز نموذج ٢ 5α-reductase type 2 deficiency: صفة جنسية جسدية مقهورة، مسؤولة عن تحويل التستوستيرون قليل الفعالية الى ديهيدرو تستوستيرون أكثر فعالية بـ ١٠ مرات، ويتوضع هذا الصبغي في رفاء seam الخط المتوسط من الإحليل ويتوافق مع تشكل الإحليل التحتي. وسريرياً يرى: عضو تناسلي صغير (الشكل ٨-أ)، وإحليل تحتي شديد التشوه، وصفن مشقوق مع بقاء القريبة utricle الموثية، وجيبة مهبلية عمياء (الشكل ٨-ب) مع عدم نزول الخصيتين. يصاب هؤلاء المرضى إن لم يعالجوا بالاسترجال حين البلوغ، ويعتمد التشخيص على زيادة النسبة بين التستوستيرون والـ DHT. يستعمل للمعالجة كريم الـ DHT لزيادة حجم القضيب مع المعالجة الجراحية للإحليل التحتي وإنزال الخصية الهاجرة.

د- متلازمة بقاء قناة مولّر persistent mullerian duct: تؤدي المواد المثبطة لمولّر mullerian-inhibiting substance (MIS)) إلى تراجع تكوين الرحم وأنابيب فالوب والقسم العلوي من المهبل، يورث التشوه الناجم عنها صفة جسدية متنحية، ويلاحظ في أثناء إجراء عملية الخصية الهاجرة وجود رحم وأنبوب فالوب ضمن كيس الفتق، لذا يجب إيقاف



أ



ب

الشكل (٨) الأعضاء التناسلية الظاهرة في عوز ٥ ألفا ردكتاز
أ- ضخامة بظر + التحام شفري صفني مع فرج صغير،
ب- منظر الجيب التناسلي خلال العمل الجراحي في عوز ٥ ألفا ردكتاز ويظهر ضخامة البظر وانفصال فوهة الإحليل عن فوهة المهبل مع التحام خلفي شفري صفني.

العمل الجراحي حتى وضع التشخيص الصحيح وأخذ خزعة من الأقناد؛ وإجراء دراسة النمط النووي karyotype ولا يحدث الإنجاب عادة، ويجب إزالة مكونات مولّر وإنزال الخصيتين إلى الصفن.

هـ- متلازمة وظيفة الغدد التناسلية غير السوية abnormal gonadal function syndrome:

(١)- متلازمة تورنر Turner syndrome: تحدث بنسبة ١ لكل ٢٠٠٠ مولودة أنثى، يكون النمط الجيني أحادي الصبغي monosomy تاماً أو مزيقاً mosaic 45X أو 46XX/45X، ويبدو على المظهر الخارجي (الشكل ٩): عنق على شكل وترة (الرقبة المجنحة) وصدر كالدرع shield chest، ترافقه عيوب في الدسام الأبهري مع تضيق الأبهر؛ وكلية بشكل نعل الفرس، وقامة قصيرة، وغدد تناسلية ثلمية streak gonads، ولا يظهر البلوغ. المعالجة بهرمون النمو في الطفولة ثم الإستروجين في مرحلة المراهقة المتأخرة.

(٢)- خلل تكون الغدد التناسلية الصرف pure gonadal dysgenesis: يتظاهر خلل الغدد التناسلية التام 46XX بتأخر البلوغ، وانقطاع الطمث البدئي، والنمط الصبغي بشكل أنثوي تام، عناصر مولّر طبيعية الخارجية منها والداخلية، مع أعضاء تناسلية ثلمية streak. المعالجة بالإعاضة الهرمونية مع استئصال الغدد التناسلية الثلمية.

(٣)- خلل تكون الأعضاء التناسلية XY gonadal dysgenesis (XY): يتظاهر خلل الأعضاء التاسلية 46XY بغياب الوظيفة الخصوية مع نمط ظاهري أنثوي (الشكل١٠)، وتأخر البلوغ، وانقطاع الطمث أو البلوغ المبكر، وتقارب نسبة حدوث الأورام ٦٠٪ وأكثرها شيوعاً الورم الأرومي gonadoblastoma. ويلاحظ في الشكل الصرف من هذه



الشكل (٩) المظهر الخارجي لمتلازمة تورنر.



الشكل (١٠) خلل تكون الأعضاء التناسلية أ- نمط ظاهري أنثوي، ب- ضخامة بظر مع جيب تناسلي.

المتلازمة وجود مكونات قناة مولّر، وانعدام إفراز التستوستيرون من دون وجود ارتكاس لتنبيه HCG، مع غدد تناسلية ثلمية، إضافة إلى الرحم وأنبوب فالوب. يجب استئصال الغدد التناسلية خشية الإصابة بالسرطان، ويربى الطفل كأنثى مع إعاضة الإستروجين حين البلوغ.

(٤)- خلل تكون الأعضاء التناسلية المختلط mixed gonadal dysgenesis: النمط الصبغي 45X/46XY ترى في المصابين غدد تناسلية ثلمية وخصية مختلطة السلالة أو إحليل تحتي مع خصية هاجرة. ويكون النمط الظاهري ذا أعضاء تناسلية مذكرة في ٩٠٪ من الحالات، وقد تتطور إلى تليف ونقص الخصوبة ونقص مستوى التستوستيرون، وفي المرضى المتظاهرين بأعضاء تناسلية مبهمة تكون هناك غدة تناسلية واحدة مجسوسة في الصفن أو القناة الأربية، في حين تكون الأخرى ثلمية، وحجم الودرة (طليعة القضيب) صغير مع إحليل تحتي شديد، ويكون مستوى التستوستيرون طبيعياً مع استجابة مناسبة لـ HCG ووجود عناصر قناة مولّر، ويعتمد ذلك على درجة خلل الأعضاء التناسلية. كما تزداد خطورة الإصابة بالغونادوبلاستوما (ورم أرومة الغدة التناسلية gonadoblastoma).

يحدد الجنس في الأطفال ذوي علامات تذكير قليلة على أنها أنثى؛ مع استئصال الغدد التناسلية المختلّة وإعاضة الإستروجين حين بلوغ سن المراهقة. أما إذا حدد الجنس ذكراً فإن الخصية تفرز إفرازاً هرمونياً ضعيفاً وبالتالي هناك عقم كامن، مما يستدعي إعاضة التستوستيرون.

(٥)- عوز ١٧ بيتا هدروكسي ستيرويد ديهايدروجيناز 17 β hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: في هذه المتلازمة لا يتحول هرمون أندروستنديون androstenedione إلى تستوستيرون بدرجة كافية، وتحدث الوراثة بنموذج صبغي جسدي وصفة متنحية، وهذه المتلازمة مستوطنة في قطاع غزة من الشرق الأوسط، وتتظاهر سريرياً بنمط XY مع تذكير ضعيف؛ وضخامة بظر؛ وجيب مهبلي مسدود، وتكون الخصية هاجرة، كما تتظاهر بضخامة الأثداء عند البلوغ. إذا شخصت الآفة في الطفولة فالعلاج بالتستوستيرون مع إصلاح الإحليل التحتي وتحديد الجنس ذكراً.

٣- الخنوثة الحقيقية true hermaphroditism:

تتظاهر بوجود مبيض وخصية في الفرد الواحد، والنمط الصبغي هو 46XX مع موزاييك 46XY/46XX وتكون الغدد التناسلية خصمبيض (خصية ومبيض) ovotestis (الشكل ١١-أ)، يرافقها مبيض أو خصية، وأكثرها شيوعاً خصمبيض مع المبيض في ٣٥٪ من الحالات، وتكون إحدى الغدد التناسلية أو كلتاهما مجسوستان، كما تكون الخصية أو المبيض في المكان الطبيعي؛ لكن النسيج الخصوي





الشكل (١١) الخنوثة الحقيقية: أ- فتح بطن يبدي رحماً مع بوقين فالوب مع خصمبيض بالطرفين،
ب- إحليل تحتي مع انحناء القضيب وعدم نزول الخصيتين.

ووظيفته غير طبيعية، في حين يكون نسيج المبيض ووظيفته ضمن الحدود الطبيعية، ويفسر هذا ما ذكر عن حدوث إخصاب وحمل طبيعي.

تكون الأعضاء التناسلية الظاهرة مبهمة، وهي مذكرة في ٦٠٪ من الحالات، مع إحليل تحتي عجاني أو صفني قضيبي (الشكل ١١-ب)، ونادراً ما يحدث الإخصاب. في المرضى الذين عوملوا على أنهم أناث يجب استئصال الأنسجة الخصوية الوظيفية، مع تصنيع المهبل، أما المرضى الذين عوملوا على أنهم ذكور، فيجب إنزال الخصية، وإصلاح الإحليل التحتي، وإعاضة التستوستيرون حين البلوغ.

الاضطرابات الجنسية في الذكور

جهاد نور الدين اللجمي

الاضطرابات الجنسية في الذكور male sexual dysfunction هي الاضطرابات التي تصيب الوظائف الجنسية للرجل، وتشمل: الشبق (الرغبة الجنسية) libido، والقذف، والرعشة الجنسية، والنعوظ (الانتصاب الطبيعي).

ساعد تطورالأبحاث الطبية الكبير والدراسات الجزيئية في فهم آلية نعوظ القضيب فهماً واضحاً ودقيقاً، وساعدت الدراسات النسيجية بالمجهر الإلكتروني في ثمانينيات القرن الماضي في معرفة بنية الأجسام الكهفية. كما ساهمت الدراسات الدوائية في نهاية القرن الماضي في تعرف الوسائط الخلوية المسؤولة عن النعوظ وأهمها الفوسفودي إستراز ٥ (phosphodiesterase type-5 (PDE-5).

الوبائيات:

كشفت الدراسات المجراة في الولايات المتحدة الأمريكية - على ذكور أعمارهم بين ٤٠ و٧٠ عاماً- أن ٥٢٪ منهم عانوا على نحو ما اضطراباً في النعوظ. كما ظهر أن ٢٠٪ منهم يعانون غياباً للنعوظ غياباً تاماً، في حين عانى ٣٣٪ منهم اضطراباً خفيفاً في الوظيفة الجنسية. تزداد هذه النسب طبعاً حين وجود أمراض مرافقة معيّنة مثل: السكري، وأمراض القلب الإكليلية، وارتفاع الضغط الشرياني، وسرطانة الموثة؛ (ولاسيما بعد العلاج الجراحي الجذري أو الشعاعي). أما الأمراض النفسية فتأثيرها كبير أيضاً (الاكتئاب والعصاب).

أولاً- اضطرابات الرغبة الجنسية:

وهي الاضطرابات التي تؤدي إلى تغير الرغبة والميل الجنسي الطبيعي مثل:

١- نقص الرغبة الجنسية أو انعدامها لسببٍ نفسي أو بسبب خللٍ في الهرمونات المذكرة.

٢- فرط الرغبة الجنسية: وهو غالباً أولي.

٣- الميول الجنسية لغير الإناث: كحالات الجنوسية (المثلية) homosexuality.

٤- الميول الجنسية لغير الجنس البشري: كحالات الميل لجماع الحيوانات.

٥- الميل الجنسي للمتعة الجنسية الفردية: كالاستمناء باليد masturbation.

العلاج في جميع هذه الحالات نفسي، وقد يُلجأ إلى العلاج الهرموني حين إثبات وجود خلل هرموني صريح.

ثانياً- اضطرابات النعوظ (الانتصاب):

وهي أهم جزء في الاضطرابات الجنسية؛ لأنها الأكثر شيوعاً على الإطلاق، وبسبب التطور الكبير الذي حدث في السنوات العشر الأخيرة بالأدوية وسبل العلاج الأخرى.

ضعف النعوظ هو ضعف قدرة القضيب على البدء بالعملية الجنسية الطبيعية أو على إكمالها. والسبب الأهم هو عدم الحصول على القساوة اللازمة لدخول القضيب في الفرج، أو عدم استمرار القساوة الفترة اللازمة لانتهاء الجماع (انتصاب قصير الأمد)، كما قد ينجم عن مشكلة في حجم القضيب (صغيراً كان أو عرطلاً) تمنعه من الدخول في الفرج، أو بسبب وجود تشوهٍ خلقي في شكل القضيب (كالانعطاف الشديد)، أو بسبب تشوهٍ تالٍ لرضٍ شديد أو ضياع قسمٍ من القضيب بسببٍ جراحي (بتر القضيب لعلاج السرطان) (الشكل ١).

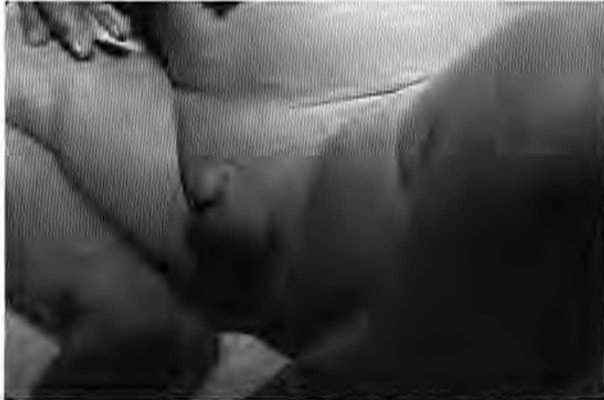
ثالثاً- اضطرابات القذف:

تميز عدة أنواعٍ من اضطرابات القذف:

١- **القذف المبكر:** وهو الأكثر شيوعاً. يتم القذف قبل الوصول إلى المتعة الكاملة، وأحياناً قبل إدخال القضيب في المهبل، وهو مزعج لكلا الزوجين.

٢- **القذف المتأخر:** وهو تأخر القذف لأكثر من ٢٠ دقيقة؛ مما يسبب إرهاقاً للزوجة، ويؤدي بالتالي إلى إزعاج وخوف من الممارسة الجنسية.

٣- **القذف المؤلم:** ويتظاهر بحس حرق في الإحليل والعجان يرافق القذف؛ مما ينفر الرجل من الجماع، ويكون غالباً بسبب أخماج الموثة، كما قد يكون عرضاً لمرض عصبي.



الشكل (١) قضيب صغير بسبب خلل هرموني ولادي.

٤- **انعدام القذف:** وهو يتلو الإصابات العصبية على مستوى الفقرة القطنية الثانية كما يتلو الجراحات البطنية الكبيرة مثل تجريف العقد اللمفاوية خلف الصفاق.

٥- **القذف الراجع:** وهو عدم خروج السائل المنوي رغم حصول الرعشة الجنسية والإيغاف orgasm. وهو غالباً يتلو استئصال الموثة أو تجريفها، كما قد ينجم عن المثانة العصبية المترافقة مع خلل التآزر بين العضلة القابضة والمصرة DSD.

نظرة تشريحية وفيزيولوجية:

يتكون القضيب من:

١- جسمين كهفيين مغلفين بغلافٍ قاسٍ هو الغلالة البيضاء، ويختلف قضيب الإنسان عن قضيب الحيوانات بأن هذه الغلالة تفصل الجسمين الكهفيين أحدهما عن الآخر فصلاً تاماً عند الحيوانات، في حين تحوي قنوات اتصال بين الجسمين الكهفيين عند الإنسان؛ مما يفسر حدوث النعوظ في كلا الجسمين الكهفيين عند حقن مادة دوائية موضعياً في أحدهما (الشكل ٢).

٢- جسم إسفنجي يحيط بالإحليل، وينتهي بالحشفة معصب جيداً من الناحية الحسية. كما يتكون النسيج الكهفي نفسه من شرايين صغيرة محاطة بألياف عضلية ملس تشكل ما نسبته ٥٠ في المئة من حجم الجسم الكهفي. تحدث عملية الانتصاب عند تمدد هذه الألياف العضلية تحت تأثير الجملة العصبية.

٣- الجهاز العصبي اللاودي (نظير الودي): مركزه النواة الوحشية المتوسطة للحبل الشوكي في المستوى العجزي S2-



الشكل (٢) بنية الأجسام الكهفية.

4؛ وهو المحرض الأساسي للانتصاب.

٤- الجهاز العصبي الودي: مركزه الشدف الصدرية - القطنية، وهو مسؤول عن الارتخاء.

يمكن تصور الجسم الكهفي كإسفنجة يتكون نسيجها من ألياف عضلية ملس. وهناك في حالة الارتخاء تنبيهات ودية ألفا- أدرينية adrenergicتقلص الألياف العضلية الملس، وتؤدي إلى ارتخاء القضيب. وعند زوال هذه التنبيهات المثبطة تحل محلها تنبيهات لاودية تساعد على تمدد الألياف العضلية يتلوه احتقان الجيوب الدموية بالدم الشرياني، مع زيادة صبيب الدم داخل الجسم الكهفي. كما أن ارتفاع الضغط داخل الجسم الكهفي هو أصل انتصابه وصلابته التي تأتي بعد نقص عملية استرجاع الدم بالضغط على الأوردة الواقعة تحت الغلالة البيضاء القاسية.

ما زال تأثير الدماغ في هذه العمليات غير معروف بدقة حتى الآن، وتميز ٣ أنواع من الانتصاب عند الإنسان:

أ- انتصاب محرض موضعياً بسبب مؤثر موضعي كاللمس.

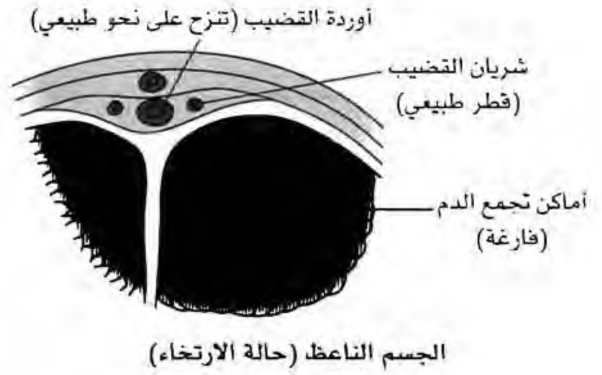
ب- انتصاب من أصل نفسي بتكامل مؤثرات حسية وبصرية.

ج- انتصاب مركزي لا إرادي (ليلي).

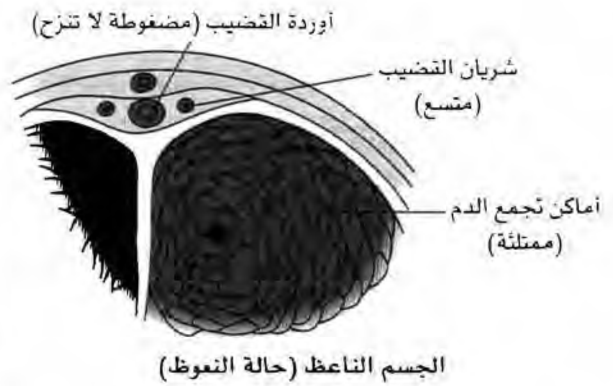
وتراقب الهرمونات الذكرية العملية الجنسية بوساطة الإندروجينات، ومن أهمها التستوستيرون، وشأنها أساسي في تنظيم الانتصابات المفاجئة (في الليل والصباح خصوصاً)، وكذلك لها دور مسهل للاحتلام.

الآلية الفيزيولوجية لنعوظ القضيب:

كشفت آلية نعوظ القضيب أول مرة عام ١٩٨٠م، حين أظهر المجهر الإلكتروني أن البنية النسيجية للأجسام الكهفية مكونة من أشباه جيوب دموية منقبضة، وشرايين وشرينات متقلصة حلزونية، ووريدات تنزح الدم من الضفيرة الوريدية تحت الغلالة البيضاء. أما في أثناء النعوظ: فتتوسع الشرينات وتتمطط، ويزول تحلزنها، كما تتوسع الجيوب الوريدية بوضوح، وتنضغط الوريدات بين الجيوب المنتفخة والغلالة البيضاء. وهنا تم التأكد أن ارتخاء العضلات الملس في الشرينات والجيوب الوريدية هي النقطة الأساسية في حدوث النعوظ. والمحصلة طبعاً هي زيادة كبيرة في طول القضيب ومحيطه (تصل إلى عدة أضعاف)، مع قساوة تامة تمنع القضيب من الانحناء بتأثير الضغط الدموي الكبير داخله (الذي يصل إلى نحو ٤٠٠ ملمز، في حين يحافظ الضغط الدموي العام على حدود ١٣٠ ملمز).



الجسم الناعظ (حالة الارتخاء)



الجسم الناعظ (حالة النعوظ)

الشكل (٣) آلية النعوظ.

أما وظيفة الهرمونات الذكرية (الإندروجينات) فما زالت غير واضحة تماماً. بيد أن عوز الإندروجين في الأعمار المتأخرة يؤدي في كل الأحوال إلى نقص في الرغبة وفي قوة الانتصاب وفي حدوث الانتصاب الليلي، كما أظهر المجهر الإلكتروني تحول العضلات الملس في جدران الجيوب الدموية إلى نسيج ليفي؛ مما يمنع تمددها الكامل، ويمنع بذلك حدوث النعوظ. لكن من جهة أخرى لوحظ وجود نعوظ محرض بالإثارة عند المصابين بقصور الأقناد (الشكل ٣).

تصنيف اضطرابات الانتصاب بحسب الجمعية الدولية لأبحاث العنانة: (الجدول ١).

١- نفسي المنشأ:
أ- النوع المعمم:
- المعمم غير المستجيب بسبب نقص الإثارة.
- المعمم بسبب نقص الحميمية الجنسية.
ب- النوع الظرفي:
- المتعلق بالشريك: (فشل مع شريك دون آخر).
- المتعلق بالأداء: كالمترافق مع قذف مبكر.
- المترافق مع الشدة النفسية.
٢- عضوي المنشأ:
- اضطراب الانتصاب من منشأ عصبي.
- اضطراب الانتصاب من منشأ شرياني.
- اضطراب الانتصاب من منشأ وريدي كهفي.
- اضطراب الانتصاب بسبب الأدوية (نوع من الأسباب السابقة).
٣- مختلط (نفسي وعضوي):
وهو الأكثر شيوعاً.

الجدول (١)

تشخيص حالات اضطراب النعوظ:

قبل اللجوء إلى أي اختبارٍ خاص يجب التفصيل الدقيق في القصة المرضية والفحص السريري.

القصة المرضية: ليس سهلاً أن يراجع المريض الطبيب في قصة ضعفٍ جنسي، لذلك يجب على الطبيب منح المريض الراحة التامة والوقت الكافي والثقة الكاملة في أثناء الاستماع للقصة المرضية. ثم يسأل الطبيب مريضه بلباقةٍ عن المواضيع التي أغفلها، وأهمها العلاقات الجنسية السابقة والحالية، والميول الجنسية. يفضل استقبال المريض منفرداً في الزيارة الأولى؛ ليتسنى له الحديث بتجرد عن العلاقة مع الشريك الجنسي، أما في الزيارة الثانية فيفضل وجود الشريك للتأكد من بعض المعلومات التي يرويها المريض. وتأتي أهمية المعلومات في القصة المرضية من أنها هي التي تميز المشكلة النفسية من المشكلة العضوية.

من المهم السؤال عن مدة الشكوى، وعن شدة الضعف واستمراره، وعلاقته مع الشريك الجنسي؛ ولاسيما حين وجود تعدد الشركاء. ثم يُفصل في الأمراض المرافقة (وأهمها السكري، وارتفاع الضغط الشرياني، وأمراض الشرايين الإكليلية، والأمراض العصبية خاصةً في النخاع الشوكي)، كما يُهتم بالأدوية التي يتناولها المريض.

الفحص السريري: يجب أن يكون وافياً ويحدد ما يلي:

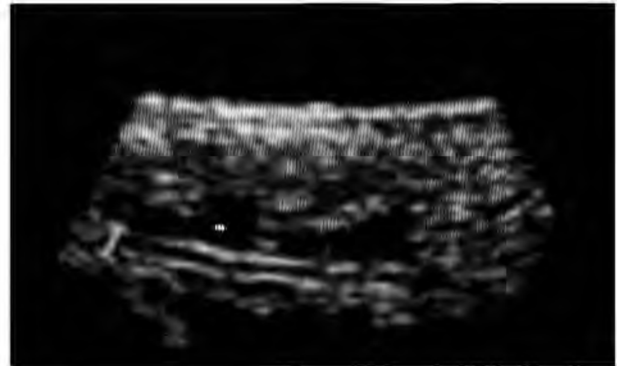
- العلامات الجنسية الثانوية: الوزن والصوت والطول والمظهر، وتوزع الأشعار، والكتلة العضلية وتوزع الشحوم. والبحث عن ورم في الثدي.
- كما يجب إجراء فحصٍ عصبيٍ موجه، يتم فيه تقييم المنعكسات السفلية، والمنعكس المشمّري في الطرفين.
- المس الشرجي: لفحص الموثة وتقييم المصرة الشرجية.
- قياس ضغط الدم ونبضات القلب.

• في أثناء فحص الأعضاء التناسلية الظاهرة يجب التركيز على بنية الجسم الكهفي لنفي وجود تليفات موضعة (داء بيروني، عواقب كسر قضيب، أو جراحات سابقة)، كما يُهتم بتقييم حجم الخصى وقوامها وتوضعها في الطرفين.

الفحوص المخبرية: وتشمل الفحوص الدموية العامة: عيار سكر المصل، والكرياتينين، والغليسيريدات الثلاثية، وعيار كولستيرول المصل. كما تشمل الفحوص النوعية مثل عيار تستوستيرون المصل الحر والمرتبط، وعيار البرولاكتين، وأحياناً عيار prostate- specific antigen (PSA) المصل لتقييم وضع الموثة قبل العلاجات الهرمونية والجراحية للقضيب، كما قد يُضطر إلى إجراء فحوص الغدة الدرقية.

اختبار تورم (انتفاخ) القضيب الليلي nocturnal penile tumescence (NPT): ويتم بوساطة جهاز يسجل حالات الانتصاب الليلي (شدة الانتصاب، وطول فترة الانتصاب، وعدد مرات الانتصاب في الليلة الواحدة). فالمعروف أن النعوظ الليلي يحدث عند الرجل الطبيعي عدة مرات في الليلة الواحدة في فترات نوم الريم REM sleep. يفيد هذا الاختبار في تمييز ضعف الانتصاب من منشأ نفسي؛ ولكن استعماله تراجع كثيراً أمام الحقن الموضعي للبروستاغلاندين E1.

دراسة الجريان الدموي بالدوبلر الوعائي: تقاس التروية الشريانية في كلٍ من الشريانين الكهفيين الأيمن والأيسر، وفي شرياني ظهر القضيب الأيمن والأيسر قبل حقن الأدوية المحرضة للنعوظ وبعد حقنها، يلاحظ ارتفاع واضح في التروية الشريانية المتمثلة بقيم نهاية الانقباض الشرياني بعد دقائق من الحقن، ثم تعود هذه القيم للانخفاض بعد عشر دقائق بعد حدوث امتلاء الجيوب الدموية في الجسمين الكهفيين امتلاءً تاماً. كما تصل موجات نهاية الانبساط إلى نحو الصفر: مما يعني انخفاضاً شديداً في العود الوريدي (الشكل ٤).



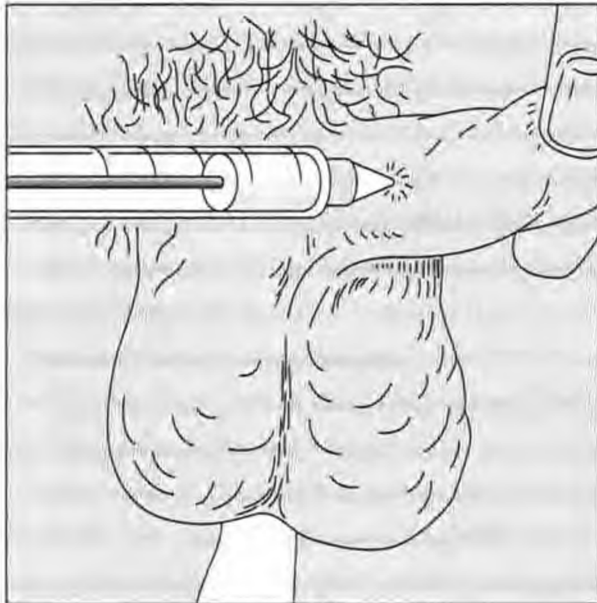
الشكل (٤)
دراسة الجريان الدموي بالدوبلر الوعائي للشريان الكهفي.

الحقن الموضعي بالأدوية المحرضة للانتصاب: يحقن بروستاغلاندين E1 (ألبروستاديل) ١٠ أو ٢٠ مكروغراماً على نحو عمودي على الجسم الكهفي، ويترك المريض منفرداً مع نصحه بالتفكير بالمثيرات الجنسية الخاصة به؛ ليستطيع الحصول على أفضل انتصاب محرض بالدواء (يفضل دخول الشريكة الجنسية إذا رغب بذلك). ويتم تقييم درجة الانتصاب المحدث بالدواء عن طريق قياس زاوية القضيب المنتصب مع خط الأفق (الشكل ٥).

إن حدوث تورم كامل وانتفاخ الجسمين الكهفيين دون قساوة حقيقية يعني عدم حدوث انتصاب، وتُقيَّم الحالة (انتصاب ٠٪ أو ٦/١)، ويكون القضيب في هذه الحالة متجهاً إلى الأسفل (في وضعية الوقوف). أما حصول القساوة التامة التي تمنع القضيب من الانحناء، مع اتجاه القضيب على نحو أفقي أو بزاوية تتجاوز الأفق نحو الأعلى (في وضعية الوقوف)، فيعني الانتصاب التام ١٠٠٪ أو ٦/٦.

يمكن حقن مواد أخرى مثل بابافرين أو فنتولامين، كما يمكن حقن خليط من عدة مركّبات. بيد أن البروستاغلاندين E1 هو الدواء الأمثل من حيث دقة النتائج وقلة التأثيرات الجانبية، وهو الأكثر قبولاً عالمياً.

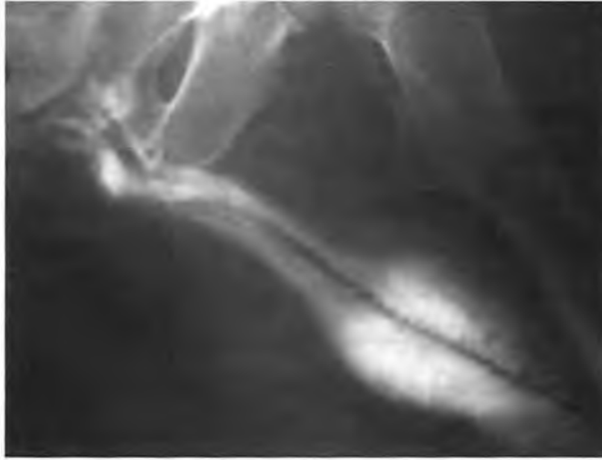
يجرى الحقن عادة مرافقاً لقياس التروية الدموية. وحين عدم توافق النتائج مع الحالة السريرية يفضل إعادة الاختبار قبل اللجوء إلى الاختبارات الأخرى الأكثر تعقيداً.



الشكل (٥) الحقن في الجسم الكهفي.



الشكل (٦) تصوير الأجسام الكهفية الدوائي الحركي مع هروب وريدي جسيم يصل حتى الحرقفيين عبر وريد ظهر القضيب السطحي والعميق.



الشكل (٧) تصوير الأجسام الكهفية الدوائي الحركي يظهر نقص امتلاء طويلاً في القسم الخلفي من الجسمين الكهفيين بسبب داء بيروني.

الدراسة الشعاعية:

١- تصوير الأجسام الكهفية الدوائي الحركي pharmaco-dynamic cavernosography: حين عدم حدوث انتصاب طبيعي بعد حقن المواد الناعظة في الجسم الكهفي يتم التصوير بالمراقبة الشعاعية (الشكلان ٦ و٧).

تُسرب المادة الظليلة عبر قنية ثخينة إلى أحد الجسمين الكهفيين، وتقاس سرعة التسريب ومراقبة جريان المادة الظليلة في الجسم الكهفي ومنه عبر الأوردة.

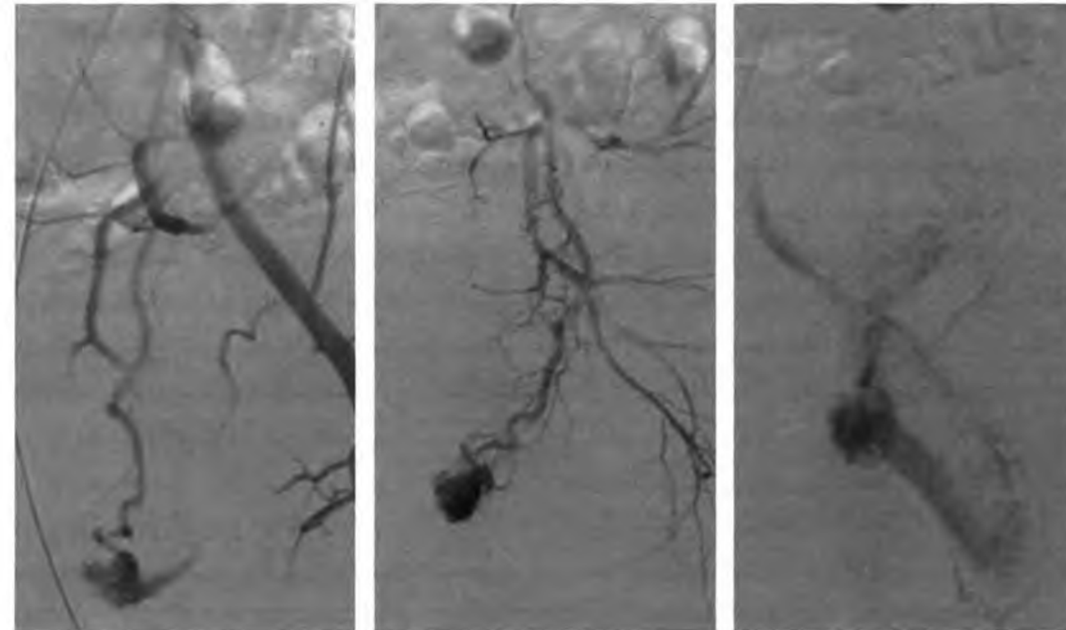
يُقيَّم بهذا التصوير شكل الجسمين الكهفيين، ووجود نقص امتلاء قد يعني وجود تليفٍ (داء بيروني) أو ورم. كما تُقيَّم الأوردة المرسومة، وشدة العود الوريدي فيها.

٢- التصوير الانتقائي للشرايين القضيبية digital subtraction angiography (DSA): يجرى عند المرضى الذين يعتقد وجود أذية شريانية معيّنة لديهم (رض، خثار) وهم قيد التحضير للجراحة الوعائية المجهرية (الشكل ٨).

علاج اضطرابات الانتصاب:

١- العلاج المحافظ:

أ- تغيير نمط الحياة: يبدأ التغيير بالنظام الغذائي، والحركة اليومية والتمارين الرياضية، ويشمل إيقاف التدخين والكحول. كما يفيد الابتعاد عن الضغوط النفسية



الشكل (٨) التصوير الانتقائي للشرايين القضيبية DSA.

المرافقة لطبيعة الحياة اليومية. قد يفيد أحياناً تغيير الشريك الجنسي؛ إذا كان هو السبب في المشكلة.

ب- تعديل الأدوية المأخوذة لعلاج الأمراض المرافقة: فالمعروف أن بعض الأدوية الحديثة لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني - كحاصرات ألفا- لا تؤثر في الانتصاب كحاصرات مستقبلات بيتا. كما أن تعديل الأدوية العصبية قد يحسن الأداء الجنسي عند بعض المرضى.

ج- المعالجة النفسية في عيادة الطب النفسي قد تكون ضرورية في بعض الحالات؛ ولاسيما أن استشاري الأمراض النفسية يكون في العادة أكثر قدرةً على تمييز الأمراض النفسية المعقدة.

٢- العلاج الدوائي: هناك العديد من الأدوية التي يمكن أن تساعد المصاب بضعف الانتصاب، أهمها: يوهمبين، وجنسنغ، ومثبطات إنزيم فوسفو دي إستراز ٥، أبومورفين، الأدوية الهرمونية، الموسعات الوعائية.

أ- يوهمبين:

وهو دواء قديم اكتشف عام ١٨٦٩، وله تأثير في مستقبلات ألفا الأدرينية. يتصف هذا الأثر بأنه مركزي ومحيطي. تأتي آلية عمله من أنه موسع وعائي، ويشبه بتأثيره مجموعة أخرى من الأدوية مثل مشتقات نبات الجنكوبيلوبا. لكن لم تثبت فعاليته لعدم توافر الدراسات العلمية الدقيقة. تتركز فائدته المرجوة في حالات ضعف الانتصاب الطفيفة التي يغلب عليها المنشأ النفسي، وتبقى الآراء التي نشرت عنه متعارضة.

ويجب أن يقتصر استعماله الصحيح على هذه الحالات الخاصة، أو حين يختاره المريض الذي يتردد في استعمال مثبطات فوسفودي إستراز ٥ PDE5 لغلاء ثمنها مثلاً، أو لتخوفه من أعراضها الجانبية، أو الحالات التي تكون فيها عسرة الانتصاب مرتبطة بأسباب نفسية.

التأثيرات الجانبية قليلة الحدوث، وتحدث في نحو ٣-٣٠٪ من الحالات بحسب التقارير المنشورة، وتشمل: القلق، والاضطرابات الهضمية، والدوار، وتسرع القلب، والصداع، والاندفاعات الجلدية، والنعاس، والتهيج. كما أن مشاركة اليوهمبين مع بعض الأدوية الأخرى قد يسبب تفاقم التأثيرات الجانبية.

ب- مثبطات فوسفودي إستراز ٥:

تعدّ مثبطات فوسفودي إستراز ٥ حالياً العلاج المرجعي الأساسي والتدبير الأولي لمعالجة عسر الانتصاب.

آلية عمل هذه الأدوية هي ارتخاء الألياف العضلية الملس داخل الأجسام الكهفية. هذه الوظيفة التي تتوقف عليها وظيفة الانتصاب لها وسيط أساسي، وهو مونوكسيد الآزوت (NO). هذا الارتخاء يسهل مرور الدم إلى الأنسجة المنتعظة؛ مما يحدث الانتصاب.

- يُشار من البداية - إلى أن المحرك الرئيسي للانتصاب هو التحريض والإثارة الجنسية، وبعدها تأتي الآليات الأخرى التي تسمح بقدوم الدم إلى الأجسام المنتعظة واحتباسه فيها؛ مما يعطي القضيب حجمه وصلابته.

وكي يحدث هذا الارتخاء يجب أن يتحول ثلاثي فوسفات الغوانوزين guanosine triphosphate (GTP) إلى رسول كيميائي فعال، وهو الـ cyclic guanosine monophosphate (GMPc)؛ بيد أن هذا التحول لا يحدث دون الـ NO الذي تفرزه على نحو مباشر وموضعي الألياف اللاودية لبطانة الأوعية الدموية في الأجسام الكهفية.

العمل الأساسي لـ GMPc هو إرخاء العضلات الملس؛ لأنه يسبب نقص كمية الكلسيوم داخل الخلية. وتقوم إنزيمات الـ PDE٥ بتخريبه والتخلص منه حتى تتوقف عملية الانتصاب، فيعود القضيب إلى حالة الارتخاء. تسمح الأدوية التي تثبط هذا الإنزيم، وتوقفه عن عمله - على نحوغير مباشر- بزيادة كمية الـ GMPc وبالتالي المحافظة على الانتصاب. أي كأنها تطيل مدة عمل الـ .NO على نحو غير مباشر، ومن هنا تُفهم أن هذه الأدوية لا تسبب الانتصاب؛ لأنها لا تسبب إفراز الـ .NO، ولكنها تساعد الانتصاب الذي بدأ وحده.

يتوافر حالياً **ثلاثة أدوية:** سلدينافيل sildenafil الذي كشف عام ١٩٩٨، وتادالافيل tadalafil الذي كشف عام ٢٠٠٣، وفاردينافيل Vardenafil، الذي كشف أيضاً عام ٢٠٠٣.

● **سلدينافيل:** يتوافر بثلاث جرعات ٢٥. ٥٠. ١٠٠ملغ. يجب أن يتناوله الرجل قبل ساعة من الجماع. تصل كميته في المصل إلى أعلى مستوى بعد تناوله بساعة، مع اختلاف بحسب الأشخاص بين ٣٠-١٢٠ دقيقة. تراوح نصف حياته بين ٣ و٥ ساعات، ومدة تأثيره المتوسطة ٢٥ دقيقة، وتتراوح بين ١٢ و٣٧ دقيقة. يستمر تأثيره حتى ٤-٥ ساعات بعد تناوله. وإذا تناوله الرجل مع الطعام؛ فتأثيره يتأخر أكثر مما لو تناوله على الريق. لا يتداخل بتأثيره مع الكحول شرط ألا يزيد مقدار الكحول في الدم على ٨٠ ملغ.

● **تادالافيل:** يتوافر بجرعتين ١٠ و٢٠ ملغ، ولا يتداخل تأثيره مع الطعام ولا مع الكحول مثل سابقه. يصل إلى أكبر تركيز له في الدم بعد ساعتين من تناوله عن طريق

الفم، نصف عمره في البلازما طويل، يصل إلى ١٧,٥ ساعة، ويبقى قادراً على التأثير مدة ٣٦ ساعة.

هذه المدة الطويلة يجب أن تدخل بالحسبان على نحو خاص عند المسن الذي قد يضطر إلى تناول الأدوية القلبية من مشتقات النتريت، أو تلك التي تتداخل مع الستوكروم ب ٤٥٠. هذا الأخير قد يطوّل من عمر الدواء؛ لذا لا ينصح تناول حبة ثانية قبل ٤٨ ساعة.

● **ڤاردينافيل:** يتوافر بثلاث جرعات: ٥ و١٠ و٢٠ ملغ. يصل تركيزه في المصل إلى حدّه الأقصى بعد ساعة مع تراوح ما بين ٣٠-١٢٠ دقيقة. لا يتداخل مع الأطعمة، ما عدا الأطعمة الغنية بالشحوم. لا يتداخل مع الكحول شرط أن يكون معدل الكحول في الدم أقل من ٧٣ ملغ. نصف عمره يصل إلى ٤-٥ ساعات، أما مدة تأثيره؛ فلم تحدد. ولكن أظهرت إحدى الدراسات أن الانتصاب يحدث عند ٢١٪ من المرضى بعد ١٠ دقائق من تناول الدواء بجرعة ١٠ملغ وعلى نحو يسمح بالعلاقة الجنسية مقابل ١٤٪ من مجموعة الرجال الذين يتناولون الدواء الغفل placebo؛ وأنه يحدث عند ٢٣٪ من المرضى بعد ١١ دقيقة من تناول الدواء بجرعة ٢٠ملغ ويسمح بالعلاقة الجنسية مقابل ١٥٪ من مجموعة الرجال الذين يتناولون الدواء الغفل.

مقارنة بين الأدوية الثلاثة المثبطة لإنزيم فوسفودي إستراز ٥: (الجدول ٢).

الفعالية الدوائية: تراوح نسبة نجاح هذه الأدوية في تحريض الانتصاب بحدود ٦٥-٨٥٪ بحسب مختلف الدراسات العالمية.

كيف يُختار من بين هذه الأدوية الثلاثة؟ لا تتوافر حالياً دراسات مقارنة كافية بإمكانها إثبات وجود فرق بين فعالية مختلف المركبات المثبطة للفوسفودي إستراز ٥. وبالتالي لا تتوافر حالياً أدلة تكفي لتفضيل مركب على الآخر. وعلى الطبيب أن يعرف خواص كل مركّب دوائي، ويشرح الأمر لمريضه؛ بحيث يتمكن هذا الأخير- مع شريكته - من اختيار المركّب الدوائي المناسب لحالته ولما ينتظره من حياته الجنسية.

نصائح بخصوص الجرعة: ينصح إعطاء سلدينافيل بالبداية بجرعة ٥٠ملغ، حتى لو كان المريض فوق الـ ٦٥ سنة من العمر. تخفض الجرعة إلى ٢٥ملغ إن كان يعاني من قصور كلوي أو كبدي. ويجب تناول الحبة قبل الجماع بساعة.

أما تادالافيل؛ فالجرعة التي ينصح الابتداء بها هي ١٠ملغ، يأخذها المريض قبل الجماع بنصف ساعة، مع الوجبة أو خارجها.

أما ڤاردينافيل؛ فالجرعة المحبَّذة هي ١٠ملغ، يمكن أن تخفض إلى ٥ ملغ عند المسنين. تؤخذ الحبة قبل الجماع بنحو ٢٥-٦٠ دقيقة.

العلاقة بين أمراض القلب وضعف الانتصاب: كثيراً ما يترافق ضعف الانتصاب مع نقص التروية في الشرايين الإكليلية. وأحياناً يكون ضعف الانتصاب هو العرض الوحيد لنقص التروية أو للأمراض القلبية الوعائية. وقد أظهر العديد من الدراسات التي تتمتع بمستوى عالٍ من الدلالة أن مثبطات فوسفودي إستراز ٥:

● لها تأثير جيد في المرضى المصابين بالأمراض القلبية الوعائية.

● لا تؤثر في ضغط الدم وتوازن الحالة الهيموديناميكية؛ لا عند الشخص السليم ولا عند الشخص المصاب بأمراض القلب المختلفة.

أظهرت عدة دراسات ذات مستوى عالٍ من الإثبات أيضاً أن هذه الأدوية لها فعالية جيدة في المصابين بالسكري والمرضى الذين أجري لهم عملية استئصال الموثة، وفي المصابين برضوض العمود الفقري والنخاع الشوكي. كما تبين أيضاً أن هذه الأدوية لها تأثير مقبول بالمقارنة مع الدواء الغفل.

التأثيرات الجانبية لهذه العلاجات طفيفة إلى متوسطة الشدة، وأكثرها شيوعاً:

توهج الوجه، والشعور بهبات ساخنة، والصداع، واحمرار

	سيلدينافيل	سيلدينافيل	سيلدينافيل
زمن الوصول للتركيز الأعظمي بالبلازما	ساعة	ساعتان	ساعة
نصف العمر الدوائي	٣-٥ ساعات	١٧,٥ ساعة	٤-٥ ساعات
مدة التأثير	٤-٥ ساعات	٣٦ ساعة	

الجدول (٢) الخواص الدوائية لمثبطات إنزيم فوسفودي إستراز ٥

ملتحمة العين واحتقانها، والغثيان، واحتقان الأنف وسيلانه. كما يحدث على نحو أقل: الخفقان، وهبوط الضغط، والدوار، وألم العضلات، وألم أسفل الظهر، والتحسس للضوء، وارتفاع إنزيمات الكبد.

مضادات استطباب مثبطات إنزيم فوسفودي إستراز ٥: إن أهم مضاد استطباب هو تناول مشتقات النيتريت طويلة الأمد خلال ٢٤ ساعة التي تسبق هذه الأدوية:

- احتشاء العضلة القلبية منذ اقل من ستة أشهر.
- قصور قلبي شديد لم تتم السيطرة عليه.
- خناق الصدر غير المستقر.
- القصور الكبدي الشديد.
- انخفاض الضغط أقل من ٩٠ ملمز.
- حوادث وعائية دماغية TIA منذ أقل من ستة أشهر.

لذا ينصح جميع المرضى - سواء أكان معروفاً عنهم مشاكلهم القلبية أم لم يكن - والذين يودون استعمال الأدوية المحافظة على الانتصاب: التأكد من مقدرتهم الفيزيائية على ممارسة العلاقة الجنسية. فعلى المريض أن يكون قادراً على الصعود إلى طابقين من دون صعوبة أو قادراً على المشي المتواصل ٢٠ دقيقة في اليوم. وتستطب استشارة أطباء القلب؛ إذا تبين أن المريض غير قادر على الجهد الفيزيائي اللازم للجماع.

لم تظهر الدراسات ارتفاع معدل الوفيات في المرضى الذين أصيبوا باحتشاء العضلة القلبية في أثناء استعمالهم لمثبطات فوسفودي إستراز ٥ ؛ أي إن حالة الاحتشاء لا تتفاقم لدى استعمال مثبطات فوسفودي إستراز ٥ كما أظهرت قثطرة القلب عند مستعملي هذه الأدوية عدم وجود أي تبدل نوعي بنشاط القلب الهيموديناميكي.

ج- الأبومورفين تحت اللسان:

هو مؤازر مركزي غير اختياري لمستقبلات الدوبامين، يقوم بتسهيل وظيفة الانتصاب .هذا الدواء هو من مشتقات المورفين، وتركيبه مشابه للدوبامين فيحتل لذلك مكانه.

آلية عمله: لفهم هذه الآلية يُرجع إلى فيزيولوجيا الانتصاب، فقد مرّ أن الأوامر التي تأتي من الدماغ إما أن تسلك الطريق الأساسي الذي يطلق الـ NO وحيث تعمل مثبطات فوسفودي إستراز ٥ ؛ وإما أن يسلك طريق الأوكسيتوسين معتمداً على جهاز السيروتونين. هذا الجهاز مسؤول عن الإحساس بالنشوة، ويوفر للإنسان إحساسه المريح.

ولما كان العديد من العناصر الخارجية التي تنبه الجهاز الودي تثبط الانتصاب. فإن مركّبات الأبومورفين تساهم بإزالة هذا التثبيط، ويمكنها أن تساعد المريض الذي يجد صعوبة في بدء العملية الجنسية، أو الذي يشكو من قلق الأداء.

يتوافر العلاج حالياً بجرعتين ٢ ملغ و٣ ملغ. ولا يحتاج الأمر إلى إنقاص الجرعة في المصابين بأمراض الكلية ولا أمراض الكبد. توضع الحبة تحت اللسان وتترك بضع دقائق لتذوب وتمتص إلى الدورة الدموية، ومن هنا يأتي أثره السريع إذ يعمل خلال ١٠ دقائق، ويستمر أثره مدة ٢٠ دقيقة. نصف عمره يصل إلى ٣ ساعات، ولا يجوز تجديد الجرعة قبل ٨ ساعات.

يمتاز هذا الدواء بأنه لا يتداخل مع الأطعمة ولا مع باقي الأدوية إلا نادراً. وهو غير ممنوع للمرضى الذين يعالجون بمشتقات النتريت (المحظور عليهم تناول مثبطات فوسفودي إستراز ٥). كما أنه لا يتداخل مع أدوية الموثة (حاصرات ألفا) وخافضات الضغط الشرياني. ولكن يجب الحذر لدى استعماله عند المرضى الذين يتناولون الأدوية ذات التأثير الدوباميني كما في الذين يعالجون لمرض باركنسون. كما يجب تجنب تناوله مع الكحول بسبب هبوط الضغط وحالات فقد الوعي والإغماء.

وفي أثناء الدراسات الأولية التي أجريت على الأبومورفين، اختبرت فعاليته بجرعة ٤ ملغ؛ فلوحظت نتائج أفضل بالمقارنة مع الدواء الغفل placebo، ولكن على حساب أعراض جانبية كثيرة، منها الغثيان والإغماء.

التأثيرات الجانبية لمركّبات الأبومورفين:

- في جهاز الهضم: غثيان ٢-٧ ٪، وقياء ١٪، والتهاب الفم وتقرحاته.
- في الجهاز العصبي: دوار ٢- ٦٪، نعاس ١-٤٪، هلوسة.
- في الجهاز القلبي الوعائي: هبوط ضغط ١٪، غشي ٠,٥ ٪.
- أعراض عامة: تعرق ٠,٧-٤٪.

د- المعالجة الهرمونية:

حين اكتشاف اضطرابِ هرموني يجب علاجه بدقة.

فارتفاع برولاكتين الدم يجب أن يعالج بوقف الأدوية التي أدت إلى ارتفاعه كالمورفين أو الإستروجين. كما أن اضطراب الهرمونات الدرقية يستوجب علاجاً دقيقاً من استشاري الغدد الصم.

أما العلاج بالإندروجينات؛ فيستوجب التأكد من وجود نقص تستوستيرون المصل قبل البدء بأي علاج هرموني،

والتأكد أن المشكلة غير ناجمة عن الأدوية المضادة للإندروجين، مثل: ٥ ألفا ردكتاز لعلاج فرط تنسج الموثة السليم، أو فلوتاميد flutamide في علاج سرطان الموثة.

تتطلب الإعاضة الهرمونية علاجاً طويل الأمد ربما استمر مدى الحياة.

يتوافر التستوستيرون بعدة أشكال صيدلانية: حبوب فموية، وحقن عضلية، ولصاقات جلدية، وهلام أو كريم للتطبيق على الجلد.

أما المركّبات المتوافرة فهي:

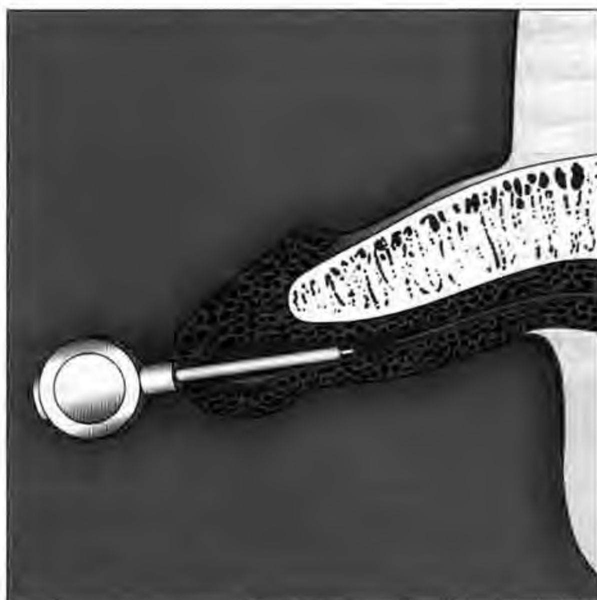
- مستيرولون mesterolone: وهو مركّب صنعي يعطى عن طريق الفم.
- تستوستيرون سيبيونات، وتستوستيرون إينانتات enanthate وهي رخيصة نسبياً، وتعطى عن طريق الحقن العضلي.
- تستوستيرون أندكانوات undecanoate، وهي الأغلى والأحدث، تعطى عن طريق الفم أو بالحقن العضلي. وقد توافر منه حديثاً مستحضر مديد يعطى عضلياً كل ٣ أشهر؛ مما سهل انتظام الجرعة، وساعد على تقليل الخطأ في تناول العلاج.

يجب مراقبة الفحوص الدموية العامة، ولاسيما وظائف الكبد، والغليسيريدات، والبروتينات الشحمية في الدم دورياً في المرضى الذين يعالجون العلاج الهرموني أياً كان المستحضر العلاجي. كما يجب فحص الموثة دورياً، والانتباه إلى عيار المستضد النوعي للموثة PSA كل ٦ أشهر لنفي وجود تبدلات سرطانية. علماً أن الجدل ما زال قائماً حتى الآن حول تأثير التستوستيرون في تحريض بدء تشكل سرطان الموثة، وقد ثبت وجود نقص تستوستيرون المصل في نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من سرطان الموثة خاصةً.

الحقن داخل الإحليل (MUSE):

يؤدي حقن البروستاغلاندين بجرعات عالية ١٥٠٠-٥٠٠٠ مكروغرام داخل الإحليل (MUSE) إلى حدوث الانتصاب عند نحو ٦٥٪ من المرضى، شريطة أن يتم الحقن بوضعية الوقوف. كما يمكن إضافة الحلقة المطاطية حول جذر القضيب لتعزيز التأثير وزيادة شدة الانتصاب (الشكل ٩).

التأثيرات الجانبية قليلة نسبياً، **وتشمل:** النزف من الإحليل والألم الموضع في ثلث الحالات. أما هبوط الضغط والغشي؛ فيحدث في أقل من ٥٪ من الحالات، وبسببه ينصح أن يجرى الحقن الأول في العيادة وبإشراف الطبيب. ويبقى



الشكل (٩) حقن البروستاغلاندين داخل الإحليل.

هذا العلاج ضعيف الاستعمال من قبل المرضى بسبب الألم الذي يحدثه وثمنه المرتفع.

الحقن الموضعي داخل الأجسام الكهفية intracavernosal injection (ICI):

طبّق العديد من الأدوية التي تؤثر في الانتصاب، ويمكن حقنها موضعياً في الجسم الكهفي للقضيب، أهمها المذكور في الجدول (٣).

- **بابافرين:** هو مستخلص قلوي من نبات الخشخاش، يؤثر بتثبيط إنزيم فوسفودي إستراز ٥. يستقلب في الكبد، ونصف عمره المصلي ساعة إلى ساعتين. تراوح الجرعة بين ١٥-٦٠ ملغ.

الأدوية المؤدية إلى النعوظ	الأدوية المثبطة للنعوظ
- ألبروستاديل (بروستاغلاندين E1) - بابافرين - فنتولامين - فينوكسي بنزامين - تيموكسامين - ناهضات agonists مستقبلات الدوبامين (أبومورفين) - مثبطات فوسفوداي إستراز	- فنيل إفرين - أدرينالين - نورأدرينالين - إفدرين

الجدول (٣) الأدوية التي تؤثر في الانتصاب.

أهم **ميزاته** أنه رخيص الثمن؛ لكن تأثيراته الجانبية، وانتشار استعمال دواء ألبروستاديل قلل كثيراً من استعماله.

أهم **تأثيراته الجانبية:** الانتصاب المديد (القساح priapism) بنسبة قد تصل إلى ٢٠٪، وتليف الأجسام الكهفية الموضع بنسبة تصل إلى ٣٣٪ من المرضى المعتمدين عليه لمدة طويلة.

● **فنتولامين مثيلات:** وهو ضاد تنافسي لمستقبلات ألفا، يزيد من تروية القضيب الدموية دون زيادة واضحة في الضغط داخل الجسم الكهفي. تراجع استعماله في السنوات الأخيرة بسبب تأثيراته الجانبية القلبية (تسرع)، والاحتقان الأنفي.

● **البروستاديل (بروستاغلاندين E1):** مركّب ألبروستاديل هو الشكل الصنعي للبروستاغلاندين E1 الداخلي المنشأ، يستقلب ٩٦٪ منه موضعياً داخل الجسم الكهفي في أقل من ساعة.

يحدث الانتصاب التام عند ٨٠٪ من المرضى المصابين باضطراب الانتصاب. أما التأثيرات الجانبية فنادرة مقارنة بحقن البابافرين؛ إذ يحدث الألم في نحو ١٥٪ من المرضى. أما النزف، والانتصاب المديد (القساح) فيحدثان عند نحو ١٪ من المرضى، أما نسبة التليف التالي للحقن المتكرر فأقل بكثير مما يحدث حين حقن البابافرين.

● **مشاركة الأدوية السابقة:** وصفت عدة مشاركات، أهمها: المشاركة الثنائية بابافرين + فنتولامين، والمشاركة الثلاثية التي أضيف فيها البروستاغلاندين E1 إلى المزيج السابق. وقد أدت هذه المشاركة إلى تحسن نسبة الانتصاب إلى ٨٩٪؛ مع انخفاض ملحوظ في الانتصاب المديد المؤلم.

علاج الانتصاب المديد:

يجب أولاً تنبيه المرضى على احتمال حدوث هذا التأثير الجانبي في أثناء العلاج بهذه المركّبات؛ وأن عليهم مراجعة الطبيب في قسم الإسعاف إذا استمر الانتصاب أكثر من ٤ ساعات. العلاج بسيط بحقن فنيل إفرين موضعياً في الجسم الكهفي مع مراقبة ضغط الدم الشرياني الجهازي مراقبة مستمرة، يمكن تكرار الحقن كل ٢٠ دقيقة حين تأخر الاستجابة. نادراً ما يضطر إلى إجراءات باضعة invasive procedure لتدبير الحالة؛ إذ يمكن إجراء مجازة حشفية كهفية بوساطة الإبرة (مجازة وينتر Winter shunt).

جهاز الضخ السلبي: يمكن اللجوء إليه حين فشل المعالجات الفموية، ويستطب في حالات ضعف الانتصاب عند المرضى المتزوجين؛ لأنه يحتاج إلى قبول الشريك الجنسي ومساعدته على تطبيقه. وهو جهاز آمن وفعال ونتائجه جيدة؛ إذا ما أحسن استعماله، لكن ثلاثة أرباع المرضى يوقفون استعماله خلال فترة زمنية لا تزيد وسطياً على السنة.

التأثيرات الجانبية تشمل الألم الموضع، وظهور كدمات ونزوف شعرية وأخماج جلدية خفيفة، وألماً في أثناء القذف.

العلاج الجراحي:

طبّق العديد من التقنيات الجراحية في العقود السابقة. ويبقى **أهمها ثلاثاً:** ربط أوردة القضيب السطحية والعميقة، والجراحة المجهرية لإعادة تروية القضيب، وزرع البدائل التعويضية في الجسمين الكهفيين.

١- ربط أوردة القضيب السطحية والعميقة: أجريت هذه الجراحة في الماضي للمرضى الذين يعانون من هروب وريدي يمنع حدوث القساوة الكاملة في الجسمين الكهفيين. تجرى بشق أفقي صغير أسفل العانة في جذر القضيب لربط وريد ظهر القضيب السطحي والعميق وكل الفروع اللاحقة، ثم عدلت لتشمل ربط الأوردة المنعطفة أيضاً.

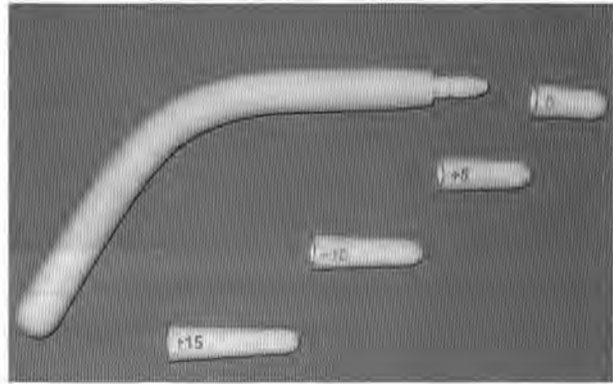
وضح فيما بعد أن الإغلاق الوريدي هو آلية منفعلة تالية لانضغاط الأوردة بين الجيوب الوريدية الممتلئة من جهة، وبين الغلالة البيضاء القاسية للجسمين الكهفيين من جهة ثانية؛ مما فسر النتائج الضعيفة والنكس السريع (بعد عدة أشهر) لهذا الإجراء. وأدى إلى حصر الاستطبابات بحالات خاصة جداً.

٢- الجراحة المجهرية لإعادة تروية القضيب microsurgical penile revascularization: ذكرت عدة تقنيات جراحية مجهرية لدعم التروية الشريانية في المرضى الذين يعانون ضعفَ الانتصاب التالي لنقص التروية الشريانية. أهم هذه التقنيات المفاغرة الثلاثية بين شريان ظهر القضيب ووريده بعد ربط النهاية الدانية للوريد مع الشريان الشرسوفي السفلي، وهي الطريقة التي وصفها هاوري Hauri كتعديل للمفاغرات القديمة، وذلك لزيادة نسبة نجاح الجراحة، وتحسين مستوى الانتصاب بعدها.

بيد أن اكتشاف دواء سلدينافيل عام ١٩٩٨ أدى إلى تراجع عدد المرضى المعالجين بالجراحة الوعائية المجهرية؛ إذ إن هذا الدواء يحسن التروية الشريانية على نحو كبير من دون الحاجة إلى مثل هذه الجراحات الصعبة والمكلفة.

٣- زرع البدائل التعويضية في الجسمين الكهفيين penile prosthesis: أجريت أول جراحة تعويضية في العالم عام ١٩٦٤؛ بزرع قضبان صلبة من مادة السليكون في الجسمين

الكهفيين (الشكل ١٠). وفي عام ١٩٧٣ زرعت أول آلة تعويضية متكاملة قابلة للنفخ والتمدد ومتكونة من ثلاثة أجزاء (3-component inflatable penile prosthesis؛ وفي الوقت نفسه طورت وزرعت آلة تعويضية مرنة ذات جزأين أو جزء واحد فقط، ولكنها تفوق الآلة التعويضية المتكاملة وغير الهيدروليكية hydraulic؛ وذلك لتفوقها الوظيفي في طوري الانتصاب والارتخاء على الأجهزة التعويضية غير الهيدروليكية؛ مما أدى إلى انتشار هذه الأجهزة التعويضية الهيدروليكية وزرعها جراحياً واستعمالها بنجاح مدة طويلة (الشكلان ١١ و ١٢).



الشكل (١٠) قضبان صلبة من السليكون.

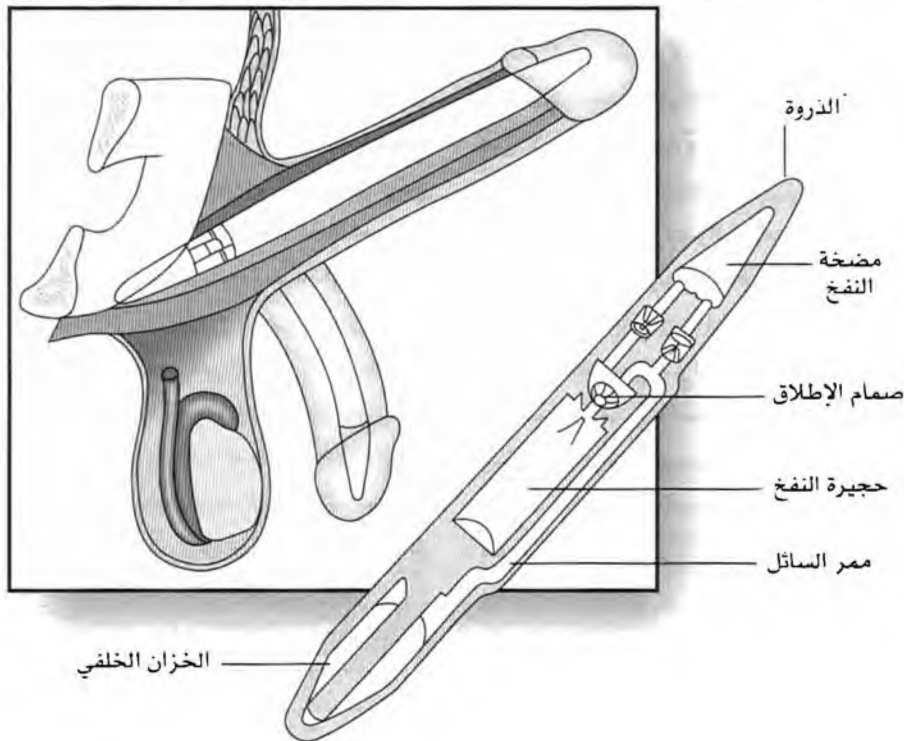
تجرى هذه الجراحات بشق عمودي على الوجه البطني لأسفل القضيب penoscrotal، وهو الأفضل (من حيث سرعة الاندمال وشكل الندبة)، أو عبر شق عمودي أو أفقي على ظهر القضيب.

نسبة نجاح الجراحة ٩٠-٩٥٪؛ تنخفض عند السكريين (بسبب الخمج) إلى ٨٥٪.

تشمل المضاعفات المهمة: الألم، والخمج، وهو قد ينتهي بنزع الجهاز المزروع. أما المضاعفات المتأخرة فأهمها انثقاب



الشكل (١١) آلة تعويضية قابلة للنفخ من ٣ أجزاء.



الشكل (١٢) آلة تعويضية مرنة قابلة للنفخ ذات جزء واحد.

الجسم الكهفي وهجرة أحد القضبان المزروعة، ويكون السبب على الأغلب سوء استعمال القضيب المنتصب.

بمقارنة جميع العلاجات الأخرى الدوائية والجراحية، أظهرت النتائج السريرية بعد مرور سنتين على العلاج أن المرضى الذين زرع لهم جهاز تعويضي كانوا راضين بنسبة أعلى من الذين كانوا قد خضعوا للعلاجات الأخرى، وكان الرضا بالعلاج الجراحي يتناسب طرداً مع مرور الوقت على العملية الجراحية التعويضية، والسبب هو حجم القضيب في حالة الانتصاب والارتخاء، والاستعداد المستمر للجماع رغم كل الظروف.

في عامي ١٩٩٧ و١٩٩٨ انخفضت نسبة جراحة زرع الأجهزة التعويضية للقضيب بعد أن رخص الدواء المعروف باسم سلدينافيل. لكن الحقيقة أن اكتشاف هذا العلاج الجديد شجع كثيراً من المرضى على مراجعة عيادات الضعف الجنسي؛ مما أدى إلى ارتفاع غريب لنسبة الزرع الجراحي التعويضي للقضيب في العام ٢٠٠٠، فقد زرع (٢٢٠٠٠) جهاز تعويضي في القضيب في أمريكا، و(٤٤٠٠) جهاز في أوربا، وكان ٦٣٪ من الأجهزة المزروعة ذات ثلاثة أجزاء هيدروليكية ونحو ١٠٪ أجهزة تعويضية مرنة malleable، وفي الوقت الحاضر تطورت نوعية هذه الأجهزة بطليها بالصادات للإقلال من خطر الخمج.

تليف الأجسام الكهفية المصلب (داء بيروني) induratio penis plastica (IPP):

وصفه الجراح الشهير بيروني في باريس عام ١٧٤٣ بوصفه مرضاً يسبب تليفاً في الجسم الكهفي. وهو مرض أولي مجهول السبب يتظاهر بتليف يصيب الغلالة البيضاء المغلفة للجسم الكهفي، قد يكون ثنائي الجانب، ويكون أحياناً عديد البؤر (الشكل ١٣).

أعراض المرض: يعاني المريض في البداية انعطافَ القضيب باتجاه توضع التليف، فالتليف الذي يصيب الجدار الوحشي للجسم الكهفي الأيسر يسبب انعطافاً نحو الأيسر، والعكس بالعكس. وإذا كان التليف عديد البؤر؛ فقد يحدث انعطاف مضاعف بشكل حرف S. ويؤدي تطور المرض إلى



الشكل (١٣) انعطاف القضيب الظهري في أثناء الانتصاب بسبب داء بيروني.

ضعف انتصاب القضيب بآليتين: نقص تمطط الجسم الكهفي بسبب التليف، ونقص امتلاء الجيوب الكهفية بسبب استبدال ألياف كولاجينية غير قابلة للارتخاء بالألياف العضلية الملس. وفي مرحلة لاحقة وحين يكون التليف قريباً من الأوعية الدموية والأعصاب يعاني المريض من ألم موضع يشتد في أثناء الانتصاب.

العلاج: العلاج الدوائي قليل التأثير، أهمه فيتامين ي، وأملاح البوتاسيوم. والحقن الموضعي بالكورتيزون، أو فرباميل verapamil الذي قد يؤخر تطور الحالة. ويبقى العلاج الجراحي هو الحل النهائي، إما بتقويم انعطاف القضيب: وإما باستئصال اللويحة المتليفة واستبدالها برقعة صنعية أو برقعة نسيجية من المريض نفسه، وفي الحالات المتأخرة يبقى زرع البدائل التعويضية في الجسمين الكهفيين هو الخيار الأخير.

العقم في الذكور

غانم السباعي

أولاً- مقدمة عامة:

العقم infertility هو عدم قدرة زوجين نشيطين جنسياً - لا يستخدمان موانع الحمل - على تحقيق الحمل خلال سنة من العلاقة المتواصلة غير المتقطعة (منظمة الصحة العالمية).

أسباب تراجع الخصوبة الذكرية:

يشاهد نقص الخصوبة الذكرية نتيجة بعض الأسباب الآتية:

١- عيوب خلقية أو مكتسبة في الجهاز البولي التناسلي.

٢- أخماج الجهاز التناسلي.

٣- ارتفاع حرارة الصفن لأسباب عديدة مثل دوالي الحبل المنوي.

٤- اضطرابات الغدد الصم.

٥- شذوذات وراثية.

٦- عوامل مناعية أو مهنية. ويبقى ٦٠-٧٥٪ من الحالات من دون أسباب واضحة (الجدول ١).

الإنذار:

العوامل الرئيسة التي تؤثر في مستقبل العقم:

الأسباب	النسبة المئوية (٪)
أسباب جنسية	١,٧
خمج بولي تناسلي	٦,٦
شذوذات خلقية	٢,١
عوامل مكتسبة	٢,٦
قيلة دوالية	١٢,٣
اضطرابات الغدد الصم	٠,٦
أسباب مناعية	٣,١
شذوذات أخرى	٣,٠
أسباب غير معروفة	٧٥,١

الجدول (١) نتائج دراسة شملت ٧٠٥٧ رجلاً حول أسباب العقم ونسبة وقوعها.

١- مدة العقم.

٢- نوع العقم أولي أم ثانوي.

٣- تحليل السائل المنوي.

٤- عمر الشريك الأنثوي وحالة الخصوبة عنده.

حين تتجاوز مدة العقم ٤ سنوات تهبط نسبة الحمل الشهري إلى ١,٥٪. إن نسبة خصوبة المرأة في سن ٣٥ عاماً هي ٥٠٪ أي نصف خصوبتها وهي في عمر ٢٥، وتنخفض هذه النسبة إلى ٢٥٪ في سن ٣٨ وتصبح أقل من ٥٪ في سن الـ ٤٠.

الاستقصاءات:

١- تحليل السائل المنوي (الجدول ٢):

لا يستطب إجراء أيّ استقصاءات أخرى إلا إذا كانت نتائج تحليل السائل المنوي غير طبيعية في **تحليلين** على الأقل، وينصح بإجراء ثلاثة تحاليل بفارق زمني مقداره ١٠٠ يوم، وباعتماد متوسط الأرقام. وفي حالات نقص النطاف الشديد إلى أقل من (١ مليون/مل)، وحين انعدام النطاف يتزايد احتمال وجود انسداد في الجهاز التناسلي للرجل، وأحياناً احتمال وجود شذوذات خِلْقِية. ويتطلب ذلك إجراء:

٢- تحاليل هرمونية.

الحجم	≤ ٢ مل
الحموضة (pH)	٧-٨
التعداد	≤ ٢٠مليون/مل
التعداد الكامل للنطاف	≤ ٤٠ مليون/دفقة
الحركة	≤ ٥٠٪ حركة سهمية متقدمة، أو ٢٥٪ حركة سريعة خلال ساعة بعد القذف.
الأشكال	≤ ١٤٪ شكل وقوام طبيعي.
الحيوية	> ٥٠٪ من النطاف.
الكريات البيض	< من ١ كرية/ مل.

الجدول (٢) القيم المعيارية لتحليل السائل المنوي (منظمة الصحة العالمية ١٩٩٩). يكتفى بإجراء تحليل واحد حين تكون قيم هذا التحليل طبيعيةً.

٣- تحليل نسيجي لخزعة من الخصية.

٤- دراسة النمط النووي karyotype.

ثانياً- فقد النطاف الانسدادي obstructive azoospermia:

هو غياب النطاف والخلايا النطفية التي تسبقها بالتطور في كل من السائل المنوي والبول بعد القذف بسبب انسداد الأقنية الناقلة للنطاف انسداداً مضاعفاً.

يكون حجم الخصيتين طبيعياً في المصابين بفقد النطاف الانسدادي، وتكون قيم الهرمون المنبه للجريب FSH طبيعيةً. وبالفحص يلاحظ انتفاخ البربخ، وغياب الأسهر الخلقي أحياناً. لا تشاهد النطاف في البربخ عند استقصاء الصفن في ٢٥٪ من الرجال المشتبه فيهم بالانسداد، مما يدل على وجود الانسداد داخل الخصية (الجدول ٣).

التصنيف:

١- انسداد داخل الخصية: يحدث في ١٥٪ من حالات فقد النطاف الانسدادي، ومع وجود أشكال خلقية فإنه غالباً مكتسب بعد الالتهابات والرضوض، ويرافقه غالباً انسداد البربخ والأسهر.

٢- انسداد البربخ: هو السبب الأكثر شيوعاً في فقد النطاف الانسدادي يصيب (٣٠-٦٧٪) من الرجال الذين يعانون فقد النطاف وتكون قيم الهرمون المنبه للجريب follicle- stimulating hormone (FSH) في المصل أقل من

التصنيف	الحالات
انسداد البربخ	
● أشكال خلقية ● أشكال مكتسبة	● انسداد البربخ مجهول السبب ● بعد التهاب البربخ ● بعد الجراحة (كيسة بربخية)
انسداد الأسهر	
● أشكال خلقية ● أشكال مكتسبة	● غياب الأسهر الخلقي ● بعد قطع الأسهر - بعد العمليات الجراحية على الصفن - الفتق الأربي.
انسداد القناة الدافقة	
● أشكال خلقية ● أشكال مكتسبة	● كيسات الموثة ● بعد العمليات على عنق المثانة ● بعد الالتهابات

الجدول (٣) الأسباب الشائعة لفقد النطاف الانسدادي.

ضعف الحد الأعلى الطبيعي. يظهر انسداد البربخ الخلقي على شكل غياب الأسهر الخلقي، وهناك بعض الالتهابات التي تؤدي إلى انسداد آلي (ميكانيكي) في لمعة الأنابيب الدانية في البربخ، أو أنه يحدث بعد العمليات الجراحية كاستئصال كيسة بربخية.

٣- انسداد الأسهر: المكتسب بعد عمليات الفتق، ولاسيما بعد وضع الشبكة الصنعية لرتق الفتق، وعمليات ربط الأسهر من أجل تنظيم النسل.

٤- انسداد الأقنية الدافقة: يؤلف (١-٣٪) من حالات فقد النطاف الانسدادي، وهو إما أن يكون بعد التهاب الأقنية الدافقة وإما بسبب كيسات: كيسات موللر Mullerian cyst أو كيسات القناة الدافقة ejaculatory duct cyst.

٥- انسداد الأقنية المنوية البعيدة الوظيفي: يعزى إلى عصاب موضعي، يرافقه اضطراب التبول الحركي (ديناميكي)، ويشاهد في المرضى المصابين بداء السكري الشبابي والكلية متعددة الكيسات.

التشخيص والتدبير:

١- يجب أن يسأل عن النقاط التالية: المني المدمى، الألم بعد القذف، التهاب الإحليل أو الموثة السابق أو الحالي، أعراض بولية انسدادية، تضخم أو ألم أو جراحة سابقة على الصفن، رضوض أو جراحة الفتق الأربي، أخماج الجيوب الرئوية المزمنة.

٢- بالفحص يبحث عن:

أ- خصية أكبر من (١٥ ملم في الحجم) مع أن خصية أصغر من هذا قد تشاهد إذا رافقها فشل خصوي جزئي.

ب- ضخامة البربخ وقساوته أو عقيدات.

ج- غياب الأسهر غياباً جزئياً أو ضموره.

د- علامات التهاب الإحليل.

هـ- تغيرات موثية.

و- تحليل السائل المنوي: يجب إجراء تحليل السائل المنوي مرتين - على الأقل - في فترة شهرين إلى ثلاثة أشهر. فإن كان حجم السائل أقل من (١,٥مل) وكان الوسط حامضياً ومستوى سكر الفواكه fructose متدنياً يفترض مع كل هذا انسداد القناة الدافقة أو غياب الأسهرين غياباً كاملاً، وحين يكون حجم السائل المنوي منخفضاً يصبح البحث عن النطاف في البول بعد القذف ضرورياً جداً، لأن وجودها في البول يدل على اضطرابات قذفية.

وحين فقد النطاف spermatozoa والخلايا الجنسية غير الناضجة immature germ cells في مسحة السائل المنوي؛

يفترض وجود انسداد القناة المنوية انسداداً كاملاً دانياً أو قاصياً.

٣- قد يكون مستوى الهرمون المنبه للجريب طبيعياً ولكن ذلك لا ينفي **وجود سببٍ خصوي لفقد النطاف.**

٤- يفيد **فحص الصفن بالصدى** في إيجاد علامات الانسداد (توسع البريخ والطرق وغياب الأسهر، وعدم التجانس في نسيج الخصية، وتكلسات مجهرية). وبالفحص بالمجس الخاص عبر الشرج - حين يكون الحجم قليلاً، وعند الذين يحتمل وجود انسداد قاصٍ لديهم - قد يشاهد أيضاً توسع الحويصلات المنوية حين يكون القطر الأمامي أكبر من (١٥مم)، مع وجود توسع في القناتين الدافقتين أو وجود كيس يضغط عليهما. تستطب خزعة الخصية واستقصاء الصفن الجراحي في حالات فقد النطاف الانسدادي؛ إذ يتم تحديد مكان الانسداد المكتسب وإجراء المفاغرة في الوقت نفسه.

٥- **الخزعة الخصوية:** تجرى لنفي فشل الإنطاف في حالات منتقاة، كما تستخدم خزعة الخصية لاستخراج النطاف من أجل التجميد أو الحقن داخل هيولى البويضة ولا سيما حين تفشل المفاغرات الجراحية في معالجة الانسداد.

ز - نتائج التحليل النسيجي تتدرج وفق الجدول (٤):

المعالجة:

١- **الانسداد داخل الخصية:** يستحيل مفاغرة الأنابيب المنوية داخل الخصية حتى هذا اليوم، ويبقى استخراج النطاف بالجراحة المجهرية أو بالسحب بالإبرة الرفيعة من أجل الإخصاب المساعد هو العلاج الأمثل.

٢- **انسداد البريخ epididymal obstruction:** يستطب استخراج النطاف بوساطة الجراحة المجهرية حين غياب الأسهر في الطرفين، ومن أجل الإخصاب المساعد في حالات انسداد البريخ المكتسب، ولكن قبل الإجراء يفضل أخذ عينات من النطاف وتجميدها لاستخدامها في الإخصاب المساعد. تراوح نسبة نجاح المفاغرة المجهرية بين ٦٠ و٨٧٪.

٣- **انسداد الأسهر الداني proximal vas deferens obstruction:** يعالج بالمفاغرة الجراحية المجهرية سواء أكان الانسداد بعد الربط أم بعد الرضوض الخارجية أو الجراحية أم بعد الالتهابات.

٤- **انسداد الأسهر القاصي distal vas deferens obstruction:** يحدث حين قطع الأسهر في أثناء عمليات جراحية، وتكون هذه العيوب غالباً غير قابلة للإصلاح. وهنا يجب اللجوء إلى استخراج النطاف من الخصية أو البريخ

الدرجة (العلامة)	التحليل النسيجي
١٠	إنطاف spermatogenesis كامل.
٩	إنطاف متعثر قليلاً مع عدة أرومات نطاف spermoblast متقدمة.
٨	أقل من (٥) نطاف في الأنبوب وقلة من أرومات النطاف المتقدمة.
٧	لا يوجد نطاف - لا يوجد أرومات نطاف متقدمة - عدة أرومات نطاف بدئية.
٦	لا يوجد نطاف - لا يوجد أرومات نطاف متقدمة - قلة أرومات نطاف بدئية.
٥	لا يوجد نطاف أو أرومات نطاف وإنما عدة خلايا نطفية spermiocyte.
٤	لا يوجد نطاف أو أرومات نطاف - قلة خلايا نطفية.
٣	بذور نطاف فقط spermiogonium.
٢	لا يوجد خلايا جنسية ولكن خلايا سرتولي فقط.
١	غياب الظهارة المنوية في الأنابيب.

الجدول (٤) نتائج التحليل النسيجي.

للاستخدام في الإخصاب المساعد.

٥- انسداد الأقنية الدافقة ejaculatory duct obstruction: تعتمد المعالجة على معالجة السبب إذا كان الانسداد التهابياً، وعندما تفتح القناتان الدافقتان إلى أي كيسة في الخط الناصف للموثة؛ فإن تجريف القناة الدافقة بالتنظير (TURED)هو العلاج.

ثالثاً- فشل الإنطاف الأولي primary spermatogenic failure:

هو عرقلة تصنيع النطاف لأسباب لا تتعلق بأمراض الوطاء.

الأشكال الشديدة من فشل الإنطاف الأولي تعرض سريرياً على أنها فقد نطاف غير انسدادي non- obstructive (NOA) azoospermia.

الأسباب:

١- غياب الخصيتين.

٢- عوامل خلقية (خلل تكون القند) gonadal dysgenesis.

٣- عوامل مكتسبة (رضوض الخصية أو انفتالها أو أورام أو عمليات جراحية).

٤- الخصية الهاجرة.

٥- متلازمة كلاينفلتر Klinefelter's syndrome.

٦- عيوب صبغية.

٧- غياب الخلايا الجنسية الكامل والبؤري (متلازمة خلايا سرتولي) Sertoli cell-syndrome.

٨- توقف الإنطاف.

٩- التهاب الخصية أو أورامها.

١٠- عوامل خارجية (دوائية، سمية، شعاعية، حرارية).

١١- أمراض جهازية (قصور كبدي، قصور كلوي).

١٢- القيلة الدوالية varicocele.

١٣- أذيّة الأوعية الدموية الخصوية بعد العمليات الجراحية.

١٤- أسباب مجهولة.

التحاليل المنوالية هي تحليل السائل المنوي والتحاليل الهرمونية:

١- تحليل السائل المنوي: يظهر فيه فقد النطاف وحجم السائل المنوي طبيعياً.

٢- الهرمونات: ترتبط مستويات الهرمون المنبه للجريب (FSH) على نحو رئيس بعدد طلائع النطاف، فحين تكون هذه الطلائع غائبةً تماماً أو ناقصةً نقصاً شديداً ترتفع قيم (FSH)، وحين يكون عدد طلائع النطاف طبيعياً، أو هناك إعاقةٌ كاملة للخلية النطفية وأرومة النطفة تكون قيم (FSH) طبيعيةً.

٣- خزعة الخصية: تستخدم للتفريق بين فقد النطاف الانسدادي وفقد النطاف غير الانسدادي، وذلك في غياب أي عامل إثبات للتفريق بين الحالتين.

العلاج:

إذا عثر على النطاف في خزعة الخصية يتم حقنها داخل هيولى البويضة مباشرة، أو يتم تجميدها وحقنها لاحقاً.

التقنيات الجراحية تعتمد على أسباب فقد النطاف وهي:

١- الحالات غير الانسدادية: استخراج النطاف من الخصية testicular sperm extraction (TESE).

٢- الحالات الانسدادية: جراحة مجهرية أو رشف النطاف عبر الجلد من البربخ أو الخصية.

٣- حالات عدم القذف غير المستجيب للتنبيه الاهتزازي - الكهربائي تعالج بـ (TESE) أو غسيل الطرق المنوية.

الوسيلة الوحيدة لاستخراج نطاف ناجح - في الحالات غير الانسدادية - هي استخراج النطاف من الخصية بالجراحة المجهرية للخصية microsurgical testicular sperm extraction.

يعد الاستخراج من الخصية (TESE) الطريقة الأمثل لجني النطاف، وهناك إمكانية ممتازة لإعادة إجرائه، وينجح في ٥٠-٦٠٪ من الحالات. أما الاستخراج من الخصية بوساطة الجراحة المجهرية وسحب السائل من أنابيب ذات قطر كبير فيحسِّن تلك النسبة، وهو أقل أذية للخصية.

٤- أمّا الرشف بالإبرة الدقيقة testicular fine - (TEFNA) needle aspiration فنتائجه أقلّ نجاحاً، ولا يسمح بإجراء فحص نسيجي لتحري حالات ورمية موضعة، كما يؤدي إلى زيادة تخريب الأنابيب والأوعية الدموية.

٥- في حالات فقد النطاف الانسدادي يمكن استخراج النطاف بالجراحة المجهرية؛ وإجراء المعالجة الجراحية.

إن نتائج الحقن داخل الهيولى intracytoplasmic أسوأ حين استخراج النطاف من رجال مصابين بفقد النطاف اللاانسدادي؛ مقارنة بالشكل الانسدادي.

رابعاً- العقم الذكوري مجهول السبب idiopathic male infertility:

يعاني كثير من الرجال متلازمة قلة عدد النطاف وضعفها وتشوهها oligo- astheno- teratospermia (OAT) من دون سبب واضح، وتمثل ٤٠-٧٥٪ من حالات العقم عند الرجل.

المعالجة في هذه الحالات هي معالجة تجريبية، وتنقسم

إلى هرمونية وغير هرمونية:

١- المعالجة الهرمونية: قبل البدء بأيّ معالجة يجب استكمال الاستقصاءات كافة، واستثناء الأسباب المعروفة للعقم كلها، لكي يبقى تحت تشخيص العقم المجهول السبب، ويكون تشخيصه بعد إجراء ثلاثة تحاليل بفارق زمني ٩٠-١٠٠ يوم.

أ- الهرمون المطلق لموجهة القند التناسلية gonadotropin-releasing hormone.

ب- موجهة القند البشرية المشيمائية human chorionic gonadotropin.

ج- الهرمون المنبه للجريب FSH.

د- الهرمون الذكري.

هـ- مضادات الإستروجين (clomiphene - tamoxifen).

تقوم هذه العقاقير بتثبيط مستقبلات الإستروجين في منطقة الوطاء، مما يؤدي - بوجود محور وطائي قندي سليم - إلى زيادة إفراز الهرمون الموجه للقند، وبالتالي إلى زيادة إفراز الهرمون الذكري.

٢- المعالجة غير الهرمونية تتضمن:

بروموكريبتين، ومضادات الأكسدة، وحاصرات الخلايا البدينةmast cell ، وحاصرات ألفا، والكورتيزون الجهازي، وتعويض المغنيزيوم.

خامساً- القيلة الدوالية:

القيلة الدوالية varicocele (دوالي الحبل المنوي) شذوذ شائع مع انعكاسات ذكرية **تؤدي إلى:**

١- فشل نمو الخصية وتطورها في الجانب نفسه.

٢- أعراض الألم وعدم الشعور بالارتياح في جانب الصفن.

٣- العقم.

تصنيف الدوالي:

١- دوالٍ تحت سريرية: وهي غير المجسوسة باليد أو غير المرئية بالعين في حالة الاسترخاء أو في أثناء مناورة فالسالفا، ولكنها تظهر بوسائل خاصة كوجود القلس في فحص أوردة الحبل بالدوبلر الوعائي.

٢- دوالٍ من الدرجة (1): تجس في أثناء مناورة فالسالفا.

٣- دوالٍ من الدرجة (2): مجسوسة بالراحة ولكن غير مرئية.

٤- دوالٍ من الدرجة (3): مجسوسة ومرئية في حالة الراحة.

تشخص الدوالي بالفحص السريري، ويمكن أن يؤكد التشخيص بالدوبلر الملون، أما في المراكز التي تجرى فيها معالجة بالتصليب بالطريق النازل أو الإصمام بالطريق الراجع فيجب تأكيد التشخيص بالفحص الشعاعي. الدوالي هي شذوذ فيزيائي موجود بنسبة (٢٠-٤٠٪) لدى الذكور البالغين، وهي أكثر شيوعاً لدى العقيمين، وتحليل السائل المنوي في (٢٥٪) منهم غير طبيعي. ويشاهد الألم والشعور بعدم الارتياح بنسبة (٢-١٠٪) من الحالات ويدعو غالباً إلى المعالجة لرفع تلك المعاناة.

تدل معطيات منظمة الصحة العالمية بوضوح على أن وجود الدوالي يرتبط بتحاليل السائل المنوي غير الطبيعية، وتراجع حجم الخصية، ونقص وظيفة خلايا لايديغ Leydig cell.

لا تبدو الدوالي سبباً للعقم إلا في الزيجات التي تعاني فيها الزوجة أيضا انخفاضاً في الخصوبة.

الطرق المتبعة في معالجة الدوالي هي:

١- التصليب بالطريق النازل.

٢- الإصمام بالطريق الراجع.

٣- الجراحة التنظيرية.

٤- أخيراً الفتح الجراحي **ويتم فيه:**

- ربط الدوالي عبر الصفن.
- ربط الدوالي عبر المنطقة الأربية.
- الربط العالي.
- الربط باستخدام المجهر الجراحي.

سادساً- الخصية الهاجرة (اختفاء الخصية):

الخصية الهاجرة **cryptorchism** هي أكثر أنواع العيوب الخَلقية شيوعاً في الأعضاء التناسلية الذكرية، وتبلغ نسبة حدوثها في العرق القوقازي ثلاثة أضعاف نسبتها في العرق الأسود.

نزول الخصية: تتميز عملية النزول بطورين رئيسين: عبر البطن، وعبر القناة الأربية.

لتطور رسن الخصية gubernaculum testis والرباط التناسلي الأربي شأن مهم في أثناء النزول عبر البطن، في حين يكون للهرمون المضاد لمولر شأن إضافي في طور نزول الخصية عبر البطن.

التحكم الهرموني في نزول الخصية: قد تحدث الخصية الهاجرة بتأثير نوعين من الهرمونات: قصور الغدد التناسلية (القند) وعدم التحسس للهرمون المذكر. كما أن بعض المبيدات الحشرية والمواد الكيميائية قد تؤدي إلى تعديل الهرمونات الذي يؤدي إلى فعالية أنثوية، وقد ينجم عن التأثير الأنثوي ومضاد الذكورة لهذه الكيميائيات: إحليل

تحتي أو خصية هاجرة أو نقص عدد الحيوانات المنوية.

التأثيرات الوظيفية والمرضية في الخصية الهاجرة:

تتنكس الخلايا الجنسية germ cells بعد السنة الأولى ويتناقص عددها على نحو ملحوظ وقد تنعدم تماماً، لذلك فإن المعالجة المبكرة ضرورية للمحافظة على النطاف ولاسيما في الخصية الهاجرة ثنائية الجانب.

تقدر فرص الإنجاب في الرجال المصابين بخصية هاجرة أحادية الجانب بـ ٨٩,٧٪ تقريباً مقارنة بالرجال الطبيعيين الذين تقدر لديهم بـ ٩٣,٧٪، ولكن لا يمكن نفيُ تأثير الخصية الهاجرة في تراجع قوة الإخصاب؛ أي في زمن حدوث الحمل.

الخصية الهاجرة عامل خطير في حدوث سرطان الخصية، ففي ٥-١٠٪ من حالات سرطان الخصية يلاحظ وجود قصة مرضية لخصية هاجرة، ويحدث ورم الخصية في ٢-٦٪ من المصابين بالخصية الهاجرة.

المعالجة:

١- معالجة دوائية هرمونية: أجريت دراسات عديدة لجدوى المعالجة الهرمونية وتأثيراتها الجانبية، وتفاوتت نسب النجاح فيها. وحدثت أكثر نسب النجاح حين تكون الخصية في أعلى الصفن أو مباشرة قبل الصفن، أما الخصية غير المجسوسة فنادراً ما تستجيب لهذه المعالجة.

وطريقة المعالجة الهرمونية التي ينصح بها الآن هي ثلاث جرعات عضلية من موجهة القند المشيمائية البشرية والعمر المنصوح به لهذه المعالجة هو ١٢-١٨ شهراً.

تعد المعالجة الهرمونية آمنة مع بعض التأثيرات الجانبية التي تشمل زيادة حجم العضو الذكري، والألم في المنطقة التناسلية، والألم في مكان الحقن العضلي، وتغيرات نفسية ناتجة من التغيرات الذكورية.

٢- المعالجة الجراحية: تبلغ نسبة نجاح المعالجة الجراحية بين ٧٠ و٩٠٪ في الخصية الهاجرة، والطرق المطبقة حالياً هي العمل الجراحي المفتوح أو المجهري أو التنظيري.

ويجب ألا تستأصل الخصية الهاجرة التي لم تعالج قبل البلوغ؛ بل تؤخذ منها خزعات للبحث عن سرطان لابد in situ وتستأصل تلافياً لحدوث ورم خصية.

والمضاعفة الأكثر شدة والتي قد تؤدي إلى ضمور الخصية في ١-٢٪ من الحالات هي أذية أوعية الخصية في أثناء التثبيت أو بعده.

سابعاً- قصور الغدد التناسلية (القند):

يعرف قصور القند **hypogonadism** بأنه نقص إفراز الإندروجين، وتعتمد الأعراض على درجة نقص الإفراز، وما إذا كان هذا النقص قبل البلوغ أو بعده، وتطور الصفات الجنسية الثانوية.

أعراض قصور القند وعلاماته، قبل البلوغ وبعده مبينة في (الجدول رقم ٥).

تقسم الأسباب والآلية الإمراضية إلى ثلاثة أقسام رئيسة:

١- قصور قند أولي بسبب فشل الخصيتين.

٢ - قصور قند ثانوي بسبب قلة إنتاج الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية gonadotropin- releasing hormone (GnRH).

٣- مقاومة الأعضاء بسبب عدم التحسس لهرمون الذكورة androgen insensitivity.

ثامناً- اضطرابات الدفق (القذف) disorders of ejaculation

اضطراب الدفق هو اضطراب غير شائع ولكنه أحد الأسباب المهمة للعقم، وأسبابه وظيفية أو عضوية.

التصنيف والأسباب:

١- اللا دفق anejaculation:

هو عدم حدوث الدفق بالطريقين الراجع أو النازل بسبب فشل خروج السائل المنوي، ويرافقه عادة إحساس طبيعي بالقذف من حين إلى آخر.

ويرتبط اللا دفق باختلال وظائف الجملة العصبية المركزية أو المحيطية، وقد تكون هناك أسباب دوائية.

أ- الأسباب العصبية: إصابات النخاع الشوكي، وإصابة ذيل الفرس cauda equina lesion، واستئصال العقد اللمفاوية خلف الصفاق، وعمليات الأبهر والشرايين الحرقفية والعمليات على كلية نعل الفرس، وعمليات القولون والمستقيم، وداء باركنسون، والتصلب اللويحي، واعتلال الجهاز العصبي المستقل في الأمراض الاستقلابية مثل الداء السكري.

ب- الأسباب الدوائية: خافضات الضغط، ومضادات الاكتئاب، والكحول، ومضادات الذهان.

٢- فقد الإرجاز (فقد هزة الجماع) anorgasmy:

أي عدم القدرة على الوصول إلى هزة الجماع مما يسبب عدم الدفق، والسبب غالباً نفسي وأولي أو احتلام مع خروج السائل المنوي، يحدث خلال حالة من التهييج العاطفي الشديد غير المرتبط بفعل جنسي.

٣- الدفق المتأخر:

هي الحالة التي يحتاج فيها العضو المنتصب إلى تحفيز غير عادي للحصول على الرعشة والدفق، أما أسبابها فهي: نفسية، وإصابات النخاع الشوكي غير الكامل، وإصابة العصب

العضو المتأثر أو الوظيفة	قبل البلوغ	بعد البلوغ
الحنجرة	لا تغير في الصوت	لا تغير في الصوت
الشعر	قلة في كثافة نمو اللحية شعر عانة بخط أفقي	انعدام أشعار الجسم الثانوية
الجلد	غياب إنتاج الدهن عدم ظهور حب الشباب شحوب تجاعيد جلدية	قلة في إنتاج الدهن عدم ظهور حب الشباب شحوب تجاعيد جلدية
العظام	قوام مخصي طويل تخلخل عظام	تخلخل عظام
نقي العظام	مستوى منخفض من فقر الدم	مستوى منخفض من فقر الدم
العضلات	تحت التطور	ضامرة
الموثة	غير متطورة، نمو غير مكتمل	ضامرة
القضيب	طفلي	لا تغير في الحجم
الخصيتان	صغيرتا الحجم و هاجرتان في الأغلب	نقص في الحجم
الإنطاف	غير مبتدئ	مؤجل
الغريزة الجنسية والفحولة	غير متطورة	مفقودة

الجدول (٥) أعراض قصور القند وعلاماته.

القضيبي إصابة مكتسبة، ودوائية (مضادات الاكتئاب وخافضات الضغط ومضادات الذهان).

٤- الدفق الراجع:

غياب السائل المنوي غياباً جزئياً أو كلياً بسبب تسربه إلى المثانة، ويكون لدى المريض إحساس كامل بهزة الجماع أو إحساس ناقص أحياناً.

وتقسم أسبابه إلى:

أسباب عصبية وأسباب دوائية وأسباب إحليلية: (تضيق الإحليل، دسامات الإحليل أو ضخامة الشنخوب verumontanum) ونقص إنزيم الدوبامين بيتا هدروكسيلاز الخلقي، والقيلة الحالبية المنتبذة، وعجز عنق المثانة، والعيوب الخلقية، وخلل نصف المثلث المثاني dysfunction of emitrigone، وانقلاب المثانة الخارجي، وبعد تجريف عنق المثانة، واستئصال الموثة.

٥- وهن الدفق:

هو عجز الدفق الجزئي، وهو انخفاض في طور الدفع مع طور طبيعي لإصدار emission السائل داخل القناة الإحليلية. وهناك تراجع الإحساس بهزة الجماع مع فقد الانقباضات المتواترة النموذجية المرافقة للقذف، وتبقى هذه الانقباضات في حالات وهن الدفق الناجم عن الانسداد الإحليلي وهو لا يغير في نوعية السائل المنوي .

٦- الدفق المبكر:

هو عدم القدرة على التحكم في الدفق مدة كافية في أثناء الإيلاج المهبلي وقد يكون الدفق المبكر:

أ- عضوي السبب (متعلقاً بالتهاب الموثة).

ب- نفسياً.

ج- أولياً أو مكتسباً.

د- متعلقاً بشريك ما، أو غير متعلق به، ويمكن أن ترافقه عنانة انتصابية، والدفق المبكر لا يؤثر في الخصوبة حين حدوث الإيلاج والدفق داخل المهبل.

٧- الدفق المؤلم:

هو حالة مكتسبة ينجم غالباً عن آفات في السبيل البولي

السفلي، ويؤدي أحياناً إلى اضطراب الوظيفة الجنسية. ويكون الإحساس بالألم في منطقة العجان والإحليل والصماخ الإحليلي. أما أسبابه فقد تكون انسداد القناتين الدافقتين، أو التهاب الموثة المزمن، أو متلازمة الألم الحوضي المزمن، أو التهابات الإحليل، أو القيلة الإحليلية، أو مضادات الاكتئاب، أو المشاكل النفسية.

يعتمد التشخيص على نتائج دراسة النواحي التالية:

أ- القصة المرضية: يجب سؤال المريض عن سوابق إصابته ببعض الأمراض مثل الآفات العصبية والداء السكري والرضوض والأخماج البولية والجراحات السابقة واستعمال الأدوية. **ويجب الانتباه:** للتبول والدفق (ووجود احتلام ليلي إضافة إلى الأوجه النفسية الجنسية والتعليم والعلاقات الجنسية السابقة والأمراض النفسية السابقة والمعالجات النفسية).

ب- الفحص السريري: تفحص الأعضاء التناسلية ويجرى المس الشرجي لتقييم وضع الموثة والمنعكس الكهفي البصلي وقوام المصرة الشرجية، إضافة إلى بعض الفحوص العصبية البسيطة مثل أحاسيس الصفن - والمنعكس المُشَمري ومنعكس جدار البطن cremasteric and abdominal cutaneous reflexes ومنعكسات الأطراف السفلية.

ج- تحليل البول بعد القذف لتحديد وجود قذف راجع جزئي أو كلي.

د- الفحص الجرثومي: يزرع البول لعينة تؤخذ من منتصف تيار البول، أو السائل الموثي بعد تمسيد الموثة كدليل لالتهاب الموثة.

هـ- إجراءات تشخيص اختيارية: - اختبارات الوظيفية العصبية واختبارات الجهاز العصبي المستقل وتقييم الحالة النفسية الجنسية ودراسة حركة (ديناميكية) مع تصوير المثانة بالفيديو وتنظير المثانة - والصدى عبر الشرج وقياس رشق البول وتنبيه القضيب الاهتزازي.

علاج العقم الناجم عن اضطرابات القذف:

نادراً ما يكون اضطراب الدفق سبباً للعقم، ويكون العلاج غالباً باستخراج النطاف لاستعمالها في الإخصاب المساعد، ويجب أخذ الأمور الآتية بالحسبان حين اتخاذ القرار:

أ- عمر المريض والشريك.

ب- المشاكل النفسية للمريض وشريكه.

ج- رغبة الزوجين وموافقتهما على مختلف خطوات الإخصاب.

د- الأمراض المرافقة.

هـ- الاستشارة النفسية الجنسية.

١- المعالجة السببية: يجب وقف أي دواء مسبب إذا كان بالإمكان وقفه، وتعطى مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) لأجل القذف المبكر المرتبط بمستويات السيروتونين. كما تعالج أي أمراض إحليلية إن أمكن ويصلح أي اضطراب استقلابي سكري. والمعالجة النفسية غالباً غير فعالة.

٢- الدفق المبكر: يمكن معالجته بالمخدر الموضعي السطحي لتأخير الدفق بعد الإيلاج، ويمكن إعطاء (SSRIs) مثل (paroxetine- fluoxetine).

٣- الدفق الراجع: في غياب أذيات النخاع الشوكي والشذوذات التشريحية للإحليل أو العقاقير الطبية يمكن إجراء محاولة علاج دوائية لتحقيق القذف النازل.

وبديلاً من العلاج الدوائي يمكن تشجيع الرجال على الدفق حين تكون المثانة ممتلئةً بالبول، وذلك لزيادة انغلاق عنق المثانة، كما يقترح جمع النطاف من البول بعد الجماع للاستخدام في الإخصاب المساعد، ويتم توقيت استرجاع النطاف بالتزامن مع إباضة الزوجة.

المعالجة الدوائية لعدم القذف غير فعالة في حالات تجريف العقد اللمفاوية خلف الصفاق أو الاعتلال العصبي، ولاتفيد المعالجة النفسية الجنسية أيضاً في حالات انعدام النشوة وانعدام هزة الجماع. ففي كل تلك الحالات - وكذلك في حالات أذيات النخاع الشوكي - يبقى التحفيز الاهتزازي للقضيب هو الخط الأول في العلاج؛ فالتحفيز الاهتزازي في حالات اللا دفقية يؤدي إلى تحريك المنعكس الدفقي، ويحتاج المريض إلى وجود جزء قطني عجزي سليم من النخاع الشوكي، ولكن القطع الكامل للنخاع الشوكي والإصابات فوق مستوى الفقرة الظهرية العاشرة تكون فيها الاستجابة لهذا التحفيز الاهتزازي أفضل. عندما يتم التأكد من سلامة هذا الإجراء وفاعليته يمكن للمريض أن يطبّقه على نفسه في منزله. ويمكن إجراء حقن السائل المنوي داخل المهبل في أثناء إباضة الزوجة، ويمكن للزوجين اللجوء دائماً إلى برنامج التلقيح خارج الجسم in vitro fertilization (IVF) إذا كانت نوعية السائل المنوي ضعيفةً وكان القذف بالطريق الراجع. أما إذا فشل التحفيز الاهتزازي فيكون البديل هو التحفيز الكهربائي، وهو تحريض كهربائي للأعصاب حول الموثة عبر مجس داخل الشرج ويستجيب المرضى بنسبة ٩٠٪ للتحفيز الكهربائي مؤدياً إلى قذفٍ راجعٍ في ثلث الحالات، لكن نوعية السائل المنوي تكون ضعيفةً في الغالب، ويحتاج

معظم الأزواج إلى (IVF).

تاسعاً- الاضطرابات الجينية في العقم:

يؤدي الإخصاب المساعد إلى زيادة احتمال انتقال الشذوذات الجينية إلى الجيل الجديد؛ لزيادة اختلال الصيغة الصبغية في نطاف الرجل العقيم.

١- الشذوذات الصبغية:

أ- شذوذات الصبغي المنوي sperm chromosomal abnormalities: قد تكون الشذوذات الصبغية عددية (التثلث الصبغيtrisomy) أو في هيكل الصبغي (الانقلاب الصبغي) أو التبادل الصبغي (الإزفاء). يبقى إجراء التهجين الموضعي بالفلورسنت المتعدد الألوان (FISH) fluorescent in situ hybridization ضمن الأبحاث التجريبية ويجب التشجيع على تطبيقه ولاسيما في تقييم نطاف الرجال الذين يعانون مشكلات ذكورية.

ب- شذوذات الصبغيات الجنسية sex chromosomal abnormalities: متلازمة كلاينفلتر Klinefelter's syndrome.

وأشكاله: (47,xxy; 46xy; 47,xxy)، وهو النوع الأكثر شيوعاً للشذوذات الصبغية وقد بلغت نسبة حدوثه (٦٧, ٠٪).

يتفاوت المظهر الخارجي بين مظهرين رجل طبيعي بتوزع أشعار طبيعي ومظهر رجل لديه درجات مختلفة من عوز الهرمون الذكري، ويتفاوت فيها أيضاً توزع الشعر بين توزع أشعار أنثوي وقلة شعر الجسم، مع زيادة طول الطرفين العلويين والسفليين، أما الخصيتان فقوامهما متوسط من دون خلايا جينية، كما يُشاهد تراجع في وظيفة خلايا (لايديغ) على نحو عام مع مستوى هرمون ذكري يحتمل أن يكون طبيعياً أو منخفضاً، والهرمون الأنثوي بين الطبيعي والزائد، ومستوى هرمون التنبيه الجريبي مرتفع؛ لكن الغريزة الجنسية تبقى طبيعية بالرغم من نقص الهرمون الذكري، ومع تقدم العمر يصبح التعويض الهرموني ضرورياً.

ج- شذوذات الصبغيات الجسدية autosomal abnormalities: لا بد من إجراء الاستشارة الوراثية قبل الإخصاب للرجال الذين تكون لديهم شذوذات صبغية جسدية ويعانون العقم.

د- التبادل الصبغي chromosomal translocation: تبادل متوازن يحدث في (١) من كل ٥٠٠ شخص. ولدى الإنسان ذي التبادل المتوازن مجموعة كاملة من المعلومات الجينية genetic information، مع مظهر خارجي طبيعي، كما أن التشوه الوالدي الذي يصيب الصبغي (21) هو أحد أسباب متلازمة داون Down's syndrome.

٢- العيوب الجينية (الوراثية) genetic defects:

أ- العيوب الجينية للصبغي (x) والعقم الذكوري X linked genetic disorders and male infertility: كل رجل لديه صبغي (x) واحد، والعيوب الموجودة فيه هي صفات متنحية، وتنتقل من الأب إلى الإناث من دون الذكور .

ب- متلازمة كالمان Kallmann syndrome: هي اضطراب مُتَنحٍ في الصبغي (x). يعاني المصاب بهذه المتلازمة قصوراً تناسلياً، ولديه أعراض سريرية أخرى كفقدان القدرة على التذوق، وعدم التناظر في الوجه، وعمى ألوان، وصمم، وشق شراع حنك، وتشوهات كلوية، وخصية هاجرة.

ج- فقدان الحساسية للهرمون الذكريandrogen insensitivity (reifenstein syndrome): العرض المميز لهذا الاضطراب النادر هو العقم.

د- اضطرابات أخرى للصبغي (x): هناك عدة حالات لا نطفية أظهرت خزعة الخصية فيها توقف الإنطاف، كما أن هناك اضطرابات أخرى في الصبغي (x) لا ترافق العقم الذكوري مثل التهاب الشبكية الصباغي واضطراب استقلاب النحاس.

٣- جينات الصبغي (y) والعقم الذكري Y genes and male infertility:

أ- مع احتمال وجود الخبن المجهري للصبغي (y) microdeletion في الرجل الخصب؛ لكن أهميته أكثر لدى الرجال العقيمين.

ب- نتيجة الخبن المجهري للصبغي (y) السريرية: لا تؤثر جينات الصبغي (y) عموماً في عمليات الجسم الحيوية ولكنها رمز للخصائص الذكرية (نصف البشرية ليس لديها صبغي y)، لذا من غير المحتمل حدوث تغيرات في المظهر الخارجي في رجال لديهم خبن مجهري للصبغي(y)، ولكن تظهر لديهم شذوذات في الجهاز التناسلي ولاسيما حدوث درجات متفاوتة من درجات شذوذ الإنطاف.

ينتقل الخبن المجهري للصبغي (y) إلى الأبناء الذكور، وحدوث هذا نادر في الرجال الأسوياء؛ لأن الحمل في المصابين منهم بندرة النطاف لا يمكن حدوثه إلا بالإخصاب المساعد.

ج- عيوب الصبغيات الجسدية مع عيوب النمط الظاهري الشديدة autosomal defects with severe phenotypic abnormalities: هناك عدد من الاضطرابات الموروثة مع شذوذات شديدة، ويتميز أفرادها أحياناً بالتخلف العقلي والسمنة المفرطة والاضطرابات القلبية الرئوية والإصابات

الكلوية والإصابات العضلية الحركية. والإخصاب المساعد في هذه الحالات يجب أن يتم بموافقة الزوجة التي يجب أن تكون لديها الرغبة والقدرة على رعاية المولود القادم .

٤- طفرات التليف الكيسي والعقم الذكري cystic fibrosis mutation and male infertility: التليف الكيسي (CF) اضطراب قاتل متنحٍ في الصبغيات الجسدية، وهو أكثر الأمراض الجينية شيوعاً لدى العرق القوقازي، ويؤثر في تشكل القناة الدافقة والحويصل المنوي والأسهر والثلثين البعيدين للبربخ. كما يؤدي إلى غياب الأسهر المضاعف الخلقي.

٥- غياب وتشوهات الأسهر الأحادية والمضاعفة وتشوهات الكلية unilateral or bilateral absence/ abnormalities of the vas and renal anomalies:

يترافق غياب الأسهر في جهة واحدة عادة مع غياب الكلية في الجهة نفسها، وغالباً ما يكون ذلك بسبب اضطراب جيني، والمرضى المصابون بالتليف الكيسي قد يكون لديهم المرض الجيني نفسه.

٦- اضطرابات جينية غير معروفة: لأن الإخصاب المساعد يُمكِّن نطفة ذات عيوب جينية من الوصول إلى التلقيح.

٧- الشذوذات الجينية والحمض النووي في النطفة genetic and DNA abnormalities in sperm: هناك زيادة في تخريب كمية الأحماض النووية في نطاف الرجال الذين يعانون نقص عدد الحيوانات المنوية oligospermia، مما يؤدي إلى تقليل فرص الإلقاح الطبيعي وزيادة الإجهاض.

٨- الاستشارة الوراثية والإخصاب المساعد genetic counselling and ICSI: من المهم جداً إعلام الأبوين وإعطاء معلومات مفصلة عن المخاطر التي سوف تحيط بالمولود: ليقررا فيما إذا كانا يرغبان في الإخصاب المساعد أم لا ؟

عاشراً- أورام الخلية المنتشة والتكلس المجهري في الخصية (germ cell) malignancies & testicular microcalcifications:

١- أورام الخلايا المنتشة والعقم الذكري: تصيب هذه الأورام الرجال ضعيفي الخصوبة subfertile، كما أن الأورام المنوية وغير المنوية تكون مسبوقة غالباً بسرطان لابد in situ يتحول في النهاية إلى سرطان غازٍ.

كما تزداد خطورة الإصابة بسرطان الخصية الهاجرة والإحليل التحتي.

٢- سرطان خلايا الخصية المنتشة germ cells والوظيفة التوالدية: يعاني الرجال المصابون بأورام الخلايا المنتشة تغيراً في نوعية النطاف أو السائل المنوي حتى قبل تشخيص السرطان. واستئصال الخصية يصحبه خطر اللانطفية لدى هؤلاء، لذلك يجب حفظ النطاف بالتجميد قبل استئصال الخصية. ومعالجة ورم الخلية المنتشة يؤدي إلى تراجع آخر في نوعية السائل المنوي إضافة إلى فشل الإنطاف. والمصابون بأورام الخلايا المنتشة لديهم خلل في وظيفة خلايا لايديغ، حتى في الخصية المقابلة، وقد يزداد لذلك خطر قصور القند بعد معالجة أورام الخلايا المنتشة.

٣- التكلسات المجهرية الخصوية: توجد التكلسات داخل البرانشيم الخصوي بنسبة (٦,٠-٩٪) لدى الرجال الذين فحصت خصاهم بالصدى. والتكلس المجهري في الخصية حالة تنذر بوجود خطر الخباثة فيها.

حادي عشر- أخماج الغدد التناسلية الذكرية الملحقة male accessory gland infections:

أخماج الجهاز البولي التناسلي هي أحد أسباب العقم الذكوري القابلة للشفاء. **وتتضمن الحالات التالية:**

١- التهاب الإحليل:

يحدث التهاب الإحليل المكتسب عن طريق الجنس بسبب عدة أنواع من الجراثيم وأكثرها شيوعاً المتدثرات الحثرية Chlamydia trachomatis والمكورات البنية gonorrhea، أما أسباب التهاب الإحليل غير الخمجي فتتضمن التهيجات بسبب تفاعلات تحسسية أو الرضوض أو إدخال الأدوات أو المفرزات غير الطبيعية. وعسر التبول والحرقة البولية هي الأعراض السائدة لالتهاب الإحليل، ويتم التشخيص بفحص محضر من مفرزات الإحليل، أو القطاف الأول من البول.

٢- التهاب الموثة:

يمثل التهاب الموثة أكثر الأمراض البولية - التناسلية حدوثاً عند الرجال تحت عمر ٥٠ سنة.

وضع المعهد الصحي الوطني الأمريكي في واشنطن تصنيفاً لالتهاب الموثة **يتضمن أربعة أنواع هي:**

أ- التهاب الموثة الجرثومي الحاد: هو التهاب الموثة الغدي الحاد.

ب- التهاب الموثة الجرثومي المزمن: هو التهاب الموثة المتكرر، وفيه تشاهد الكريات البيض في السائل المنوي وعصارة الموثة وفي البول بعد تمسيد الموثة.

ج- الالتهاب **اللاجرثومي المزمن** (متلازمة الألم الحوضي المزمن) لا تشاهد في هذه الحالة كريات بيض في السائل

المنوي أو عصارة الموثة أو البول بعد تمسيد الموثة.

د- التهاب الموثة اللاعرضي: لا توجد أي أعراض وإنما يشاهد الالتهاب في خزعة الموثة، أو يُشخص بوجود كريات بيض داخل السائل المنوي، أو السائل الموثي، أو البول بعد تمسيد الموثة .

التشخيص: النقطة الأساسية في التشخيص هي مشاهدة الكريات البيض في مفرزات الموثة أو البول بعد التمسيد أو في السائل المنوي. وبحسب منظمة الصحة العالمية فإن وجود أكثر من (٦-١٠) كريات بيض في الـ (مل) يعرف على أنه مَنيّ قيحيّ.

إن وجود الكريات البيض بنسب زائدة سبب غير طبيعي للعقم الذكوري، ولم يثبت أن للالتهاب المزمن شأناً أكيداً في التأثير في معايير السائل المنوي.

العلاج: تكون المعالجة دائماً عرضية - ذكورية **وتشمل:** الصادات الحيوية، مضادات الالتهاب، الإجراءات الجراحية، معالجة ضعف الرشق البولي، المعالجة الفيزيائية، ومعالجة اضطراب السلوك الجنسي العام.

٣- التهاب الخصية والبربخ:

يرافق الآفة الالتهابية التي تصيب الخصية إفراز كريات بيض داخل الأنابيب المنوية وخارجها ويؤدي إلى التوذم والألم الشديدين، وتؤدي التغيرات الالتهابية المزمنة إلى اضطراب الإنطاف الطبيعي وإلى تراجع عدد النطاف ونوعيتها، وقد يكون التهاب الخصية أحد الأسباب المهمة لتوقف الإنطاف spermatogenesis الذي يكون قابلاً للإصلاح reversible في الغالب. وفي معظم الحالات يكون ضمور الخصية تالياً لتليف الأنابيب.

يأتي هؤلاء المرضى بشكوى واضحة هي ألم في الخصية أحادي الجانب، ويعتمد التشخيص على القصة المرضية والجس، ويظهر الفحص بالصدى انتفاخ الخصية وضخامتها.

تحليل السائل المنوي: يدل وجود كريات بيض في السائل المنوي على استمرار العملية الالتهابية، وفي كثير من حالات التهاب الخصية والبربخ الحادين يشاهد نقص مؤقت في عدد النطاف؛ مع تناقص الحركة السهمية. أما فقد النطاف الانسدادي فهو من المضاعفات النادرة، ويؤدي التهاب الخصية النكافي mumps إلى ضمور خصية مضاعف.

٤- التهاب البربخ:

يسبب التهاب البربخ ألماً شديداً وانتفاخاً في جهة واحدة من الصفن، وغالباً ما تكون بدايته حادة، والتهاب البربخ غير المنتقل جنسياً يرافقه خمج الجهاز البولي، ويحدث في الرجال فوق عمر ٣٥ سنة.

التشخيص: يبدأ التهاب البربخ بالانتفاخ في الذيل ويمتد منه إلى باقي البربخ والخصية. يدعم التشخيص أخذ لطاخة من الإحليل أو عينة من وسط تيار البول mid-stream، وإجراء الفحص الجرثومي للتحري عن سلبيات الغرام، ووجود الكريات القيحية من دون الجراثيم يؤكد الإصابة بالمتدثرات الحثرية.

تحليل السائل المنوي: يلاحظ نقص مؤقت في عدد النطاف مع تناقص الحركة السهمية. إن تضيق القناة البربخية وتناقص عدد النطاف واللانطفية هي الأعراض الواجب متابعتها في التهاب البربخ ثنائي الجانب.

ثاني عشر- منع الحمل الذكري male contraception:

١- مساهمة الرجل في منع الحمل: لأن الرجل لا يحمل.

هناك ٣-٤ طرق لمنع الحمل الذكري معروفة منذ أكثر من قرن (الواقي الذكري والامتناع الدوري والدفق الخارجي) ونسبة الفشل في هذه الطرق الثلاث مرتفعة جداً.

وتهدف الأبحاث الحيوية الحديثة إلى:

أ- منع إنتاج النطاف باستخدام الهرمونات الذكرية.

ب- وقف تطور النطاف إلى مرحلة التلقيح.

ج- إنتاج أنواع أفضل من الواقي الذكري.

د- إنتاج لقاح مضاد للنطاف مانع للحمل.

هـ- تثبيط تفاعل النطفة - البويضة sperm-egg interaction.

وتبقى الطريقة الممكنة سريرياً هي الطريقة الهرمونية.

وهناك أنواع مختلفة من أنظمة منع الحمل تتضمن الهرمون المذكر (التستوستيرون) وحده، أو المشاركة بين الإندروجين والبروجستين progestin، وكذلك المشاركة بين التستوستيرون ومضاهيات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue.

٢- استئصال الأسهرين vasectomy:

قطع الأسهرين طريقة فعالة جداً، تجعل الرجل عقيماً بصورة دائمة. ويمكن إجراؤها بتخدير موضعي وفي العيادة الخارجية.

إن نسبة فشل قطع الأسهرين والعودة التلقائية لجريان مجرى الأسهر أقل من ١٪. ويجب ألا يكون هناك أيّ نطاف بعد ثلاثة أشهر من العملية، ويجب على الزوجين الاستمرار باستعمال موانع الحمل الأخرى حتى يصبح السائل المنوي

خالياً من النطاف.

قد يطلب الأزواج إعادة وصل الأسهرين. تصل نسبة نجاح عملية الوصل - الأسهري الأسهري إلى ٩٠٪، وكلما طالت الفترة الزمنية بين الربط وإعادة الوصل كانت نسبة النجاح أقلّ.

ثالث عشر- حفظ السائل المنوي بالبرودة semen cryopreservation:

١- هو **تخزين مواد حيوية** في درجات حرارة منخفضة تحت الصفر ٨٠-٩٠ (درجة مئوية).

٢- **استطباب التبريد:** يستخدم التجميد في العديد من مراكز الإخصاب، **للأسباب الآتية:**

أ- قبل إجراء معالجة كيميائية أو إشعاعية.

ب- قبل الجراحة التي قد تسبب أو ستسبب العقم.

ج- المصابون بمرض - يرافقه خطر الوصول إلى فقد النطاف.

د- الإصابة بالشلل السفلي والحصول على السائل المنوي بالتحفيز الكهربائي.

هـ- اللاقذفية النفسية بعد الوصول إلى القذف بالطرق المساعدة.

و- التوصل إلى الإنطاف بعد المعالجات الهرمونية في حالات قصور القند.

ز- بعد عمليات استخراج النطاف؛ تجنباً لتكرار عمليات استخراج النطاف لدى الرجال، ولئلا تتعرض زوجاتهم لزيادة تحريض المبيض.

ح- كل الحالات التي يتم بها استخراج النطاف بالطريق الجراحي.

ط- قبل ربط الأسهرين.

ك- نطاف المتبرعين إذ يتمّ تبريدها وحفظها لفترة حضانة وحجر (٣-٦) أشهر لتقليل خطر نقل الالتهابات.

٣- آليات التبريد والذوبان: التقنيات المتوافرة حتى الآن غير مثالية، لأن الخلايا قد تتخرب في أثناء التبريد وطوال فترة التخزين، ومعظم التخريب يحدث في أثناء التبريد والذوبان .

حددت معظم المراكز والهيئات الناظمة فترة ١٠سنوات حداً أقصى للتخزين، مع أن البشر يحتاجون إلى فترة أطول في بعض الأحيان.

٤- التخزين بالتبريد لعدد صغير جداً من النطاف: تستعمل طريقة الحفظ بالتجميد المتعارف عليها لتجميد أعداد كبيرة من النطاف المأخوذة من المتبرعين، أما حين استخراج النطاف من الخصية testicular sperm extraction (TESE) فلا يمكن الحصول إلا على عدد قليل منها، ويكون الخيار هنا بين تجميد هذا العدد القليل من النطاف أو تجميد جزء من نسيج الخصية.

٥- تخضع **عينات** المتبرعين كلها للفحوص **والتحقق من خلوها من الفيروسات** (HIV-hepatitis B-C) **والالتهابات** المنتقلة بالجنس. وفي بعض المراكز يوجد اختبار الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus (CMV) مع إمكانات لتخزين عينات منفصلة سلبية وإيجابية للـ(CMV).

الموسوعة الطبية المتخصصة

البحث	الصفحة

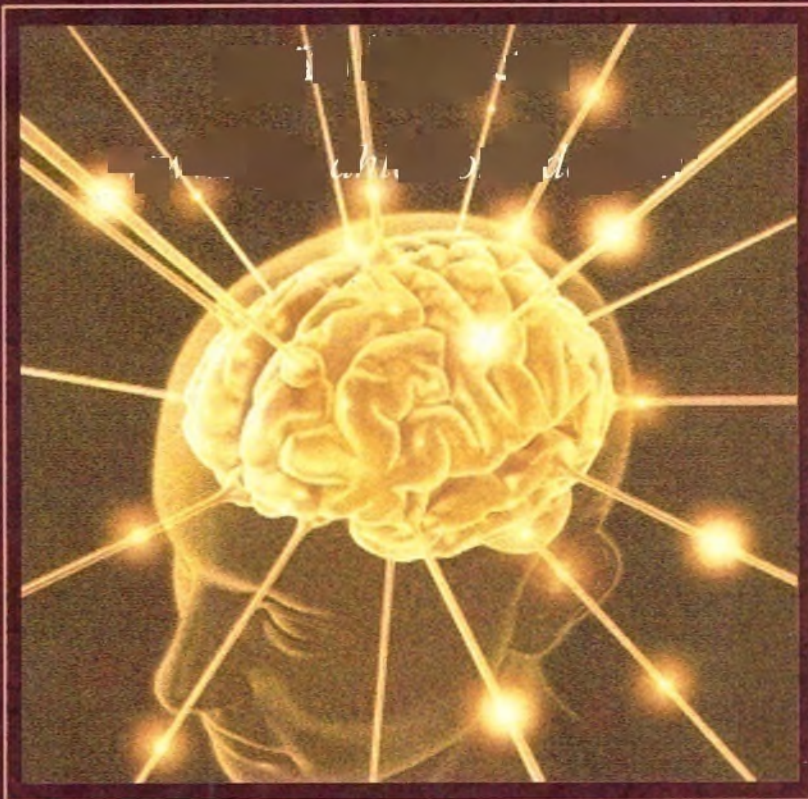
البحث	الصفحة

البحث		الصفحة



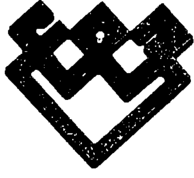
الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

الموسوعة الطبية المتخصصة



المجلد العاشر

الأمراض النفسية



الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد العاشر

الأمراض النفسية

الفحص والتشخيص في الطب النفسي

محمد أديب العسالي

الطب النفسي هو الاختصاص الطبي الذي يهتم بدراسة اضطرابات الوظائف العقلية ومعالجتها، وتتظاهر هذه الاضطرابات بأعراض وعلامات تُكشف على نحو منهجي في أثناء الفحص الطبي النفسي (أو المقابلة الطبية النفسية)، ثم ترتب الأعراض والعلامات المكتشفة في متلازمة أو متلازمات تمكن من تشخيص الحالة بحسب أحد أنظمة التشخيص المستعملة في ممارسة الطب النفسي، ويشتمل هذا الفصل على تعريف بالنقاط الأساسية للفحص الطبي النفسي وشروط القيام به وكيفية ذلك، يليه سرد لأهم الأعراض والعلامات النفسية، ثم تعريف بتصنيف الاضطرابات النفسية بحسب التصنيف العالمي للأمراض وهو أحد أهم الأنظمة المستخدمة في تشخيص الاضطرابات النفسية وتصنيفها.

الفحص الطبي النفسي:

الفحص الطبي النفسي (أو المقابلة الطبية النفسية psychiatric interview) هو أساس التشخيص النفسي لأنه يتضمن جمع المعلومات ودراسة حالة المريض الفكرية والعاطفية، إضافةً إلى تأسيس علاقة مع المريض يستفاد منها علاجياً فيما بعد. ويهدف الفحص الطبي النفسي إلى جمع المعلومات عن المريض ومرضه على نحو يمكِّن من وضع خطة (استراتيجية) لعلاج حالته وللتعامل مع مشاكله واحتياجاته التي قد لا تكون كلها طبية ولكن لها أهمية قصوى في تدبير حالته. والفحص الطبي النفسي هو حدثية حركية «ديناميكية» تبدأ حين مقابلة المريض للمرة الأولى ولكنها لا تنتهي بنهاية تلك المقابلة. ويجدر التذكير بأن المريض النفسي لا يختلف عن غيره من المرضى، وقد لا يأتي بشكاوى نفسية، بل قد يراجع أي عيادة طبية وأي قسم من أقسام المستشفى العام بما في ذلك قسم الإسعاف، لذلك من الضروري أن يكون لدى كل الأطباء من الاختصاصات كافة المقدرة على تمييز الاضطرابات النفسية في مرضى العيادات، وفي مرضى المستشفيات، ومراكز الرعاية الصحية الأولية، وفي الرعاية الصحية التخصصية، إذ تكشف أعراض نفسية في نسبة مرتفعة من المرضى الذين يراجعون العيادات الطبية أو الذين يقبلون في المستشفيات العامة، وكثيراً ما يراجع المرضى النفسيون اختصاصيين من اختصاصات طبية أخرى بسبب طبيعة أعراضهم (فألم أسفل الظهر مثلاً شائع في الاكتئاب) أو بسبب تفسيرهم لما يعانونه من أعراض نفسية على أنه نتيجة خلل جسدي ما، أو بسبب توقعاتهم من الرعاية الطبية إذ قد يعتقدون أن حل مشاكلهم يكمن في تقوية جسدهم على نحو عام، ويؤدي عدم تشخيص الاضطراب النفسي في مثل هؤلاء المرضى إلى تعريضهم لاستقصاءات غير ضرورية، وإلى علاجات غير مجدية، في حين تهمل في الوقت نفسه حالة قابلة للعلاج.

يعاني الطب النفسي في سورية وفي غيرها من الدول العربية شحَّ (الكوادر) والمؤسسات، مما يصعب معه طلب استشارة نفسية لكل مريض ويوجب على الأطباء كافة اكتساب مهارة في الفحص الطبي النفسي الذي يهدف كما في فروع الطب الأخرى إلى وضع التشخيص أي تحديد المشكلة وتسميتها من وجهة نظر طبية، ولكن مع الانتباه لأن التشخيص وحده غير كاف في الطب النفسي بل لابد من محاولة فهم معاناة المريض من وجهة نظره هو. ففي حين يُتوقع في الممارسة الطبية تطابق وجهة نظر الطبيب ووجهة نظر المريض حول طبيعة شكاواه - كالسعال أو وجع الصدر - فإن هذا التطابق قد لا يتوافر في الممارسة الطبية النفسية، فقد يعتقد المريض مثلاً أنه مسكون بالجن الذين يمنحونه قوة عظيمة في حين يرى الطبيب أن المريض مصاب بهجمة هوسية تحتاج إلى علاج نوعي مناسب، لذلك فإن الفحص الطبي النفسي يجب أن يأخذ بالحسبان وجهة نظر المريض بغية العمل على كسب ثقته وتعاونه وعلى مناقشة الخطة العلاجية معه. وكما في بقية الاختصاصات الطبية فإن التشخيص هو أساس المعالجة العقلانية المجدية، لذلك من المهم وضع أدق تشخيص ممكن عن طريق الفحص الطبي النفسي الشامل الذي لا يقتصر على الفحص السريري بل يتضمن أيضاً تقييم بقية أوجه حياة المريض التي قد تكون لها صلة بتطور مرضه وبمقدرته على التعاون مع الخطة العلاجية. فإضافةً إلى الأعراض البسيطة للاضطرابات النفسية يجب استقصاء التاريخ الشخصي للمريض طوال حياته وظروفه الراهنة، وفي الظروف المثالية يجب أن يكون الفحص الطبي النفسي جزءاً من تقييم أكثر شموليةً تسهم فيه بقية مجموعات الرعاية الصحية بحسب توافرها وبحسب الحاجة إليها، مثل التمريض النفسي والباحثين النفسانيين ومقدمي الخدمات الاجتماعية وإعادة التأهيل.

كثيراً ما يتساءل الأطباء غير المختصين بالطب النفسي عن كيفية التعامل مع شخص يبدو أنه مضطرب نفسياً ولاسيما عند مقابلته للمرة الأولى في قسم الإسعاف أو في إحدى العيادات، فما العمل إذا بكى المريض، أو إذا أصبح عنيفاً، أو إذا تفوه بأمور مضحكة، أو إذا بقي صامتاً لا يرد التحية ولا يجيب عن الأسئلة، ويصعب إعطاء إجابة بسيطة وموحدة لمثل هذه الأسئلة، فالإجابة عنها تأتي من تراكم الخبرة بالتعامل مع المرضى النفسيين ومن محاولة فهم الظروف الشخصية والاجتماعية والصحية النفسية المميزة لكل مريض في ضوء ما لدى الطبيب من معلومات نظرية ومن خبرات مع أشخاص لديهم اضطرابات مشابهة. وتبدأ رحلة البحث عن الإجابة من محاولة تأسيس علاقة تعاطف مع المريض، ثم استطلاع مشاكله على نحو شامل وواضح، سابقاً وحاضراً، وكيفية تطورها، آخذين بالحسبان شخصيته وتاريخه الشخصي والعائلي والتعليمي والمهني والاجتماعي، بغية التوصل إلى فهم مشترك لاضطرابه والاتفاق على خطة علاجية لتدبير ذلك الاضطراب. قد تبدو هذه المهمة صعبة لطبيب لا خبرة له في الطب النفسي، ولكن يمكن تخفيف صعوبة تحقيقها عن طريق اتباع مقاربة بنيوية منظمة تطبق على نحو متعاطف وغير متعجل.

يتطلب الفحص الطبي النفسي في قسم الإسعاف أو في الأقسام الطبية أو الجراحية المزدحمة استثمار الوقت بأفضل طريقة ممكنة، مما يوجب على الطبيب اكتساب مقدرة على وضع تقييم بدئي سريع لطبيعة المشاكل النفسية عند مريضه، أي أن يتمكن من إجراء تقييم سريري مبدئي في أثناء الدقائق الأولى من الاحتكاك بالمريض. ويهدف هذا التقييم المبدئي إلى تقدير مدى خطورة المريض على نفسه وعلى غيره وعلى الممتلكات، ومدى الحاجة إلى ضبط المريض العنيف وتقييده باستخدام أقل قدر لازم من القوة، مع تذكر أن المرض النفسي لا ينفي المرض الجسدي وأنه من الضروري تقييم الصحة الجسدية بأسرع ما يمكن لأي مريض يبدو منهكاً أو شاحباً أو محموماً. يهدف التقييم المبدئي أيضاً إلى تقدير مقدرة المريض ورغبته بالتواصل مع الطبيب وبالإجابة عن الأسئلة، وتقدير ما إذا كانت إجاباته معقولة وموثوقة. فلا فائدة من إضاعة الوقت بإجراء فحص طبي نفسي شامل إذا كان كلام المريض غير مترابط، أو كانت المعلومات التي يقدمها غير دقيقة، أو كانت كثرة الأسئلة مزعجة للمريض، أو كانت المقابلة تستفزه. ويستفاد من التقييم المبدئي في تقدير الحاجة إلى قبول المريض في المستشفى من أجل الحفاظ على سلامته (حين وجود خطر الانتحار مثلاً) أو على سلامة الآخرين (إذا كان المريض عدوانياً وعنيفاً أو لديه أفكار زورية). أو من أجل تقديم رعاية طبية لابد منها (إذا كان المريض مهملاً لنفسه أو مدنفاً مثلاً)، أو لتطبيق علاج مستطب (مثل العلاج بالتخليج الكهربائي)، أو لإجراء استقصاءات تشخيصية شعاعية أو مخبرية أو نفسية (بهدف التشخيص التفريقي بين الاكتئاب والخرف مثلاً)، أو للتغلب على مشاكل اجتماعية (مثل صعوبة التواصل مع المريض أو عدم وجود من يهتم به).

ويجب دائماً تذكر أن سبب المراجعة الطبية النفسية قد يختلف عن المعتاد في ممارسة الاختصاصات الطبية الأخرى: ففي حين قد يراجع مريض نفسي بسبب شكاوى مرضية محددة لمراجعي الاختصاصات الطبية الأخرى فإن بعض المرضى لا يعتقدون أنهم بحاجة إلى مراجعة طبيب نفسي بل قد يحضرهم أهلهم لأنهم يشعرون أن الحياة لا تستحق العيش والانتحار أفضل، أو تُحضرهم الشرطة بسبب اضطراب سلوكهم في أماكن عامة أو بسبب تكرر مراجعتهم للمخفر مطالبين بوضع حد لجيرانهم الذين يبثون موجات شعاعية بهدف إيذائهم. ومع أن الأساس في الفحص الطبي النفسي هو مقابلة المريض نفسه، فإنه قد يصعب الدخول في تفاصيل معاناة مثل هؤلاء المرضى مباشرةً، لذلك قد يلجأ الطبيب أولاً إلى مقابلة أهل المريض أو غيرهم ممن رافقوه إلى العيادة. حتى عندما يراجع المريض بمحض إرادته، فإنه من المفيد دائماً التحدث مع آخرين عن مشاكل المريض وسيرته الشخصية، لأنه لا يمكن دائماً الجزم بصحة المعلومات المقدمة من المريض، فقد يكون مصاباً بضُلال delusion أو بهذيان، وقد ينكر المشكلة الأساسية التي أحضرته إلى الرعاية الطبية النفسية أو يلفق الأعراض أو تفاصيل القصة المرضية على نحو مقصود، لذلك من المفيد عادةً التواصل مع مصادر معلومات أخرى غير المريض بهدف الحصول على معلومات إضافية وتأكيد المعلومات المجموعة من المريض أو تصحيحها. ويسهل القيام بذلك في الدول العربية بما فيها سورية لأن المريض يراجع عادةً مع أفراد من أسرته مما يسمح بمقابلتهم بعلم المريض وبوجوده، إذ يجب دائماً إعلام المريض بأنه سيتم السعي إلى الحصول على معلومات إضافية لاستكمال الفحص الطبي النفسي. وبالطبع فإن ذلك لا يلغي ضرورة استجواب المريض منفرداً وفائدة ذلك، فوجود أفراد الأسرة لابد من أن يؤثر في طبيعة المقابلة. هذا وقد تجمع معلومات مفيدة من أوراق الإحالة

إذا كان المريض محالاً من قبل الشرطة، أو من قبل أطباء آخرين، أو من ملفات سريرية قديمة، أو من معالجين سابقين، أو من رب العمل.

التحضير للفحص الطبي النفسي:

يهدف الفحص الطبي النفسي إلى تشخيص حالة المريض وإلى توقع الإنذار ووضع خطة علاجية، إضافةً إلى فهم شخصية المريض وظروفه الأسرية والمهنية والاجتماعية وإلى تأسيس علاقة بينه وبين الطبيب تبنى عليها خطة التدبير المستقبلية، ومن الواضح أن ذلك يستغرق وقتاً طويلاً ويحتاج إلى جو هادئ. قد يستغرق الفحص الطبي النفسي الشامل نحو الساعة، مما يعوق إجراءه في جناح طبي أو قسم إسعاف مزدحم، كما أن للتجهيزات مثل الرداء الأبيض أو سرير الفحص فائدة ضعيفة في الفحص الطبي النفسي، لذلك يفضل أن يكون المكان المخصص لمقابلة المريض هادئاً ويوفر خصوصية الحديث وسريته بعيداً عن استراق السمع وعن المقاطعة ورنين الهاتف. كما يفضل أن يكون أثاث الغرفة ملائماً لمقابلة هادئة، إذ يغلب أن يعاني المريض النفسي توتراً انفعالياً وصعوبة في التواصل وفي التعبير عن نفسه، وقد يحتاج وقتاً لترتيب أفكاره وإجاباته، وقد يتكلم بصوت خافت فتضيع أجوبته في الضجيج مما يوجب على الطبيب تكرار الأسئلة على نحو يعوق تأسيس علاقة جيدة بين الطبيب والمريض. كما أن المقاطعة المتكررة من قبل الفريق الطبي أو المرضى تحرم المريض من فرصة سرد همومه وشرح مشاكله المعقدة، فقد يشعر المريض بالتردد حين التعبير عن مشاعر أو أفكار ذات حساسية أو إزعاج معين، ويزداد هذا التردد إذا شعر المريض بأن طرفاً ثالثاً قد يسمعه أو يقاطعه. يستنتج من ذلك أن الدور الأهم للطبيب في الفحص الطبي النفسي هو ملاحظة المريض والإصغاء إليه، فلا فائدة من مقابلة سريعة، ولكن لا يمكن البدء بمقابلة غير محددة زمنياً، لذلك يفضل إعلام المريض منذ البدء بالوقت المتوافر، مما يساعده على الشعور بالاطمئنان وعلى سرد قصته ضمن الوقت المحدد من دون إسهاب. وكما يصغي الطبيب جيداً لما يتلفظ به المريض فإن الاستجواب الناجح يستوجب تنبه الطبيب لتلميحات المريض غير اللفظية، ففي المحادثة العادية يجاري الطبيب وضعة جسم محدثه ونبرة صوته، وذلك مهم أيضاً حين استجواب المصابين باضطراب نفسي. لذلك على الطبيب ترتيب مكان جلوسه ومكان جلوس المريض بحيث يكونان بارتفاع واحد وغير بعيدين أحدهما عن الآخر، ويفضل ألا يكون الطبيب بمواجهة المريض مباشرةً بل يترك له مجالاً لأن يتلفت جانباً إن رغب بذلك. فعند استجواب مريض مكتئب لديه بطء نفسي حركي مثلاً، يفضل التحدث بوضوح ومنح المريض وقتاً كافياً للإجابة، مع تجنب التحدث بصوت عال أو تكرار السؤال مراراً لحث المريض على الإجابة، وربما كان مفيداً في مثل هذه الحالة الجلوس قريباً من المريض مع الانحناء باتجاهه والتحدث بصوت أنعم وأبطأ من المعتاد. كذلك يجب تجنب الضغط على المريض للحصول على الإجابات في الحالة المعاكسة عندما يبدو المريض مستثاراً ونزقاً، فقد يصبح هائجاً أو عدوانياً إذا أصر الطبيب على مطاردته بالأسئلة، والأفضل في هذه الحالة مسايرة ارتفاع مزاج المريض بحذر بغية كسب ثقته وتأسيس تعاطف جيد معه. ولابد من التنبيه لأنه من الصعب التنبؤ بسلوك بعض المرضى النفسيين ولاسيما إذا كانوا غير معروفين سابقاً أو كانت لديهم سوابق سلوك عنيف، مما يوجب على الطبيب الحذر وعدم تعريض نفسه للخطر عن طريق التأكد دائماً من وجود فريق قادر على المساعدة بقربه، والتأكد من خلو الطريق أمامه إلى باب الغرفة، وعدم استفزاز المريض بفرط الأسئلة، ويفضل في حال الشك بأن المريض قد يصبح عنيفاً إجراء المقابلة بحضور شخص ثالث.

الاستجواب (المقابلة interview):

الاستجواب هو طريقة التقييم الأساسية المستخدمة في الطب النفسي، وكما في الطب العام، يقسم الاستجواب النفسي إلى قسمين الأول هو أخذ القصة المرضية والثاني هو الفحص السريري (أي فحص الحالة العقلية)، ولكن يختلف الطب النفسي عن الطب العام بأن أخذ القصة المرضية وفحص الحالة العقلية يتمان في الوقت ذاته وباستخدام الوسائط ذاتها ألا وهي الملاحظة والإصغاء للمريض، إذ تجمع المعلومات اللازمة لفحص الحالة العقلية في أثناء أخذ القصة المرضية عادةً، وأفضل طريقة للاطلاع على الحدثيات العقلية عند المريض هي من وصفه اللفظي لما يمر به من تجارب ومعاناة، إذ تفيد مقابلة المريض في كشف واستقصاء مظاهر نوعية للوظائف العقلية تشمل مظهر المريض وسلوكه ومزاجه وإدراكه ومعتقداته ووظائفه المعرفية. وإضافةً إلى التواصل اللفظي مع المريض، يحصل الطبيب على معلومات مهمة في أثناء الاستجواب من تأمل (أو ملاحظة observation) المريض، ففي مظهر المريض وسلوكه وطريقة كلامه دلالات مهمة على طبيعة اضطرابه النفسي، ومن السهل عادةً تمييز الشذوذ الشديد من الحالة الطبيعية، فالهذيان الواضح والحزن والشمق euphoria

علامات مرضية لا تخفى على أي فاحص متيقظ، لذلك فإن النقطة الأهم في هذا الصدد هي تنبه الطبيب لضرورة تأمل المريض، وتذكر ضرورة توثيق ملاحظاته، إذ يمكن للطبيب جمع كمية كبيرة من المعلومات من خلال التواصل غير اللفظي مع المريض بالنظر وبملاحظة ما يبدو عليه من حركات وإيماءات، مثل التململ في الكرسي عند مناقشة علاقاته بالآخرين أو الإشاحة بنظره عند وصف حوادث مؤلمة. لذلك على الطبيب عدم التلهي بالنظر من النافذة أو بالعبث بالقلم أو بالحاسوب وعدم الغرق في دفتر ملاحظاته مهملاً ملاحظة المريض، بل يجب عليه تشجيع المريض على الكلام بهز الرأس وبإيماءات اليدين. أما عندما يصمت المريض لفترة من الوقت، فيجب احترام صمته ومنحه الفرصة للاستدراك أو للبحث عن الكلمات المناسبة.

أولاً- القصة المرضية النفسية:

يستفاد حين أخذ القصة المرضية النفسية من كل المعلومات المتوافرة عن الحالة، والتي يتم الحصول عليها من المريض نفسه أو من أهله أو من مصادر أخرى، بهدف تعرف شكاوى المريض وسلوكه الراهن والسابق إضافةً إلى تقييم ظروفه الحياتية منذ الولادة حتى الآن، وتجمع المعلومات المتوافرة عادةً تحت العناوين التالية:

- سبب الإحالة النفسية ومصدر المعلومات.
- الشكوى الرئيسية.
- تاريخ المرض الراهن.
- السوابق المرضية النفسية.
- السوابق المرضية الجسدية.
- السوابق النفسية المرضية العائلية.
- التاريخ الشخصي.
- الشخصية قبل المرض.

وتُجمع معظم هذه المعلومات في أثناء الاستجواب أو المقابلة الطبية النفسية. يبدأ الطبيب المقابلة بالترحيب بالمريض وبالتعريف بنفسه بوضوح وبالتأكد من أن المريض مرتاح لجو المقابلة، ثم يشرح له الهدف من المقابلة والفترة الزمنية التي ستستغرقها محاولاً التخفيف من قلقه؛ إذ يتجنب الكثيرون مراجعة الطبيب النفسي بسبب الوصمة الاجتماعية الملازمة للمرض النفسي والخشية من أن يوصموا بالجنون. تعد هذه المقدمات ضرورية من أجل تأسيس علاقة إيجابية معقولة مع المريض، ويمكن بعدها الانتقال إلى الاستفهام عن الأسباب التي دعت المريض إلى الحضور إلى العيادة أو المستشفى.

سبب الإحالة النفسية ومصدر المعلومات:

قد تكون لدى المريض شكاوى معينة يريد الاستفسار عنها، أو تكون المراجعة لأن المريض يسبب قلقاً لمن حوله. فبعض المرضى يراجعون تلقائياً، في حين يحضر آخرون بمبادرة من أهلهم. لذلك من الضروري توثيق سبب المراجعة، وكيفية قدوم المريض إلى العيادة، والشكاوى التي يطرحها المريض. كما توثق المعلومات التي يقدمها مرافقو المريض، مع ذكر مصدر كل معلومة.

الشكوى الرئيسية:

لما كانت الغاية من الفحص الطبي النفسي هي الحصول على معلومات مرغوبة عن طريق تشجيع المريض على التحدث عن أمور يراها مهمة، فإنه يفضل أن يقتصر السؤال الأول على الطلب من المريض وصف معاناته بكلماته وبطريقته. ويجب أن تصاغ الأسئلة بما يتناسب مع ثقافة المريض مع توضيح الغاية من كل سؤال، ومع المحافظة طوال فترة الاستجواب على اللباقة والاحترام شريطة عدم السماح للمريض بتجاوز حدود العلاقة العلاجية.

تستخدم في مطلع الاستجواب أسئلة مفتوحة لا تتضمن حصراً للإجابات الممكنة بل تسمح للمريض بالتعبير عن معاناته بطريقته الخاصة، فيسأل مثلاً «لماذا جئت إلى المستشفى؟» أو يستفيد الطبيب من ملاحظته للمريض فيعكس تفسيره لما يلاحظه بسؤال مثل: «تبدو قلقاً، فهل تشعر أنك كذلك؟» أو «يبدو أنك تعرضت لمعاناة شديدة، هلا أخبرتني عنها؟». تفيد هذه الطريقة في استقصاء الأعراض والعلامات النفسية بلطف مع توصيل مشاعر الطبيب وتعاطفه إلى المريض في الوقت نفسه.

تفيد الأسئلة المفتوحة في الحصول على معلومات قد يصعب أخذها من المريض بالأسئلة المغلقة (أو الموجهة) التي تتضمن تحديداً للإجابات الممكنة، مثل حصر الإجابة بنعم أو لا عند السؤال «هل تشعر بالحزن؟»، فسؤال مريض يعاني أهلاسات سمعية «هل تسمع أصواتاً؟»، لا يعطي إلا إجابة بنعم أو لا، في حين لو سئل «هل تعاني أيَّ تجارب مزعجة؟» قد يشجعه على إعطاء إجابة أكثر تفصيلاً مثل «أسمعهم يضحكون ويقولون أشياء مريعة. يقولون إني قتلت أولادي وأنا لم أفعل ذلك، ولكنهم مصرون على إخبار الشرطة»، ولكن تبقى للأسئلة المغلقة أهمية واستخدامات متعددة في أثناء الاستجواب؛ فقد يستخدمها الطبيب للتأكد من أنه قد فهم مشكلة المريض (بسؤاله مثلاً: «أفهم من حديثك أنك تسمع أصواتاً تتحدث عنك، هل هذا صحيح؟» أو «يبدو أنك تشعر

بالرعب في أثناء الليل فقط، أليس كذلك؟»)، أو يستخدمها لاستقصاء مناطق لم تغطى بعد في أثناء أخذ القصة المرضية (مثلاً: هل تشعر بأن الناس يعرفون بماذا تفكر؟). كما تفيد الأسئلة المغلقة أيضاً حينما يصبح من الضروري أخذ زمام المبادرة في أثناء الاستجواب بسبب تعذر ضبط الحديث على نحو طبيعي غير مباشر، مثلاً حين يعطي المريض إجابات وجيزة ومختصرة جداً يلجأ الطبيب إلى الأسئلة المغلقة لتسيير المقابلة باتجاه الحصول على المعلومات اللازمة، أو عند مريض هوسي مصاب بتطاير أفكار شديد إذ يجب على الفاحص توجيه إجابات المريض ومقاطعتها، علماً أنه يفضل دائماً تجنب مقاطعة المريض ما أمكن وترك المقابلة تجري بسلاسة، أما إذا وجبت مقاطعة المريض وتغيير مسار المقابلة فيجب أن يتم ذلك على نحو لطيف ومخطط مسبقاً مثل القول: «شكراً لك لأنك قلت لي هذا، هل أستطيع أن أغير مجرى الحديث لأسألك عن دخولك الأول للمستشفى لأنه سوف يساعدني أكثر من أجل فهم الوضع الحالي».

تسجل الشكوى الرئيسية كما يتفوه بها المريض حرفياً، فلا يكتفى مثلاً بكتابة «ضُلالات عظمة»، عند فحص مريض يقول: «أبي هو المدير العام، اتصل بمكتبه ليرسلوا لي المرسيدس. يجب أن أذهب لتحصيل أموالي»، بل تكتب كلمات المريض كما يقولها. كما لا يكفي عادةً تسجيل الشكوى الرئيسية بمصطلحات عامة ولا نوعية مثل «اضطراب سلوك شديد»، بل يجب تحري وجود شكاوى أخرى أقل وضوحاً وأكثر نوعيةً.

تاريخ المرض الراهن:

توثق الشكوى (أو الشكاوى) الراهنة مع تفاصيل كل منها ثم يستقصى تطور كل من تلك الشكاوى، وكيفية بدئها (فجأة أم على نحو تدريجي)،وما إذا كانت قد بدأت كلها معاً أو على نحو متلاحق، والتسلسل الزمني لظهورها، وما إذا كانت مستمرة أم متقطعة، والعوامل أو الحوادث التي أثارتها أو أثرت في تطورها، وما إذا كان المريض قد تلقى أي علاج من أجلها، واستجابته لذلك العلاج إن وجد.

تعتمد نوعية الأسئلة اللاحقة على طبيعة ما يصرح به المريض، إذ يبدأ الطبيب بوضع فرضيات يختبر مدى صحتها، فقد يعطي المريض انطباعاً بأنه ربما كان قد تعرض لسوء المعاملة في الطفولة فيحاول الطبيب الاستفسار أكثر عن طفولة المريض، وقد يصرح المريض بأنه متأثر بمسدس لأشعة قاتلة يتحكم بها إرهابيون، فيتحول الطبيب إلى استقصاء بقية أعراض الفصام، فيستقصي الأهلاسات السمعية مثلاً عن طريق السؤال «هل تسمعهم يتكلمون معك أيضاً؟» «هل يتحدثون معك أم مع بعضهم بعضاً؟»

توجه تلك الفرضيات الطبيب إلى التفتيش عن أعراض تثبت كل فرضية منها أو تنفيها، وقد تكون تلك الأعراض ذهانية (مثل الأهلاسات أو الضُلالات)، أو مزاجية (مثل الاكتئاب أو الشمق أو القلق)، أو سلوكية (مثل الهياج أو التجنب)، أو فيزيولوجية (مثل خفقان القلب أو ضيق النفس أو التوتر العضلي أو الاضطرابات الهضمية)، أو بيولوجية (مثل اضطراب النوم أو نقص الشهية للطعام أو انخفاض الوزن أو انعدام الرغبة الجنسية)، ويهدف فحص تلك الفرضيات إلى حصر الاحتمالات التشخيصية الممكنة.

يتطلب التمكن من اختبار الفرضيات التشخيصية الممكنة في أثناء استجواب المريض اكتساب مهارتين أساسيتين هما تمييز النموذج pattern recognition وحل المشكلة problem solving، فالاضطرابات النفسية هي أساساً نماذج وصفية لمجموعات من الأعراض والعلامات، والغاية النهائية للطبيب من فحص المريض وتقييمه هي تحديد النموذج الأكثر مطابقة لما لدى المريض من أعراض وعلامات. وفي حين تؤخذ الأعراض من أقوال مباشرةً، فإن العلامات هي ما يراه الطبيب وما يستشفه من أقوال المريض وأفعاله، وللتمكن من ذلك يجب على الطبيب أن يكون مطلعاً مسبقاً على الأعراض والعلامات والنماذج التي تتجلى بها؛ فمن لا يعرفها لا يمكنه تمييزها، ومحاولة الطبيب استخدام كل المعلومات المتوافرة للتمكن من تمييز نموذج تشخيصي هي حل لمشكلة نوعية يمكن تلخيصها بالسؤال التالي: ما هو نموذج الاضطرابات النفسية الوصفي الأكثر انسجاماً مع مشاكل المريض؟. وتتم الإجابة عن هذا السؤال عبر البدء بعدد من البدائل التشخيصية الممكنة ثم محاولة تقليل عدد تلك البدائل عن طريق الحصول على معلومات إضافية عن المريض وشكاواه. نستنتج من ذلك أن الاستفادة المثالية من استجواب المريض تعتمد اعتماداً كلياً على ما لدى الطبيب من معلومات نظرية ومهارات سريرية، وكلاهما يبدو ضحلاً على نحو مرعب عند طلاب الطب وعند الأطباء غير المختصين بالطب النفسي أو الذين مازالوا في بداية تدريبهم للاختصاص بالطب النفسي، ومن الضروري هنا التذكير بخطورة القفز إلى التشخيص اعتماداً على الانطباع الأولي للطبيب عن المريض؛ بل يجب بناء التشخيص على ما يجمع من المريض من علامات وأعراض.

تكون معرفة الطبيب بالمريض وباضطرابه النفسي محدودة في بداية الفحص الطبي النفسي، ويكون مجال الاحتمالات التشخيصية واسعاً، ومع أن المريض قد يحضر معه تقارير طبية أو وصفات أدوية قديمة أو غيرها من الأوراق التي قد توحي أن المجال التشخيصي ضيق، فإنه من الضروري التنبه لخطر افتراض أي تشخيص أو استبعاده قبل إتمام الفحص الطبي النفسي على نحو منهجي؛ فقد تكون تلك المعلومات مضللة، وقد تبين من دراسة أجريت في دمشق أن نحو نصف المرضى المشخص لديهم فصام سابقاً هم بالحقيقة مصابون باضطرابات أخرى غير الفصام.

يبدأ الطبيب بتضييق مجال الاحتمالات التشخيصية المحتملة في ضوء ما يجتمع لديه من معلومات إضافية تتراكم مع تقدم المقابلة، فمثلاً: إذا كان المريض جالساً بهدوء ولم يكن مرتفع المزاج فإنه يغلب ألا يكون مصاباً بالهوس، أما إذا كان مصاباً بالنعاس وغير متوجه يصبح من غير المرجح تشخيص الفصام غير المَصْحُوْب بمُضاعَفات، وهكذا تستبعد بعض الاحتمالات التشخيصية في حين يزداد احتمال تناغم غيرها مع الأعراض والعلامات المتوافرة، فيسعى الطبيب إلى توجيه مسار المقابلة باتجاه الحصول على أكثر المعلومات نفعاً في التفريق بين الخيارات التشخيصية الأكثر احتمالاً؛ ففي المثال الوارد أعلاه عن النعاس وعدم التوجه، قد يكون من المجدي أكثر البدء بالاستفسار عن مظاهر تفرِّق بين أشكال مختلفة من المتلازمات الدماغية العضوية بدلاً من محاولة الحصول على تاريخ مفصل للتطور النفسي الجنسي أو تقييم المزاج أو الوجدان، ولكن ذلك لا يعني تجاوز أجزاء مهمة من الفحص الطبي النفسي؛ فلا يمكن مثلاً إهمال تقييم الوظائف الاستعرافية في مريض يبدو مكتئباً، ولا اهمال الاستفسار عن الأهلاسات في مريض يبدو قلقاً. وبالطبع فإن توجيه المقابلة بهذه الطريقة يوجب على الطبيب أن يكون مطلعاً مسبقاً على الأعراض والعلامات الأكثر أهمية في تشخيص مختلف الاضطرابات النفسية وفي تفريقها بعضها عن بعض، وهذه مهارة تكتسب من معرفة طريقة تصنيف الاضطرابات النفسية في فئات تشخيصية ومن الخبرة المكتسبة من تطبيق هذه المعرفة في الممارسة السريرية اليومية.

السوابق الطبية النفسية:

لما كانت الاضطرابات النفسية هي اضطرابات مزمنة ومعاودة عادةً، كان من المهم الاستفسار عن السوابق الطبية النفسية، فقد تكون الهجمات السابقة وصفية على نحو يغني المعلومات المجموعة عن الهجمة الراهنة ويساعد على توجيه التشخيص والعلاج، فإذا كان المريض مثلاً مصاباً بهجمة اكتئابية حالياً، قد يشخص عنده اضطراب اكتئابي ويستطب وصف دواء مضاد للاكتئاب، أما إذا كانت لديه أيضاً سوابق هجمة هوسية فيصبح التشخيص المرجح اضطراب مزاج ثنائي القطب مما يوجب الحذر من وصف الأدوية المضادة للاكتئاب لأنها قد تثير هجمة هوسية. قد تكشف السوابق الطبية النفسية أيضاً نمطاً واضحاً لهجوع الهجمة من دون علاج وللاستجابة للعلاج الطبي في عيادة أو مستشفى، أو لعلاج شعبي مثل مراجعة شيوخ أو أسياد. كذلك يجب الاستفسار عن سوابق إيذاء الذات وعن التفكير بذلك، وعن السوابق الجنائية مثل الجنح والجنايات والأحكام بالسجن وملابساتها، وعن سوابق تعاطي العقاقير بما في ذلك الكحول والعقاقير الجنائية المعروفة دولياً مثل الحشيش والهيروين أو التي يشيع استخدامها محلياً مثل بنزهكزول benzhexol، مع الاستفسار عن فترة التعاطي وعن أعراض الإدمان وأعراض السحب.

السوابق الطبية الجسدية:

من الضروري اشتمال الفحص الطبي النفسي توثيقاً مفصلاً للسوابق المرضية الجسدية التي كثيراً ما تهمل عند المرضى النفسيين، مع استقصاء كل أجهزة الجسم ولاسيما الجهاز العصبي المركزي، ومع تسجيل تفاصيل كل العلاجات الطبية المستخدمة حالياً من قبل المريض، فبعض الأدوية قد تحرض اضطراباً نفسياً أو تؤثر في الخيارات العلاجية الممكنة.

السوابق الطبية النفسية العائلية:

يزداد وقوع بعض الاضطرابات النفسية في بعض العائلات بسبب وجود مُرَكَّب complex إمراضي وراثي فيها، لذلك من الضروري استقصاء القصة العائلية للاضطرابات والمشاكل النفسية على نحو يشمل الوالدين والأخوة والجدود والأطفال والأحفاد والأعمام والعمات والأخوال والخالات وأولادهم، مع التركيز على القرابة البيولوجية أو قرابة الدم لأن أهمية الوراثة تضعف ظاهرياً في الأسر الموسعة وبوجود تعدد الزيجات، ويسأل في هذا المجال عما إذا كان أي من الأقرباء البيولوجيين قد تعرض لمعاناة تشبه شكاوى المريض أو لأي اضطراب نفسي أو غرابة في التصرفات، وعن طبيعة ما تعرض له وكيف تم التعامل معه، وعن التداخلات التي ساعدت على تخفيف تلك المعاناة أو شفائها.

التاريخ الشخصي:

للاضطرابات النفسية جذور في الطفولة المبكرة عادةً، لذلك من البديهي توثيق التاريخ الشخصي للمريض على نحو مفصل يتضمن كلاً من العوامل البيولوجية والعوامل النفسية المؤثرة في تطور الشخص وفي اكتساب خبراته الشخصية. وأبسط طريقة لاستخلاص هذه المعلومات هي البدء من وقت حمل أم المريض به والانتهاء بالوقت الراهن؛ فتقسم فترة الحياة إلى مرحلة الحمل والولادة، ومرحلة الطفولة المبكرة، ومرحلة سن المدرسة، ومرحلة المراهقة وسن البلوغ، ومرحلة خدمة العلم إن وجدت، ومرحلة العمل والزواج وإنجاب الأطفال .

يتم الاستفسار أولاً عن ظروف الحمل والولادة ومضاعفات ما حول الولادة، وهل مرضت الأم في أثناء الحمل، وهل تناولت أي أدوية؟ هل كانت الولادة طبيعية أم قيصرية وهل كانت عسيرة؟ هل تألم الجنين أو أصيب بنقص الأكسجة عند الولادة؟، ثم تستقصى مرحلة الطفولة المبكرة بما تتضمنه من نمو جسدي وبلوغ نقاط العلام التطورية في الأعمار المتوقعة (مثل الجلوس من دون مساعدة بعمر ٨ أشهر والمشي منفرداً بعمر ١٣ شهراً وضبط المصرات نهاراً بعمر سنتين والكلام بعمر سنتين ونصف)، ودرجة النشاط والاعتماد على النفس والتفاعل مع الآخرين في المنزل وفي روضة الأطفال، والتعرض لبعض الاضطرابات الشائعة في هذه المرحلة العمرية مثل القلق أو اضطرابات النوم أو الخوف من الظلام أو سلس البول الليلي أو الخوف من الغرباء، واحتمال التعرض للإهمال أو لسوء المعاملة (وهذا أمر شديد الحساسية يجب الاستفهام عنه بلطف في مراحل الطفولة كافة، ولاسيما في حال سوء المعاملة الجنسي).

العلاقات مع المحيط هي مظهر عام للتجارب البشرية في الصحة وفي المرض، ولها تأثير قوي في تطور الشخص، وقد تكون عاملاً أساسياً في حدوث سوء الأداء والخلل الصحي النفسي واستمرارها. ويمكن تصنيف العلاقات ضمن ثلاث فئات واسعة (أسرية واجتماعية وجنسية) وتوصيفها بدءاً من مرحلة الطفولة المبكرة ومروراً بما يليها من مراحل العمر. فالعلاقات ضمن الأسرة محدد قوي لمواقف الإنسان وسلوكه وعلاقاته في المستقبل، مما يوجب الاستفهام عن الأسرة التي نشأ المريض في أحضانها وعن طبيعة العلاقات في تلك الأسرة ونوعيتها؛ فيسجل عمر كل من الوالدين ومهنته وأمراضه والعلاقة بينهما (مثل تعدد الزوجات أو الانفصال أو الطلاق) ونوعية علاقة المريض بكل منهما (الوالد المقرب من المريض، الوالد المسؤول عن الرعاية الأساسية للمريض، الوالد المسؤول عن التأديب)، ثم يذكر عدد الأخوة وأعمارهم بالتسلسل زمنياً، وترتيب المريض بينهم، ونوعية علاقة المريض بكل منهم، ويلي ذلك ذكر أعضاء الأسرة الممتدة الذين كان لهم دور مهم في حياة المريض مثل الخالات أو الجدود والعلاقة بينهم وبين المريض.

العلاقات الاجتماعية هي سمة مهمة للتجربة البشرية، فهي مصدر مهم للدعم النفسي الاجتماعي ووسيلة مهمة للتعبير عن النفس، لذلك فإن طبيعة هذه العلاقات ونوعيتها قد تعطي انطباعاً مهماً عن شخصية الشخص وتطوره. يبدأ الاستفسار عن العلاقات الاجتماعية منذ مرحلة الطفولة المبكرة، ويتكثف في مرحلة سن المدرسة بسلوك المريض في المدرسة وعلاقاته بزملائه وبمدرسيه، ويمر بمنعطف حرج في فترة المراهقة التي تتميز بالميل إلى الاستقلال وإثبات الذات والانفصال عن الأهل والانتماء إلى مجموعات اجتماعية أخرى والاهتمام بالجنس الآخر.

ويمكن استقصاء هذه العلاقات عن طريق سؤال المريض عن عدد أصدقائه، ولاسيما المقربون منهم والذين يمكنه إشراكهم في همومه ومشاكله، كما يمكن الاستفهام عما إذا كانت صداقاته مقتصرة على جنس واحد أو مشتملة على ذكور وإناث، وعن تواتر التواصل معهم وظروفه، فهل يلتقيهم مثلاً في المنزل أو في النادي أو مكان العبادة، وماهي النشاطات التي يمارسونها، وهل يشعر بالقلق في المناسبات الاجتماعية، وهل يصعب عليه تحمل الصداقات الحميمة، وهل يعاني صعوبة الحفاظ على علاقاته؟.

للعلاقات الجنسية في هذا المجال دور مهم، فالتعبير الملائم عن الجنس هو جزء مهم آخر من التطور الشخصي الناضج، ويعتمد هذا التعبير على عوامل أخلاقية وثقافية ودينية (مثل القوانين والعادات والتقاليد والمحرمات والنهي الروحي والأخلاق الشخصية) إضافةً إلى العوامل الجسدية، ويستقصى التطور الشخصي الجنسي عن طريق سؤال المريض عن خبراته وعلاقاته الجنسية ، بما في ذلك العلاقات الجنسية المثلية، وعما إذا كانت تلك العلاقات عابرة أم مستقرة، وعن ظروف الزواج إذا كان متزوجاً؛ هل هو زواج تال لعلاقة حب أو زواج أهل تقليدي، وما مدى الانسجام في هذا الزواج، وعدد الأولاد وصحتهم وظروف دراستهم أو سبب عدم الإنجاب إن كان الزواج عقيماً.

يفيد الاستفهام عن الأداء المدرسي للمريض في تقييم امكاناته العقلية، ومدى معاناته صعوبات التعلم، وارتكاسه

للتغيير وللكرب، وعلاقاته الاجتماعية، وطرائق تأقلمه مع القوانين واستجابته للتأديب، لذلك يسأل المريض عما إذا كانت لديه مشاكل في بدء الدراسة أو في تبديل المدرسة، وعن مدى تحصيله المدرسي، وعن سبب عدم إكماله لتعليمه، وعن الشهادات التي نالها، وعما إذا كان لديه أصدقاء في المدرسة، وعما إذا كان كثير الغياب والتعرض للتأديب. وتستكمل القصة المدرسية بالقصة المهنية فيسأل المريض عن فترة خدمة العلم والصعوبات التي واجهته في أثنائها، وعن المهن التي مارسها بعد انتهاء تعليمه، وعما إذا كان قد تلقى تدريباً مهنياً إضافياً، وعما إذا كان لديه عمل منتظم وثابت أم أنه يمر بفترات من البطالة، وعن أسباب تبديل مهنته، وعن المهنة التي اختارها ومدى رضاه عنها، وعن العلاقات في بيئة العمل.

يلي ذلك التحقق من طبيعة علاقات المريض الحالية عن طريق سؤاله عن طريقة تعامله مع أفراد أسرته المقربين منه، وعن طبيعة شبكة علاقاته الاجتماعية ومدى التواصل معها، وعما إذا كان لديه أصدقاء مقربون يمكنه البوح بمشاكله لهم أو سؤالهم النصح، إضافةً إلى الاستفسار عن العلاقات الجنسية الراهنة، وعن مكان السكن ومع من، وعن مقدرة المريض على العناية بنفسه، فهل هو اتكالي يحتاج إلى المساعدة في القيام بالمهام اليومية المعتادة، وما هو نوع المساعدة المطلوبة وسبب لزومها، وهل يحتاج إلى مراقبة وإشراف منتظم لأنه مثلاً، قد يشرد أو يصبح عدوانياً مع الآخرين؟. من المهم أيضاً التأكد من المسؤوليات المهنية والأسرية الملقاة على عاتق المريض وعن مصدر رزقه الحالي ومدى كفاية دخله لحاجاته الأساسية مثل الطعام والمسكن والملبس وغيرها. أما إذا كان المريض عاطلاً عن العمل حالياً، فمن الضروري استيضاح سبب البطالة، فقد يكون السبب اقتصادياً اجتماعياً، أو يعود إلى عوز المريض للمهارات وللحوافز اللازمة لإيجاد عمل وللمحافظة عليه. ويتبع ذلك الاستفسار عن هوايات المريض، فهل هو قادر على إشغال أوقات الفراغ، وهل هواياته انفرادية أم اجتماعية؟.

للعوامل الروحية أهمية خاصة في كل الثقافات، وخصوصاً في المجتمع العربي، حيث قد يُقدَّم لكثير من المرضى النفسيين وأهاليهم تفسير غير طبي للاضطراب النفسي نتيجة دمج معتقداتهم وخبراتهم بأعراض الاضطراب النفسي. فقد يعتقد المريض المكتئب مثلاً أنه ممسوس أو مسحور، أو يقتنع المريض الهوسي بأن مصدر طاقته المفرطة هو أرواح ترافقه أو قرين من الجن. ويصعب أحياناً تمييز ما إذا كان ادعاء المريض النبوّة أو المقدرة على شفاء غيره هو معتقد نابع من أساس ديني أو ثقافي أم أنه عرض لمرض نفسي. ومهما كان الأمر، من المهم دائماً محاولة فهم معتقدات المريض والتعامل معها على نحو لائق لأنها قد تكون ذات شأن مهم في تقبل المريض للعلاج، ويتم ذلك عن طريق استكشاف تجارب المريض الروحية، ومعتقداته الدينية وأهميتها بالنسبة إليه، وتأثيرها في فهمه لمشاكله الراهنة، ومدى الدعم المعنوي الذي يجده في إيمانه ومعتقداته.

الشخصية قبل المرض:

تختتم القصة المرضية بوصف شخصية المريض قبل إصابته بالاضطراب النفسي الراهن. والشخصية هي سمات الشخص الثابتة التي تؤثر في ارتكاسه للظروف وللعلاقات مع الآخرين والتي تتأسس باكراً في الشباب، أي قبل عمر ١٨ سنة. يسأل المريض عن سمات شخصيته مثل الاندفاعية وتغيرات المزاج والهيوجية والتشبث بالرأي، ولكن يصعب أن يعطي الشخص وصفاً موضوعياً لشخصيته، لذلك من المفيد عادةً الاستفسار عن شخصية المريض من آخرين يعرفون المريض معرفة جيدة.

تقييم الشخصية قبل المرض مهم لسببين: الأول تحديد ما إذا كان الشخص مصاباً باضطراب الشخصية، والثاني تحديد ما إذا كانت شخصية المريض قد كان لها شأن مؤهب للاضطراب النفسي الراهن، لما في ذلك من تأثير في خطة العلاج وإنذار المرض. فالأشخاص المصابون باضطراب الشخصية معرضون أكثر من غيرهم للتورط بمواقف سلبية وللتعرض لحوادث حياتية راضة، كما أن بعض صفات الشخصية المميزة لبعض الاضطرابات الشخصية (مثل الشخصية الزورية أو الشخصية الهستريائية) قد تطغى على الصورة السريرية للاضطراب النفسي الراهن على نحو قد يحرف التشخيص.

يبدأ استقصاء شخصية المريض قبل المرض بسؤال مفتوح مثل: «صف لي شخصيتك، كيف تفكر وتتصرف وتشعر على نحو عام؟» أو «كيف يصف الآخرون شخصيتك، هل يعدونك ناجحاً، هل يحسدونك؟»، ويمكن المتابعة بأسئلة تتناسب مع وصف المريض لشخصيته بغية إغناء ذلك الوصف، فيسأل مثلاً: «هل يقول الآخرون أن لك تصرفات مزعجة؟» أو «هل تسبب لك تصرفاتك متاعب في المنزل أو المدرسة أو العمل؟» أو «ما صفات شخصيتك التي قد ترغب بتغييرها؟». كما يمكن سؤال المريض عن هواياته وكيفية إشغاله أوقات الفراغ،

وعن مدى رضاه عن نفسه وعما حققه في حياته. وعما إذا كان متشدداً في حكمه على الصواب والخطأ، ومدى احترامه للنظم الاجتماعية وللقوانين ودرجة تقيده بها. ومدى شكه أو ثقته بالآخرين ودرجة حذره من العاملين معه، وشدة احترامه لزملائه ولرؤسائه ولمرؤوسيه وكيفية تعبيره عن رأيه أمام كل منهم، وما إذا كان «رومانسياً» تراوده أحلام يقظة، وما إذا كان يعتقد أن الآخرين يهتمون به أكثر مما يجب أو يتهامسون عليه، ودرجة ثقته بنفسه واعتماد الآخرين عليه أو اتكاله على الآخرين، ومدى رغبته بالاختلاط بالآخرين وبجذب اهتمامهم وبالتعاون معهم، ودرجة اهتمامه بالترتيب والكمال عند تنفيذ أعماله، والمشاعر الطاغية على حياته مثل الغضب أو الخجل وكيفية إظهاره لتلك المشاعر.

قد تكون بعض صفات الشخصية طاغيةً ومعوقةً على نحو يكفي للقول بوجود اضطراب الشخصية فيشخص ذلك على نحو مستقل عن تشخيص الاضطراب النفسي الراهن بحسب طريقة التشخيص متعدد المحاور، كما سيرد لاحقاً.

ثانياً- فحص الحالة العقلية:

ينتقل الطبيب كما في بقية الاختصاصات الطبية، بعد أخذ القصة المرضية إلى الفحص السريري، والفحص السريري في الطب النفسي هو فحص الحالة العقلية، فيتم خلال الفحص الطبي النفسي تقييم الحالة العقلية الراهنة للمريض تحت العناوين التالية:

١- المظهر والسلوك.
٢- المزاج والوجدان.
٣- الكلام والتفكير.
٤- اضطراب الإدراك والتجارب غير الطبيعية.
٥- الوظائف الاستعرافية العليا.
٦- البصيرة.

وللطبيب في هذا المجال ثلاث مهام: المهمة الأولى هي استكمال المعلومات الناقصة، ومع أن معظم المعلومات اللازمة لفحص الحالة العقلية تُجنى في أثناء أخذ القصة المرضية فإنه قد يجب استكمال هذه المعلومات أو التأكد منها بطرح أسئلة إضافية مثل «كيف يعاملك الناس؟» أو «كيف كانت مشاعرك في الآونة الأخيرة؟». المهمة الثانية هي إعطاء العلامات والأعراض التي يذكرها المريض أسماءً طبية نفسية، فتصريح المريض بأنه يشعر ببرودة تتحرك تحت جلد ذراعه الأيمن مثلاً يسمى هنا هَلَساً حسياً. المهمة الثالثة هي ترتيب الأعراض والعلامات تحت العناوين الواردة أعلاه، فقد ترد هذه الأعراض والعلامات على نحو فوضوي في أثناء الاستجواب مما يوجب ذكر كل منها في موضعه المناسب حين توثيق الفحص الطبي النفسي.

يعتمد فحص الحالة العقلية على حقيقة أن وظائف الإنسان العقلية تمنحه القدرة على التذكر والتخطيط والتوقع، مما يؤهله للقيام بعديد من المهام المعقدة، فيتمكن من إدراك ما يجري حوله، ومن خوض التجارب، ومن تفسير هذه التجارب في ضوء تجاربه السابقة، ومن التخطيط لأفعاله المستقبلية، ومن الانخراط بعلاقات اجتماعية حركية «دينامية» معقدة مع الآخرين، ومن التعبير عن أفكاره ومشاعره ومعتقداته وإيصالها إلى الآخرين، ومن تلقي أفكار الآخرين ومشاعرهم ومعتقداتهم. وقد تضطرب هذه الوظائف ولكن اضطرابها لا يتبع قاعدة الكل أو العدم، بل إن كثيراً من هذه الوظائف يبقى سليماً في معظم المرضى النفسيين، ففي حين تتضافر بعض الوظائف العقلية لأداء فعالية ما (مثل التعلم الذي يتطلب سلامة التركيز والذاكرة والإدراك البصري والسمعي)؛ فإن اختلال وظيفة عقلية لا يعني بالضرورة اضطراب غيرها من الوظائف العقلية، فاضطراب التفكير مثلاً لا يستدعي بالضرورة قصور الذاكرة أو خلل الحوافز، واضطراب المزاج لا يعني اضطراب الإدراك، ووجود أعراض نفسية صارخة - مثل الأهلاسات السمعية - لا يجعل المريض بالضرورة عاجزاً عن العناية بنفسه أو عن الدخول بنقاش ذكي، مما يجعل من الضروري دائماً استقصاء كل الوظائف العقلية عند كل مريض وعدم الاكتفاء بما يتكون لدى الطبيب من انطباعات عن المريض قد تكون خاطئة ومضللة للتشخيص.

١- المظهر والسلوك:

يبدأ فحص الحالة العقلية للمريض منذ لحظة تعرفه، إذ تجمع معلومات مهمة من تأمل المريض فحسب، فيقيِّم الطبيب أولاً مستوى وعي المريض ومدى إدراكه البيئة وتفاعله معها، ويصبح فحص الحالة العقلية صعباً وغير موثوق إذا كان مستوى وعي المريض منخفضاً. ثم تلاحظ ملابس المريض ومدى ملاءمتها للجو وللمناسبة، ونظافة شعره وذقنه ويديه، وتعابير وجهه ووضعة جسده، وما إذا كان مزيناً على نحو غير معتاد مثل نظارة شمسية ضمن الغرفة أو وردة في الشعر، أو إذا كان يحمل أشياء غريبة مثل مجلات قديمة أو خيوطاً ملونة. ويفيد التأمل أيضاً في ملاحظة نمطين من السلوك والنشاط الحركي وتوثيقهما، الأول هو الشذوذات الحركية البسيطة مثل الخزل paresis أو الرجفان أو الرنح ataxia أو الحركات الرقصية، والثاني هو السلوك

المعقد بوجهيه الشخصي والاجتماعي ثم تقيِّم درجة تعاون المريض مع الطبيب، وهل المريض بطيء أم مفرط النشاط، وهل يبادر بأي كلام أو سلوك عفوي، وهل تصرفاته مناسبة، وهل سلوكه هادف، وهل يتم المهام التي يبدأها أو يتركها غير مكتملة ليبدأ غيرها؟. يفيد ذلك في تقدير مستوى عناية المريض بنفسه أو إهمالها، وحالته المزاجية؛ فقد يكون إهمال النفس علامةً للفصام أو للتخلف العقلي، وفرط التبرج علامةً للهوس، والتجهم وحني الرأس والجذع للأمام علامةً للاكتئاب، والتململ وتوسع الحدقة علامةً للقلق، وجمود السحنة علامةً للباركنسونية الدوائية. ويفيد تأمل المريض كذلك في تقييم درجة حميمية العلاقة بين الطبيب والمريض ومدى إمكانية التواصل وبناء الثقة بينهما، فالتواصل مع مريض مسترخ ومنفتح أسهل بكثير من التواصل مع مريض حذر ومنغلق.

٢- المزاج mood والوجدان affect:

يشتمل الفحص الطبي النفسي على تقييم الحالة الانفعالية (أو العاطفية) للمريض، وتوصف هذه الحالة باستخدام مصطلحين هما المزاج والوجدان. يقصد بالمزاج الحالة الانفعالية الدائمة والطاغية أي الخبرة الانفعالية الشخصية المستمرة كما يصفها المريض، ويقصد بالوجدان مشاعر المريض الحالية كما يصفها هو أو كما يلاحظها الطبيب من مظهر المريض. ويعطي وصف المريض لمزاجه عادةً أفضلية على ما يلاحظه الطبيب عند توثيق الحالة المزاجية للمريض؛ فقد يبدو المريض مضطرباً وحزيناً ولكنه يقول إنه يشعر بالقلق، أو يبدو سعيداً ولكن يدعي أنه يائس. إذا توافق وصف المريض لمزاجه مع الوجدان الملاحظ يقال إن هذا الوجدان متوافق، أما إذا اختلفا فيقال إن الوجدان غير متوافق incongruent affect.

ينتبه الطبيب طوال فترة الفحص الطبي النفسي لوجدان المريض ولدرجة ثبات هذا الوجدان أو تقلبه ومدى مناسبته لموضوع الحديث وما يرافقه من تعابير وجهية وإيماءات وتواصل غير لفظي، ويستكمل هذا التقييم الموضوعي بسؤال المريض عن حالته المزاجية الطبيعية عندما كان سليماً وما طرأ عليها من تغيرات، وبتوثيق المزاج المعتاد للشخص قبل المرض، وهل كان ثابتاً أم متموجاً، وهل كان حساساً للمتغيرات البيئية. فالمزاج الطبيعي يبدي تذبذباً باتجاه الفرح أو الحزن يتناسب مع ما يمر به الشخص من تجارب وأحداث، فيفرح في المناسبات السعيدة ويحزن حين يسمع خبراً سيئاً، وينعدم هذا التذبذب عند بعض المرضى المصابين بتبلد أو تسطح المزاج فلا يرتكسون انفعالياً للأخبار السيئة ولا للأحداث السارة، وقد يصير التعبير الانفعالي عند مرضى آخرين معاكساً لما هو متوقع فيضحكون في أثناء التحدث عن أمور مأساوية مثلاً، ويقال إن لديهم مزاجاً لا ملائماً.

تطغى أحياناً على مزاج الشخص صفة غالبة فيتصف مزاجه بالقلق والخوف، أو بالنزق والغضب وسهولة الاستفزاز والهياج، ويكون المزاج مرتفعاً في حالة الشمق التي يشعر فيها المريض بفرط السعادة وبفرط الثقة بالنفس وبأفكار العظمة، ويكون المزاج اكتئابياً حين يشعر المريض بالحزن والبؤس الذي يرافقه في الحالات الشديدة اليأس والقنوط وفقد حس المتعة anhedonia، إذ يصرح المريض عادةً بأنه فقد الاهتمام بمصادر سعادته المعتادة، أو بأنه غير قادر على الشعور بالعواطف المعتادة ولاسيما السارة منها كاستجابة لما يعايشه من أحداث. ولابد دائماً من استقصاء الوظائف البيولوجية التي تضطرب عادةً في اضطرابات المزاج وهي النوم والشهية للطعام والرغبة الجنسية وسرعة الإصابة بالتعب وسهولة الاستفزاز، ولابد من سؤال المريض أخيراً عما إذا كانت قد راودته أي أفكار انتحارية.

٣- الكلام والتفكير:

الكلام هو شكل آخر من أشكال السلوك التي يمكن ملاحظتها مباشرةً، ويفيد الإصغاء إلى حديث الآخرين في معرفة ما يمرون به من تجارب عقلية. وعلى الطبيب توثيق كل من شكل الكلام ومحتواه، مع الانتباه لسرعة الكلام وللحنه ولارتفاعه، فيسجل مدى طلاقة حديث المريض، ودرجة انخفاض صوته أو ارتفاعه، وتغير نبرته أو ثباتها، ودرجة وضوح جريان الكلام وسهولته، فهل هناك تقطع أو توقف مفاجئ في جريان الكلام، أو تنقل قافز من موضوع إلى آخر، أو توقفات مديدة يبدو المريض في أثنائها وكأنه ينتقي إجابته بحذر، أو سيل لا ينتهي من كلمات يصعب تفسيرها (ضغط أفكار)، وهل يستطيع المريض إعطاء إجابات لفظية واضحة أم أنه يتفوه بالكثير من دون توصيل محتوى واضح؟

يفيد الإصغاء إلى كلام المريض، ودراسة ما ينتجه من خلال أشكال التعبير الأخرى مثل الكتابة والرسم، في معرفة شكل تفكيره ومحتواه.

أ- شكل التفكير: لما كان الكلام هو نتيجة التفكير فإن اضطراب الكلام يدل على اضطراب التفكير، وقد يعكس كلام المريض اضطراباً في شكل التفكير من دون اضطراب محتواه،

أو اضطراباً في محتوى التفكير من دون اضطراب شكله؛ فقد يجيب المريض على نحو فوضوي أو يتفوه بكثير من الكلام سليم التركيب وعديم المعنى. يشتمل اضطراب شكل التفكير على الإطناب والمماسية tangentiality وتطاير الأفكار وحركة الفارس knight move والسلطة الكلامية والمفردات المستجدة وشح الأفكار والتفكير الجامد والوظوب، وستعرف كل من هذه الاضطرابات في فقرة الأعراض والعلامات النفسية.

ب- محتوى التفكير: يتعرف الطبيب محتوى تفكير المريض طوال الوقت الذي يستغرقه لأخذ القصة المرضية، ويستكمل المعلومات الناقصة بطرح بعض الأسئلة المتعلقة مثلاً بالمشاكل التي تشغل تفكير المريض أو تثير قلقه حول ظروفه الحياتية الراهنة ومستقبله وماضيه، وبمدى شعوره بالأمان حين يكون وحده وحين يكون بصحبة آخرين، وعما إذا كانت مخاوفه تؤثر في نومه أو في مقدرته على التركيز. ويهتم الطبيب في هذا الجزء من فحص الحالة العقلية بما يحتويه تفكير المريض من اجترارات فكرية ووساوس وضُلالات وأفكار مضخمة وغربة أفكار. فالاجترارات ruminations هي أفكار تشغل المريض على نحو متكرر وقد يكون محتواها سعيداً أو تكون اجترارات قلقية، وقد يجلبها المريض إلى وعيه ليناقشها على نحو مقصود، ولكنها تختلف عن الوساوس بأنها ليست مزعجة شخصياً للمريض. وقد تقود الوساوس إلى التفكير الوسواسي أو إلى الطقوس القَهْرِيّة والبطء الوسواسي [ر. فقرة الأعراض والعلامات النفسية].

قد يصرح المريض في أثناء الاستجواب بأفكار ومعتقدات غير طبيعية تتعلق إما بالبيئة المحيطة به (مثل الضُلالات والأفكار المضخمة) وإما به ذاته (مثل غربة الأفكار). وتعرف الضُلالات delusions على أنها معتقدات خاطئة وثابتة لا تتلاءم مع الخلفية الثقافية للمريض أو مستواه التعليمي وتستمر على الرغم من توضيح شكوك معقولة بصحتها أو تقديم براهين على ما يعاكسها، لذلك فإن الغاية من مناقشة الضُلالات هي فقط استطلاع مدى تجذرها، فلا فائدة من محاولة اقناع المريض بعدم صحتها. ويجب الانتباه لأن بعض المعتقدات الثقافية المشتركة بين جماعات معينة قد تبدو غريبةً وثابتةً ولكن ذلك لا يجعلها ضُلالات لأنها عامة يعتقد بها كل من حول المريض كجزء من ثقافتهم المحلية: مثل الاعتقاد بالجن أو بالسحر. أما الأفكار المضخمة overvalued ideas فهي أفكار ومعتقدات يحملها المريض بقوة ولكنها لا تبلغ شدة الضُلالات من حيث درجة الاقتناع بها؛ فقد يعتقد المريض أن مخبراً يلاحقه ولكن عند مطالبته بتقديم برهان، على ذلك المعتقد قد يقر بأنه ليس لديه برهان وأن اعتقاده قد يكون خاطئاً. أما المريض المتوهم فيرفض مناقشة احتمال أن يكون اعتقاده خاطئاً أو يقدم براهين غير منطقية أو مزيفة.

يرمز مصطلح غربة الأفكار thought alienation إلى مجموعة ظواهر يشعر فيها المريض بأن أفكاره تحت سيطرة أو تأثير قوى خارجية؛ فالمريض المصاب بغرز الأفكار thought insertion يعتقد أن أفكاره لا تخصه بل هي غريبة عنه ومزروعة في رأسه بفعل شخص أو جماعة ما، ويعتقد المريض المصاب بسحب الأفكار thought withdrawal أن أفكاره قد استخلصت (أو سحبت) من وعيه بفعل جهة ما، ويشعر المريض في ظاهرة بث الأفكار thought broadcasting أن كل من حوله يعرفون أفكاره من دون أن يقولها لأنها تذاع أو تعبر إلى عقولهم مباشرةً أو لأن الآخرين يقرؤون أفكاره بوساطة اللاسلكي أو التخاطر أو غيره، ويشكو المريض في ظاهرة حصر التفكير من توقف تام لقطار أفكاره فيشعر بأن عقله قد أصبح فارغاً تماماً ولا يحتوي على أي أفكار واعية.

تمثل غربة الأفكار قسماً مهماً تشخيصياً مما يعرف باسم التجارب اللافاعلية passivity experiences، وهي مجموعة من التجارب غير الطبيعية يشعر فيها المريض بأن قوى خارجية لا يمكنه مقاومتها تتحكم به فتجعله يفكر بأفكار لم تخطر على باله، أو تمنحه أحاسيس لا يرغب بها، أو تدفعه إلى القيام بأعمال لا يريد القيام بها، وقد يطور المريض ضُلالات ثانوية بهدف تفسير هذه التجارب، كأن يتوهم أنها نتيجة السحر أو الأشعة أو الأمواج الصوتية فيقال إن المريض مصاب بضُلالات اللافاعلية delusions of passivity.

التفكير الانتحاري: الانتحار هو أحد أخطر عواقب الاضطرابات النفسية والوقاية منه ممكنة عادةً، إذ يفكر كثير من المرضى بالانتحار أو بإيذاء النفس من دون توجيه انتباه العاملين في الرعاية الصحية؛ فقد يخفي المريض خططه على نحو مقصود، أو يعتقد أنه من غير المناسب مناقشة المسألة في مكان طبي، أو يخشى العواقب السيئة مثل الوصمة الاجتماعية أو الاتهام بخرق المحرمات أو الأحكام القانونية. ولكن من الضروري سؤال كل المرضى عن هذا الموضوع، ويمكن للطبيب الوثوق من أن طرح الموضوع في مكان طبي لن يدفع المريض للانتحار، ومن أن المريض لن ينزعج إذا تم الاستفسار عن الأفكار الانتحارية على نحو لطيف ومتدرج: فيبدأ الطبيب بالسؤال عن نظرة المريض

للمستقبل، هل يرى أن له مستقبلاً؟ وهل المستقبل جيد أم سيء؟ وهل يعتقد المريض أنه سيشفى أم سيموت؟ وهل يفكر المريض بالموت، وكم يشغله هذا التفكير؟ وهل يبدو الموت حلاً للمعاناة والضيق الراهنين؟ وهل يعتقد المريض أن الأمور ستكون أسهل لأسرته لو كان ميتاً؟ وهل يعتقد المريض أنه يستحق أن يموت؟ وهل خاطر المريض بحياته عن طريق السياقة على نحو متهور أو قطع الشارع من دون انتباه مثلاً؟ وهل فكر بوسائل أو طرائق لإيذاء نفسه؟ وما هي الوسائل والطرائق التي فكر بها؟ وهل قام بأي تحضيرات للانتحار؟ وهل سبق له فعلاً إيذاء نفسه بأي طريقة، ولماذا؟.

٤- اضطرابات الإدراك perceptual abnormalities:

الإدراك هو فهم ما يردنا من تنبيهات عبر الحواس الخمس، وقد يختل الإدراك فيتعرض الشخص لتجارب غير طبيعية تتعلق بالبيئة الخارجية (مثل الانخداع والأهلاسات) أو تتعلق بجسم المريض (مثل الشعور بألم غير معلل أو تبدل الأحاسيس الجسدية). والانخداع illusion هو سوء تفسير لتنبيهات حسية موضوعية حين يوجد تنبيه حقيقي مثل الضجيج ولكننا نفسره على نحو خاطئ على أن أحداً ينادينا بالاسم، أو عندما نرى ظلالاً في مكان معتم فنعتقد أن شخصاً ما يقترب منا، ويزداد تواتر حدوث الانخداعات في البشر المعرضين للكرب، فقد تتعرض الزوجة المترملة حديثاً لانخداعات متكررة تتعلق بزوجها المتوفى كأن تشعر بحركته حولها. أما الأهلاسات hallucinations فهي تجارب حسية تحدث على الرغم من عدم وجود أي تنبيه حسي موضوعي، وهي تحدث والمريض مستيقظ تماماً، لذلك فهي لا تشتمل على الأحلام والكوابيس وغيرها من التجارب الحسية غير الطبيعية التي تحدث في أثناء النوم. والتجارب الأهلاسية مماثلة تماماً للأحاسيس الطبيعية؛ ويدركها المريض كما يدرك التنبيهات الحسية الحقيقية؛ فالأصوات الأهلاسية تسمع على أنها آتية من خارج رأس المريض وعبر أذنيه، وليس داخل الرأس، والأهلاسات البصرية هي تجارب خارج الجسم تدرك عبر العينين، وليست مجرد تخيلات بصرية. وقد تحدث الأهلاسات في أي من الحواس الخمس، فهناك أهلاسات حسية (أو لمسية) وأهلاسات شمية وأهلاسات ذوقية، ولكن الأكثر شيوعاً هي الأهلاسات السمعية والأهلاسات البصرية، وتثير الأهلاسات البصرية والشمية والحسية الشك بمرض جسدي عضوي عادةً، وإن كانت تشاهد أيضاً في الاضطرابات النفسية، أما الأهلاسات السمعية فهي إحدى العلامات الوصفية للاضطرابات الذهانية.

٥- الوظائف المعرفية العليا higher cognitive functions:

يتضمن الفحص الطبي النفسي المنوالي (الروتيني) تقييماً لوعي المريض وتوجهه وانتباهه وتركيزه وذاكرته قصيرة الأمد وطويلة الأمد، وتفحص وظائف دماغيه عليا أخرى حين الشك بمرض نفسي ذي منشأ عضوي. ومن الضروري تقييم مستوى وعي المريض في مطلع الفحص الطبي النفسي، فقد يكون المريض تام اليقظة أو يكون وعيه متغيماً على نحو خفيف أو شديد يبلغ درجة السبات العميق. ويرافق تغيم الوعي تشتت الانتباه وخلل التوجه والتركيز وصعوبة الحصول على أجوبة مناسبة من المريض، وقد يرافق الاضطرابات النفسية الذهول stupor وهو حالة يكون فيها المريض يقظاً ولكن صامتاً لا يتحرك ولا يستجيب. وبالطبع فإنه من غير الممكن فحص الوظائف الاستعرافية عند مريض غير واع أو غير متجاوب، أما المريض المتجاوب فيفحص عنده أولاً التوجه orientation وهو إطلاع الشخص على مكانته في العالم الخارجي، ويفحص عادةً نسبةً إلى المكان (فيطلب الطبيب من المريض تسمية مكان وجوده في تلك اللحظة) وإلى الأشخاص (فيشير الطبيب إلى أحد أعضاء الفريق الطبي طالباً من المريض تسميته أو تحديد طبيعة عمله) وإلى الزمان (فيسأل الطبيبُ المريضَ عن اليوم والتاريخ والوقت)، مع الانتباه لخلفية المريض التعليمية والثقافية، فقد لا يكون لدى المريض اهتمام بالتاريخ مثلاً، وقد يكون عدم التوجه علامة لمتلازمة دماغية عضوية.

يتم بعد ذلك فحص كل من الانتباه والتركيز والذاكرة، واضطراب أي منها لابد من أن يلقي ظلالاً من الشك على كل ما يقدمه المريض من معلومات. الانتباه (ويسمى أحياناً الذاكرة الآنية أو ذاكرة العمل) هو الاحتفاظ بالمعلومات ريثما يتم استخدامها ثم نسيانها مباشرة، كما يحدث عندما نقرأ رقم هاتف وننساه من فور طلبه. ويفحص الانتباه بقراءة قائمة أشياء للمريض ومطالبته بتكرارها مباشرة، ومن المعتاد في هذا الفحص تقديم سلسلة من الأرقام بطول متزايد. ويتوقع من الشخص الطبيعي أن يتمكن من تكرار ستة أرقام بتسلسل سليم، ولكن ربما كان من الأنسب في المجتمع العربي استخدام قائمة من أسماء أشياء شائعة بالطريقة ذاتها. أما التركيز فهو المقدرة على معالجة معلومات تبقى في الوعي لفترة من الوقت، ويفحص عن طريق مطالبة المريض القيام بمسألة معقدة غير معتادة، مثل العد على نحو تراجعي من ١٠-١ إذا كان المريض متعلماً، أو سرد أسماء أيام الأسبوع أو أسماء الشهور على نحو عكسي، وتستخدم أحياناً مسائل أعقد مثل

العد التنازلي سبعة سبعة بدأ من الرقم ١٠٠ مع ملاحظة عدد الأخطاء التي يرتكبها المريض، ويختل كل من الانتباه والتركيز عادةً في الهذيان delirium.

تفحص بعد ذلك الذاكرة بشكليها قصير الأمد وطويل الأمد. يقصد بالذاكرة قصيرة الأمد المقدرة على تسجيل معلومات وحفظها وتذكرها بعد بعض الوقت، وتفحص عن طريق تزويد المريض بمعلومات جديدة عليه، مثل إعطائه اسماً وعنواناً أو قائمة من ثلاثة أو أربعة أشياء شائعة الاستعمال (مثل سيارة، جبنة، مشط)، ومطالبة المريض بتكرارها فوراً للتأكد من أنه سمعها جيداً، ثم يسأل عنها بعد بضع دقائق للتأكد من مقدرته على حفظ معلومات جديدة وعلى تذكرها، وطبعاً فإن ذلك غير لازم إذا كان التكرار الفوري للمعلومات الجديدة مختلاً. أما الذاكرة طويلة الأمد فليس من الضروري أن تكون مختلةً إذا كان كل من الانتباه والذاكرة قصيرة الأمد مختلين، لذلك من الضروري فحصها في كل مريض بسؤاله عن حوادث مهمة في ماضيه، مثل تاريخ زواجه إذا كان معروفاً للطبيب أو حوادث عامة مثل تاريخ الاستقلال، ويمكن أيضاً الاستفهام عن معارف عامة مثل أخبار البلد الراهنة. وخلل الذاكرة هو علامة واسمة للخرف، ولكنه قد يشاهد في حالات أخرى مثل الهذيان أو الاضطراب التفارقي dissociative disorder.

يضطرب كل من التوجه والانتباه والتركيز والذاكرة في كل الحالات المسببة لتغيم الوعي، أما في النساوة (فقدان الذاكرة) amnesia فتضطرب الذاكرة فقط. ففي متلازمة فيرنيكه - كورساكوف Wernicke-Korsakoff syndrome مثلاً، تختل الذاكرة القريبة وتحدث فجوات في الذاكرة البعيدة يحاول المريض ملأها بأحاديث مختلقه (تخريف أو تلفيق confabulation). ومن الظواهر التي لها علاقة باضطراب الذاكرة ظاهرة «سبقت رؤيته déjà vu» وفيها يعتقد المريض عند مواجهته لشخص أو موقف ما للمرة الأولى أنه قد سبق له مواجهة الشخص نفسه أو الموقف نفسه، ويحدث العكس في ظاهرة «لم ير سابقاً jamais vu» إذ يخفق المريض في التعرف على شخص أو موقف كان قد صادفه فعلاً في الماضي. تحدث كل من هاتين الظاهرتين في الصرع، كما تصادف ظاهرة «سبقت رؤيته» عند الأصحاء وفي الاضطرابات القلقية.

يشتمل الفحص الطبي النفسي أيضاً على فحص محاكمة judgment المريض ومقدرته على التفكير التجريدي، ويتم ذلك عن طريق سؤال المريض عن طريقة استجابته لظرف يوجب عليه اتخاذ قرار ما؛ مثل سؤاله ماذا يفعل إذا شم رائحة غاز في منزله، أو يطلب من المريض تفسير أمثال شائعة؛ فقد لا يميز مريض أن المقصود بالقول «الدم لا يصبح ماء» هو صلة القربى فيفسر ذلك اعتماداً على اختلاف لون الدم عن لون الماء، بل إن مريضاً أصر على أن هذا القول خاطئ لأنه عندما أصيب بالرعاف وغسل أنفه بالماء صار الدم ماء!.

يجب على الطبيب طوال الفحص الطبي النفسي البقاء متنبهاً لما قد يظهر على المريض من أعراض ذات منشأ عصبي مركزي مثل الحبسة والعمه واللاأدائية apraxia. والحُبسات aphasias هي اضطرابات في اللغة تنجم عادةً عن أذية بؤرية في قشرة الدماغ الجبهية نتيجة النشبة الدماغية مثلاً، وتكشف بملاحظة طلاقة كلام المريض ويفحص مقدرته على تسمية الأشياء وعلى فهم أوامر حركية بسيطة وتنفيذها. وهناك عدة أنواع للحبسة؛ ففي الحبسة التعبيرية (أو حبسة بروكا Broca s aphasia) لا يمكن للمريض التحدث بطلاقة ولا تسمية الأشياء على نحو صحيح، ولكن يمكنه فهم الأوامر الحركية وتنفيذها، في حين يتكلم المريض المصاب بالحبسة الاستقبالية (أو حبسة فيرنيكه Wernicke's aphasia) بطلاقة ولكن لا يمكنه فهم الكلام المسموع، وحديثه عادةً بلا مغزى ولا يمكنه تنفيذ أمر شفهي. والعمه agnosia هو عدم مقدرة المريض على تمييز الأشياء وتعريفها على نحو صحيح باستخدام حاسة البصر أو حاسة اللمس، وقد يترافق العمه والحبسة في أذيات قشرة الدماغ الجداري السائد dominant، ولكن قد يحدث أيضاً عند مصابين بأذيات قشرة الدماغ الجدارية غير السائدة. ويقصد باللاأدائية عدم مقدرة المريض على تنفيذ مهارات حركية مثل ارتداء الملابس على الرغم من عدم إصابته بالضعف العضلي أو بعدم التناسق الحركي، وتحدث اللاأدائية عادةً جزءاً من متلازمة الإهمال neglect syndrome في سياق إصابة قشرة الدماغ الجدارية غير السائدة أو نتيجة أذية قشرية دماغية شاملة وشديدة.

متلازمة غانسر Ganser syndrome هي اضطراب تفارقي نادر الحدوث كانت تصنف سابقاً على أنها تمارض أو اضطراب مفتعل، وتتألف من إجابة المريض عن الأسئلة إجابات طائشة أو خاطئة، وأحياناً مع أعراض تفارقية أخرى مثل الشرود أو النساوة أو أعراض تحويلية، وعادةً مع هلوسة بصرية كاذبة وانخفاض مستوى الوعي. يطلق على هذه المتلازمة أحياناً أسماء أخرى أشهرها «متلازمة الأجوبة التقريبية syndrome of approximate answers» و«ذهان السجن prison psychosis»

لأنها تشاهد عادةً في المساجين إذ إنها قد تمثل محاولةً للحصول على رحمة حراس السجن وشفقتهم. تحدث هذه المتلازمة حين التعرض لكرب شديد، وفيها يعطي المريض أجوبة غير دقيقة لأسئلة بسيطة على نحو يبين أنه فهم السؤال بوضوح؛ مثل أن يسأل المريض «ما عدد أرجل القطة؟» فيجيب «ثلاث». وقد تحدث هذه المتلازمة في سياق اضطرابات نفسية أخرى.

كثيراً ما يستخدم «فحص الحالة العقلية الوجيز mini-mental state examination (MMSE)» في تقييم الوظائف الاستعرافية العليا على نحو سريع، ويفيد هذا الفحص بوصفه أداة نخل لكشف المرضى المصابين بخلل استعرافي، والذين يحتاجون إلى دراسة عصبية إضافية بالطرائق السريرية أو المخبرية أو الشعاعية بسبب احتمال إصابتهم بمرض في الجملة العصبية المركزية مثل داء ألزهايمر أو غيره. وقد طور هذا الفحص بإضافة بعض الأسئلة الموجهة لفحص وظائف استعرافية إضافية، والجدول (١) يبين النسخة المعدلة من فحص الحالة العقلية الوجيز.

يجب أخذ كل من عمر المريض ودرجة تعليمه بالحسبان حين تفسير نتائج هذا الفحص، ولكن - وعلى نحو عام - إذا كانت العلامة الكلية أقل من ٨٠ يجب أن تثير الشك بوجود خلل في الوظائف الاستعرافية يستوجب استقصاءات إضافية.

٦- البصيرة insight:

اضطراب البصيرة مظهر مهم للاضطراب النفسي لأنه يؤثر تأثيراً مهماً في تقبل المريض للتشخيص، وفي تعاونه مع الخطة العلاجية. والبصيرة هي إدراك المريض وفهمه وتقبله لاضطرابه، ويمكن تقييمها بالاستفسار عن الأمور الثلاثة التالية: أولاً: هل يقبل المريض رأي الطبيب بأنه ليس سليماً وبأن أعراضه غير طبيعية؟ ثانياً: هل يتقبل المريض أنه مصاب باضطراب نفسي أم يفسر أعراضه على أنها نتيجة اضطراب جسدي؟ ثالثاً: هل يوافق المريض على أنه بحاجة للعلاج وهل يتقبل العلاج الطبي النفسي؟.

التقييم الجسدي:

يحتاج كل المرضى النفسيين إلى تقييم طبي جسدي كامل، فكثير من المرضى المراجعين بشكاوى نفسية هم في الحقيقة مصابون باضطرابات جسدية. لذلك وإضافةً إلى ضرورة أخذ قصة مرضية طبية كاملة وضرورة استعراض أجهزة الجسم كافة كما ورد أعلاه، يجب فحص كل المرضى فحصاً جسدياً يغطي كل أجهزة الجسم مع تركيز الانتباه على تغذية المريض وعلى ما يبديه من أعراض وعلامات عصبية أو قلبية أو وعائية أو استقلابية، وتطلب الاستقصاءات المخبرية والشعاعية الملائمة لموجودات الفحص الطبي وللتشخيص التفريقي المحتمل، علماً بأنه لا توجد استقصاءات منوالية (روتينية) في الطب النفسي، ولكن قد تطلب بعض الاستقصاءات لنفي تشخيص محتمل أو تأكيده.

تلخيص الحالة ومناقشتها مع المريض:

من المفيد بعد الانتهاء من الفحص الطبي النفسي تلخيص موجودات القصة المرضية وفحص الحالة العقلية والتقييم الجسدي بهدف جمعها في متلازمة من أعراض وعلامات توجه نحو وضع تشخيص تفريقي يشتمل على كل الاحتمالات التشخيصية الممكنة، ثم تقارن هذه المتلازمة بالشروط التشخيصية لكل من الاضطرابات الممكنة من أجل التوصل إلى تشخيص مرجح. ويفضل دائماً التوصل إلى التشخيص المرجح لأسباب إيجابية عن طريق تمييز إصابة المريض بأعراض الاضطراب النفسي المشخص وعلاماته، وليس لأسباب سلبية عن طريق استبعاد تشخيصات أخرى. وينصح بتوزيع مشاكل المريض على خمسة محاور تشخيصية هي:

- المحور الأول: وتوضع عليه الاضطرابات الطبية النفسية التي يعانيها المريض.
- المحور الثاني: وتقدر عليه درجة ذكاء المريض وصفات شخصيته واضطراباتها.
- المحور الثالث: وتسجل عليه الأمراض الجسدية العضوية التي يعانيها المريض.
- المحور الرابع: وتسجل عليه الكروب الراهنة التي تزعج المريض.
- المحور الخامس: ويقدر عليه أداء المريض في السنة الماضية بنسبة مئوية عما كان معتاداً عليه.

ويمكن استكمال التشخيص الطبي النفسي بتوقع العوامل التي ربما كانت سبباً في حدوث الاضطراب النفسي المشخص، وبسرد المشاكل الظرفية التي يعانيها المريض حالياً ضمن عائلته أو في مدرسته أو مكان عمله، كما تسرد مشاكله الاقتصادية أو القانونية أو الثقافية أو الشخصية، وتحدد شدة الإعاقات المرافقة الموجودة حالياً في مجال العناية بالذات والأداء المهني والأسري والاجتماعي، إضافةً إلى تحديد نوعية حياته حالياً وذكر ما يملكه المريض من نقاط قوة قد تحسن إنذار اضطرابه النفسي (مثل البصيرة الجيدة وتوافر الدعم الأسري والاجتماعي، ونضوج الشخصية مثلاً)،

الجدول (١) فحص الحالة العقلية الوجيز المعدل modified mini-mental state (3MS) examination

الوظيفة المفحوصة	الأسئلة		العلامة
الذاكرة البعيدة	في أي عام وأي شهر وأي يوم ولدت؟ (علامة واحدة لكل إجابة صحيحة)	العام	٥
		الشهر	
		اليوم	
	في أي مدينة وأي محافظة ولدت؟ (علامة واحدة لكل إجابة صحيحة)	المدينة	
		المحافظة	
تسجيل المعلومات	يذكر الفاحص ثلاث كلمات غير مترابطة بمعدل واحدة كل ثانية (قميص، اخلاص، عنب) ويطلب من المريض تكرارها. تعطى علامة واحدة لكل كلمة تكرر على نحو صحيح. يمكن تكرار المحاولة ٦ مرات، فإذا لم يكررها المريض فإنه لن يتذكرها لاحقاً.	قميص	٣
		اخلاص	
		عنب	
التركيز	عد من ١ إلى ٥، (وبعد أن يفعل ذلك) والآن عد من ٥ إلى ١		٢
	قم بتهجئة كلمة «بستان» من نهايتها إلى بدايتها (محاولة واحدة لا تكرر. تعطى علامة لكل حرف تتم تهجئته بتسلسل صحيح).	(ن)	٥
		(ا)	
		(ت)	
		(س)	
		(ب)	
التذكر الأول	هل تذكر الكلمات الثلاثة التي طلبت منك تكرارها قبل قليل؟ (يسأل حتى لو لم يكرر المريض ذكر الكلمات في عقب السؤال الأول. تعطى علامة واحدة لكل تسمية يتذكرها المريض).	قميص	٩
		اخلاص	
		عنب	
التوجه الزماني (٣ علامات لكل إجابة صحيحة)	في أي سنة (أو عام) نحن الآن؟		١٥
	في أي فصل من فصول السنة؟		
	في أي شهر؟		
	في أي يوم من أيام الأسبوع؟		
	ما هو تاريخ اليوم؟		
التوجه المكاني (علامة لكل إجابة صحيحة)	أين نحن الآن؟ ما هو هذا المبنى؟		٥
	في أي محافظة نحن؟		
	في أي مدينة؟		
	في أي حي من المدينة؟		
	في أي طابق من المبنى؟		

تتمة الجدول (١)			
الوظيفة المفحوصة	الأسئلة		العلامة
التسمية	ما اسم هذا الشيء؟ (يشير الفاحص إلى خمسة أشياء أو أعضاء من جسمه ويطلب منه تسميتهما. تعطى علامة لكل تسمية صحيحة).	قلم	٥
		ساعة	
		كتف	
		أنف	
		اصبع	
الطلاقة	عدد أسماء حيوانات لها أربع أرجل (تعطي علامة لكل تسمية، والعلامة العظمى ١٠. يوقف بعد ٣٠ ثانية)		١٠
التشابه (علامتان لكل إجابة صحيحة)	ما هو الشبه بين الذراع والساق؟		٦
	ما هو الشبه بين الضحك والبكاء؟		
	ما هو الشبه بين الأكل والنوم؟		
التكرار	كرر هذه الجملة: «لا إلا مع إذا نعم» (أو: هو يريد أن يذهب إلى البيت)		٥
القراءة	يعرض الفاحص ورقة مكتوب عليها «أغمض عينيك» ويلاحظ تنفيذه للأمر. إذا لم ينفذ الأمر، يطلب منه أن يقرأه جهاراً.		٣
الكتابة	اكتب الجملة: « هو يريد أن يذهب إلى البيت»		٥
الرسم (الإدراك الفراغي البصري)	يعرض الفاحص شكل مخمسين متداخلين ويطلب من المريض نسخ هذا الشكل		١٠
تنفيذ أمر من ثلاث مراحل	خذ الورقة من على الطاولة بيدك اليسرى، اطوها، ثم أعطني إياها (علامة لكل مرحلة تنفذ على نحو صحيح).	أخذ الورقة	٣
		طي الورقة	
		إعطاء الورقة	
التذكر الثاني	هل تذكر الكلمات الثلاثة التي طلبت منك تكرارها قبل قليل؟ (يسأل بعد دقائق من السؤال الأول، ويسأل حتى لو لم يكرر المريض ذكر الكلمات في عقب السؤال الأول. تعطى علامة واحدة لكل تسمية يتذكرها المريض).	قميص	٩
		إخلاص	
		عنب	
العلامة الكلية			١٠٠

وينتهي التشخيص إلى ذكر إنذار الاضطراب النفسي وتوقعات المريض وأهله ومن ثم صياغة خطة التدبير والعلاج. ولابد من التذكير بأن التقييم والتشخيص الصحيحين هما أساس العلاج المناسب، لذلك فقد يكون تأخير اعتماد التشخيص النهائي بسبب نقص المعلومات أفضل من وضع تشخيص متسرع وغير مسند إلى معلومات كافية. فقد

يصعب أحياناً التوصل إلى تشخيص وحيد مرجح للحالة بنهاية الفحص الطبي النفسي لأن الطبيب لم يتمكن إلا من استبعاد بعض الاضطرابات مع بقاء احتمال تشخيص عدة اضطرابات ممكنة ومع صعوبة ترجيح أحدها على الآخر مع استنفاذ كل مصادر المعلومات المتوافرة؛ فيوضع حينها تشخيص تفريقي يشمل عدداً من الاضطرابات النفسية بانتظار الحصول على معلومات إضافية أو إجراء استقصاءات أو اختبارات تفيد في تأكيد بعض هذه الاضطرابات أو نفيها وقد يتضمن ذلك مقابلة أقرباء المريض أو أصدقائه، أو إجراء تقييم إضافي في العيادة أو في المستشفى، أو اللجوء إلى القياس النفسي، أو طلب بعض الفحوص المخبرية أو الشعاعية.

حين التوصل إلى تشخيص نهائي يدعم هذا الاستنتاج بما في سجل الحالة من عوامل قد تكون هي سبب الاضطراب النفسي، إذ يُعتقد أن الاضطرابات النفسية هي نتيجة تفاعل أسباب بيولوجية وأسباب نفسية وأخرى اجتماعية، فقد يكون الشخص مؤهباً وراثياً للإصابة بالاكتئاب بسبب وجود قصة عائلية للاكتئاب، ولكنه قد لا يعاني الاكتئاب إلا بعد تعرضه لكرب نفسي (مثل وفاة أحد المقربين منه) أو لضغط اجتماعي (مثل فقد عمله)، يضاف إلى ذلك أن الإصابة باضطراب نفسي تتعلق أيضاً بطرائق تأقلم الشخص مع الكرب وبما تعرض له سابقاً من فقد ونبذ. لذلك فإن العوامل السببية المحتملة تصنف عادةً إلى عوامل مؤهبة predisposing للاضطراب النفسي (مثل الوراثة والأمراض الجسدية) وعوامل مثيرة precipitating للاضطراب النفسي (مثل الحداد أو تعاطي العقاقير) وعوامل مثبتة maintaining للاضطراب النفسي (مثل عدم العلاج أو الألم المستمر أو محدودية الدعم الاجتماعي).

ومن المهم في هذا الصدد الاتفاق مع المريض على فهم مشترك لحالته، فمن غير المتوقع نجاح أي تداخل علاجي إذا كانت الهوة بين تشخيص الطبيب ورأي المريض شديدة الاتساع؛ فللمريض أثر أساسي في تنفيذ الخطة العلاجية، فهو من سيلتزم بتناول الدواء وبتنفيذ برنامج العلاج السلوكي مثلاً، لذلك فعلى الطبيب التأكد من كسب ثقة المريض وتزويده بما يلزم من دعم وتشجيع، كما أن عليه تلخيص فهمه للحالة مزوداً المريض ببعض المعلومات عن التشخيص المرجح وأسبابه ومعالجته وإنذاره، ثم يمنح المريض فرصة لإبداء رأيه بغية الاتفاق على خطة علاجية مناسبة. وبالطبع فإن التوصل إلى اتفاق قد لا يكون ممكناً في بعض الحالات مما قد يتطلب تحديد موعد لمقابلة إضافية، أو البحث عن بعض القواسم المشتركة؛ فقد لا يقتنع المريض بأنه لا يوجد إرهابيون يسلطون أشعة مؤذية عليه، ولكنه قد يوافق على أن ما يحدث له قد أثر في أدائه المهني، وربما اقتنع مريض يرفض أن يقال عنه إنه مصاب بالفصام بأن المشكلة لا تكمن في التشخيص وتسمية المرض بل في سماع الأصوات التي تأمره بقتل نفسه. ويبقى بعض المرضى معدومي البصيرة رافضين أي تداخل علاجي، مما قد يوجب اللجوء إلى إجراءات قانونية لعلاجهم على نحو قسري، ولاسيما إذا كانوا يشكلون خطراً على أنفسهم أو على الآخرين.

تتضمن الخطة العلاجية في الطب النفسي عادةً تداخلات آنية، مثل التدبير الإسعافي لمريض يفكر بالانتحار أو مصاب بالهياج، وتداخلات مديدة تهدف إلى تحسين حالة المريض والمحافظة على تحسنها فترة تطول أو تقصر اعتماداً على التاريخ الطبيعي لسير كل اضطراب نفسي؛ فقد يجب العلاج طوال العمر في الفصام مثلاً. وتشتمل الخطة العلاجية عادةً على مشاركة ثلاثة أنواع من المداخلات: مداخلات دوائية ومداخلات علاجية نفسية ومداخلات اجتماعية؛ فتوصف الأدوية المناسبة في الوقت الذي تتم فيه إحالة المريض لتلقي العلاج النفسي المناسب، مثل العلاج السلوكي الاستعرافي، ولتأمين الدعم الاجتماعي اللازم، كالحصول على مساعدة مالية والتشجيع على إشغال أوقات الفراغ والخروج من العزلة الاجتماعية. ويجب توثيق الإنذار أو المآل المتوقع لحالة المريض، والاستجابة المتوقعة للتداخلات العلاجية، والعوامل التي قد تؤثر في فعالية هذه التداخلات على المدى الطويل. ويستفاد عند وضع الخطة العلاجية في كثير من الدول من أدوات القياس النفسي، ومن المقاربة متعددة الاختصاصات التي تفيد في تقييم أداء المريض في ظروف اجتماعية متنوعة لتحديد مقدرته على رعاية نفسه وعلى القيام بما يجب عليه القيام به من أعمال ومهام.

القياس في الطب النفسي measurement in psychiatry:

الطب علم كمي كما هو فن نوعي، ويمكن لمعظم الاختصاصات الطبية إجراء قياسات كمية توضح مظاهر مهمة من الاضطرابات التي تتخصص بها، مثل معدل النبض وضغط الدم وتخطيط القلب الكهربائي وتخطيط صدى القلب في اختصاص الأمراض القلبية. وقد حاول الطب النفسي في السنوات الأخيرة تطوير طرائق مماثلة لقياس مظاهر نوعية للاضطرابات النفسية، فابتدعت أدوات

تستخدم على نحو رئيس في البحث العلمي ولكن يستفاد من بعضها في ظروف سريرية نوعية أيضاً. والأدوات النفسية هي مقابلات بنيوية وسلالم قياس مصممة لقياس ظواهر نفسية متنوعة مثل أعراض اضطراب نفسي ما وعلاماته، أو مستويات أو أنماط سلوك ما، وقد يصمم بعضها بغية تأكيد تشخيص معين، في حين يستخدم آخر لنخل أعداد كبيرة من الناس للتعرف على الأشخاص الذين ربما كانت لديهم «حالة» نفسية يحتمل تأكيد تشخيصها إذا خضعوا لتقييم أعمق وأشمل.

تقيم بعض الأدوات النفسية السلوك الاجتماعي أو العدواني، أو المقدرة على رعاية النفس، ويتضمن كل منها تحويلاً للمعلومات السريرية الكيفية إلى بيانات كمية (أو رقمية) تقاس على نحو فئوي categorical أو باستخدام سُلَّم مَرْتَبِيّ ordinal؛ يسمح القياس الفئوي بترتيب المعلومات السريرية ضمن فئات منفصلة مثل «حزين» أو «غير حزين» وتعطى علامة «١» مثلاً لفئة «حزين» وعلامة «٢» لفئة «غير حزين». ويستخدم سلم مرتبي عندما يتوافر أساس منطقي لترتيب الفئات على نحو واضح اعتماداً على شدة الأعراض مثلاً، فيمكن حينها استخدام فئات للحزن متزايدة الشدة مثل «غير حزين» و«حزين قليلاً» و«بالتأكيد حزين» و«حزين جداً»، وتعطى هذه الفئات علامات متدرجة تبدأ بـ «٠» لفئة «غير حزين» وتتدرج عبر «١» لفئة «حزين قليلاً و«٢» لفئة «بالتأكيد حزين» إلى «٣» لفئة «حزين جداً». فإذا احتوى مقياس الاكتئاب على عشرين سؤالاً يتعلق كل منها بأحد أعراض الاكتئاب، وكان لكل سؤال أربع إجابات ممكنة تتدرج علامة كل منها من «٠» إلى «٣»، فإن الشخص الذي لا يعاني أي عرض للاكتئاب سيأخذ علامة «٠» على كل من الأسئلة العشرين وسيكون مجموع علاماته «٠»، في حين سيأخذ المريض الذي يعاني أشدَّ درجات أعراض الاكتئاب علامة «٣» على كل سؤال وسيكون مجموع علاماته ٦٠، وتحدد على مثل هذا المقياس نقطة فصل cut-off point للتفريق بين الشخص «الطبيعي» والشخص «غير الطبيعي»، فيقال مثلاً إن من يحصل على علامة تقل عن ٢٠ هو شخص غير مصاب بالاكتئاب، وإن من يحصل على علامة ٢٠ أو أكثر هو شخص مصاب بالاكتئاب، ويتم تحديد نقطة الفصل المثالية لكل مقياس اعتماداً على دراسة حساسية المقياس ونوعيته في عدة مجموعات من البشر بهدف تخفيف معدلات الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة. ويجدر التنبيه لأن البيانات الرقمية المشتقة من أدوات القياس النفسي تختلف عن مثيلاتها في الطب الجسدي، فالبيانات الطبية المعتادة (مثل الحرارة ومعدل النبض) تقاس على سلم نسبي مشترك؛ فمعدل نبض ١١٢ هو تماماً ضعف معدل نبض ٥٦، أما البيانات النفسية فليس لها هذه الدقة الحسابية، وإذا حصل مريض على علامة ٢٤ على المقياس المستخدم في المثال أعلاه، وجمع مريض آخر ١٢ علامة على المقياس ذاته، فإن ذلك لا يعني أن اكتئاب المريض الأول يعادل ضعف اكتئاب المريض الثاني، بل يعني فقط أن المريض الأول هو أكثر اكتئاباً من المريض الثاني.

يفيد استخدام الأدوات النفسية في أثناء الممارسة السريرية اليومية في قياس شدة الاضطراب النفسي عند مقابلة المريض للمرة الأولى، ويفيد تكرار هذا القياس لاحقاً في قياس مدى تحسن المريض كمياً ومدى استجابته للعلاج، ويطبق بعض هذه الأدوات من قبل فاحص مدرب في حين يطبق بعضها الآخر من قبل المريض نفسه. ومن الأمثلة على الأدوات التي تطبق من قبل فاحص: مقياس أعراض الفصام الايجابية والسلبية Positive and Negative Symptom Scale ومقياس ييل براون للوسواس القَهْرِيّ Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale ومقياس هاملتون للاكتئاب Hamilton Depression Scale ومقياس هاملتون للقلق Hamilton Anxiety Scale (الجدول رقم٢)، ومن الأمثلة على الأدوات التي يطبقها المريض على نفسه قائمة أعراض الاكتئاب التي وصفها Beck (Beck Depression Inventory) ومقياس أدنبره للاكتئاب التالي للولادة Edinburgh Postnatal Depression Scale (الجدول رقم٣).

مقياس أدنبرة للاكتئاب التالي للولادة

المقاربة متعددة الاختصاصات multidisciplinary approach:

لقد أصبحت المقاربة متعددة الاختصاص للتقييم (والعلاج) في الطب النفسي إجراءً منوالياً في أجزاء عديدة من العالم، إذ تنفذها فرق طبية نفسية مؤلفة من أعضاء مختصين بطيف من المهن المختلفة؛ فقد تشتمل مثلاً على مختصين بالتمريض النفسي وبعلم النفس وبإعادة التأهيل إضافةً إلى الأطباء النفسيين. ولكن فكرة الفريق الطبي النفسي متعدد الاختصاصات لم تنتشر بعد في البلاد العربية على نحو عام وفي سورية على نحو خاص، كما أن توافر الموارد البشرية اللازمة لتكوين الفريق الطبي النفسي متعدد الاختصاصات ما زال محدوداً في هذه البلاد. ومع ذلك فإنه من الضروري أن يحافظ كلٌ من يتعامل مع المرضى

تعليمات للفاحص: ضع بجانب كل عبارة إحدى الخيارات الخمسة التالية:
٠ = لا يوجد
١ = يوجد على نحو خفيف
٢ = يوجد على نحو معتدل
٣ = يوجد على نحو شديد
٤ = يوجد على نحو شديد جداً ويسبب إعاقة بادية للعيان

الأعراض والعلامات	العلامة
المزاج القلق (مخاوف، توقع الأسوأ، خوف الاقدام، الهيوجية)	
التوتر (الشعور بالتوتر، سرعة التعب، استجابة الذهول، سهولة البكاء، الارتعاش، تململ، صعوبة الاسترخاء)	
المخاوف (من الظلام أو من الغرباء أو من البقاء وحيداً أو من الحيوانات أو من وسائط السفر أو من الازدحام)	
الأرق (صعوبة بدء النوم أو تقطع النوم أو النوم غير المريح والشعور بالتعب عند الاستيقاظ أو الأحلام أو الكوابيس أو الرعب الليلي)	
فكرياً: صعوبة التركيز أو ضعف الذاكرة	
المزاج الاكتئابي (فقد الاهتمام أو عدم التمتع بالهوايات أو الاكتئاب أو الاستيقاظ الصباحي المبكر أو تغيرات المزاج اليومية)	
أعراض جسدية (عضلية): آلام وأوجاع أو نفضات أو صلابة أو صك (كَزّ) الأسنان أو عدم ثبات الصوت أو اشتداد المقوية العضلية	
أعراض جسدية (حسية): طنين الأذنين أو تشوش الرؤية أو هبات ساخنة وباردة أو شعور بالضعف أو شعور بالوخز	
أعراض قلبية وعائية (خفقان أو تسرع القلب أو ألم الصدر أو نبضان العروق أو الشعور بقرب الاغماء أو تنهد أو زلة تنفسية)	
أعراض تنفسية (ضغط على الصدر أو حس اختناق أو تنهد أو زلة تنفسية)	
أعراض هضمية (صعوبة بلع، غازات، ألم بطني، تخمة (حس امتلاء البطن)، غثيان، قُيَاء، قرقرة أمعاء، ليونة أمعاء، امساك، نقص وزن الجسم)	
أعراض بولية تناسلية (زحير بولي أو تواتر بيلات أو انقطاع طمث أو نزف طمثي أو ظهور برودة جنسية عند النساء أو قذف مبكر أو فقد رغبة جنسية أو عنانة عند الرجال)	
أعراض ودية (جفاف الفم أو احمرار الوجه أو شحوب أو تعرق أو دوخة أو صداع توتري)	
السلوك في أثناء المقابلة (لعب بالأصابع أو تململ أو رجفان اليدين أو تقطيب الحاجبين أو توتر تعابير الوجه أو تنهد أو تنفس سريع أو شحوب الوجه أو حركات بلع وغيرها من مظاهر القلق)	
العلامة الكلية	

الجدول (٢) مقياس هاملتون للقلق

النفسيين على فكرة المقاربة متعددة الاختصاصات: فمن غير المنطقي أن يستمر الطبيب بتقديم كل الخدمات والعلاجات الطبية النفسية منفرداً، كما لو كان جراحاً يجري عملياته الجراحية من دون مساعدة طبيب التخدير وممرضة العمليات وغيرهما. لذلك من الضروري أن يتعرف الطبيب على ما هو متوافر حوله من مهارات مهنية تفيده وتفيد مرضاه، وأن يستخدمها لخدمة مرضاه، وأن يطور صلاته ببقية العاملين في الرعاية الصحية النفسية لتحسين مجال المهارات المتوافرة: فأساس المقاربة متعددة الاختصاصات هو تنوع المهن والمهارات وليس مجرد تكوين فريق الطب النفسي،

الجدول (٣)
تعليمات للمريضة: بما أنك قد ولدت مؤخراً، يهمنا أن نعرف كيف تشعرين الآن. الرجاء وضع خط تحت العبارة الأقرب لمشاعرك خلال الأسبوع الماضي (وليس فقط اليوم). و المثال التالي يوضح المطلوب: **شعرت بالفرح** نعم طيلة الوقت <u>نعم معظم الوقت</u> كلا ليس على نحو متكرر كلا إطلاقاً يعني تسطير عبارة «نعم معظم الوقت» أنك كنت تشعرين بالفرح معظم الوقت خلال الأسبوع الماضي. يرجى إتمام الأسئلة التالية بالطريقة ذاتها. **١. كنت قادرةً على الضحك ورؤية الوجه الهزلي للأمور** بالطريقة ذاتها التي أفعل بها ذلك دائماً أقل مما أنا معتادة عليه بالتأكيد أقل كثيراً من المعتاد كلا إطلاقاً **٢. توقعت الأمور بسعادة ومتعة** كما أفعل دائماً أقل قليلاً مما أنا معتادة عليه بالتأكيد أقل مما أنا معتادة عليه كلا إطلاقاً *** ٣. لمت نفسي بلا مبرر على بعض الأخطاء** نعم معظم الوقت نعم لبعض الوقت كلا ليس على نحو متكرر كلا أبداً **٤. شعرت بالقلق والمخاوف من دون سبب وجيه** كلا إطلاقاً نوعاً ما نعم أحياناً نعم على نحو متكرر جداً *** ٥. شعرت بالخوف أو بالهلع من دون سبب وجيه** نعم على نحو متكرر نعم أحياناً كلا ليس كثيراً كلا أبداً *** ٦. شعرت بأنني عدت لا اتحمل ما يحدث حولي** نعم، عدت لا أستطع التأقلم أبداً نعم، عدت لا أتأقلم على النحو المعتاد أحياناً كلا استطعت التأقلم على نحو جيد معظم الوقت كلا ما زلت أتأقلم كما هي عادتي دائماً *** ٧. كنت حزينة على نحو جعل النوم صعباً** نعم معظم الوقت نعم أحياناً كلا ليس على نحو متكرر كلا إطلاقاً

تتمة الجدول (٣)
* ٨. **شعرت بالحزن والتعاسة** نعم معظم الوقت نعم على نحو متكرر كلا ليس على نحو متكرر كلا أبداً * ٩. **شعرت بالحزن إلى درجة البكاء** نعم معظم الوقت نعم على نحو متكرر أحياناً كلا أبداً * ١٠. **خطر ببالي أن أؤذي نفسي** نعم على نحو متكرر أحياناً قليلاً جداً كلا أبداً مجموع العلامات: تعطى علامات متدرجة من ٠ إلى ١ و٢ و٣ بحسب شدة العرض. ويُعْكَس ترتيب العلامات بالنسبة إلى الأسئلة المعلمة بنجمة (*) فتعطى علامة ٣ أو ٢ أو ١ أو ٠، وتحسب العلامة الكلية بجمع علامات الأسئلة العشرة. يُطبَق هذا المقياس في الشهر الثاني أو الثالث بعد الولادة، وتقع نقطة الفصل بين العلامتين ١٢ و١٣، فالسيدة التي تجمع ١٣ علامة أو أكثر تحتاج إلى تقييم إضافي لأنها قد تكون مصابة بالاكتئاب.

فقد يستفيد المرضى من التقييم النفساني والتقييم التمريضي وتقييم إعادة التأهيل والتقييم الاجتماعي حتى لو لم يتمتع المختصون بهذه التقييمات رسمياً بعضوية فريق طبي نفسي. يمكن الاستفادة من التقييم النفساني psychological assessment بطريقتين؛ الأولى هي تقييم سلوك المريض وشخصيته قبل وضع خطة العلاج، والثانية هي التقييم الكمي للوظائف مثل قياس الذكاء، وهذه القياسات هي أكثر تعقيداً من التقييم السريري ولكنها تمتاز منه بأنها تقدم وصفاً أكثر تفصيلاً لمشكلة ما، كما تقدم خط بدء موثوقاً تقاس عليه الاستجابة للخطة العلاجية في المستقبل. وللفريق التمريضي شأن مهم في تقييم المرضى، فهم الأقرب والأكثر تواصلاً مع المرضى المقبولين في المستشفى مما يضعهم في موقع مثالي لتوثيق ملاحظات مهمة عن أداء المريض؛ فيمكنهم مثلاً تقييم صحة المريض الجسدية وعلاماته الحيوية ووظائف جسمه مثل شهيته للطعام ونومه ومستوى حيويته ومبادرته وتفاعله الاجتماعي، وموقعهم هذا مثالي أيضاً لرصد استجابة المريض للعلاج ولكشف حدوث أي مشاكل إضافية أو تأثيرات جانبية، كما أن فرق التمريض في العيادات الخارجية، وفي التمريض المجتمعي على نحو خاص، هي في موقع مميز لتقييم أسرة المريض ومجتمعه وما تحتويه الأسرة والمجتمع من عوامل ربما كان لها شأن في إحداث الاضطراب النفسي أو في وضع خطة العلاج الطبية النفسية الاجتماعية. وعلى نحو مماثل فإن لفرق إعادة التأهيل أيضاً شأناً مهماً في تقييم المريض النفسي، وشأنها هو تقييم الخلل الوظيفي عند المريض، وتقييم إمكاناته المتبقية، وتحديد مهاراته التي يجب تقويتها أو تطويرها بغية تضخيم مقدرة المريض على عيش حياة مستقرة ومستقلة، وتتضمن المناطق المهمة من الأداء الشخصي التي تهتم بها فرق إعادة التأهيل مقدرة المريض على القيام بالأعمال المنزلية وعلى الاهتمام بنفسه (مثل الاغتسال والطبخ وضبط المصروف) ومهاراته الاجتماعية (مثل مقدرته على التعبير عن نفسه ومهاراته غير اللفظية) ومهاراته المتعلقة بالعمل (مثل إمكانية الالتزام بالمواعيد ومهارات الفنون اليدوية النوعية). أخيراً فإن للعاملين في مجال الخدمة الاجتماعية أيضاً أثراً ربما ساهم مساهمةً مهمة في تقييم المرضى المصابين بالاضطرابات النفسية؛ فمهما كانت طبيعة تدربهم ووظيفتهم الإدارية، يمكنهم القيام بتقييم نافع لظروف المريض المنزلية ولعلاقاته

الأسرية والاجتماعية ولما يواجهه من مشاكل في المدرسة أو في العمل ولما يلزمه من دعم مالي، بل إن لهم أثراً علاجياً أيضاً في بعض البلدان.

تسجيل الملاحظات (توثيق الفحص):

يبذل الطبيب الكثير من الوقت والجهد في إجراء الفحص الطبي النفسي الشامل، ويجب ألا يضطر إلى تكرار بذل ذلك الجهد كلما راجعه المريض. لذلك من الضروري حفظ سجل لموجودات الفحص الطبي النفسي يوثق نتائج الفحص الطبي النفسي والخطة العلاجية التي تم الاتفاق عليها مع المريض، ويميز بوضوح بين المعلومات المستقاة من المريض نفسه وبين المعلومات المجموعة من مصادر أخرى.

يستفيد من توثيق الفحص الطبي النفسي الطبيب الذي سيتابع المريض في المستقبل، ويستفيد منه أيضاً الأطباء المناوبون حين يراجع المريض على نحو إسعافي أو خارج أوقات الدوام الرسمي، كما أنه مفيد لبقية فرق الرعاية الصحية النفسية التي قد تجري تقييمات إضافية لحالة المريض، إضافةً إلى أن للسجلات السريرية النفسية أهمية قانونية: فقد يتورط مريض نفسي بأفعال توصله إلى المحاكم، أو يحاول الانتحار، أو يسعى أهله إلى الحجر عليه فيطلب القاضي الاطّلاع على سجله الطبي النفسي.

ينتج من توثيق الفحص الطبي النفسي سجل دائم لما تم عمله (ولما لم يعمل) في حينه، وقد يضطر إلى مراجعة هذا السجل بعد سنوات عديدة من قبل أطباء جدد في المستشفى أو من قبل قضاة أو غيرهم، لذلك فإن التوثيق يجب أن يكون شاملاً وواضحاً، فالسجل غير الدقيق أو غير الكامل أو غير المقروء هو على الأقل عديم الفائدة، وقد يكون خطراً في بعض الأحوال. ينصح عادةً بمحاولة جعل الفحص الطبي النفسي كاملاً عن طريق استخدام استمارة مسبقة التصميم كإطار بنيوي واضح يساعد على تذكر تفاصيل ذلك الفحص كافة، ويوضح النواقص التي لم تتم تغطيتها في أثناء الفحص، ويسهل استخدام المعلومات من قبل الآخرين. والشكلان (١- أ و١- ب) يوضح الاستمارة المعتمدة من قبل المجلس العلمي لاختصاص الطب النفسي في وزارة الصحة في الجمهورية العربية السورية:

الأعراض والعلامات النفسية:

يبدأ جمع الأعراض والعلامات النفسية منذ لحظة معرفة المريض، فقد يستدل على حالة المريض المزاجية من تعابير وجهه ووضعته وحركته؛ فالمريض المصاب بالهوس يكون مفرط الحركة ويقوم بأي تصرف يخطر له من دون رادع أو وازع، في حين يجلس المريض المصاب بالاكتئاب بسكون تام مع ظهر منحن ونظرة مركزه على الأرض عادةً. ولكن هناك حالات من الاكتئاب يعاني فيها المريض الهياج والارتعاش فلا يستطيع الاستقرار في مكان واحد. ويجب تفريق ذلك عن التململ (أو تعذر الجلوس) akathisia المشاهد عادةً نتيجة التأثير الجانبي للأدوية المضادة للذهان. ونادراً ما تشاهد اضطرابات سلوكية حركية تصادف عادةً في الفصام وتعرف بالجامود catatonia: وتتضمن المحافظة على وضعات جسمية غريبة وغير مريحة (مثل النوم على وسادة وهمية أو ترك الذراع مرفوعة لفترة طويلة جداً من الوقت)، كما تتضمن أنماطاً سلوكية غريبة مثل الذهول stupor والإثارة excitement والنمطية stereotypy (وهي حركات متكررة لا هدف لها قد تتكرر على نحو منتظم، كتأرجح الجسم) والتصنع mannerism (وهي حركات متكررة يبدو ظاهرياً أن لها معنى، مثل التحية) والمُعانَدَة negativism (وهي أن يفعل المريض عكس ما يطلب منه مقاوماً الجهد المبذول لثنيه عن ذلك) والإطاعة الآلية automatic obedience (إذ يستمر المريض بتنفيذ تعليمات الطبيب على الرغم من أمره بالتوقف عن ذلك) والأداء الصَدَوِيّ echopraxia (وفيه يقلد المريض كل حركات الطبيب على الرغم من الأمر بألا يفعل ذلك).

وفي حين يعرف معظم الأطباء أن أسماء الأعراض والعلامات المرضية الجسدية، مثل ألم خناقي أو نفخة انقباضية: هي مصطلحات لها تعاريف دقيقة ودلالات تشخيصية فإن معرفتهم بتعاريف الأعراض والعلامات المرضية النفسية ودلالاتها لا ترقى إلى ذلك المستوى، فتراهم يستخدمون مصطلحات مثل وسواس أو هلوسة على نحو لا يمت إلى معناها الحقيقي بصلة، لذلك كان من الضروري أن يشمل هذا الفصل التعريف بالأعراض والعلامات النفسية مع العلم أنه لن يكون شاملاً، فقد تم التعريف ببعض الأعراض والعلامات المرضية النفسية في أثناء مناقشة الفحص الطبي النفسي، وسيتم التعريف ببعض الأعراض والعلامات المميزة لاضطرابات نفسية محددة في الأبحاث المخصصة لتلك الاضطرابات. وتتضمن الفقرة التالية تعريفاً بأعراض وعلامات يصعب على الأطباء عادةً تمييزها، وتشاهد في اضطرابات نفسية مختلفة سيتم شرح كل منها في البحث المخصص له.

سنستعرض في الفقرة التالية بعض الأعراض والعلامات مرتبةً بحسب الوظيفة العقلية المضطربة بدأً باضطرابات المزاج ومروراً باضطرابات الإدراك وانتهاءً باضطرابات التفكير.

استمارة الفحص الطبي النفسي :

التاريخ :

التعريف الشخصي بالمريض :

الاسم: العمر: الجنس: العمل:

الوضع العائلي: عدد الأولاد: عنوان السكن ورقم الهاتف :

سبب الإحالة النفسية ومصدر المعلومات

الشكوى الرئيسية

تاريخ المرض الراهن

السوابق الطبية النفسية

السوابق الطبية الجسدية

السوابق الطبية النفسية العائلية

....

....

التاريخ الشخصي :

القصة العائلية والعلاقات ضمن الأسرة

الحمل والولادة والتطور الروحي الحركي

المدرسة والعمل

العلاقات الاجتماعية والجنسية الشخصية قبل المرض

....

....

فحص الحالة العقلية الراهنة:

المظهر والسلوك

الكلام

المزاج والوجدان

محتوى الأفكار

اضطراب الإدراك والتجارب غير الطبيعية

الوظائف الاستعرافية العليا

البصيرة

....

.... **الفحص الجسدي**

النبض : الضغط: الحرارة :

الجهاز العصبي

الصدر والبطن

....

.... **التشخيص التفريقي :**

....

.... **التشخيص المرجح متعدد المحاور**

المحور		رمز ICD 10
الاضطرابات النفسية		
الذكاء والشخصية		
الأمراض العضوية		
الكروب الراهنة		
الأداء خلال السنة الماضية		

الشكل (١ - ١) لاستمارة المعتمدة من قبل المجلس العلمي لاختصاص الطب النفسي في وزارة الصحة في الجمهورية العربية السورية:

الأسباب الإمراضية المحتملة

عوامل مؤهبة ....

.... عوامل مثيرة ....

.... عوامل مثبتة ....

....

....

المشاكل الظرفية المرافقة

مجال المشكلة		الرمز
ضمن العائلة / المنزل		
في مجال التعليم /العمل		
اقتصادية / قانونية		
ثقافية /بيئية		
شخصية		

الإعاقات المرافقة الموجودة حالياً

		درجة الإعاقة					
		٠ معدومة	١ خفيفة	٢ متوسطة	٣ شديدة	٤ هائلة	غ غير محددة
أ	العناية بالذات						
ب	مهنياً						
ت	أسرياً						
ث	اجتماعياً						

نوعية الحياة الحالية (تحدد من قبل المريض كيفياً أو باستخدام المقياس التالي بوضع إشارة على الخط بين صفر ويعني سيء و ١٠ وتعني ممتاز)

٠ ١ ٢ ٣ ٤ ٥ ٦ ٧ ٨ ٩ ١٠

نقاط قوة المريض (العوامل الإيجابية في حالة هذا المريض)

....

....

الإنذار وتوقعات المريض وأهله

....

....

خطة التدبير والعلاج

التاريخ	المشكلة السريرية	التداخل العلاجي	المتابعة

اسم وتوقيع الطبيب

الشكل (١ - ب) الاستمارة المعتمدة من قبل المجلس العلمي لاختصاص الطب النفسي في وزارة الصحة في الجمهورية العربية السورية:

أولاً- اضطرابات المزاج:

يضطرب المزاج mood في العديد من الحالات المرضية النفسية كالاكتئاب والهوس والقلق والفصام والذهانات العضوية. وقد يأخذ اضطراب المزاج أحد ثلاثة أشكال: فقد تتبدل طبيعة المزاج، أو تتسارع تقلباته، أو يكون غير ملائم لأقوال المريض وأفعاله أو لما يحدث حوله.

تبدلات طبيعة المزاج: قد تتبدل طبيعة المزاج إلى الاكتئاب أو الشمق أو القلق. وتستخدم كلمة اكتئاب depression بأحد معنيين؛ فهي تستخدم للدلالة على انخفاض المزاج والشعور بالحزن والسوداوية، كما تستخدم للدلالة على الاضطراب الاكتئابي الذي يشتمل على انخفاض المزاج إضافةً إلى أعراض أخرى مثل عدم القدرة على التمتع ونقص الحيوية ونقص الشهية للطعام واضطراب النوم وانعدام الرغبة الجنسية. أما الشمق euphoria (أو الزهو elation) فهو شعور شخصي بارتفاع المزاج وبحيوية مفرطة قد ترافق فرط النشاط الحركي وعدم التثبيط الاجتماعي والسلوك المتهور. والقلق anxiety هو شعور غير منطقي وغير مبرر بالخوف يرافقه عادةً أعراض جسدية فيزيولوجية مثل الخفقان وعسر التنفس والارتعاش والغثيان وفرط التهوية، وهناك حالات خاصة من القلق هي الرهابات. والرهاب phobia هو خوف شديد من شيء أو فعل أو مكان محدد يحاول المريض تجنبه، والخوف هنا غير عقلاني لأنه لا يتناسب ودرجة الخطر الحقيقي، ويدرك المريض أن خوفه مضخم ولكنه لا يستطيع السيطرة عليه، ومن الأشياء التي قد تسبب الرهاب: الحشرات والعقارب وبعض الحيوانات كالقطط والكلاب، وبعض الظواهر الطبيعية كالظلام والبرق. أما الأماكن المسببة للرهاب فتتضمن المناطق المزدحمة والمناطق الفسيحة (رهاب الميادين agoraphobia) ورهاب الأماكن المغلقة claustrophobia (مثل المصعد) والأماكن المرتفعة.

تبدلات تقلب المزاج: يتقلب المزاج الطبيعي باستمرار ليساير مع ما في الحياة اليومية من مسرات ومنغصات، وقد يصبح هذا التقلب مفرطاً أو ناقصاً في بعض الاضطرابات النفسية؛ ففي حالة المزاج المقلقل labile mood تصبح تقلبات المزاج سريعة ومفاجئة وعنيفة بين انفعالات مختلفة ومتناقضة أحياناً، فقد يقهقه المريض فرحاً لثوانٍ قبل أن يبدأ البكاء بحرقة. وتنقص تقلبات المزاج الطبيعية في حالة المزاج المسطح blunted affect، وقد يبلغ هذا النقص درجةً شديدة يفقد فيها المريض عواطفه وقدرته على الارتكاس الانفعالي على نحو كامل فيقال إنه مصاب باللامبالاة (أو فُتُور الشُعُوْر apathy)؛ فلا يشعر بالحزن لخبر وفاة والده مثلاً ولا بالفرح لزواج ابنه. وينعكس التعبير الانفعالي في حالة المزاج اللا ملائم inconsistent mood إذ يتناسب المزاج والتعبير الانفعالي عادةً مع كلام الشخص وأفعاله والظروف المحيطة به، وينعدم هذا التناسب حين يكون المزاج لا ملائماً، فيضحك المريض في أثناء الحديث عن وفاة شخص عزيز عليه مثلاً.

ثانياً- اضطرابات الإدراك:

الحواس الخمس هي النافذة التي يطل منها العقل الواعي على العالم المادي الخارجي الموضوعي، والإدراك perception هو معرفة العالم الخارجي عن طريق تفسير التنبيهات الحسية الواردة عبر مختلف طرائق أعضاء الحس وفهمها على نحو يمكن مثلاً من استيعاب خواص الأشياء مثل ألوانها وأشكالها وأبعادها وروائحتها وصوتها وطعمها، وقد يضطرب الإدراك كمياً أو نوعياً.

اضطرابات الإدراك الكمية: هي اضطراب شدة الإدراك زيادةً أو نقصاً، فالشخص القلق والمتوتر مثلاً يدرك المنبهات الحسية العادية على أنها مشتدة إلى درجة الإزعاج فيصعب عليه تحمل الأصوات والأضواء ويميل إلى عزل نفسه في مكان خفيف الإضاءة بعيداً عن ضجيج أولاده. وتزداد شدة الإدراك بكل الحواس عند المرضى في أثناء هجمة الهوس mania فتبدو لهم الدنيا زاهية الألوان ومليئة بكل ما هو سار، في حين تخف شدة الإدراك عند المرضى في أثناء هجمة الاكتئاب فتبدو لهم الدنيا بلا ألوان ويصلهم الصراخ وكأنه صوت عادي الارتفاع.

اضطرابات الإدراك النوعية: قد تضطرب نوعية الإدراك فيمر الشخص بتجارب غير طبيعية تشمل الانخداع والأهلاسات وتبدد الشخصية والغربة عن الواقع.

الانخداع illusion: هو إدراك خاطئ لتنبيه حقيقي ينجم عن سوء تفسير تنبيه حسي لإحدى الحواس الخمس، ويحدث عادةً حين تكون شدة التنبيه الحسي منخفضة على نحو عام، وقد يكون الانخداع بصرياً أو سمعياً أو شمياً أو ذوقياً أو لمسياً، والأكثر شيوعاً هو الانخداع البصري والانخداع السمعي. وقد يحدث الانخداع عند البشر الأسوياء في ظروف معينة مثل وجود الشخص في حديقة سيئة الإنارة فيدرك ظل شجرة على أنه شخص يتحرك في الظلام. وقد يكون الانخداع فيزيائياً أو فيزيولوجياً أو انفعالياً. يتبع الانخداع الفيزيائي بعض قوانين الطبيعة مثلما يحدث عند وضع قلم في كأس ماء فيبدو الجزء المغمور من القلم أقرب

إلى سطح الماء مما هو عليه حقيقةً ومثلما يحدث في ظاهرة السراب التي يتعرض لها المسافرون في الصحراء. وينجم الانخداع الفيزيولوجي عن ظرف يوجد فيه الشخص، كالوجود على ظهر باخرة تهتز، واستمرار الشعور باهتزاز الأرض تحت قدميه بعد النزول إلى اليابسة. أما الانخداع الانفعالي فيرافق حالات نفسية مثل الخوف والفزع، فقد يدرك الشخص الخائف صوت تنفسه على أنه صادر عن حيوان مفترس، أو يدرك صوت خشخشة النقود في جيبه على أنها شخص يلاحقه. يزداد حدوث الانخداعات في سياق الاضطرابات النفسية التي يرافقها انخفاض درجة الوعي مثل الهذيان، بما فيه الهذيان الارتعاشي الكحولي. وتمتاز الانخداعات المشاهدة في سياق هذه الاضطرابات عن الانخداع المشاهد عند الأسوياء بأنها ثابتة ومتعددة ومتكررة، وبأن المريض يرتكس لها فيتصرف وكأنها أمر واقع: فقد يحاول مريض مصاب بالهذيان التالي لترفع حروري شديد: التقاط حشرات غير موجودة على سرير المستشفى.

الهلوسة hallucination: هي إدراك خاطئ لتنبيه لا وجود له على الإطلاق عبر إحدى الحواس الخمس، وهي إدراك كاذب لأنها إدراك حسي كامل (و ليس مجرد تخيل) غير مثار بتنبيه خارجي (و ليس مجرد سوء تفسير لتنبيه ما) ولا يمكن للمريض التحكم به إرادياً، بل يستقبله بمواصفات التنبيه الخارجي المماثل نفسه، وقد يستقبله جنباً إلى جنب مع منبهات حسية حقيقيه. تحدث الهلوسة في معظم الحالات تلقائياً ومن دون أي مثيرات، ولكن هناك نوع قليل الحدوث نسبياً من الهلوسة هو الهلوسة الانعكاسية reflex hallucination يرافق فيه تنبيه حاسة ما أهلاسات في حاسة أخرى: فقد يسمع المريض معزوفةً موسيقية فيرى الفرقة التي تعزفها. وقد تكون الهلوسة الانعكاسية ناجمةً عن منبه إهلاسي، فتثير الأهلاسات السمعية (سماع صوت رجل مثلاً) هلساً بصرياً مرافقاً (رؤية ذلك الرجل).

نادراً ما تحدث الأهلاسات على نحو عابر عند أشخاص أسوياء نفسياً يمرون بظروف محددة مثل التعب الشديد، ولحظة الدخول بالنوم (هلوسة تنويمية hypnogenic hallucination)، ولحظة الاستيقاظ (هلوسة الصحو hypnopompic hallucination). فقد يسمع الشخص صوتاً يناديه بالاسم، أو تتراءى له صورة ما عندما يكون مرهقاً أو في اللحظة الفاصلة بين اليقظة والنوم في بداية نومه أو في نهايته. وتصنف الأهلاسات بحسب درجة تعقيدها إلى أهلاسات بسيطة مثل سماع ضجيج، وأهلاسات مركبة مثل سماع نقاش أو الإحساس بشيء يمشي على البطن. كما تصنف الأهلاسات بحسب طبيعتها الحواسية إلى أهلاسات شمية وأهلاسات ذوقية وأهلاسات حسية وأهلاسات بصرية وأهلاسات سمعية. الأهلاسات الشمية هي شم روائح لا وجود لها وكريهة عادةً، مثل شم رائحة غاز أو مطاط يحترق أو بيض فاسد. والأهلاسات الذوقية هي الشعور بطعم سيء أو فاسد مثل طعم الصدأ أو المواد المعقمة من دون وجود أي مصدر لذلك الطعم. أما الأهلاسات الحسية فهي الشعور بأشياء لا وجود لها على سطح الجلد أو تحت الجلد، كالإحساس بحشرات تمشي على الجلد أو تحته، وقد تنبع الأهلاسات الحسية من داخل الصدر أو البطن أو الرأس أو الأطراف فيطلق عليها اسم «أهلاسات حشوية» وهي أهلاسات قد يصعب تمييزها من سوء تفسير المريض لأحاسيس جسدية طبيعية، ولكنها قد تكون أحياناً واضحةً وغريبةً مثل الشعور بأحاسيس جنسية نوعية أو الإحساس بأفعى تتحرك في جوف البطن أو الشعور بفقاعة هوائية ضمن الرأس يتغير موقعها بتغير وضعة الرأس.

إن الأهلاسات الأهم تشخيصياً هي الأهلاسات البصرية والسمعية. تتضمن الأهلاسات البصرية البسيطة رؤية ومضات أو خطوط أو بقع أو نقط مضيئة أو هالات عابرة، أما الأهلاسات البصرية المركبة فهي رؤية أشكال كاملة أو ناقصة، مشوهة أو واضحة المعالم، كأشكال البشر أو الحيوانات أو الحشرات أو أشياء لا وجود لها على الإطلاق، وقد تكون هذه الأشياء متحركة أو ثابتة، دائمة أو عابرة، ملونة أو بالأبيض والأسود، وقد تكون مخيفة للمريض أو سارة، كما قد تكون مملوءة بالحياة وكأنها فصل من مسرحية فيه أشخاص يتحركون ويتفاعلون بعضهم مع بعض. ويتأثر تفسير هذه الأهلاسات بالثقافة المحلية، فيعتقد بعض المرضى أنهم يرون الجن مثلاً. وقد يأتي هذا التفسير بإيحاء من معالج شعبي يراجعه المريض. هذا وقد تحدث الأهلاسات البصرية خارج مجال الرؤية وكأن للمريض عيناً في قفا رأسه، كما قد يرى المريض أحد أعضاء جسده مفصولاً عنه ويتحرك لوحده، أو يرى شخصاً آخر يشبهه تماماً فيما يعرف بهلوسة رؤية الذات.

تشتمل الأهلاسات السمعية البسيطة على سماع صوت نقر أو صرير أو صفير أو ضجيج أو أصوات لا يتمكن المريض من تمييزها وفهمها، أما الأهلاسات السمعية المركبة فهي سماع أصوات كاملة وواضحة يفهمها المريض ويمكنه وصفها، كأن يسمع صوت عزف موسيقي، أو صوت شخص واحد، أو

أصوات عدة أشخاص تخاطب المريض أو تعلق على تصرفاته أو تتحدث فيما بينها عن المريض أو عن أمور أخرى. فإذا خاطبت الأصوات المريض مباشرة بالذم والشتم والتهديد عادةً؛ تسمى أهلاسات الشخص الثاني (أو أهلاسات الشخص المخاطب)، وإذا تحدثت الأصوات بعضها مع بعض وكأن المريض غائب تسمى أهلاسات الشخص الثالث (أو أهلاسات الشخص الغائب)، وتشتق هذه التسميات مما هو متعارف عليه لغوياً إذ الشخص الأول هو المتكلم، والشخص الثاني هو المخاطب، والشخص الثالث هو الغائب. قد تصف الأصوات الأهلاسية كل ما يقوم به المريض آنياً على نحو مستمر، وكأنها تعلق على مباراة بكرة القدم (تعليق مستمر running commentary)، أو تقول بصوت مرتفع أفكار المريض لحظة تفكيره بها (صدى الأفكار thought echo)، أو تطلب من المريض القيام بفعل ما قد يكون خطراً مثل أمره بالانتحار أو بالقتل (أهلاسات آمرة command hallucinations)، وقد يكون محتوى الأهلاسات السمعية متفقاً مع الحالة المزاجية (كأن يسمع مريض مكتئب صوتاً يخبره بأنه مصاب بمرض عضال أو بأنه مذنب بشدة ويستحق الموت، أو أن يسمع مريض مصاب بالهوس أصواتاً تخبره عن حسن حظه وثرواته وقواه الخارقة) أو تكون الأهلاسات السمعية غير متفقة non-congruent مع المزاج.

يقال أحياناً إن الأهلاسات السمعية حقيقية عندما تأتي الأصوات من خارج جسم المريض فيتمكن من تحديد جهة قدومها وعدد المتكلمين وأجناسهم وأعمارهم، ويرتكس لها كما لو كانت أمراً واقعاً، ويقال إن الأهلاسات السمعية كاذبة عندما تأتي الأصوات من داخل جسم المريض؛ من داخل رأسه أو من بطنه مثلاً.

تبدد الشخصية depersonalization والغربة عن الواقع derealization: تبدد الشخصية هو اضطراب إدراك المريض نفسَه، ويرافق عادةً الغربة عن الواقع وهي اضطراب ادراك المريض للعالم حوله. وتبدد الشخصية والغربة عن الواقع هما من أكثر الأعراض النفسية قساوةً وازعاجاً بسبب صعوبة التعبير عنهما ووصفهما من قبل المصاب بهما. فقد يعبر المريض عن تبدد الشخصية بقوله إنه يشعر أنه غريب عن نفسه، أو بأنه كأنما يعيش حلماً، أو يقول «أنا لست أنا» مع معرفته التامة بنفسه. وقد يعبر المريض عن الغربة عن الواقع بقوله إن العالم يبدو باهتاً لا حياة فيه، أو يبدو صغيراً وبعيداً وكأن المريض يراه من خلال منظار، أو يبدو وكأنه مغشى بضباب أو بزجاج سميك. وقد يشتمل تبدد الشخصية على اضطراب إدراك الشخص لأعضاء جسده، فيرى أن إحدى يديه أكبر من اليد الأخرى، أو أن رأسه من الضخامة بحيث أنه لا يمكنه الخروج من الباب، أو أن حجم جسمه ضئيل إلى درجة يمكنه المرور من تحت الباب.

يحدث تبدد الشخصية والغربة عن الواقع عند الأشخاص الأسوياء في حالات معينة، مثل الارهاق والحرمان من النوم لعدة أيام وتناول بعض الأدوية، ويستمران عدة دقائق، كما قد يحدثان في سياق اضطرابات نفسية متنوعة إذ تعتمد قيمتهما التشخيصية على ما يرافقهما من أعراض وعلامات.

ثالثاً- اضطرابات التفكير:

يوجه التفكير حياة الإنسان وسلوكه، ويعد أرقى الوظائف العقلية لأنه يعمل على تجريد المدركات الشكلية الجامدة باستخدام الفهم والمحاكمة والتحليل والتركيب والاستنتاج، ويمكن دراسة تفكير المريض بدراسة منتجاته الفكرية التي تتضمن الرسم والنحت والتأليف الموسيقي والكتابة، ولكن المعتاد هو دراسة كلام المريض لأنه الطريقة الرئيسة في التعبير عن الأفكار التي يتم تحويلها إلى كلمات وجمل مترابطة باستخدام قواعد لغوية سليمة.

تصاغ الأفكار بجمل متتابعة تتلاحق بسرعة معقولة ويكون لكل منها شكل قواعدي صحيح ومحتوى فكري مفهوم، ويعكس الكلام جريان التفكير وشكله ومحتواه، وجريان التفكير هو كمية الأفكار في الذهن وعددها وسرعة تتابعها، أما شكل التفكير فهو كيفية صياغة الأفكار بكلمات وجمل وربطها بعضها ببعض، ويمثل مضمون تلك الأفكار ومعناه محتوى التفكير، وتشتمل اضطرابات التفكير على اضطراب جريان التفكير أو صورته أو محتواه.

اضطراب جريان التفكير: قد يتسارع جريان التفكير أو يتباطأ، ففي ضغط الأفكار pressure of thoughts يتسارع جريان الأفكار وينتقل المريض من فكرة إلى أخرى بسرعة مع المحافظة على سلامة قواعد اللغة، أما في بطء التفكير فيصبح تتالي الأفكار صعباً وينقضي وقت أطول من المعتاد بين الكلمة والكلمة وبين الجملة والجملة، ويعاني الطبيب في حالة ضغط الأفكار صعوبة في متابعة غزارة حديث مريض مصاب بهجمة هوسية ومتابعة سرعته، في حين قد يشعر بالملل من بطء تفكير مريض مصاب بهجمة اكتئابيه وبطء حديثه.

يحدث أحياناً أن ينقطع جريان الحديث فجأةً والأشكال الخفيفة من هذه الظاهرة شائعة عند الناس الطبيعيين

ولاسيما عقب التعب أو التوتر، أما الأشكال الشديدة التي ينقطع فيها جريان الأفكار على نحو تام وفجائي فتعرف باسم حَصَر الأفكار thought blocking وتحدث عادةً في الفصام إذ قد يصف المريض هذه الظاهرة على أنها تفريغ تام ومفاجئ لعقله، وقد يفسرها تفسيراً غير معتاد كأن يدعي أنه قد تمت إزالة أفكاره بوساطة آلة أو بفعل عدو ما.

اضطرابات شكل التفكير: يظهر الكلام في المحادثة الطبيعية جرياناً واضح الترابط لأفكار تفضي إلى نتيجة ملائمة وذات معنى، وقد تضيع غاية التفكير هذه في حالات اضطراب التفكير نتيجة اضطراب خفيف أو شديد في بنية التفكير أو شكله أو حدثيته. فالإطناب (أو الإسهاب circumstantiality (أو تراخي الترابط loosening of associations) هو تراخ جزئي في المنطق الطبيعي وفي الروابط المفهومة بين الأفكار في حدثية التفكير، لذلك فإن حديث المريض قد يحوم حول المغزى المقصود أو يتضمن موادَّ هامشية للموضوع المبحوث قبل توصيل الفكرة في النهاية، فما إن يبدأ المريض بالكلام حتى يسترسل ويدخل بتفاصيل غير مهمة ولكنه يصل في النهاية إلى الجواب المطلوب، ويكون تراخي ترابط الأفكار أشد وضوحاً في المماسية tangentiality فينتقل المريض بعيداً عن الموضوع البدئي ليبدأ بالكلام عن موضوع آخر من دون التوصل إلى الإجابة المطلوبة، ولكن مع المحافظة على قواعد اللغة ومع إمكانية تتبع جريان الأفكار بسبب استمرار وجود بعض روابط سخيفة وغير ذات معنى بين الأفكار المتتابعة. أما تطاير أو تَشارُدُ الأفكار flight of ideas فهو الصورة الأكثر تطرفاً لاضطراب التفكير ويتصف بقفزات واسعة في جريان التفكير مع المحافظة على قواعد اللغة، فينتقل الحديث بسرعة إلى فكرة جديدة قبل الانتهاء من الفكرة الراهنة، ولكن يلاحظ عادةً نوع من الترابط الواهن بين الفكرة الجديدة والفكرة التي تسبقها، وقد يكون هذا الترابط تَلاحُناً clang associations (إذ تستخدم كلمات متشابهة لفظياً) أو من نوع التورية punning (وهي التلاعب بالألفاظ أو تكرار استخدام كلمة ذات معنيين مختلفين) أو السجع rhyming. ومن الأمثلة على تَشارُد الأفكار قول مريض عمره ٢٠ سنة ومصاب بهجمة هوسية: «أنا سعيد جداً جداً very very happy أتقن سبع لغات إنكليزي عربي فرنسي إيطالي ألماني صيني ياباني أنا النبي نصر عندي قدرات خارقة أستطيع جر شاحنة بحبل وضعي في العمل جيد جداً عضلاتي قوية جداً حتى أن عندي قدرة أكشف فيها الجواسيس سأتجوز أربع نساء وقد أصبحت منذ البارحة غنياً وأنا أعزف وألعب طابة». يلاحظ في حديث هذا المريض بعض الترابط بين الكلام باللغة الإنكليزية والانتقال للحديث عن اللغات، وبين ادعاء النبوة والقدرات الخارقة وبين الحديث عما يمكنه فعله، وينعدم هذا الترابط الواهن في تفكير حركة الفارس knight move (أو الخروج عن الخط derailment) فيقفز المريض من موضوع لآخر من دون أي رابط بين الموضوعين، ويصبح حديثه مبهماً ومؤلفاً من جمل معزولة وغير مترابطة ولكنها صحيحة قواعدياً. أخيراً قد يؤدي اضطراب التفكير إلى فقدان تام لقواعد اللغة فينعدم الترابط حتى ضمن الجملة الواحدة ويصبح الكلام مختلاً على نحو يجعل من المستحيل متابعته أو فهمه فيطلق عليه اسم سَلَطة كلامية word salad (أو ثَرْثَرَة هَذَيانِيَّة verbigeration)؛ فقد كتب أحد المرضى مثلاً: «أوصيكم بتقوى وزارة الدفاع وهو الذي فيها سبع بحرات من الخط العربي بؤرة ممارسة معاني الثوم الخياط معشار ما أقول»، وقد يرافق مثل هذا الحديث استخدام مفردات مستجدة neologisms وهي كلمات غريبة يبدو أن المريض يخترعها تلقائياً ويستعملها في كلامه ليعبر بها عن معنى لا يعرفه أحد غيره، أو كلمات يبدّلها المريض أو يعطيها معاني جديدة أو يستبدل بها كلمات مشابهة لفظياً. وبالطبع فإن الطبيب لا يمكن أن يعد أي كلمة لم يسمع بها سابقاً مفردةً مستجدة؛ فقد تكون تلك الكلمة شائعةً في ثقافة المريض المحلية، مما يوجب الاستفسار عنها من أشخاص ينتمون إلى ثقافة المريض مثلاً، أخبر مريض طبيبه بأنه سيحشو ملابسه بغازيات وينفذ عملية انتحارية في الجولان المحتل. وقد كانت كلمة «غازيات» جديدة على الطبيب وعلى بقية أعضاء الفريق الطبي فاعتقدوا للوهلة الأولى أنها مفردة مستجدة اخترعها المريض، ولكن اتضح من والد المريض أن كلمة «غازيات» تستخدم في مدينة المريض (دير الزور) للدلالة على المفرقعات.

تكون حدثيات التفكير ناقصةً في الطرف الآخر من طيف اضطراب التفكير، فيبدي المريض شحاً في محتوى الكلام (أو شح الأفكار poverty of thought)، إذ قد تكون كمية الكلام وشكله طبيعيين ولكن من دون أن يتمكن المريض من تزويد الطبيب بأي معلومات مهما طالت فترة المقابلة، إذ تكون كمية الكلام المستعملة من قبل المريض قليلة جداً، وتحتوي على القليل من المعلومات بسبب الغموض والنمطية بتكرار الجمل. وقد يظهر كلام المريض تفكيراً حرفياً متحجراً أو جامداً concrete thinking يخلو من المعاني أو العبارات المجردة

ويعجز عن توصيل أي مضمون مجازي على الإطلاق؛ فإذا قيل له إن فلاناً قلبه كبير يفهم أن لفلان قلباً كبير الحجم. أما الوظوب perseveration فهو ظاهرة يجد فيها المريض صعوبة في تغيير خط تفكيره أو محتواه أو أفعاله. فيواظب على نحو غير مقصود على خط من التفكير أو مخطط للفعل، ويكرر باستمرار تفكيره مقطعاً أو جملةً على نحو تلقائي أو حين الإجابة عن سؤال فيستمر بالحديث عن موضوع ما مع سؤاله عن موضوع آخر. مثلاً قد يسأل المريض عن عمره فيجيب إجابةً صحيحة (٤٧ سنة) ويسأل عن عنوان سكنه فيجيب ٤٧ سنة ثم يسأل عن تاريخ اليوم فيجيب ٤٧ سنة. كذلك قد يكتب المريض اسمه مراراً وتكراراً مع مطالبته بكتابة أجوبة أخرى. أما في اللفظ الصدوي echolalia فيكرر المريض على نحو مستمر ومرضي ما يلفظ أمامه من كلمات أو جمل.

اضطرابات محتوى التفكير thought content: يقصد بمحتوى التفكير الأفكار أو المخاوف أو الهواجس التي تشغل بال المريض، ويهتم الطبيب في أثناء فحص الحالة العقلية لما قد يحتويه كلام المريض من أفكار غير طبيعية لها دلالات تشخيصية مثل الوساوس والضُلالات.

الوساوس obsessions: الوسواس هو فكرة أو تخيل أو تأمل متكرر يقتحم وعي المريض على نحو مستمر على الرغم من كل الجهود التي يبذلها المريض لمقاومته، ويعرف المريض أن الوسواس ينبع من عقله وليس مفروضاً عليه من الخارج، مما يفرق الوسواس عن ظاهرة غرز الأفكار، ومع أن المريض يعرف أن فكرة الوسواس سخيفة فإنها تسبب له ضيقاً وقلقاً شديداً. لمضمون الوسواس عادةً طبيعة مؤذية أو عنيفة أو جنسية تتعلق بأفكار عن الاتساخ والعدوى والخوف من المرض والمبالغة بالترتيب؛ فقد تقتحم ذهن سيدة أنيقة فكرة أنها اتسخت لأنها لامست حاوية القمامة مع أنها واثقة من أنها كانت بعيدة عدة أمتار عن تلك الحاوية، أو تخشى سيدة أخرى أن تؤذي طفلها مع قناعتها بأنها لا يمكن أن تفعل ذلك، أو تتطفل على ذهن رجل مؤمن وملتزم فكرة مزعجة ومتكررة بأنه كافر أو شاذ جنسياً أو مصاب بمرض منقول جنسياً. تثير الوساوس ذات المحتوى المتعلق بالكفر أو بشتم الرموز الدينية قلق المرضى في المجتمع العربي على نحو خاص، لذلك يجب دائماً طمأنة المريض بأن المقصود بالوسواس في الفحص الطبي النفسي يختلف عن الوسواس المذكور في القرآن الكريم، وأن المريض ليس مسؤولاً عن أفكاره الوسواسية المفروضة عليه.

قد تأخذ الوساوس صفة الشك الوسواسي فيصبح المريض غير متأكد من إنجاز أفعال يعرف أنه قد قام بها على أحسن وجه؛ فيراود المريض شك متكرر بأنه قد أغلق الباب أو أطفأ الغاز على الرغم من تأكده من أنه قد فعل ذلك. وتشيع في المجتمعات العربية شكوك وسواسية تجعل المريض يتساءل تكراراً عما إذا كان قد توضأ أو صلى كما يجب. ومع تأكد المريض من أنه قد قام بالفعل موضوع الشك الوسواسي على أكمل وجه فإن انزعاجه وقلقه يتزايدان تدريجياً على نحو يدفعه للقيام بفعل قهري compulsion في محاولة منه لتخفيف قلقه فيتأكد من إغلاق الباب أو من إطفاء الغاز أو يكرر وضوءه أو يعيد صلاته، ولكن ما إن ينتهي من فعله القَهْرِيّ حتى يبدأ المريض بالشعور بالقلق مجدداً فيكرر الفعل القَهْرِيّ مرات عديدة على الرغم من رغبته الداخلية بمقاومة ذلك الفعل، وقد يتبنى المريض طقوساً وسواسية compulsive rituals ثابتة للقيام بالفعل القَهْرِيّ الهادف ظاهرياً. وقد يتبع المريض طريقة أخرى لتخفيف ضيقه وقلقه الناجم عن الوساوس هي التفكير الوسواسي obsessional thinking فيثابر على جريان محدد لأفكاره حتى يشعر بالارتياح الشخصي؛ فمثلاً قالت مريضة «تخطر ببالي فكرة لماذا خلقنا وأنزعج لأن التفكير بذلك يشبه الكفر، ألجأ إلى طريقة نقض الفرض لإيجاد الفكرة الصحيحة .. الأكثر إزعاجاً هو ضرورة إلغاء أمور أخرى مثل الدراسة لترك وقت للتفكير .. لساعات»، فقد يتكرر التفكير الوسواسي أو الطقوس الوسواسية بحيث تستهلك معظم وقت المريض وطاقته ويسبب له ما يعرف باسم البطء الوسواسي. فقد يكرر المريض الوضوء أو يعيد الصلاة مرات ومرات، وقد تغسل مريضة يديها لساعات فتكون الأكزيما هي سبب مراجعتها للطبيب، وقد يقضي مريض معظم نهاره وهو يعيد ارتداء ثيابه لأنه يشك بعدم ارتدائها بالتسلسل الصحيح، وقد يستغرق الاستحمام عدة ساعات بسبب عدم التأكد من نظافة الجسم.

الضُلال (الوهام أو التَوَهُّم) delusion: الضُلال هو عرض نفسي لا يشاهد عند الناس الأسوياء، وهو اعتقاد غير طبيعي يحمله المريض على نحو جازم وغير قابل للمناقشة أو للتعديل بعد التجربة، وهو شاذ عن بيئة المريض الاجتماعية والثقافية بحيث أن أحداً ممن حوله لا يشاركه ذلك الاعتقاد. وقد يكون الضُلال أولياً أو ثانوياً. يظهر الضُلال الأولي primary (أو الأصلي autochthonous) فجأةً ويقتنع المريض به على نحو مطلق من دون أن تسبقه أي مظاهر مرضية

نفسية أخرى، كأن يسمع المريض لحناً موسيقياً فيعرف أنه ابن الملكة، أو أن يرى المريض تفاحة فيكتشف فوراً أن أصدقاءه قد انقلبوا أعداءً وأنهم آتون لقتله (وتعرف هذه الظاهرة أيضاً باسم الإدراك الضُلالي delusional perception). ومن أشكال الإدراك الضُلالي أن يعتقد المريض أن شخصاً ما قد تم استبداله بشخص آخر له الشكل والمواصفات ذاتها (ومع أن هذه الظاهرة تسمى انخداع الازدواجية فإنها ليست انخداعاً بل إدراكاً ضُلالياً). يشتق الضُلال الثانوي من بعض التجارب المرضية النفسية السابقة له، كالمزاج الاكتئابي أو الهلوسة السمعية، فمريض لديه هلوسة سمعية ويسمع صوتاً يهدده قد يتوهم بأنه هدف لمؤامرة دولية. والذاكرة الضُلالية هي محاولة استحضار حدث من الماضي لتفسير معاناة حالية، مع أن ذلك الحدث قد يكون تافهاً ولا علاقة له بالمعاناة الحالية؛ فقد تتذكر مريضة مصابة بضُلال مراقي أنها شربت فنجان قهوة عند جارتها قبل سنة فتعتقد أن ذلك الفنجان هو سبب ما تعانيه الآن. ومن الأشكال الخاصة للضُلالات الضُلال المشترك والمزاج الضُلالي. يحدث الضُلال المشترك عند شخص سليم يعيش في منزل واحد مع مريض يتوهم مثلاً أنه مضطهد وملاحق فيشاطره ذلك الضُلال، ويحدث الضُلال المشترك ضمن العائلة نفسها عادةً وقد يشمل عدداً من أفرادها. تثير الضُلالات ارتكاساً انفعالياً عند المريض، فالخوف مثلاً هو ارتكاس طبيعي ومتوقع عند مريض يتوهم أن عصابة تلاحقه؛ ولكن الأمر ينعكس حين الإصابة بالمزاج الضُلالي فيشعر المريض بالخوف وبأن شيئاً ما يحدث من دون أن يعرف طبيعة ذلك الشيء وقبل أن يطور ضُلالات ثانوية تشرح ذلك الشيء.

للضُلال شكل ومحتوى، ويفيد الانتباه لمواصفات شكل الفكرة الضُلالية، المذكورة في تعريف الضُلال أعلاه، في التفريق بين الضُلالات وبين الأفكار المضخمة over-valued ideas، والأخيرة هي قناعات شخصيه قويه يمكن فهمها في ضوء البيئة الاجتماعية والثقافية للمريض وهي قابلة للتعديل بالنقاش والحوار، كذلك فإن الأفكار المرجعية ideas of reference تصادف عند بعض الأشخاص مفرطي الحساسية من دون أن تبلغ شدة الضُلالات المرجعية، إذ يعتقد هؤلاء الأشخاص أن الآخرين يراقبونهم بعناية في الأماكن العامة وقد يتهامسون عنهم، ولكنهم غير متأكدين من ذلك ويعرفون أنهم لا يستحقون الاهتمام أكثر من غيرهم، ويقرون بأن حساسيتهم الشخصية قد تكون سبب تفكيرهم المرجعي.

تُصنَف الضُلالات بحسب محتواها إلى ضُلالات اضطهادية persecutory (أو زورانيه paranoid) وضُلالات مرجعية (أو ضُلالات الإسناد) delusions of reference وضُلالات عظمة وضُلالات جسدية somatic delusion وضُلالات عدمية nihilistic وضُلالات مراقية وضُلالات سياسية وضُلالات دينية وضُلالات الذنب delusions of guilt وضُلالات تحقير الذات وضُلالات الغيرة وضُلالات العشق، إضافةً إلى تجارب اللافاعلية passivity experiences التي يتوهم المريض المصاب بها أن قوة ما توجه فكره وتصرفاته وتتحكم بهما، ويصف تلك القوة بطريقة تتعلق بثقافته فيقول إنها أشعة أو أقمار اصطناعية أو تنويم مغنطيسي أو سحر أو جن. وتتضمن هذه التجارب ظواهر غربة الأفكار (غرز الأفكار، وسحب الأفكار، وبث الأفكار) التي ورد شرحها في فقرة فحص الحالة العقلية.

تعد الضُلالات الاضطهادية أو الزورانية أكثر الضُلالات حدوثاً، وفيها يعتقد المريض على نحو جازم أن الناس تكرهه وتحاول إيذاءه؛ فيرفض مثلاً تناول الطعام خشية أن يكون مسموماً، ويعتقد المريض المصاب بضُلال مرجعي أنه مقصود بكل ما يحدث حوله، بما في ذلك الأحاديث التلفزيونية وأغاني الراديو وأي حديث بين أي غريبين في الطريق، في حين يعتقد المريض المصاب بضُلال عظمة أنه شخص مهم جداً أو رسول أو زعيم، أو ينسب نفسه إلى سلالات ملكية (ضُلال النسب).

يشعر المريض المصاب بضُلال جسدي أن جزءاً من جسده قد تغير. وقد تتعلق الضُلالات العدمية بالكون فيتوهم المريض بأن العالم قد تدمر وانعدم وأن الشمس قد انفجرت وتلاشت، أو تتعلق بجسم المريض فيتوهم أن جسمه فارغ أو أنه ليس لديه قلب، وقد يمتنع عن تناول الطعام لاعتقاده أن جهازه الهضمي قد زال وأن الطعام سيصعد إلى دماغه، ويشاهد في حالات نادرة ضُلال كوتارد (أو متلازمة كوتارد Cotard's syndrome، أو متلازمة الجثة المتنقلة walking corpse syndrome) فيعتقد الشخص أنه ميت (مجازياً أو فعلياً)، أو أنه غير موجود، أو أنه متعفن، أو أنه قد فقد دمه أو أحد أعضائه الحشوية.

يعتقد المصاب بضُلال مُراقي أنه مصاب بمرض خطر فيكرر مراجعة الأطباء ولكنه لا يتقبل سلبية الفحوص والاستقصاءات بل يعتقد أن الطب لم يزل عاجزاً عن تشخيص مرضه. ويَدَّعي المصاب بضُلال سياسي بأن لديه مشروعاً سياسياً مهماً لبلد ما أو بأنه يقوم بعمل سياسي سري أو بأنه ملاحق سياسياً. وترتبط الضُلالات الدينية

بمعتقدات المريض الدينية فيتوهم أنه مكلف نشر أفكار أو رسالة دينية وقد يكون ذلك مرافقاً لضُلالات عظمة يعتقد فيها المريض أنه المهدي المنتظر أو تعتقد مريضة أنها السيدة العذراء. وتتكون لدى المصاب بضُلال الذنب قناعة راسخة بأنه مذنب بحق نفسه وبحق الآخرين لأسباب سخيفة مثل ممارسة العادة السرية، وكثيراً ما تترافق ضُلالات الذنب بضُلال تحقير الذات إذ يتوهم المريض بأنه شخص حقير لا يستحق الحياة لأنه شرب الكحول مثلاً. أما ضُلال الغيرة فهو تضخيم شديد وغير عقلاني لمشاعر الغيرة الطبيعي فيتوهم الشخص على نحو راسخ وجازم وغير قابل للنقاش ومن دون مبررات بأن زوجته تخونه. ويصبح ضُلال الغيرة خطراً عندما يبدأ المريض بالبحث عن أدلة تثبت صحة ضُلاله، فيحقق مع زوجته ويفتش أغراضها الشخصية وملابسها الداخلية وقد يصبح عنيفاً إلى درجة ارتكاب جريمة قتل زوجته أو شريكها المفترض. أخيراً تشاهد ضُلالات العشق (أو الضُلالات الجنسية، أو الضُلالات الشبقية erotomanic delusion) عند النساء عادةً ويغلب أن تكون ثانويةً لأهلاسات حسية جنسية، فتتوهم المريضة أنها تقيم علاقة جنسية مع شخص سياسي مهم أو مع فنان مشهور، مع أنه لم يسبق لها الالتقاء بذلك الشخص أبداً.

التشخيص في الطب النفسي:

التشخيص الطبي النفسي والمعتقدات الثقافية:

يقال بوجود مرض عادةً حين لا يقوم الشخص بالأداء المتوقع منه على المستوى الشخصي (بسبب معاناته أعراضاً مرضية أو إرهاقاً أو ضعفاً مثلاً) أو على مستوى الأدوار الاجتماعية المطلوبة منه (في مجال الاهتمام بنفسه أو بأسرته أو بعمله مثلاً)، ويعتمد سلوك أي شخص حين إدراكه لهذا التغير في ذاته أو عند آخرين على عدد من العوامل التي تتضمن التوقعات الشخصية والآمال والآلام، والخيارات المقبولة اجتماعياً مثل ملازمة الفراش أو التوقف عن العمل أو نقل المسؤوليات إلى آخرين أو تقبل رعاية الآخرين. مثل هذا «المرض» هو ظاهرة معرَّفة اجتماعياً، وليس طبياً، وهي تتناغم عادةً - ولكن ليس دائماً - مع تعاريف الاضطرابات الطبية التي يتدرب الأطباء على تمييزها؛ مما يولد مشاكل حين يشعر المريض بأنه مريض ولكن لا يتمكن الطبيب من اكتشاف أي مرض لديه أو العكس، عندما يكتشف الطبيب اضطراباً عند شخص لا يدرك بأن لديه مرضاً. تتضح من ذلك أهمية فهم السياق الذي يتم من خلاله وضع التشخيص، فالتشخيص هو انعكاس لمعتقدات (علمية أو روحانية) لمجموعة من البشر (عامة أو مختصين) عن العلاقة بين أشياء وأحداث معينة وعن المظاهر الأكثر أهمية لهذه الأشياء والأحداث. وبالطبع هناك فرق واضح بين النظرة الروحانية التقليدية للخبرات وبين المقاربة العلاجية التجريبية؛ فحالات الحزن والانسحاب التي يميزها الطبيب على أنها اكتئاب قد يرى بعضهم أنها أمر طبيعي ربما كان ناجماً عن ضعف الإرادة أو ضعف الايمان، في حين يعتقد آخرون أنها نتيجة سحر أو مسّ، ويعكس هذا الفرق ثلاث طرائق مختلفة لتفسير الظاهرة ذاتها تستدعي كل طريقة منها تعاملاً (أو علاجاً) مع الظاهرة مختلفاً اختلافاً جذرياً عن غيره؛ فمن يعتقد أن اكتئابه أمر طبيعي قد يتقبله على أنه قدره فلا يفعل شيئاً حياله، ومن يعتقد أنه يعاني مساً أو سحراً قد يلجأ إلى معالج شعبي، أما الطبيب فغايته الرئيسية من وضع التشخيص هي تأكيد الحاجة إلى العلاج.

يستحيل الفصل التام بين معتقدات الأطباء المهنية وبين قيمهم ومعتقداتهم الثقافية المشتركة مع مرضاهم، لذلك فقد يعتقد بعض الأطباء أن بعض الاضطرابات الموصوفة في كتب الطب النفسي لا تحدث في المجتمع العربي، فيصعب عليهم مثلاً تشخيص حالة مثل الاكتئاب بعد الولادة إذا وصفتها المريضة أو زوجها بطريقة غير نموذجية مركزةً على أعراض غير شائعة، ومهملةً الأعراض الشائعةَ لأنها لا تسبب لها معاناةً أو عجزاً، أو إذا اعتقدت المريضة أن لحالتها سبباً غير طبي وسعت إلى الحصول على مساعدة غير طبية مثل الرقية أو الحجاب، أو اعتقد زوجها أن حل المشكلة هو حل اجتماعي قانوني فلجأ إلى تطليقها؛ فقد لا يميز الزوج أياً من أعراض الاكتئاب عند زوجته ولكنه قد يرتكس بشدة لما يلاحظه عليها من اهمال لنفسها ولبيتها ولأولادها ولواجباتها الزوجية، حتى عندما لا يرتكس الزوج بهذه الطريقة فيسعى إلى الحصول على مساعدة طبية، يغلب أن يركز الأطباء على التفتيش عن أمراض جسدية مثل فقر الدم وقصور الغدة الدرقية لتفسير كسل ولامبالاة الزوجة. إن عدم تمييز المريضة وزوجها وأطبائها لاضطراب الاكتئاب بعد الولادة عندها لا يعني أن ذلك الاضطراب لا يحدث في المجتمع العربي؛ فقد بينت دراسة أجريت في مدينة التل في ريف دمشق أن معدل وقوع الاكتئاب بعد الولادة هو ١٢٪، وهو معدل شبيه بالمعدلات المقاسة في كثير من الدول النامية والدول الصناعية.

وصفت الاضطرابات النفسية في بلدان معظمها غربي، وهي لا تأخذ القيم والمعتقدات والثقافات العربية المحلية

بالحسبان، ولكن ذلك لا يعني أن تلك الاضطرابات لا تحدث في المجتمع العربي. والملاحظة المهمة هنا هي أن تظاهرات تلك الاضطرابات قد تختلف من مجتمع إلى آخر، مما يوضح الحاجة الماسة إلى وضع نظام تشخيص طبي نفسي محلي يتناسب وطرائق تعبير المرضى عن معاناتهم النفسية، ولكن - وريثما يتم ذلك - ليس في المتناول إلا استخدام الأنظمة المتوافرة عالمياً لتشخيص الاضطرابات النفسية عند المرضى.

أهمية التشخيص الطبي النفسي:

يشخص الاضطراب النفسي حين يعاني المريض خللاً واضحاً في إحدى الوظائف النفسية كالتفكير والإدراك والمزاج على أن يكون هذا الخلل خارجاً عن إرادة المريض، وأن يسبب إزعاجاً للمريض (ليس دائماً) أو لمن حوله. والتشخيص هو الحدثية التي يتم بها ترتيب الأعراض والعلامات وغيرها من المعلومات المجموعة من المريض ومن غيره وإعطاؤها اسماً طبياً؛ فقد تتناسب تلك المعلومات بناءً على أفضل المعارف المتوافرة مع النموذج التشخيصي للفصام، فيقال إن الشخص المعني مصاب باضطراب الفصام، مع التأكيد على أن كل إنسان هو مخلوق فريد بحد ذاته، لذلك فإنه لا يمكن اختصاره بتشخيص، ويجب عدم استخدام أوصاف مثل «فصامي» أو «كحولي» لوصف الشخص، فالتشخيص لا يعرف الشخص بل يعرف الاضطراب الذي يعانيه ذلك الشخص، فلا وجود لمريضين متطابقين سريرياً أو شخصياً، بل إن لكلٍّ منهما تاريخاً شخصياً وشخصية مميزة، ويختلف كل منهما عن الآخر بطريقة طرح شكاواه وبكيفية تحديد رغباته وأولوياته. ولكن مع أنه لا يمكن ممارسة طب متعاطف إذا تم تجاهل الأبعاد الشخصية لكل حالة منفردة، فإنه لا يمكن ممارسة طب مجدٍ إذا تم تجاهل التشابه بين حالات مرض معين.

يفيد تشخيص الاضطراب النفسي وتسميته في تلخيص الحالة وفي تسهيل تبادل المعلومات بين الاختصاصيين لأن التشخيص هو حاوية لكثير من المعلومات المفيدة، والاستخدام الصحيح لمصطلح تشخيصي واحد يقدم كمية كبيرة من المعلومات (مثل الأعراض والسير والعلاج والحاصل) بآن واحد، فهو يصف الحالة (فمصطلح «اكتئاب» مثلاً يعني حالة من الحزن والعزلة واليأس التي قد ترافقها أعراض بيولوجية) ويوضح الخيارات العلاجية المعقولة والمناسبة (فمصطلح «فصام» يوحي بخيارات علاجية محددة مثل الأدوية المضادة للذهان أو علاج العائلة) ويعطي معلومات إنذارية (فتشخيص «خرف وعائي» يعني خللاً ثابتاً أو مترقياً، في حين يشير تشخيص «ذهان حاد عابر» إلى حالة ستتراجع من دون ترك خلل متبق) إضافةً إلى فوائد أخرى؛ فتشخيص داء ألزهايمر مثلاً يتضمن معلومات عن التطور المتوقع للمرض وعن الرعاية التي قد يحتاج إليها المريض في المستقبل وعن الاستجابة المتوقعة للعلاج مما يسمح لكل من المريض وأهله والقائمين على علاجه بالتحضير للأيام القادمة. كما يفيد التشخيص في تطوير البحث العلمي الطبي، إذ يسمح باشتمال أشخاص لديهم اضطرابات متماثلة في بحث واحد، وبتكرار البحث نفسه من قبل أطباء آخرين، وباشتمال البحوث المتشابهة مهما كان زمان نشرها أو مكانها أو لغتها في مراجعات منهجية تقارن بينها وتدمج بياناتها بغية تعميم الاستفادة من نتائجها. وللتشخيص أيضاً غايات أخرى غير طبية، فقد لا تعوض شركات التأمين إلا في حالات محددة، وقد يختلف التعويض باختلاف التشخيص، وقد تتعلق المساعدات الاجتماعية أيضاً بوضع التشخيص اعتماداً على نظام تشخيص رسمي معتمد. ومن جهة أخرى قد لا يستخدم المصطلح التشخيصي الدقيق إذا كان سيسبب أذى غير ضروري للشخص، كتقديم أحد الموظفين مثلاً طلباً للحصول على استراحة مرضية؛ فربما كان من غير الضروري ومن غير المناسب مثلاً استخدام تشخيص «ذهان مثار بالعقاقير» إذا كان تعاطي العقاقير لا يؤثر في قدرة الشخص على العمل ولا في مدى تحمله للمسؤولية، وقد يرغب المريض بإعطاء اضطرابه اسماً محدداً يمكنه من التعامل مع الآخرين بطريقة ما أو يساعده على الحصول على استجابات مرغوبة من الآخرين.

تطور التشخيص الطبي النفسي:

قد يبدو التشخيص أمراً بديهياً لأن الأطباء يقومون به على نحو آلي متوالي، ولكن الأمر ليس بهذه البساطة، فالتشخيص المثالي يجب أن يكون قادراً على التعريف الدقيق بكل حالات المرض المعني (أي أن تكون حساسيته تامة) وألا يخطئ فيعرف حالات أخرى على أنها ذلك المرض (أي أن تكون نوعيته تامة)، كما أن التشخيص المثالي يجب أن يعتمد على تحديد سبب المرض؛ ففي الطب الجسدي يوصف المرض أولاً بناءً على الخبرة السريرية وملاحظة تلازم حدوث مجموعة من الأعراض والعلامات (كما في الشقيقة مثلاً)، ثم تطور هذه المتلازمة الوصفية عن طريق محاولة كشف شذوذ فيزيولوجي يمكن قياسه (مثل فرط الضغط الشرياني) أو كشف تغيرات تشريحية مرضية نوعية (في

التهاب القولون القرحي مثلاً) أو كشف العامل الممرض المسبب للمرض (عند مصاب بالملاريا مثلاً). وتتبع محاولات تطوير المتلازمات التشخيصية في الطب النفسي مساراً مماثلاً، ولكن ومع نجاح بعض هذه المحاولات (مثل تحديد تبدلات تشريحية مرضية في داء ألزهايمر، وفهم الحدثيات الإمراضية في الخرف الوعائي، واكتشاف العامل الممرض المسبب للشلل العام للمجنون)، فإن معظمها لم يحالفه النجاح وما زالت معظم المتلازمات والتسميات في الطب النفسي وصفيةً بحتة.

تشتق المتلازمات التشخيصية في الطب النفسي أصلاً من الخبرة السريرية ثم يحاول الأطباء تطويرها إلى متلازمات إمراضية تتمحور حول سبب المرض وذلك من خلال البحوث العلمية والدراسات الإحصائية لعناقيد أعراض المرض ولخواصه الوراثية ولإنذاره ولاستجابته للعلاج، ويقدم تاريخ تطور تشخيص الفصام مثالاً واضحاً على ذلك، فقد وصف كريبلن Kraepelin عام ١٨٩٦ متلازمةً أسماها الخرف المبكر dementia praecox نتيجة خبرته السريرية المكثفة مع مرضى مقيمين في مصحات عقلية بسبب إصابتهم بأمراض عقلية شديدة، وشاع استخدام تلك التسمية فوراً لأنه بدا أنها تميز مجموعة من المرضى ذوي حصائل متماثلة، وقد اعتقد كريبلن أن إنذار هذه الحالة سيء دائماً لذلك عدها «خرفاً». ثم جاء بلويلر Bleuler الذي وضع مصطلحاً شبه إمراضي هو schizophrenia نتيجة اعتقاده أن الخلل الأساسي هو انفصام schizo- الوظائف العقلية، فأصبح هناك مصطلحان (واحد وصفي والثاني شبه إمراضي) مشتقان من تفسيرين مختلفين لمتلازمة واحدة. وقد حاول كورت شنايدر Kurt Schneider فيما بعد تطوير تلك المتلازمة عن طريق وصفه لما أصبح يعرف لاحقاً باسم «أعراض الدرجة الأولى لشنايدر - Schneider's first rank symptoms وهي مجموعة من الأعراض والعلامات التي عدّها دامغة للفصام، ولكن اتضح من التحليل الإحصائي لتواتر حدوث أعراض الدرجة الأولى أنه وعلى الرغم من أن تواترها أكثر في الفصام منه في الهوس والاكتئاب فإن وجودها ليس شرطاً ملازماً للفصام، كما أن حدوثها في الهوس ليس نادراً. تلت ذلك محاولة تيم كرو Tim Crow تجزئة الفصام إلى فصام إيجابي الأعراض وفصام سلبي الأعراض اعتماداً على موجودات سريرية وشعاعية، ولكن تلك المحاولة أخفقت أيضاً في تطوير متلازمة الفصام الوصفية إلى متلازمة إمراضيه.

مازالت المتلازمات المستخدمة في التشخيص الطبي النفسي أساساً متلازمات وصفية تصف الأعراض والعلامات الواجب ترافقها لوضع التشخيص، وتضع لها تسميات وصفية أيضاً مثل متلازمة الكرب التالي للرض أو الاضطراب الهلعي أو الاضطراب الوسواسي القَهْرِيّ أو الاكتئاب، ولهذا التوصيف السريري البسيط محدوديته ومشاكله؛ فمجرد تسمية اضطراب نفسي «اكتئاب» أو «متلازمة الكرب التالي للرض» لا يعني بالضرورة التمكن (شخصياً أو مهنياً) من فهم الكثير عنه، مهما كانت تسمية الاضطرابات مُرْضِية للأطباء، فالأسماء التي تعطى للاضطرابات النفسية ليست بذاتها اضطراباً، فاسم الإنسان ليس هو؛ فالاسم لا يفكر ولا يشعر ولا يفعل، بل هو ببساطة مجرد مختصر مريح لتمييز الإنسان، ففي حين قد يقدم الاسم كمية كبيرة من المعلومات في كلمة واحدة لمن يعرف صاحبه (مثلاً المظهر والشخصية والموثوقية والصداقة) ولكنه ليس هو. وعلى نحو مماثل فإن اسم الاضطراب النفسي هو اختصار مريح ولكنه ليس الاضطراب نفسه، والاسم المستخدم في التشخيص هو جيد أو دقيق فقط بمقدار معرفة الاضطراب المسمى. يضاف إلى ذلك أن مواصفات بعض الاضطرابات النفسية قد لا تتناغم مع مواصفات أي من المتلازمات التشخيصية الموصوفة، وأن لبعض الاضطرابات النفسية مواصفات تشير إلى الانتساب إلى أكثر من متلازمة تشخيصية في الوقت نفسه مما يخلق مشكلةً في كيفية تصنيف تلك الاضطرابات. فقد يعاني مريض مجموعة أعراض فصامية في الوقت الذي يعاني فيه مجموعة أعراض مزاجية من دون أن تطغي أي من المجموعتين على الأخرى فيصعب تشخيص الاضطراب النفسي لديه على أنه فصام أو اضطراب مزاج، وقد يعاني مريض آخر أعراضاً قلقية كافية لتشخيص اضطراب قلقي ويعاني في الوقت نفسه أعراضاً مزاجية كافية لتشخيص اضطراب اكتئابي. لابد طبعاً من محاولة إيجاد حلول لمثل هذه المشاكل التشخيصية، وهناك على الأقل ثلاثة حلول ممكنة: فقد توسع المتلازمة التشخيصية لتصبح قادرة على اشتمال الحالات غير المصنفة، ولكن ذلك يخفض القدرة التمييزية للمتلازمة لأنه يخفض نوعيتها. الحل الثاني هو اختراع متلازمة جديدة (مثل الفصام الوجداني) تملأ الفراغ التشخيصي، ولكن هذه المتلازمة ستكون ارتجالية ووصفية بحته ولن تضيف شيئاً إلى الممارسة اليومية لأنها غير مسندة بفرضية إمراضيه. والحل الأخير هو اللجوء إلى استخدام مفهوم المراضة المتشاركة عندما يحدث اضطرابان مختلفان

ظاهرياً في الشخص الواحد.

أنظمة التشخيص الطبي النفسي:

تستخدم المتلازمات الوصفية في أنظمة التشخيص الطبي النفسي كافة، بما فيها نظام منظمة الصحة العالمية (التصنيف العالمي للأمراض International Classification of Diseases (ICD)) والنظام الأميركي (الدليل الاحصائي والتشخيصي Diagnostic and Statistical Manual (DSM))، وقد يتضمن وصف كل متلازمة سريرية أعراضاً وعلامات وعوامل سببية مفترضة وجوانب وبائية مثل عمر البدء ونسبة تأثر الجنسين ومظاهر مرافقة مثل الانتحار وتعاطي العقاقير. تعاني هذه الأنظمة كل مشاكل المتلازمات الوصفية المذكورة أعلاه إضافةً إلى أنها تسمح بتشخيص الاضطراب النفسي الواحد عند مرضى يعانون أعراضاً وعلامات مختلفة. فالأعراض والعلامات التي قد يجمعها الطبيب من مريضين مختلفين قد لا تكون كاملة التجانس والتشابه، بل مختلفة ولكن تبقى كافية لتشخيص الاكتئاب عند كليهما اعتماداً على المعايير التشخيصية للتصنيف العالمي للأمراض (الجدول رقم٤): فقد يجد الطبيب عند المريض الأول انخفاض المزاج واضطراب النوم وفقد الشهية للطعام وضعف التركيز، في حين يجد عند المريض الثاني انخفاض المزاج ولكن مع التعب وفقد الشهوة الجنسية واليأس والإحساس بالذنب والتفكير بالانتحار. يضاف إلى ذلك أن أنظمة التشخيص الطبية النفسية تتأثر بعوامل أخرى مثل المواقف السياسية والاجتماعية التي غيرت تصنيف الاضطرابات الجنسية: فقد اعتبرت الجنسية المثلية اضطراباً طبياً في الطبعة التاسعة من التصنيف العالمي للأمراض وفي الطبعة الثانية من الدليل الاحصائي والتشخيصي مع كل ما تضمنه ذلك من انعكاسات على المسؤولية الشخصية وضرورة العلاج وتدخل المختصين. أما في النسخ الأحدث من النظامين التشخيصيين فقد استبعدت الجنسية المثلية من بين الاضطرابات الطبية النفسية، ليس لأنها اختفت بل لأنها أصبحت لا تعد حالة طبية نفسية.

تنجم مشاكل إضافية عن تفاوت طرائق تطبيق نظام التشخيص الطبي النفسي، إذ تتعلق دقة النظام التشخيصي وفائدته بمدى دقة استخدام الطبيب لذلك النظام: ومن الأمثلة التاريخية على ذلك التناقض الذي لوحظ في الستينيات حين بدأ باحثون بدراسة الفصام في دراسة دولية، فقد لوحظ في البداية أن انتشار الفصام كان مختلفاً بشدة في أوربا عنه في الولايات المتحدة، وعندما تم تمحيص هذه الملاحظة وجد أن الممارسة التشخيصية كانت متفاوتة: فقد كان الأطباء النفسيون الأوربيون أكثر حذراً في إطلاق تشخيص «فصام» من نظرائهم الأمريكيين، وصنف الأطباء النفسيون الأوربيون كثيراً من حالات الفصام المشخصة في الولايات المتحدة على أنها هوس اكتئابي (أو اضطراب مزاج ثنائي القطب). أدت تلك الملاحظات إلى إجراء بحوث علمية غايتها زيادة التوافق التشخيصي بين مختلف الأطباء عن طريق تطوير نظام تشخيصي يُجمع عليه كل الأطباء النفسيين، وتم ذلك بمرحلتين اتفق في الأولى منهما على المعايير المهمة لتشخيص الفصام، وطورت في المرحلة الثانية وسيلة لتطبيق تلك المعايير في الممارسة السريرية على نحو موثوق. كان لهذا البحث ثلاث حصائل مهمة أثرت في نظم التشخيص الطبي النفسي الحديثة. الحصيلة الأولى كانت المقابلة المعيارية standardized interview التي تنفذ بطريقة مصممة وموصوفة مسبقاً بغية تخفيف انحياز التشخيص الناجم عن اختلاف طرائق المقابلة. الحصيلة الثانية كانت وضع تعاريف معيارية للأعراض والعلامات السريرية مثل الهلس والوساوس. أما الحصيلة الثالثة فكانت وضع معايير تشخيصية لكل اضطراب نفسي، أي مظاهر محددة أو متلازمات لابد من وجودها قبل وضع أي تشخيص طبي نفسي. وقد استفادت أنظمة التشخيص الطبي النفسي الراهنة من نتائج هذه البحوث فبدأت باستخدام معايير عملياتية ثابتة التعريف لابد من تحققها قبل التوصل إلى تشخيص محدد (مثل المعايير التشخيصية للاكتئاب - الجدول رقم ٤).

ومع كل محاولات تحسين أنظمة التشخيص الطبي النفسي فهي مازالت قاصرة لأنها وصفية بحتة تنقصها الفرضيات الإمراضية السببية، ومازالت متلازماتها التشخيصية تُختبر اعتماداً على أحكام سريرية لا تتوافر قياسات نفسية أو مخبرية مستقلة للتحقق من مدى صحتها ودقتها. لذلك فإن هذه الأنظمة تخضع للتطوير على نحو مستمر وتصدر طبعات جديدة منها كل بضعة أعوام، والطبعة المستخدمة حالياً من التصنيف العالمي للأمراض هي الطبعة العاشرة ICD-١٠ والطبعة الحالية من الدليل الاحصائي والتشخيصي هي الرابعة DSM-IV التي خضعت بعد إصدارها للتعديل (DSM-IV-R) وللتنقيح (DSM-IV-R-TR). تبذل حالياً جهود عالمية كبيرة ومكثفة لتطوير كل من التصنيف العالمي للأمراض والدليل الاحصائي

١- يجب توافر واحد على الأقل من الأعراض المفتاحية الثلاثة التالية:
أ- حزن أو انخفاض مزاج مستمر
ب- فقدان الاهتمام والمتعة
ج- التعب ونقص الحيوية
٢- إذا توافر أحد الأعراض المفتاحية، يفتش عن أي من الأعراض التالية:
أ- اضطراب النوم
ب- التردد وضعف التركيز
ج- انخفاض الثقة بالنفس
د- نقص الشهية للطعام أو زيادتها
هـ- الأفكار والأفعال الانتحارية
و- الهياج أو البطء الحركي
ز- الشعور بالذنب ولوم الذات
يشخص الاكتئاب بحسب عدد الأعراض المكتشفة (والتي يجب أن تستمر معظم اليوم مدة شهر أو أكثر):
* لا يوجد اكتئاب (أقل من أربعة أعراض)
* اكتئاب خفيف (أربعة أعراض)
* اكتئاب معتدل الشدة (خمسة أو ستة أعراض)
* اكتئاب شديد (سبعة أعراض أو أكثر)

الجدول (٤) المعايير التشخيصية للاكتئاب بحسب التصنيف العالمي للأمراض - الطبعة العاشرة

والتشخيصي، ويتوقع صدور كل من الطبعة الحادية عشرة من التصنيف العالمي للأمراض (ICD-11) والطبعة الخامسة من الدليل الإحصائي والتشخيصي (DSM-V) خلال العامين القادمين.

التصنيف العالمي للأمراض - الطبعة العاشرة ICD-10:

اعتمد في ترتيب البحوث اللاحقة من هذا الجزء ترتيب الطبعة العاشرة من التصنيف العالمي للأمراض، إذ تشغل الاضطرابات النفسية الفصل الخامس (أو الفصل F) من ICD-10، لذلك فإن رموزها تبدأ دائما بالحرف F كما هو مبين في الجدول رقم ٥.

يتضمن الجزء الأول من الفصل الخامس من التصنيف العالمي للأمراض - الطبعة العاشرة اضطرابات السلوك والشخصية الناجمة عن مرض أو أذية دماغية وهي اضطرابات مثل الهذيان delirium (أو المتلازمات الدماغية الحادة acute brain syndromes) والخرف dementias تنجم عن خلل مؤقت أو نهائي في الدماغ وتعود إلى أسباب عدة مثل التقدم بالعمر أو الأمراض التنكسيه (مثل داء ألزهايمر) أو المعدية (كالزهري) أو السموم (كالرصاص وبعض العقاقير) أو نقص التروية أو الأكسجة الدماغي، كما يتضمن بقية الاضطرابات النفسية وتغيرات الشخصية والتغيرات السلوكية الناجمة عن مرض دماغي عضوي بما فيها متلازمة النساوة العضوية.

تصنف الاضطرابات النفسية والسلوكية الناجمة عن تعاطي المواد الفعالة نفسياً في الجزء الثاني من الفصل الخامس الذي يصنف عشر فئات من العقاقير المبدلة للسلوك هي الكحول والأفيونيات والحشيش والأدوية المهدئة والأدوية المنومة والكوكائين وبقية المنبهات بما فيها الكافين والمهلوسات والمذيبات الطيارة والتبغ، كما يصنف نمط الاضطراب النفسي أو السلوكي المرافق لتعاطي كل عقار على نحو يمكّن من تحديد ترافق تعاطي العقار مثلاً بالتسمم أو بالاعتماد (أو الادمان) dependence أو بأعراض سحب withdrawal أو بالهذيان أو بالذهان psychosis أو بالنساوة أو بأعراض متبقية مثل اضطراب الشخصية أو اضطراب السلوك أو اضطراب المزاج أو الخرف.

يغطي الجزء الثالث من الفصل الخامس الفصام والذهانات (أو النفاسات) الأخرى مثل الاضطراب فصامي الشكل والاضطرابات الضُلالية المستمرة والاضطرابات الذهانية الحادة والعابرة والاضطراب الفصامي الوجداني وغيرها من الاضطرابات الذهانية غير العضوية. ويميز هذا الجزء بين الفصام - وهو مجموعة من الاضطرابات تتصف بفقد الصلة مع الواقع وبخلل التفكير والإدراك وبغرابة السلوك ويرافقها عادةً ضُلالات وأهلاسات في مرحلة ما من المرض -؛ وبين الاضطرابات الضُلالية (أو الزورية) delusional (paranoid) disorders التي تمتاز بالشعور بالاضطهاد وبفرط

الجزء	الرمز	الاضطرابات المشتملة
الأول	F 00 - F 09	الاضطرابات العقلية العضوية، وتشمل ما هو عرضي منها organic, including symptomatic mental disorders
الثاني	F 10- F 19	الاضطرابات العقلية والسلوكية الناجمة عن تعاطي مواد فعاله نفسياً mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use
الثالث	F 20- F 29	الفصام والاضطرابات الفصامانية والضُلالية schizophrenia, schizotypal and delusional disorders
الرابع	F 30- F 39	اضطرابات المزاج (أو الوجدان) mood (affective) disorders
الخامس	F 40- F 49	الاضطرابات العصابية، والمتعلقة بالكرب، وجسدية الشكل neurotic, stress-related and somatoform disorders
السادس	F 50- F 59	متلازمات سلوكية تترافق باضطرابات فيزيولوجية وعوامل فيزيائية behavioral syndromes associated with physiological disturbances and physical factors
السابع	F 60- F 69	اضطرابات شخصية وسلوك البالغين disorders of adult personality and behavior
الثامن	F 70- F 79	التخلف العقلي mental retardation
التاسع	F 80- F 89	اضطرابات التطور النفسي disorders of psychological development
العاشر	F 90- F 98	اضطرابات سلوكية وانفعالية (أو عاطفية) تبدأ عادةً في أثناء الطفولة أو المراهقة behavioral and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence

الجدول (٥)

الشك والتوجس والعدوانية عند شخص يتصرف على نحو عادي في مجالات الحياة الأخرى ويحافظ على صلاته بالواقع.

يحتوي الجزء الرابع من الفصل الخامس على اضطرابات المزاج فيعرف الهجمة الهوسية والهجمة الاكتئابية واضطراب المزاج (أو الوجدان) ثنائي القطب والاضطراب الاكتئابي المعاود واضطرابات المزاج (أو الوجدان) المستمرة مثل دَوْرَوِيَّة المزاج cyclothymia والاكْتِئاب الجُزْئِيّ dysthymia.

يتضمن الجزء الخامس وصفاً لطيف من الحالات المتفرقة التي يطلق عليها تقليدياً اسم «الاضطرابات العصابية» ولكن مظاهرها ليست موحدة بدرجة انسجام مظاهر الاضطرابات الذهانية، وتشتمل هذه الحالات على اضطراب القلق الرهابي وغيره من الاضطرابات القلقية مثل اضطرابات القلق المعمم واضطراب القلق والاكتئاب المختلط واضطراب الهلع (أو القلق النوبي الاشتدادي). كما تشتمل الحالات المصنفة في هذا الجزء على الاضطراب الوسواسي القَهْرِيّ واضطرابات التأقلم واضطرابات الارتكاس للكرب الشديد بما فيها متلازمة الكرب التالي للرض، والاضطرابات التحويلية والتفارقية (مثل النساوة والشُرُود الهِسْتيرِيّ hysterical fugue والذُهول التفارقي dissociative stupor والاختلاجات التفارقية وشواش الحس التفارقي وفقده) واضطرابات الجسدنة somatization والاضطرابات جسدية الشكل somatoform disorders التي تتصف بأعراض جسدية ليس لها أساس عضوي ولكن للعوامل النفسية شأن مهم في حدوثها كما في اضطراب التحويل conversion وفي داء المراق hypochondriasis.

يجمع الجزء السادس اضطرابات الأكل واضطرابات النوم الوظيفية وسوء الوظيفة الجنسية غير عضوي المنشأ والاضطرابات السلوكية والنفسية التالية للولادة وتعاطي العقاقير غير المسببة للإدمان.

تغطي اضطرابات الشخصية واضطراب النزوات (مثل القمار وهوس الحرائق وهوس السرقة وهَوَس النَّتْف trichotillomania) واضطراب الهوية الجنسية واضطراب التفضيل الجنسي في الجزء السابع، وتمتاز هذه الاضطرابات بسلوك غير منسجم مع ظروف المريض وبصعوبة تكيف المريض مع وسطه الاجتماعي على نحو يستمر سنوات طويلة تبدأ قرب سن البلوغ وتشمل معظم عمر المريض. ينجم هذا السلوك عن اتباع طرائق غير ناضجه في التعامل مع الكروب وفي حل المشاكل. وتصنف اضطرابات الشخصية بحسب طبيعة السلوك الطاغي إلى اضطراب الشخصية الزورية paranoid personalityواضطراب الشخصية الفصامانية schizoid واضطراب الشخصية اللااجتماعية dissocial (أو المعادية للمجتمع) واضطراب الشخصية غير المستقرة انفعالياً (وله نمطان هما الشخصية الاندفاعية impulsive والشخصية الحدية borderline) واضطراب الشخصية الهستريائية histrionicو اضطراب الشخصية الوسواسية القَهْرِيَّة anankastic واضطراب الشخصية القلقة anxious (أو التجنبية avoidant) وغيرها من اضطرابات الشخصية، إضافةً إلى تغيرات الشخصية الجذرية التالية للكوارث أو للإصابة بالأمراض النفسية.

يشغل التخلف العقلي الجزء الثامن من الفصل الخامس في التصنيف العالمي للأمراض، ويخصص الجزء التاسع للاضطرابات التطورية (النمائية) مثل الاضطرابات النفسية النوعية للكلام واللغة والاضطرابات النفسية للمهارات المدرسية والاضطرابات التطورية النوعية للوظائف الحركية والاضطرابات التطورية المدمرة (مثل توحد الطفولة ومتلازمة رت Rett ومتلازمة أسبرجر Asperger).

أخيراً يتضمن الفصل العاشر اضطرابات سلوكية وانفعالية (أو عاطفية) تبدأ عادةً في أثناء الطفولة أو المراهقة مثل اضطراب فرط الحراك hyperkinetic disorder واضطرابات التصرف conduct disorders والاضطرابات القلقية ذات البدء النوعي للطفولة (مثل قلق الانفصال والقلق الرهابي والقلق الاجتماعي وغيرة الأخوة) واضطرابات الأداء الوظيفي ذات البدء النوعي للطفولة (مثل الصُمات الانْتِخابِيَ elective mutism واضطراب التعلق الارتكاسي واضطراب التعلق غير المثبط) واضطرابات العرات العابرة والمزمنة ومتلازمة تورت Tourette's syndrome، وسلس البول الليلي غير العضوي وسلس الغائط غير العضوي والحركات النمطية واضطرابات النطق مثل التأتأة.

خلاصة:

يهدف الفحص الطبي النفسي إلى معرفة المريض وبيئته العائلية والاجتماعية والمهنية، وإلى جمع أعراض يشكو منها المريض وعلامات يلاحظها الطبيب على المريض، على نحو يمكن من التوصل إلى اتفاق مع المريض على تشخيص ما يعانيه من مشاكل طبية وغير طبية، إضافةً إلى تأسيس علاقة مع المريض يستفاد منها علاجياً فيما بعد. ويقدم التشخيص وسيلة لترتيب مجموعة مُتشعبة ومُتوِّهة من مظاهر السلوك المضطرب والتفكير غير المنظم والتجارب الغريبة التي تجلب المريض إلى الطبيب، والتي يجب أن يكون قادراً على فهمها لكي يتمكن من مساعدة المريض على نحو عقلاني ومجدٍ، لذلك يجب أن يتقن الطبيب استخدام أنظمة التشخيص الطبية النفسية ولكن من دون أن ينسى أن تلك الأنظمة مفيدة وموثوقة فقط بمقدار مدى فهمه للاضطرابات المشتملة فيها، وأن تلك الأنظمة تتغير كما تتغير المعارف العامة باستمرار. لذلك لا يجب أن تقتصر غاية الطبيب على إعطاء الاضطراب اسماً مهما كانت أهمية ذلك بل يجب أن تكون الغاية المبتغاة هي مساعدة المرضى الذين يطلبون مساعدته من مشاكل تزعجهم وتسبب لهم إعاقة ما.

الاضطرابات الذهانية

جورج خزعل

الاضطرابات الذهانية (أو النفاسية psychotic disorders): هي اضطرابات تنجم عمّا يسمى الذهان (أو النفاس) psychosis، والذهان بالمعنى الحرفي أو المجرد للكلمة هو الاضطراب الذي يصيب الذهن أو النفس psyche. لكن علماء النفس أعطوا لهذا المصطلح منذ القرن التاسع عشر معنى خاصاً، أصبح يشير معه إلى مجموعة من الاضطرابات العقلية الكبيرة أو الخطرة التي تصيب الفرد وتؤدي إلى اختلال علاقته بمحيطه وعيشه للواقع بصورة يعيش معها أحلامه وخيالاته على أنها واقع ولا يستطيع التفريق بينهما، ويعزل نفسه عن العالم المحيط به خالقاً لنفسه عالماً خاصاً يكون فيه كلي القدرة، كما أنه لا يعي ولا يدرك مرضه ولا يعترف به، إضافة إلى حدوث أعراض مميزة للذهان كالهلوسة والضُلاَلات. يحرم الذهان المريض من كل احتمال الوصول إلى مستوى عالٍ من الحياة النفسية، ويُطلق عادةً على هذه الحالات باللغة العامية اسم "الجنون"، وهو مصطلح يشيع استعماله أيضاً في المجال القانوني وقد يسمى "فقد العقل".

دأب العلماء منذ القرن التاسع عشر على تقسيم الاضطرابات النفسية تقسيماً عاماً إلى اضطرابات ذهانية واضطرابات عصابية بحسب البناء النفسي للمرضى المصابين بكل منهما والذي يتكون منذ الطفولة؛ فتجد نظرية التحليل النفسي في الذهان اضطراباً أولياً في العلاقة الشبقية libido مع الواقع، ويعد الأعراض الظاهرة (مثل الضُلاَلات) ليست إلا محاولات ثانوية لإعادة بناء الاتصال مع "الغير"، وترى أن الأشخاص المصابين بالذهان يستعملون وسائل دفاع نفسية أكثر تقهقرية regressive تتطلب العودة إلى النرجسية الأولية (انطواء أو توحُّد فصامي). وعلى النقيض من المريض المصاب باضطراب ذهاني يحافظ المريض المصاب باضطراب عصابي على اتصاله الطبيعي مع الواقع، ولا يخالف المعايير والقواعد الاجتماعية، ويبقى واعياً ومدركاً لمرضه وللتغير الذي أصابه؛ لهذا يعد الاضطراب العصابي من الاضطرابات السطحية على الرغم من أن بعض حالاته تؤثر في حياة المريض تأثيراً كبيراً وتمنعه من العيش على نحو طبيعي.

اعتقد العلماء منذ بدء دراستهم الاضطرابات الذهانية أن لنشوئها أسباباً عضوية مهمة، مثل الوراثة والتغيرات التشريحية المرضية والعوامل الكيميائية الحيوية، وقد أجريت بحوث عديدة ومتنوعة باستخدام وسائل التشخيص الحديثة أدت إلى اكتشاف بعض الموجودات غير الطبيعية عند هؤلاء المرضى، لكنها لم تتوصل حتى الآن إلى نتائج حاسمة حول أسباب الاضطرابات الذهانية.

التصنيف:

يُصَنِّف التصنيف العالمي للأمراض - الطبعة العاشرة (ICD-10) - الاضطرابات الذهانية تحت عنوان "الفصام والاضطرابات فصامية الشكل والضُلالية" على الشكل التالي:

١- الفصام:

أ- فُصَامٌ زَوَرانِيّ paranoid schizophrenia.

ب- فُصَامٌ فَنَديّ hebephrenic schizophrenia.

ج- فُصَامٌ جامُوديّ catatonic schizophrenia.

د- فُصَامٌ لا مُنْتَظِم disorganized schizophrenia.

هـ- الاكتئاب ما بعد الفصام.

و- فُصَامٌ متبقٍّ residual.

ز- فصام بسيط.

ح- فصام آخر.

ط- فصام غير محدد.

٢- الاضطراب فصامي الشكل.

٣- الاضطرابات الضُلَالية المستمرة:

أ- اضطراب ضُلَالي.

ب- اضطرابات ضُلَالية مستمرة أخرى.

ج- اضطراب ضُلَالي مستمر غير محدد.

٤- الاضطرابات الذهانية الحادة والعابرة:

أ- اضطراب ذهاني متعدد الأشكال من دون أعراض فصامية.

ب- اضطراب ذهاني متعدد الأشكال مع أعراض فصامية.

ج- اضطراب ذهاني حاد شبيه بالفصام.

د- اضطرابات أخرى حادة يغلب عليها الأعراض الضُلَالية الذهانية.

هـ- اضطرابات ذهانية أخرى حادة وعابرة.

و- اضطرابات ذهانية أخرى حادة وعابرة غير محددة.

٥- الاضطراب الضُلَالي المُحرَّض.

٦- الاضطرابات الفصامية الوجدانية:

أ- الاضطرابات الفصامية الوجدانية نمط هوسي.

ب- الاضطرابات الفصامية الوجدانية نمط اكتئابي.

ج- الاضطرابات الفصامية الوجدانية نمط مختلط.

د- اضطرابات فصامية وجدانية أخرى.

هـ- اضطرابات فصامية وجدانية غير محددة.

٧- اضطرابات ذهانية غير عضوية أخرى.

٨- ذهانات غير عضوية غير محددة.

ويتضمن هذا البحث ما يلي:

- الفصام.
- الاضطراب الضُلَالي.
- الاضطراب الذهاني الحاد.
- الاضطراب فصامي الشكل.
- الاضطراب الفصامي الوجداني.
- الاضطراب الضُلَالي المشارك.
- الاضطراب الذهاني غير المذكور في مكان آخر.

وهناك الذهان التالي للولادة، وقد أُفرد له بحث خاص [ر. الاضطرابات النفسية المرافقة للحيض والحمل والولادة].

أولاً- الفصام schizophrenia:

هو اضطراب أسبابه غير محددة بدقة حتى الآن، يصيب التفكير الذي يتميز بالانحراف عن الواقع أحياناً، إضافة إلى وجود هلوسات وضُلالات يرافقها تقطع في ترابط التفكير يؤدي إلى تأذٍّ واضح في الكلام. وتضم اضطرابات المزاج المشاهدة في الفصام تعارضاً وجدانياً واستجابات وجدانية غير ملائمة ومحدودة. وتتظاهر الاضطرابات السلوكية بالانسحاب والخمول وببعض النشاطات الغريبة. والفصام لا يعد من الاضطرابات المعرفية، غير أنه يسبب بعض التأذي المعرفي مثل صعوبة التفكير المجرد وتأذي معالجة المعلومات.

يعد الفصام من الأمراض المزمنة، ويتضمن سيره الطبيعي طوراً بادرياً وطوراً فعالاً وطوراً متبقياً، ويتميز الطوران البادري والمتبقي بأشكال مخففة من أعراض الطور الفعال؛ مثل التفكير الغريب أو السحري، وعجز المريض عن العناية بنفسه، وضعف القدرة على إقامة علاقات مع الآخرين.

نقص في الولايات المتحدة الأمريكية عدد المصابين بالفصام الذين يقيمون في المستشفيات الطبية النفسية أكثر من ٥٪ بفضل سياسة إخراجهم من المستشفيات deinstitutionalization، التي أصبح معها أكثر من ٨٠٪ من المصابين بالفصام يتلقون علاجهم في المجتمع بوصفهم مرضى خارجيين.

لمحة تاريخية:

أطلق الطبيب النفسي البلجيكي Benedict Morel على هذا المرض اسمه الأول "الخرف الباكر dementia praecox" في العام ١٨٥٢م، وفي العام ١٨٨٦م استعمل الطبيب النفسي الألماني Emil Kraeplin هذا التعبير لوصف مجموعة من الأمراض التي تبدأ في البلوغ، واعتقد أنها تنتهي بحالة تشبه تلك التي تُميّز الخرف. وضع الطبيب النفسي السويسري Eugen Bleuler في العام ١٩١١م اسم المرض الحالي "الفصام"، ويعني انقسام التفكير أو انشطاره، مشيراً إلى أن إنذار الفصام ليس سيئاً في كل الحالات، وقال إن الفصام يتكون من مجموعة اضطرابات أكثر منه وحدة مرضية متميزة ومستقلة، وإنه لا يوجد عرضٌ واحد دامغٌ له. ثم قسم أعراض الفصام إلى أساسية وإضافية؛ تتكون الأعراض الأساسية من تناقض وجداني، واضطرابات عاطفية، واضطرابات ترابط الأفكار، وتوحد (انطواء على الذات)، أما الأعراض الإضافية فتتضمن الضُلَالات والهلوسات والسلبية. أتى بعد ذلك الطبيب النفسي الألماني شنايدر Schneder عام ١٩٥٩م وقسم **أعراض الفصام** إلى أعراض من الدرجة الأولى، وأعراض من الدرجة الثانية، تتضمن أعراض **الدرجة الأولى:**

١- أفكاراً مسموعة: يسمع المريض أصواتاً تقول أفكاره أو يسمع صدى تفكيره.

٢- أصواتاً تتجادل: يسمع المريض صوتين أو أكثر يتجادلان.

٣- أصواتاً تعلق على أفعال المريض.

٤- ظواهر غريبة الأفكار التي تشمل غرز الأفكار وسحب الأفكار وبث الأفكار [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي].

٥- تجارب اللافاعلية التي يشعر فيها المريض بأن قوى خارجية لا يمكنه مقاومتها تتحكم بمشاعره أو دوافعه أو إرادته أو أفعاله أو حواسه [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي].

٦- (الضُلال الأولي primary أو الأصلي autochthonous) الذي يُعرف أيضاً باسم الإدراك الضُلالي delusional perception.

أما أعراض الدرجة الثانية فتشتمل على أشكال أخرى للهلوسات مع ارتباك العواطف واضطرابها، ويعتقد أن أهميتها ثانوية في التشخيص، إذ إنها ليست نوعية لتشخيص متلازمة الفصام، بل يمكن مشاهدتها في

اضطرابات طبية نفسية أخرى كاضطرابات المزاج، أو الاضطرابات النفسية العضوية الناجمة عن أذية دماغية.

ليس من الضروري أن تشاهد كل الأعراض السابقة في المريض الواحد، إذ إن للفصام أشكالاً متعددة يختلف أحدها عن الآخر اختلافاً كبيراً؛ فقد تلاحظ في مريض أعراض تختلف اختلافاً كبيراً عن الأعراض الموجودة عند مريض آخر؛ ولهذا السبب يفضل بعضهم تسميتها بالمتلازمات الفصامية، ويعتقدون أنها تنتمي إلى تغيرات واضطرابات عضوية دماغية متغايرة وغير معروفة حتى الآن، لكن الذي يميز كل هذه المتلازمات هو التفكك والانحلال اللذان يصيبان الحياة النفسية في مختلف قطاعاتها، مثل التفكير والإرادة والعاطفة والعلاقات مع الآخرين... إلخ.

الوبائيات:

ينتشر مرض الفصام في كل الثقافات والأعراق، ويقدر معدل انتشاره بنحو ١٪؛ أي إن شخصاً من كل مئة شخص يصاب بالفصام في فترة الحياة الطبيعية، وهو يصيب الذكور والإناث على نحو متساوٍ تقريباً، ويبدأ بعمر مبكر، وهو أكثر حدوثاً بين عمر ١٥ و٣٥ سنة؛ ويسمى مبكراً إذا بدأ قبل عمر ١٠ سنوات، ويسمى متأخراً إذا بدأ بعد عمر ٤٥، ويبدو أن سن البدء أبكر عند الرجال مما عند النساء. وقد لوحظ أنه يصيب المولودين في فصل الشتاء أكثر من المولودين في فصلي الربيع والصيف في كلا نصفي الكرة الشمالي والجنوبي، وأن إصابة الأم بالأنفلونزا في أثناء الحمل قد يزيد من احتمال الإصابة عند الولد بعد البلوغ. تزداد نسبة الوفيات عند الأشخاص المصابين بالفصام مقارنةً مع عامة الناس، إذ إن نحو ١٠٪ من المصابين بالفصام يموتون انتحاراً، وأكثر من ٤٠٪ منهم يفرطون باستعمال الأدوية أو الكحول.

الأسباب:

يمكن القول منذ البدء إنه لا يمكن إيجاد سبب واحد يفسر حدوث هذا المرض، وإنما ينجم عن تداخل عوامل عديدة وتفاعلها، وراثية وبيولوجية واجتماعية ونفسية... إلخ؛ إذ تتعاضد هذه العوامل بمجملها لتكون هذه الظاهرة المرضية الخطرة، ويمكن تفسير ذلك بتنوع أعراض المرض وإنذاره. ويختلف الباحثون كثيراً بتقدير أهمية هذه العوامل، فيركز بعضهم على العوامل الداخلية البيولوجية، في حين يعطي آخرون أهمية كبيرة للعوامل النفسية والاجتماعية.

١- العوامل الوراثية: تشير معظم الدراسات - القديمة منها والحديثة - إلى وجود عامل وراثي في إحداث مرض الفصام، ولكن لم تثبت نظرية الجين الوحيد ولا نظرية الوراثة متعددة الجينات على نحو قاطع وعلى الرغم من أن الثانية تبدو أكثر ثباتاً. أما دراسة علاقة القربى فتشير إلى أن نسبة الحدوث في عائلات المرضى بالفصام أعلى منها مقارنة مع عامة الناس، وهذا ما دلت عليه دراسة التوائم الحقيقية والكاذبة، فنسبة الحدوث في التوائم وحيدة البيضة أعلى منها في التوائم ثنائية البيضة، كما هو موضح في الجدول رقم ١، علماً بأن وراثة الفصام ليست مرتبطة بالجنس، فليس مهماً فيما يتعلق بالخطورة أي من الوالدين هو المصاب.

العينة	انتشار الفصام ٪
عامة الناس	١-١,٥
أقرباء درجة أولى لمريض بالفصام	١٠-١٢
أقرباء درجة ثانية لمريض بالفصام	٥-٦
أولاد والدين مصابين بالفصام	٤٠
التوائم وحيدة البيضة	٤٠-٥٠
التوائم ثنائية البيضة	١٠-١٥

الجدول (١) معدلات انتشار الفصام عند عينات محددة من الناس.

٢- العوامل الجسمية والحيوية: يعتقد بعضهم أن الذهان الدوائي المحرض بإعطاء بعض العقاقير مثل LSD أو مسكالين mescaline أو غيرهما من المهلوسات ذات التراكيب القريبة من الأمينات الأحادية الدماغية يثبت أن سبب الفصام هو اضطراب كيميائي حيوي على مستوى الدماغ. وقد ركزت بعض الدراسات القديمة على البحث عن مُسْتَقلَب سميّ يشك بأنه يسبب اضطراباً في النشاط العقلي، وقد وجد أن إزالة الميتيل من الكاتيكول أمين يعطي مركباً يشبه المسكالين المهلوس. ولكن النظريات الأكثر قبولاً في الوقت الحاضر هي تلك التي تقول إن زيادة نسبة بعض الأمينات الوسيطة في الجملة العصبية المركزية، وخاصة في مستقبلات ما بعد المشبك العصبي، كالدوبامين والسيرتونين وغيرهما لها تأثير في إمراض الفصام.

أ- فرضية الدوبامين dopamine hypothesis: تقول فرضية الدوبامين إن زيادة فعالية الدوبامين في الجهاز الحوفي limbic system تؤدي إلى حدوث أعراض ذهانية إيجابية، في حين يؤدي نقص فعالية الدوبامين في المنطقة الجبهية إلى حدوث أعراض الفصام السلبية. وتعتمد هذه

الفرضية على وجود مستقبلات دوبامينية غير طبيعية أو مفرطة الحساسية، أو تحرر غير طبيعي للدوبامين (زيادة أو نقصاً)، كما تعتمد هذه الفرضية أيضاً على التأثيرات النفسية للأدوية التي ترفع مستوى الدوبامين (مثل الأمفيتامين والكوكائين) والتأثيرات المضادة للذهان لمضادات المستقبلات الدوبامينية (مثل الهالوبيريدول). وقد تم تعرف عدة أنواع من مستقبلات الدوبامين، من D1 حتى D5، وقد يكون للمستقبل D1 شأن مهم في الأعراض السلبية.

ووجدت علاقة بين مستويات مستقلبات الدوبامين من جهة وبين شدة الأعراض الذهانية والاستجابة العلاجية من جهة أخرى، ولكن يمكن القول إن فرضية الناقل العصبي الوحيد تبدو بسيطة وغير مكتملة.

ب- فرضية السيروتونين serotonin hypothesis: وجد استقلاب سيروتونيني غير طبيعي (بنقص سيروتونين المصل أو بزيادته) عند بعض مرضى الفصام المزمنين، كذلك تأكد أن مضادات المستقبل السيروتونيني 5HT2 مهمة في تحسين الأعراض الذهانية والاضطرابات الحركية المرتبطة بمضادات مستقبل الدوبامين D2، واتهمت دراسات متعلقة باضطرابات المزاج الفعالية السيروتونينية بالضلوع في السلوك الاندفاعي والانتحاري المشاهد عند الأشخاص المصابين بالفصام.

ج- فرضية حَمْض الغامَا-أمينُوبوتيريك GABA hypothesis: تقول إن نقص فعالية حَمْض الغامَا-أمينُوبوتيريك تؤدي إلى زيادة فعالية الدوبامين.

د- فرضية النورأدرينالين noradrenaline hypothesis: ترى أن زيادة مستوى النورأدرينالين في مرضى الفصام يؤدي إلى زيادة حساسية الحواس.

هـ- فرضية الغلوتامات glutamate hypothesis: تقول إن نقصاً وظيفياً في مستقبلات الغلوتامات قد يكون مسؤولاً عن ظهور كل من الأعراض الإيجابية والأعراض السلبية في المصابين بالفصام.

و- فرضية التطور العصبي: لوحظ حدوث هجرة خلايا عصبية دماغية هجرة غير طبيعية في الثلث الثاني من الحياة الجنينية، وقد يسبب ذلك حدوث وظيفة عصبية غير طبيعية ربما رافقها لاحقاً ظهور أعراض مرض الفصام حول سن البلوغ.

٣- العوامل الاجتماعية والثقافية: من الملاحظ أن الفصام يكثر في المدن الكبرى التي يزيد عدد سكانها على المليون نسمة، وعلى نحو خاص في ضواحيها وأحيائها الفقيرة، وفي الطبقات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المنخفض، مع أن بعضهم يقول إن مستوى الحياة المتدني للمصابين بالفصام هو نتيجة للمرض وليس سبباً له؛ لأنهم يلاحظون أن مستوى الحياة لدى أسر المرضى عند ولادتهم لا يختلف عن مستوى الحياة لدى عامة الشعب. إن تطور المجتمع السريع، والاتجاه نحو التصنيع والمدنية، إضافة إلى كثرة حالات الهجرة تؤدي إلى صعوبات في التكيف، مما يزيد من احتمال حدوث المرض.

يكثر الفصام أيضاً عند غير المتزوجين، ويعتقد أن ذلك ناجم عن ضعف الرغبة الجنسية أو غيابها في المصابين بالفصام، إضافة إلى العزلة الاجتماعية التي يعيشها المريض، ومن الملاحظ أن اضطراب الوسط الأسري الذي يعيش فيه الإنسان ولاسيما حين وجود خلافات زوجية كبيرة، مع انفصال الزوجين ولاسيما في حالات الطلاق يؤهب لحدوث الفصام. ومع أن أعراض المرض الأساسية موجودة ومتشابهة في كل البلدان والثقافات فإن تطور المرض وشكله يختلفان باختلاف البيئة والثقافة المسيطرة في البلد؛ ففي بلد ما يكثر نوع من الضُلالات دون غيرها، أو تكثر أشكال سريرية معينة.

٤- العوامل النفسية: يدرس تحت هذا العنوان أثر الأسرة؛ لأنها الوسط الأول الذي ينشأ ويترعرع فيه الإنسان، ومن خلاله يتصل بالآخرين وتتكون شخصيته وأناه بتمثل مواقف ومشاعر ورموزاً صادرة عن الأم خاصة. تمتاز العائلات التي يصاب أحد أبنائها بالفصام بأن الوالدين غير قادرين على إقامة علاقة عاطفية مستقرة ومتماسكة مع طفلهما، ولاسيما في المرحلة الحاسمة من تكوين شخصيته، وعندها ستكون علاقة الطفل مع "الغير" خاطئة منذ البدء بسبب الحرمان العاطفي والإحباط. ويكون دور الأب في تلك العائلات سلبياً وغائباً، في حين يتجلى دور الأم بالإفراط في حماية الطفل، وبحب السيطرة، مع اتخاذ مواقف متناقضة إزاء ابنها. ويوجد اضطراب وغموض في علاقة الأبوين أحدهما بالآخر، يرافقه عدائية واحتقار متبادل، غالباً ما يكون ذلك خفياً وغير مصرح به، وتكون علاقاتهما خارج إطار الأسرة قليلة .

٥- الكرب النفسي وحوادث الحياة: تسبق حوادث الحياة العنيفة والمترافقة بكرب نفسي مهم أحياناً ظهور الفصام أو تسرع من انتكاسه، كذلك فإن رضوض الرأس، والرضوض الولادية والكحولية قد تكون مسؤولة عن حدوث هذا المرض. وعند تقييم أهمية حوادث الحياة في نشوء المرض يجب عدم إهمال أكثر الحوادث التي يذكرها أهل المرضى لتسويغ مرض

أولادهم، إذ غالباً ما تكون حوادث عادية وعديمة الأهمية (إخفاق في الحب، أو رسوب مدرسي، أو رض جسدي بسيط...إلخ).

الموجودات المخبرية والفيزيولوجية:

يكون مخطط الدماغ الكهربائي طبيعياً عند معظم المصابين بالفصام، لكن يبدي بعضهم نقصاً في نشاط موجات ألفا وزيادة في نشاط موجات تيتا ودلتا. وقد كشفت الدراسات المناعية عند بعض المصابين وجود خلايا لمفاوية شاذة، ونقصاً في عدد الخلايا اللمفاوية الطبيعية القاتلة، كما وجدت بعض الدراسات الغدية عند بعض المرضى نقصاً في مستوى كل من L.H وF.S.H، ونقصاً في تحرر البرولاكتين وهرمون النمو عقب التحريض بوساطة غونادوتروبين (G.R.H) وثيروتروبين (T.R.H).

أما بالاخْتِبارات النفسية فتلاحظ أجوبة غريبة عند المصابين باستخدام الاختبارات الإسقاطية مثل اختبار رورشاخ Rorschach test، أو اختبار تفهم الموضوع الذي تُعرض فيه صورة حيادية يطلب من المريض شرحها. كذلك يبدي أهل المصابين انحرافاً عن القيم الطبيعية في الاختبارات الإسقاطية بالمقارنة مع أهل أشخاص طبيعيين. أما مستوى الذكاء فقد وجد لدى المصابين بالفصام مستوى حاصل ذكاء IQ أقل بالمقارنة مع مرضى غير مصابين، ويتدنى مستوى الذكاء مع تقدم مرض الفصام.

تبين الدراسات الفيزيولوجية العصبية وجود نقص في الخلايا العصبية وزيادة في الدبق العصبي، وعدم انتظام البناء العصبي واستحالة الجهاز الحوفي (اللمبي) عند المصابين بالفصام. ويلاحظ بتصوير الدماغ بالتصوير المقطعي المحوسب ضمور قشرة الدماغ في ١٠-٣٥٪ من المصابين، وتوسع البطينات الجانبية والبطين الثالث في ١٠-٥٠٪ منهم، كما يلاحظ أحياناً ضمور في الدودة المخيخية ونقص في كثافة النسيج الدماغي. ويظهر تصوير الدماغ بالرنين المغنطيسي نقص حجم الحصين hippocampus واللوزة، ونقص حجم الجملة الحوفية (اللمبية) يرتبط بشدة المرض. أما التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون (PET) positron emission tomography فيكشف عند بعض المصابين بالفصام نقصاً في الاستقلاب في الفصين الجبهي والجداري، وأحياناً نقص استهلاك الغلوكوز في الفص الصدغي المسيطر. ويبدي تصوير الدماغ بالرنين المغنطيسي الطيفي magnetic resonance spectroscopy (MRS) وجود نقص استقلاب في المنطقة الظهرية الجانبية من مقدم الفص الجبهي، ويلاحظ بقياس جريان الدم الدماغي نقص جريان الدم الدماغي الشامل عند بعض المرضى، مع زيادته في الفص الجداري.

أما الفحص العصبي السريري فيكشف علامات عصبية صغرى في ٥٠-١٠٠٪ من المصابين بالفصام، كعودة المنعكسات البدائية (القبض)، كذلك وجد أن معدل ضربات القلب بالراحة أعلى في الفصاميين منه في الأشخاص الطبيعيين.

الدراسة السريرية:

فيما يلي عرض لكل الأعراض والعلامات التي يمكن أن تشاهد في الفصام بأشكاله المختلفة:

١- **الأداء العام:** ينحدر مستوى الأداء العام للمريض، ولا يستطيع الوصول إلى المستوى المتوقع منه.

٢- **اضطرابات التفكير:** لا يوجد نقص في حاصل الذكاء، على الأقل في بدء المرض، بل يوجد عدم مقدرة وظيفية على استعمال المعارف المكتسبة بسبب عدم تناسق الأفكار. ومن أهم اضطرابات التفكير المشاهدة في الفصام:

أ- **اضطرابات شكل التفكير:** مثل حَصَر الأفكار، والإطناب (أو الإسهاب، أو تراخي الترابط)، والمماسية، وتطاير الأفْكار أو تَشاردها، وتفكير حركة الفارس (أو الخروج عن الخط)، واستخدام مفردات مستجدة (رَ بحث: الفحص والتشخيص في الطب النفسي).

ب- **اضطرابات محتوى التفكير:** مثل الضُلال الذي ترافقه أحياناً مختلف أنواع الهلوسات السمعية والبصرية والشمية والذوقية واللمسية والحشوية (كالإحساس بتيار كهربائي يمر عبر الجسم، أومس الأعضاء التناسلية). تشاهد أيضاً عند المريض إضافة إلى الهلوسات مختلف الآليات المولدة للضُلَال كالتفسير والحدس والتخيل. تتضمن الضُلَالات ظواهر غربة الأفكار وتجارب اللافاعلية، والضُلال الاضطهادي وضُلال الإسناد (أو الوهام المرجعي) وضُلال العظمة والضُلال الشبقي وضُلال الغيرة والضُلال الجسدي [رَ بحث: الفحص والتشخيص في الطب النفسي].

إن ما يميز الضُلال في الفصام الزوراني هو غياب التنظيم والترتيب، وغياب الروابط المتماسكة بين مختلف المواضيع التي تكون غريبة وغير دقيقة وغامضة، أما ارتباط المريض بالضُلَال فغالباً ما يكون ضعيفاً.

٣- **اضطرابات الكلام speech disorders**: مثل شح الأفكار والصمات mutism (أو الخرس من دون اضطراب عضوي)، والوظوب واللفظ الصدوي echolalia، واستخدام مفردات مستجدة، والسلطة الكلامية (أو الثَرْثَرَة الهَذَيانِيَّة) [رَبحث:

الفحص والتشخيص في الطب النفسي]. ويستعمل بعض المرضى الألغاز في كلامهم، ويجيبون عن الأسئلة إجابات غير دقيقة، ومغايرة للحقيقة، أو يجيبون عن الأسئلة بسؤال فيه شيء من الغموض والفلسفة.

٤- تبدد الشخصية depersonalization: وهو فقد الإحساس بفردية الشخص، إذ يشعر المريض أنه لم يعد هو نفسه، يصيب التبدد تكامل الجسم والهوية، ويرافقه إحساس يتصف بالغرابة، وأحياناً تشوش العالم الخارجي. يرافق تبدد الشخصية قلق شديد، ويكون إما فجائياً وإما خفياً، يشير إلى حالة تجزؤ الجسم، فيتأمل المريض يديه أو وجهه أمام المرآة (علامة المرآة)، ويحس المريض كذلك بتغير شكله وحجم أعضاء جسده.

٥- اضطراب الوجدان: تحدث عند المريض برودة في العواطف والانفعالات، مع لا مبالاة قد تصل بالمريض إلى حالة من الانعدام الانفعالي الكامل. يحدث هنا ما يسمى بالتناقض الوجداني ambivalence، إذ يحمل كل دافع عاطفي موقفين متناقضين في وقت واحد، كالحب والكراهية، وكالرغبة في جذب الآخرين والاعتداء عليهم، تتبع ذلك تصرفات غريزية عاطفية متناقضة، كطلب المساعدة ثم رفض الاتصال. أما فيما يتعلق بالجنس فيأخذ منحى يبتعد عن العلاقة بالآخرين فيصبح المريض ذاتي المتعة واستمنائياً، أو تظهر لديه رغبات جنسية كان يجب أن تكون مكبوتة في الحالة الطبيعية كالمحرمات، والجنسية المثلية.

أخيراً يشاهد التقلب الوجداني السريع، أي التحول السريع من حالة وجدانية إلى أخرى من دون سبب، كالانقلاب من الضحك إلى البكاء. وقد يلاحظ تنافر بين محتوى التفكير والاستجابة الانفعالية، كأن يضحك في أثناء الحديث عن موت قريب له.

٦- الاضطرابات الحركية النفسية psychomotor disorders: هي عدم الانسجام والشذوذ في الفعالية النفسية الحركية، كعدم اتخاذ القرار في الحركة، والحركات الآلية والتصنّع mannerism في أداء الحركات. تظهر على وجه المريض بعض التعابير، كتقطيب الوجه، والضحك غير المعلل. يحدث أيضاً ما يسمى بالنمطية stereotypy، وهي تكرار الحركة نفسها (حك، أو هز الرأس والجذع)، أو السلوك نفسه (تنزه أو رسائل أو رسوم). يشاهد الجامود أو التخشب catatonia في الأشكال القديمة من الفصام، أو في أثناء تطور حاد، وهو عدم القدرة على الحركة والمحافظة على بعض الأوضاع العفوية أو المفروضة (مخدة نفسية، أو يد معلقة في الهواء، أو يد تستمر في المصافحة). يكتسب الجسم أحياناً قابلية للمطاوعة فيصبح كقالب الشمع، ويسمى بالمطاوعة الشمعية waxy flexibility بأن يحافظ جسم المريض على الوضع الذي يقولب فيه. من أشكال الجامود أيضاً ما يسمى بالخبل أو بالذهول stupor الذي يتميز بالبطء الشديد في النشاط الحركي، أو فقد كامل لكل فعالية حركية (إيمائية أو كلام، أو حركة)، يبدو فيها المريض غير مدرك لما يجري حوله. تشاهد أحياناً بعض الأعراض التي تدل على إيمائية مدهشة كتكرار الحركة التي يراها، وتقليد تعابير وجه الشخص المقابل له بما يسمى بالصدى الحركي echopraxia، أما فرط الحراك hyperkinesia فيعبر عنه بهياج نمطي مع صراخ وصخب على نحو اندفاعي. وأخيراً قد يحدث عند المريض خاصة في الأشكال الجامودية اضطرابات عصبية إنباتية واستقلابية كاضطراب الإفراز، والوذمات.

٧- المُعَانَدَة negativism: مقاومة كل المحاولات التي تهدف إلى تحريك المريض، تتظاهر برفض اليد الممدودة إلى المريض للمصافحة، والاختباء تحت الأغطية، وإغماض العينين.

٨- الاضطرابات السلوكية: كالكسل واللامبالاة؛ مما يؤدي إلى إهمال المريض مسؤولياته الأسرية أو المدرسية أو المهنية، أو حدوث هياج نمطي مع صراخ وصخب على نحو اندفاعي. كذلك يشاهد عدم انسجام عاطفي، واندفاع يؤدي بالمريض إلى محاولات انتحارية غريبة ومعقدة، أو إلى البتر الذاتي مع تصرفات مازوشية (حرق الجسم بأعقاب السجائر). أما الاعتداء على الآخرين فهو نادر الحدوث، لكنه يتصف بالفجائية، والاندفاع وغياب المسوغات، كذلك شأن حوادث القتل.

أشكال البدء في الفصام:

قد يبدأ الفصام بدءاً حاداً ومفاجئاً فيسهل تشخيصه باكراً، أو يبدأ تدريجياً فيتأخر تشخيصه. قد يأخذ البدء المفاجئ شكل هجمات ضُلَالية وهلوسية حادة، أو شكل متلازمة تخليطية أحلامية، أو يتظاهر بأعراض هوسية أو اكتئابية لا نموذجية ترافقها بعض أعراض الفصام، وخاصة عند الشباب. أما البدء التدريجي فقد تسبقه أعراض بادرية تستوجب استشارات تربوية ومهنية تسبق الاستشارة الطبية النفسية. وتتضمن الأعراض البادرية انخفاض النتاج الذهني (إخفاق مدرسي مفاجئ أو ترك العمل)، وتغيراً في الطباع (عدوانية نحو الأسرة أوعزلة)، والإقلاع عن النشاطات أو الهوايات المختلفة (موسيقى أو رياضة أو قراءة) من دون مسوغ، والاندماج في طوائف دينية، والاهتمام بالسحر

والعلوم الغريبة، ومرافقة المدمنين أو فرط تناول الأدوية. وقد تتكون الأعراض البادرية من اضطرابات قلقية مثل الإصابة بقلق غامض مجرّد (كالخوف من توقف الأرض عن الدوران)، أو غير واقعي (كالخوف من عدوى مرض تناسلي)، أو باضطراب رهابي كاذب (كإحساس المريض بأنه مراقب في الشارع)، أو بأعراض وسواسية مختلفة، أو بأعراض مراقبة تتعلق على نحو خاص بوظيفة جهاز الهضم (كالإحساس بالتسمم أو الشكوى من إمساك عنيد كاذب)، أو بالأعضاء التناسلية (كقناعة مريضة ما بحمل غير موجود، أو قناعة مريض بضمور القضيب). هناك أيضاً خوف المريض من أن يصبح قبيحاً، أو يشكو أن أحد أعضاء جسده (أنف، ثدي، عين... إلخ) صار كريهاً ومنفراً، ويطالب بتداخلات جراحية تجميلية لا مسوغ لها.

أمام هذه الأعراض المتدرجة عند مريض بارد لا مبالٍ يجب إجراء الفحص الطبي النفسي الشامل بما فيه الفحص الجسدي اللازم لاستبعاد الأمراض العضوية العصبية أو الغدية أو غيرها.

الأشكال السريرية:

للفصام أشكال سريرية متعددة تبعاً للأعراض التي يعاني منها المريض، وبدء المرض، وشكله (حاد أو خفي) وتطوره، وأهم الأشكال المشاهدة هي الفُصَام الزَوَرانِيّ، والفُصَام الفَنَدِيّ، والفُصَام الجامُودِيّ، والفُصَام اللامميز، والفُصَام المُتَبَقّي، إضافةً إلى أشكال أخرى للفصام.

١- الفُصَام الزَوَرانِيّ paranoid schizophrenia: يتأخر بدء الفصام الزوراني نسبياً عن الشكل الفَنَدِيّ والجامُودِيّ، إذ يبدأ في نهاية العشرينيات أو الثلاثينيات من العمر، وهو ما يساعد المرضى على بناء حياة اجتماعية تخدمهم في أثناء مرضهم. كما أن "الأنا" عندهم تكون أقوى من الموجودة في الشكلين الآخرين، ويبدون تراجعاً أقل في مقدراتهم العقلية والانفعالية والسلوكية. يتصف هذا الشكل بغناه بالأعراض الضُلالية، مع هلوسات كثيرة التردد، في غياب التصرفات النوعية التي تفترض وجود الشكل غير المنظم أو الجامودي. أكثر الضُلالات مشاهدة هي الضُلالات الاضطهادية والعظمة والإسناد والغيرة، أما الهلوسات فهي سمعية غالباً مع احتمال وجود كل أنواع الهلوسات الأخرى من بصرية وشمية وذوقية وحسية وجنسية. تكون الضُلالات ثانوية للهلوسة، ولكن قد تحدث أيضاً بآليات أخرى كالتفسيرية والتخيلية والحدسية. يتميز المصابون بالفصام الزوراني بأنهم متوترون وحذرون ومتحفظون وشديدو الشك، وقد يكونوا عدائيين، لكنهم قد يعيشون حياة مقبولة في ظل أوضاع اجتماعية محددة، وقد يبقى ذكاؤهم سليماً. يسير الفُصَام الزَوَرانِيّ سيراً نوبياً، إذ يعاني المريض من هجمات متعددة يفصل بينها فترات من التحسن النسبي، وقد يسير المرض أحياناً سيراً تدريجياً على نحو مزمن منذ البدء.

٢- الفُصَام الفَنَدِيّ hebephrenic schizophrenia: يتميز الفُصَام الفَنَدِيّ ببدئه المخادع والمبكر (قبل الـ ٢٥، لذلك قد يسمى الفصام الشبابي)، مع غياب الأعراض التي تحقق معايير الشكل الجامودي، وغياب الضلالات أو ضعفها. يتميز المصابون بهذا الشكل بنشاطات غير هادفة، وبطريقة غير بناءة، واضطراب واضح في التفكير مع اتصال ضعيف بالواقع. يدل مظهرهم الشخصي وسلوكهم الاجتماعي على التقهقر والتهدم، مع تراجع في مجالات الذكاء واللغة والعاطفة، وتكون استجاباتهم الانفعالية غير متلائمة، فقد ينفجرون في الضحك من دون أي سبب، يكثر عند هؤلاء المرضى العبوس (التكشير) أو الابتسام غير الملائم، ويمكن وصف سلوكهم بالسذاجة أو الحماقة. يصل الحال بالمريض أخيراً إلى مرحلة التهدم والفناء غير القابلة للعودة، إذ يهمل نفسه ويهمل العناية بجسمه وقد يتمرغ بمفرغاته، مما يؤدي به إلى حالة شبيهة بالعته. إن إنذار هذا الشكل سيئ على نحو عام، كما أن الاستجابة للعلاج ضعيفة نسبياً.

٣- الفصام الجامودي catatonic schizophrenia: تقل مشاهدة الفصام الجامودي هذه الأيام، والأكثر منه مشاهدة هو الفصام الفَنَدي الجامودي، الذي يتصف بوجود أعراض الفصام الفَنَدي، إضافة إلى بعض الأعراض الجامودية. المظهر الأساسي للفصام الجامودي هو الخلل الواضح في الوظيفة الحركية التي قد تتضمن الذهول، والسلبية التامة، والصلابة العضلية حتى الجمود الكامل والإثارة، أو اتخاذ وضعيات معينة والثبات عليها، إذ يأخذ المريض فيها أحياناً وضعية الجنين، وتدوم مدة محدودة ثم تعاود على نحو دوري. تتناوب في بعض الحالات عند المصاب بالفصام الجامودي وعلى نحو سريع نوب الإثارة والذهول. ومن الصفات المرافقة لهذا الشكل النمطية الحركية، والتصنع، والليونة الشمعية. كما يكثر حدوث الصُمات أو الخرس. يحتاج المرضى خلال مراحل الإثارة أو الذهول إلى مراقبة دقيقة لتجنب إيذاء أنفسهم أو إيذاء الآخرين، كما يحتاجون إلى عناية طبية بسبب سوء التغذية والإنهاك والأذيات المحدثة ذاتياً.

٤- الفصام اللامُمَيَّز undifferentiated schizophrenia: نموذج من الفصام كثير المشاهدة، يشخص حين يكون لدى

المريض أعراض فصامية مؤكدة (ضُلالات أو هلوسات أو عدم ترابط، اضطرابات سلوكية شديدة وواضحة) لا يمكن إدراجها تحت أي شكل من أشكال الفصام السابقة.

٥- الفصام المتبقي residual schizophrenia: يتميز الشكل المتبقي بزوال الضُلالات والهلوسات وعدم الترابط والسلوك غير المنتظم، لكن مع استمرار وجود برهان على الاضطراب من خلال وجود اثنين أو أكثر من الأعراض المتبقية، وهي الانسحاب الاجتماعي والفتور الانفعالي.

٦- أشكال أخرى للفصام:

● **الفصام الإيجابي والفصام السلبي**: قد يصنف الفصام ببساطة إلى **شكلين**؛ الشكل١: فصام **إيجابي**، والشكل٢: فصام **سلبي** تبعاً لوجود أعراض إيجابية أو سلبية سائدة عند المريض. تشتمل الأعراض الإيجابية على الهلوسات واضطراب شكل التفكير والسلوك الغريب والإسهاب الكلامي، أما الأعراض السلبية فتشمل البرودة أو الفتور الانفعالي والفقر الكلامي وحصار الأفكار وفقد الدافع وفقد المتعة والانسحاب الاجتماعي والتراجع المعرفي وعجز الانتباه. يتضمن الشكل الأول أعراضاً إيجابية أكثر، في حين يتضمن الشكل الثاني أعراضاً سلبية أكثر.

● **الشكل الازوراري paraphrenia**: يشير هذا المصطلح إلى عدة معان؛ مما جعل استخدامه يقل مع الوقت، يستخدم أحياناً مرادفاً للفصام الزوراني، أو أنه وصفٌ لحالة تدهور تدريجي للمرض، أو لوجود نظام ضُلالي منظم على نحو جيد.

● **الفصام البسيط simple schizophrenia**: يتطور ببطء وعلى نحو خفي، يحدث عند شخصيات مرضية مهيأة للفصام متحفظة، خجولة، تفضل العزلة والهروب من المواجهة. تشاهد غرابة في التصرفات وميل للبقاء في السرير، وفقد الدوافع والطموحات، مع فقر ولا مبالاة عاطفية، ونمطية الحياة وتكرارها. أما الضُلالات والهلوسات ففقيرةٌ عادةً في هذا الشكل، أو غائبة أحياناً.

● **الفصام ذو البدء المبكر early-onset schizophrenia**: يبدأ الفصام فيه في مرحلة الطفولة، وهو نادر الحدوث.

● **الفصام ذو البدء المتأخر late-onset schizophrenia**: يبدأ هذا الشكل بعد الـ ٤٥، ويكثر عند النساء، ويغلب فيه الشكل الزوراني، واستجابته للعلاج جيدة.

التشخيص:

يشترط لتشخيص الفصام بحسب التصنيف العالمي للأمراض - الطبعة العاشرة ICD-10 - مشاهدة عرض واحد واضح على الأقل (أو اثنين أو أكثر إذا كان أقل وضوحاً) ينتمي إلى أي واحدة من المجموعات التالية المرقمة من ١-٤، أو مشاهدة عرضين على الأقل من المجموعات المرقمة من ٥-٨:

١- غرز الأفكار، سحب الأفكار، بث الأفكار، صدى الأفكار.

٢- ضُلال السيطرة أو التأثير أو اللافاعلية المتعلق بوضوح بحركة الجسم أو الأطراف، أو بأفكار أو أفعال أو أحاسيس نوعية؛ الإدراك الضُلالي.

٣- أصوات هلوسية تقدم تعليقاً مستمراً على سلوك المريض، أو تتحدث عن المريض فيما بينها، أو أنماط أخرى من الأصوات الهلوسية تأتي من بعض أجزاء الجسم.

٤- ضُلالات مستمرة من أنواع أخرى غير ملائمة ثقافياً ومستحيلة التصديق (كالإحساس بالقدرة على السيطرة على الطقس، والاتصال بمخلوقات من عوالم أخرى).

٥- هلوسات مستمرة بأي من الحواس إذا كانت تحدث يومياً مدة شهر على الأقل، أو إذا رافقتها ضُلالات (قد تكون عابرة أو نصف متشكلة) من دون محتوى وجداني واضح، أو رافقتها أفكار مضخمة مستمرة.

٦- مفردات مستجدة، أو تقطع سياق الأفكار أو التواؤه على نحو يؤدي إلى كلام مشوش أو غير مترابط أو غير ذي صلة.

٧- سلوك جامودي مثل الإِثارَة الجامودِيَّة أو المُرُوْنَة الشَمْعِيَّة أو ثبات الوضعية أو المُعَانَدَة أو الصُمات (رفض الكلام) أو الذُهول.

٨- أعراض سلبية مثل الخُمُول (فتور الشُعُور) الواضح، وفقر الكلام، أو استجابات انفعالية مسطحة أو غير ملائمة (يجب أن تكون هذه الأعراض غير ناجمة عن الاكتئاب أو عن المعالجة بالأدوية المضادة للذهان). أو تغير مستمر وواضح في نواحي السلوك كله، كفقد الاهتمام، واللامبالاة والكسل والانسحاب الاجتماعي.

إذا حقق المريض معايير الهوس أو الاكتئاب يجب أن تكون الدلائل السابقة موجودة قبل اضطراب المزاج، وإلاّ يستبعد تشخيص الفصام. كما يستبعد الفصام بوجود مرض دماغي أو تسمم أو إدمان أو امتناع عن الكحول أو العقاقير.

يجب أن تكون الأعراض مستمرة على نحو واضح معظم الوقت. يتطلب التشخيص بحسب الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية - الطبعة الرابعة معدلة ومنقحة DSM-IV-TR - استمرار الأعراض مدة لا تقل عن ستة أشهر، أما إذا كانت مدة الأعراض أقل فيطلق حينئذٍ على الحالة "اضطراب ذهاني حاد" (أقل من

شهر) أو "اضطراب فصامي الشكل" (من ١ - ٦ أشهر). والمعايير التشخيصية للفصام بحسب DSM-IV-TR هي وجود عرضين أو أكثر لمعظم الوقت مدة شهر (أقل في حال المعالجة الناجحة) من الأعراض المميزة للفصام، وهي الضُلالات والهلوسات واضطراب شكل التفكير والسلوك الجامودي أو غير المنتظم وأعراض سلبية مثل فقد المبادرة ونقص القدرة على الكلام. وتدهور الأداء الاجتماعي والمهني في واحد أو أكثر من مجالات الأداء الوظيفي مثل العمل والعلاقات الشخصية والعناية بالنفس (وعندما يبدأ المرض في الطفولة أو المراهقة يحدث إخفاق في اكتساب المستوى المتوقع من الأداء الشخصي أو المهني أو الدراسي). على أن تستمر علامات الاضطراب ستة أشهر على الأقل، ويجب أن تتضمن هذه الأشهر الستة شهراً على الأقل (أو أقل في حال المعالجة الناجحة) من أعراض الطور الفعّال، ويمكن أن تتضمن الفترة البادرية أو المتبقية أعراضاً سلبية فقط أو عرضين مخففين من أعراض الطور الفعال (مثل معتقدات غريبة أو تجارب إدراكية غير عادية). ويشترط لتشخيص الفصام استبعاد الفصام الوجداني واضطرابات المزاج، واستبعاد الأسباب الطبية والعقاقير. وإذا وجدت سوابق اضطراب تطوري شامل مثل توحد الطفولة يتم التشخيص الإضافي للفصام فقط إذا وجدت هلوسات مسيطرة مدة شهر على الأقل (أو أقل في حال المعالجة الناجحة).

التصنيف وفقاً للتطور الزمني:

يصنف الفصام بعد انقضاء سنة على الأقل من الظهور الأولي لأعراض الطور الفعال إلى:

١- فصام نوبي مع أعراض متبقية بين النوب، وتُعرَف النوبة episode بعودة الأعراض الذهانية المسيطرة، ويحدد أيضاً ما إذا كانت الأعراض السلبية هي المسيطرة.

٢- فصام نوبي من دون أعراض متبقية بين النوب.

٣- فصام مستمر يتميز باستمرار أعراض ذهانية مسيطرة في أثناء مدة المتابعة، ويحدد أيضاً إذا كانت الأعراض السلبية هي المسيطرة.

٤- نوبة مفردة مع هجوع جزئي، ويحدد أيضاً إذا كانت الأعراض السلبية هي المسيطرة.

٥- نوبة مفردة مع هجوع كامل.

٦- نموذج آخر أو غير محدد.

التشخيص التفريقي:

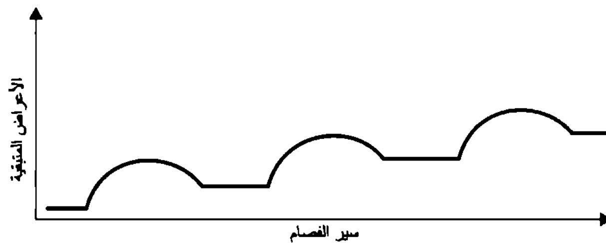
يجب التفريق بين الفصام واضطرابات طبية وعصبية ترافقها أيضاً علامات أذية الجملة العصبية المركزية، مثل خلل الذاكرة والتوجه والمعارف والهلوسات البصرية، ويذكر من هذه الحالات أمراض الجملة العصبية المركزية المُعدية مثل التهاب الدماغ العقبولي، والذئبة الحمامية الجهازية، وصرع الفص الصدغي، والأمراض الاستحالية مثل داء هَنْتِنْغتُون Huntington's disease، والاضطرابات الذهانية المحرضة بمواد مثل الكوكائين والأمفيتامينات وفنسيكليدين phencyclidine والحشيش وLSD ومسكالين mescaline والستيروئيدات والمركبات المضادة للكولين والعقاقير المصممة خصيصاً designer drugs.

يفرق بين الفصام أيضاً والاضطراب فصامي الشكل الذي تشاهد فيه أعراض الفصام نفسها ولكن لمدة تقل عن ستة أشهر، والاضطراب الذهاني الوجيز (الحاد) الذي تشاهد فيه أعراض الفصام ذاتها ولكن لمدة تقل عن الشهر. كما يفرق بينه وبين اضطرابات المزاج الهوسية والاكتئابية المترافقة بأعراض ذهانية، والاضطراب الفصامي الوجداني الذي تتطور فيه الأعراض المزاجية بالتزامن مع أعراض الفصام، والاضطرابات الضُلالية واضطرابات الشخصية والتمارض والاضْطِرابات المُفْتَعَلة والاضطرابات التطورية الشاملة والتخلف العقلي والمعتقدات الثقافية المشتركة.

التطور والإنذار:

الإزمان هو الصفة المميزة للفصام إذ يصيب الشخصية بالتدهور، وقد كان الإنذار سيئاً جداً حتى ظهور الأدوية المضادة للذهان وبدء اهتمام المجتمعات برعاية هؤلاء المرضى وحمايتهم. تقدر نسبة النكس بـ ٤٠٪ خلال سنتين مع استمرار المعالجة الدوائية، و٨٠٪ من دون معالجة، ويعاني بعض المرضى نوبة اكتئابية بعد النوبة الذهانية، وتصل نسبة المرضى الذين يحاولون الانتحار إلى ٥٠٪، وتنجح محاولة الانتحار عند ١٠٪ منهم، كما يزداد عند المصابين بالفصام خطر الموت المفاجئ.

يسير المرض بنوب تُخَلِّف كل منها تأثيراً سيئاً متبقياً فيخرج المريض من كل نوبة أسوأ مما خرج به في النوبة السابقة، كما هو موضح في المخطط رقم (١).



المخطط (١) تطور الفصام بعد تكرر النوب

يطرح الأهل بعد نوبة الفصام الأولى أسئلة مهمة على الطبيب حول مستقبل ابنهم أو ابنتهم، إن كان سيشفى تماماً، أم أن المرض سيعود ويتكرر، وكيف سيعيش المريض. والإجابة عن هذه الأسئلة ليست دائماً بالأمر السهل، ولكن هناك بعض الخطوط العريضة التي قد تساعد الطبيب على تحديد إنذار المرض. فمن المؤشرات التي تنبئ بإنذار أفضل تأخر بدء المرض، والبدء الحاد بأعراض إيجابية ترافقها أعراض مزاجية (اكتئابية) عند ذكر متزوج يتمتع قبل مرضه بشخصية جيدة اجتماعياً وجنسياً ومهنياً، وتوافر دعم اجتماعي جيد، مع وجود عوامل مثيرة للمرض على نحو واضح. ويعد تحسن الأعراض وزوالها بسرعة من العلامات الجيدة للإنذار، كما يكون الإنذار أفضل حين وجود قصة عائلية لاضطراب مزاج مما يكون عند وجود قصة عائلية لاضطراب فصامي. ويقدر بعضهم إنذار الفصام بقاعدة الأثلاث التالية: ثلث المرضى يعيشون حياة شبه طبيعية، والثلث الثاني يعاني أعراضاً مهمة مع أداء وظيفي مقبول في المجتمع، والثلث الأخير تتدهور حالتهم على نحو ملحوظ، ويحتاجون إلى استشفاءات متكررة، أو يمضون بقية حياتهم في المستشفى.

المعالجة:

يغلب أن تكون معالجة الفصام طويلة وشاقة، وتتطلب تعاون مختلف الخبرات الطبية والنفسية والاجتماعية. فالهدف من المعالجة ليس شفاء المرض، إنما تخفيف وطأة الأعراض على المريض، وتقوية أناه لإعادة اندماجه في المجتمع وتحسين علاقته مع الآخرين؛ كي لا يتحول إلى عالة على الأسرة والمجتمع، بحيث يقضي معظم حياته أو كلها في المستشفيات النفسية. وقد لوحظ انخفاض كبيرفي نسبة المرضى الذين يقيمون في المستشفيات النفسية مدة طويلة بعد ظهور المعالجات الكيميائية في خمسينيات القرن الماضي وتحسين شروط الحياة في المستشفيات النفسية، إضافة إلى تأمين مراكز خاصة لرعاية هؤلاء المرضى ومتابعتهم بعد الاستشفاء.

يتضمن التدبير السريري لحالات الفصام الاستشفاء واستخدام الأدوية المضادة للذهان، إضافة إلى المعالجات النفسية الاجتماعية كالمعالجة السلوكية والعائلية والجماعية والفردية وتدريب المهارات الاجتماعية وإعادة التأهيل، ويمكن لأي من هذه المعالجات أن يتم داخل المستشفى أو خارجه [ر. المعالجات في الطب النفسي]. وتشمل استطبابات الاستشفاء أن يصبح المريض خطراً على الآخرين أو على نفسه كمحاولته الانتحار، كما يستطب الاستشفاء حين وجود أعراض شديدة تؤدي إلى ضعف العناية بذاته، وكذلك من أجل التقييم التشخيصي، وبعد فشل الاستجابة للمعالجة، وحين الحاجة إلى تطبيق نظام علاجي معقد.

١- **المعالجات الدوائية:** تتضمن المعالجة الدوائية مضادات الذهان النموذجية وغير النموذجية. تمتاز مضادات الذهان النموذجية بحصر مستقبلات الدوبامين D2، وهي أدوية تقليدية مضادة للذهان فعالة غالباً في معالجة الأعراض الإيجابية في الفصام، ومنها مركبات ذات فاعلية مرتفعة (مثل هالوبيريدول) كثيراً ما تحرض عسر حركة حاداً وأعراضاً خارج هرمية أخرى كاللاحركية والباركنسونية الدوائية (صلابة ورجفان)، ومركبات ذات فاعلية منخفضة (مثل كلوربرومازين) تتميز بأنها أكثر تهدئةً مع تأثير خافض للضغط الشرياني ومضاد للكولين. وقد تسبب هذه المجموعة من الأدوية اضطراباً تصعب معالجته، وقد يكون غير قابل للتراجع هو خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia. ويلاحظ أن نسبة محددة من المرضى لا يستجيبون لهذه الأدوية أو لا يتحملونها، فيفضل بعضهم لذلك استخدام الأدوية الحديثة بسبب قلة التأثيرات الجانبية العصبية مع أن لها الفعالية ذاتها. يبين الجدول رقم٢ الأدوية المضادة للذهان النموذجية المستخدمة في علاج الفصام مع المقادير اليومية الوسطية ومقادير المركبات المديدة:

يفضل في الحالات التي يرافقها هياج شديد وضُلالات وتبدد شخصية بدء المعالجة بمضادات الذهان حقناً، وبعد أن يهدأ المريض تنقل المعالجة إلى الطريق الفموي. ويشرك عند بدء المعالجة بمضادات الذهان النموذجية ولاسيما عالية الفاعلية دواءٌ مضادٌ للكولين مثل benzhexol أو procyclidine أو benztropine؛ وذلك لتجنب حدوث التأثيرات الجانبية العصبية مع الانتباه إلى عدم استعمال هذه المركبات مدة طويلة، ومحاولة إيقافها خاصة بعد مرور مدة خطر حدوث خَلَل التَّوَتُّر الحاد acute dystonia. ويعطى المريض المنومات في اضطراب النوم، ويفضل أن تكون من مضادات الذهان ذات التأثير المركن (كلوربرومازين مثلاً)، أو من مشتقات البنزوديازيبين ذات التأثير المنوم (نيترازيبام nitrazepam مثلاً). يراقب المريض يومياً من أجل تقييم حالته، مع تعديل المعالجة بحسب تطور الحالة، وبعد تحسن الحالة وهجوع الأعراض تخفض جرعة الدواء تدريجياً، مع مراقبة المريض عن قرب، حتى الوصول إلى مقادير دنيا توفر التوازن النفسي للمريض مع أقل أعراض جانبية، وتستمر المعالجة عدة أشهر

اسم الدواء	الجرعة اليومية بالفم (الوسطية والعظمى) ملغ	الجرعة بالحقن العضلي ملغ
chlorpromaziene	٣٠٠- ١٠٠٠ (١٥٠٠)	٥٠-١٠٠/يوم
thioridazine	٣٠٠- ٨٠٠	-
trifluoperazine	١٥- ٦٠	١-٥/يوم
fluphenazine	٥- ٢٠ (٣٠)	-
fluphenazine decanoate		٢٥-٥٠ /١-٣ أسبوع
flupenthixol	٣- ٤٠	
flupenthixol decanoate		٢٠-٤٠/٢-٤ أسبوع
haloperidol	٥- ٢٠ (١٠٠)	٥-٢٠/يوم
haloperidol decanoate		٢٥٠/٢-٤ أسبوع
pimozide	٤- ١٢ (٢٠)	
penfluridol	٢٠-٦٠ /أسبوع	
loxapine	٣٠-١٠٠ (٢٥٠)	
substituted benzamides		
sulpiride	٦٠٠- ٢٤٠٠	

الجدول (٢) مضادات الذهان النموذجية ومقاديرها.

بعد النوبة الأولى. ويعتمد إيقاف المعالجة أو استمرارها على خطورة الحالة المرضية والمريض، والظروف الخارجية، وعدد النوب السابقة ومدتها، والشفاء التام منها. و يفضل عدم إبقاء المريض في المستشفى مدة طويلة لما يحدثه الاستشفاء من تقهقر حالة المريض واعتماد وسلبية، نتيجة سهولة الحياة في المستشفيات، وإنما يجب إعادته إلى مجتمعه وعمله بعد عدة تجارب من الخروج للأسرة. وقد أمكن أسترة بعض المركبات المضادة للذهان، بحيث يصبح تأثيرها مديداً ويدوم عدة أسابيع، مما سهل كثيراً التعامل مع المرضى الذين يرفضون العلاج على نحو خاص. تعطى معظم هذه المركبات عن طريق الحقن العضلي كالهالوبيريدول والفلوفينازين والفلوبينتيكسول والكلوبيكسول، إلا مركباً واحداً يعطى عن طريق الفم وهو البينفلوريدول (بمقدار ٢٠-٦٠ ملغ/أسبوع). يستفيد المرضى غير المطواعين بسبب فقد البصيرة من استخدام مضادات الذهان المديدة التأثير (مثلاً ٢٥ ملغ فلوفينازين ديكانويت كل أسبوعين، أو ١٠٠-٢٠٠ ملغ هالوبيريدول ديكانويت كل شهر)، وتحتاج المحضرات المديدة للوصول إلى حالة ثبات إلى عدة أسابيع يجب خلالها إعطاء محضرات عن طريق الفم.

تمتاز **مضادات الذهان غير النموذجية**، أو مضادات الذهان الجديدة، أو الجيل الثاني من مضادات الذهان، من مضادات الذهان النموذجية بأنها تحصر مستقبلات السيروتونين 5HT2 مع درجات متفاوتة من حصر مستقبلات الدوبامين D2، إضافة إلى حصر مستقبلات نواقل عصبية أخرى، ويبين الجدول رقم٣ المقادير اليومية والعظمى لمضادات الذهان غير النموذجية:

تحسن هذه المركبات شكلين من الأعراض الفصامية الإيجابية كالهلوسات والضُلّالات واضطرابات التفكير والهياج، والسلبية كالانسحاب وضعف الوجدان وفقد المتعة وفقر الكلام والتأذي المعرفي. وتتصف هذه المركبات بقلة إحداثها التأثيرات الجانبية خارج الهرمية وخلل الحركة المتأخر، كما أنها لا ترفع مستوى البرولاكتين كثيراً، ويعد

اسم الدواء	الجرعة العظمى الفموية ملغ/يوم	جرعة الحقن العضلي	جرعة الصيانة الفموية ملغ/يوم
cozapine	٩٠٠		١٥٠- ٣٠٠
risperidone	١٦	٢٥-٥٠/ملغ كل أسبوعين	٢-٦
olanzapine	١٠- ٢٠		٥- ٢٠
quetiapine	٨٠٠		٤٠٠- ٥٠٠
ziprasidone	١٦٠	حتى ٤٠ ملغ/يوم للهياج الشديد	٢٠ - ٨٠
aripiprazole	٣٠		١٠ - ٣٠

الجدول (٣) مضادات الذهان غير النموذجية ومقاديرها.

كلوزابين من أقلها إحداثاً للتأثيرات خارج الهرمية بغض النظر عن الجرعة اليومية، ونادراً ما يسبب خلل حركة متأخراً، وهو فعال قوي في المرضى المستعصين على المعالجة على الرغم من أنه يحصر مستقبلات D2 على نحو ضعيف، لكنه بالمقابل يحدث تغيرات في الصيغة الدموية وخاصة فقد المحببات (في نحو ١٪ من الحالات)، مما يحد من استخدامه، ويجعل استطبابه مقتصراً على الحالات الفصامية العنيدة على العلاج ، ويستوجب فحص الكريات البيض والصيغة دورياً وبفترات متقاربة في بدء العلاج، على نحو يتحتم معه إيقاف العلاج إذا لوحظ تراجع مهم في الصيغة الدموية.

لمجموعة الأدوية هذه على نحو عام تأثير مهدئ مهم، وتؤدي إلى زيادة الوزن بالمقارنة مع مضادات الذهان النموذجية، وتوصف خياراً علاجياً أولياً لمرضى الفصام.

الجرعة: توصف مضادات الذهان بالجرعات المذكورة في الجدولين ٢ و٣، ويوصى بالمحافظة على جرعة ثابتة ومعتدلة مدة ٤-٦ أسابيع (أو أكثر في الحالات المزمنة) في النوب الذهانية الحادة، ولا ينصح بالمعالجة الطويلة الأمد بالجرعات العالية من مضادات الذهان (أكثر من ١غ كلوربرومازين أو ما يعادله)، ولا باستخدام جرعات عالية في أثناء النوب الحادة؛ لأن ذلك يؤدي إلى زيادة حدوث التأثيرات الجانبية من دون زيادة في الفعالية. وتتضمن الجرعات العلاجية النموذجية ٤-٦ ملغ/يوم ريسبيريدون، أو ١٠-٢٠ ملغ/يوم أولانزيبين، أو ٦-٢٠ ملغ/يوم هالوبيريدول، وقد يستجيب المصابون بالنوبة الذهانية الأولى على نحو جيد لجرعات قليلة، في حين يحتاج المرضى المزمنون والمستعصون على العلاج إلى مقادير أكبر، ويظهر التأثير المضاد للذهان تدريجياً، ويمكن السيطرة على الهياج باستعمال مشتقات البينزوديازيبين (مثلاً ١-٢ ملغ لورازيبام ٣-٤ مرات يومياً)، أو بمضادات الذهان المركنة.

جرعة الصيانة: الفصام مرض مزمن يتطلب معالجة طويلة الأمد بمضادات الذهان لخفض نسبة النكس، إذا استقر وضع المريض مدة سنة تقريباً يمكن تخفيض الجرعة تدريجياً للوصول إلى الحد الأدنى من الجرعة الفعالة بمعدل ١٠-٢٠٪ بالشهر. وخلال تخفيض الجرعة يتعلم المريض وعائلته كيف يتعرفون علامات النكس التي تتضمن الأرق والقلق والانسحاب والسلوك الغريب. تعتمد خطط تخفيض الجرعات على عوامل فردية لها علاقة بشدة العوارض السابقة واستقرار الأعراض وتحمل الدواء.

وحين لا تكون مضادات الذهان فعالة وحدها يمكن إضافة أدوية أخرى للحصول على درجات مختلفة من التحسن، فإضافة الليثيوم تساعد على تحسين نسبة مهمة من المرضى، وهناك تقارير عن تحسن بعض الحالات بإضافة الأدوية التالية :بروبرانولول، بنزوديازيبين، حمض الفالبرويك، كاربامازبين.

٢- المعالجة بالتخليج الكهربائي electroconvulsive therapy (ECT): قد تكون المعالجة بالتخليج الكهربائي فعّالة في الذهانات الحادة والشكل الجامودي من الفصام، ولاسيما في حالة الذهول ورفض المريض الطعام مما يسبب خطراً على حياته، أو في الإثارة الجامودية حين لا يمكن السيطرة على المريض. يستجيب للمعالجة بالتخليج الكهربائي على نحو أفضل المرضى الذين يعانون من المرض مدة تقل عن

السنة، كذلك تفيد في الأعراض الإيجابية المستعصية. وتستخدم أيضاً حين وجود تأثيرات جانبية دوائية شديدة تمنع من تطبيق الأدوية عند المريض. تطبق للمريض ٨ -١٢ جلسة بمعدل ٣ جلسات أسبوعياً، وقد وجد أن لها تأثيراً تآزرياً مع الأدوية المضادة للذهان .

٣- المعالجة النفسية الاجتماعية: تزداد فعالية المعالجة الدوائية حين ترافقها التداخلات النفسية الاجتماعية التي تشمل:

أ- المعالجة السلوكية: تعزيز السلوك الإيجابي عند المرضى بمكافأتهم برحلات، أو إعطائهم امتيازات، والهدف هو تعميم السلوك المعزز على العالم خارج المستشفى.

ب- المعالجة الجماعية: تركز على دعم تطوير المهارات الاجتماعية (نشاطات الحياة اليومية)، وتساعد خاصة على تخفيف العزلة الاجتماعية وزيادة اختبار الواقع.

ج- المعالجة العائلية: يمكن لتقنيات المعالجة العائلية لعائلات المرضى المصابين بالفصام أن تخفض على نحو مهم معدل حدوث نكس المرض.

د- المعالجة النفسية الداعمة: لا تستعمل عادة المعالجة النفسية التحليلية لمعالجة المصابين بالفصام بسبب هشاشة الأنا وضعفها عند هؤلاء المرضى. تعد المعالجة الداعمة التي تشمل النصائح والتطمين والتعليم والاقتداء modelling واختبار الواقع من المعالجات المختارة. هناك نموذج من المعالجة الداعمة يسمى المعالجة الشخصية، يعتمد بشدة على العلاقة العلاجية مع غرس الأمل ونقل المعلومات.

هـ- التدريب على المهارات الاجتماعية: محاولة لتطوير المهارات الاجتماعية كتحسين ضعف الاتصال العيني والربط الذهني والإدراك غير الدقيق للآخرين وضعف اللباقة الاجتماعية. تستخدم لذلك وسائل عدة، كلعب الأدوار واستخدام الفيديو والوظائف المنزلية.

و- تدبير الحالة: يشارك المشرفون على حالة المريض في تنسيق خطط المعالجة والاتصال بين مختلف المعنيين بالمريض.

ز- مجموعات دعم: تشكل في بعض الدول مجموعات أو اتحادات لتقديم المساعدة للمرضى العقليين ولعائلاتهم.

أخيراً قد يهيأ المريض لتغيير عمله ليتلاءم مع حالته المرضية ووضعه الجديد، بحيث يبدأ ذلك في المستشفيات المختصة التي أصبحت تحتوي على ورشات صغيرة للتدريب على بعض الأعمال اليدوية أو الفنية، والمعالجة بالعمل كالمراسم وورشات النجارة والحياكة...إلخ، أو في مراكز مختصة بتغيير التوجه المهني للمعوقين. يُتابَع المريض أيضاً من قبل طبيبه العام أو في مستوصفات مختصة كي يشخص نكسه باكراً ويعالج بسرعة.

تقنيات المقابلة:

يوصف المرضى المصابون بالفصام بأن لهم تركيبات هشة جداً للأنا تتركهم عرضة لإحساس غير مستقر بالذات وبالغير، وبأن دفاعاتهم النفسية بدائية، وقدرتهم على التعامل مع الكرب متأذية على نحو كبير؛ لذلك من الضروري جداً بذل كل جهد ممكن لفهم مشاعرهم وطرائق تفكيرهم. كما أنه من الضروري بناء صلة مع المريض بطريقة تسمح بتوازن استقلالية المريض مع تفاعله مع الطبيب، إذ يعاني المريض من معضلة الحاجة- الخوف need-fear dilemma، إذ يشعر في الوقت نفسه برغبة عميقة وبخوف مرعب من التواصل الشخصي. ويمكن للخوف من التواصل أن يؤدي إلى مخاوف ضُلالية من حدث يسبب تدمير الشخص أو تدمير العالم، وإلى فقد السيطرة والهوية والذات. ويمكن لمرضى الفصام أن يسقطوا صورتهم الذاتية السلبية الغريبة والمرعبة على الآخرين مما يقود إلى توليد شعور مقابل عند الآخرين بعدم الراحة والغضب والخوف. وقد تكون الدوافع العدوانية والعنيفة مرعبة للمرضى فتؤدي إلى خلل في التفكير والتصرفات، فيأخذ المريض عرض المساعدة على أنه قسر أو إكراه أو محاولة لإشعاره باليأس أو بأنه شخص مشتت؛ لذلك فإن أهم عمل في أثناء المقابلة هو المساعدة على تخفيف التشوش الداخلي عن طريق التعاطف ومساعدة المريض على عدم عد المعالجة أمراً خطراً.

ثانياً- الاضطراب الضُلالي elusional disorder أو الزوري paranoid:

هو اضطراب يتصف على نحو أساسي بوجود ضُلال مستمر مدة ثلاثة أشهر على الأقل. ويختلف الضُلال هنا عن الضُلال في الفصام الزوراني بأنه مرتب ومنتظم، ووحيد الموضوع غالباً، يدور حول أوضاع يمكن أن تحدث في الحياة، وعلى نحو قريب من المنطق (مثل شخص يتهم زوجته بالخيانة) إذ من الممكن أن يكون ذلك صحيحاً. ولا يتصف بالغرابة (مثل مريض يتحدث عن علاقات له مع أشخاص من المريخ، أو أنه يتواصل مع الأنبياء). يبدو أيضاً في الاضطراب الضُلالي أن سلوك المريض وتفكيره خارج إطار ضُلاله يبقيان بحالة جيدة، مع غياب الأعراض المميزة للفصام مثل الهلوسات والاضطرابات الانفعالية، ويستعمل هذا عادة للتفريق بين الاضطرابين. والاضطراب الضُلالي

أقل شيوعاً من الفصام، وهو أكثر حدوثاً عند النساء، وتشخص معظم الحالات في عمر ٤٠- ٤٥ سنة. ويشخص أقل من ذلك عند البالغين الشباب.

الأسباب:

١- العوامل الوراثية: تشير الدراسات الوراثية إلى أن الاضطراب الضُلَالي ليس نمطاً ولا طوراً بادرياً للفصام أو لاضطراب مزاجي، ولا يزداد خطر حدوث الفصام أو اضطراب المزاج عند أقرباء المريض من الدرجة الأولى، في حين تلاحظ زيادة بسيطة في التفكير الضُلالي ولاسيما الشك في عائلات المصابين بالاضطراب الضُلالي.

٢- العوامل البيولوجية: يلاحظ خلل تشريحي خفي في الجملة الحوفية (اللمبية) والنويات القاعدية.

٣- العوامل النفسية: يبدو أن الاضطراب الضُلَالي نفسي المنشأ، إذ غالباً ما يلاحظ في سوابق المرضى معاملة قاسية من قبل الأهل تتضمن سوء معاملة جسدية أو نفسية؛ ويرى Erik Erikson أنه لا تتطور عند الطفل "الثقة الأساسية" فيعتقد أن المحيط هو دائماً عدائي ويحمل في طياته خطراً. لوحظت عوامل أخرى كالصمم والعمى والعزلة الاجتماعية أو عيش المريض وحيداً، والتقدم بالعمر، إضافة إلى التغيرات المحيطية الكبيرة مثل الهجرة. وتظهر الاختبارات النفسية الإسقاطية اهتمام المريض بالمواضيع الزورانية والعظمة، مع إحساس بالنقص وعدم الكفاءة والقلق.

٤- العوامل الدينامية النفسية: يكثر في المصابين بالاضطراب الضُلالي استخدام آليات الدفاع بالإسقاط projection والإنكار denial والتَشَكُل التَفاعُلِيَ reaction formation، ويعد الدفاع بالإسقاط دفاعاً ضد أفكار ومشاعر غير مقبولة، إذ يسقط المريض أي مشاعر غير مقبولة على الآخرين، وينكر المريض مشاعر الخجل والذل والنقص، كذلك يتم تحويل أي مشاعر إلى نقيضها من خلال التَشَكُل التَفاعُلِيَ (مثل تحويل الشعور بالنقص إلى عظمة).

التشخيص:

يدوم الضُلال شهراً واحداً على الأقل، ويكون منظماً على نحو جيد وغير غريب (بخلاف ضُلال الفصام الذي يتميز بالتجزؤ والغرابة)، أما الاستجابة الانفعالية للمريض تجاه هذا الضُلَال فتتميز بالتلاؤم مع محتواه. تبقى الشخصية سليمة عادةً أو أنها تتأثر قليلاً، ويتصف هؤلاء المرضى بالحساسية، وبفرط الحذر واليقظة، وهو ما يقودهم إلى العيش بعزلة اجتماعية على الرغم من مقدراتهم الوظيفية الجيدة، ولا يظهر المرض العقلي عليهم في الظروف الجيدة وغير المكربة. **أما مواضيع الضُلالات فهي عديدة، أهمها:**

١- الضُلال الاضطهادي: أكثر المواضيع الضُلَالية شيوعاً، يشعر الشخص فيه بأنه مراقب وملاحق من قبل أجهزة أمنية، أو توجد محاولات لتسميمه، أو تخديره من خلال وضع مواد في طعامه (لا يأكل المريض أحياناً إلا بعد أن يأكل أمامه الآخرون من الطعام نفسه، حتى لو كانوا من أفراد أسرته). وقد يشعر المريض أن مؤامرة ما تحاك ضده، أو بظلم لحق به من قبل الآخرين الذين اعتدوا على حقوقه، لذلك يُكْثِر من الدعاوى القضائية لاستعادة هذه الحقوق، وقد يقوم باعتداءات على أشخاص يفترض أنهم مسؤولون عن الأذى الذي لحق به.

٢- الضُلال العشقي: يغلب أن يصيب النساء، فتقتنع فتاة بأنها معشوقة من قبل شخصية مهمة ومشهورة (فنية - سينمائية - سياسية - علمية - إلخ). يبدأ الاضطراب فجأة ويصبح مركز اهتمام حياة المريضة التي تحاول الاتصال بالشخص المقصود بكل الوسائل (هاتف - رسائل - هدايا - زيارات)، وتفسر المريضة حركات الشخص وكلامه على أنها موجهة إليها، وأنها برهان قاطع على حبه لها. وقد ترتكب المريضة أعمالاً عدوانية للوصول إلى هدفها. تعيش المريضة غالباً بعزلة وتكون اتصالاتها ولاسيما الجنسية مع الآخرين قليلة أو معدومة.

٣- ضُلال العظمة: يقتنع المريض هنا بامتلاكه موهبة كبيرة غير معترف بها، أو بقيامه باكتشاف مهم يعرضه على مؤسسات مختلفة. وقد يأخذ الضُلَال الطابع الديني، فيعد المريض نفسه مرسلاً لطائفة دينية، ويمتلك قدرة خارقة أو إلهية.

٤- ضُلال الغيرة: يصيب الرجال أكثر من النساء، ويتمحور حول إخلاص الشريك، ويختفي الضُلَال أحياناً بعد موت الشريك أو الانفصال عنه، وقد يؤدي هذا الضُلَال إلى إيذاء الشريك أو حتى قتله. يبقى المريض في حالة بحث دائم عن برهان لشكوكه (تفتيش ملابس، مراقبة دقيقة)، ويقوم بتفسير أي إشارة أو كلمة أو حركة بأنها موجهة للمحبوب.

٥- الضُلال الجسدي: يتميز من الاضطراب المراقي بدرجة القناعة المتعلقة بالإصابة بالمرض. يقتنع المريض هنا بإصابته بعدوى أو بأن حشرات قد غزت جلده، أو بأن جسمه يُصدر رائحة كريهة، أو يكره وينفر من أحد أعضاء جسمه.

التشخيص التفريقي:

قد تقلد بعض الأمراض الطبية الاضطراب الضُلالي مثل نقص نشاط الدرقية، وفرط نشاط الدرقية، وداء باركنسون،

والتصلب العديد، وداء ألزهايمر، وأذيات النويات القاعدية. كما قد تُحرِّض الضُلالات بمواد مثل مقلدات الودي sympathomimetic (أمفيتامين، ماريجوانا، ليفو دوبا). ويفرق بين الاضطراب الضُلالي واضطراب الشخصية الزورية الذي لايرافقه ضُلال حقيقي إنما ترافقه أفكار قريبة من الضُلال، لكن المصاب به قد يصاب أيضاً باضطراب ضُلالي. كما يفرق بين الاضطراب الضُلالي والفصام الزوراني الذي تكون فيه الضُلالات أكثر غرابةً وترافقها هلوسة سمعية وتقهقر الشخصية واختلال واضح في الدور الوظيفي للمريض، كما أن الفصام الزوراني يبدأ بعمر أبكر. ويفرق بين الاضطراب الضُلالي والاضطراب الاكتئابي بأن المصابين بالاضطراب الاكتئابي قد يعانون من ضُلالات زورانية ثانوية، لكن تسيطر عندهم أعراض مزاجية ترافقها أعراض الاكتئاب البيولوجية، وسوابق شخصية وعائلية للاكتئاب، واستجابة جيدة لمضادات الاكتئاب. كذلك يفرق بين الاضطراب الضُلالي واضطراب المزاج ثنائي القطب بوجود ارتفاع المزاج وتقلبه والقصة الأسرية الإيجابية، والاستجابة الجيدة لليثيوم حتى في مرضى مصابين بهوس يرافقه شعور بالعظمة وضُلالات اضطهادية ثانوية لاضطراب المزاج.

التطور والإنذار:

يميل الاضطراب الضُلالي للإزمان وعدم التراجع في ٣٠-٥٠٪ من الحالات، وتكون الاستجابة للعلاج أقل بالمقارنة مع علاج الضُلالات المرافقة للفصام أو اضطرابات المزاج، ونقص الثقة عند المريض يجعل المعالجة النفسية صعبة. من مؤشرات الإنذار الجيد الأداء الوظيفي الجيد قبل المرض، وبدء الاضطراب على نحو مفاجئ قبل عمر ٣٠ سنة، ووجود عوامل مسببة للاضطراب.

المعالجة:

نادراً ما يطلب المصاب بالاضطراب الضُلالي العلاج، إنما يحضر للطبيب مع أقرباء له أو أصدقاء، وتُمَكِّن المعالجة النفسية من تحسين تلاؤم المريض الاجتماعي على الرغم من بقاء الضُلال. ويستطب الاستشفاء عندما يكون المريض غير قادر على السيطرة على دوافعه (مثل دوافع القتل والانتحار)، أو بسبب رفض المريض تناول الطعام خوف التسمم به، أو بسبب وجود ضرورة لإجراء فحوص طبية. وقد يرفض المريض تناول الدواء بسبب شَكّه المرضي. ويحتاج المرضى شديدو الهياج إلى علاج دوائي عن طريق الحقن العضلي، ما عدا ذلك يمكن تجريب الطريق الفموي، ويستجيب المصابون بالاضطراب الضُلالي على نحو جيد للبيموزيد الذي قد يسبب لهم تأثيرات جانبية مهمة؛ لذلك يُنصح بوصفه بجرعة ابتدائية صغيرة ترفع تدريجياً ببطء. تستخدم مضادات الاكتئاب في حالات الاكتئاب الشديد، إذ يستفيد المصابون بالاضطراب الوهامي الجسدي من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs.

ثالثاً- الاضطراب الذهاني الحاد acute أو الوجيز brief psychotic disorder:

هو بالتعريف اضطراب ذهاني حاد وعابر، لا تدوم أعراضه أكثر من شهر واحد، ويتلو حالة كرب شديد وواضح تعترض حياة المريض، ويكثر حدوثه في المصابين ببعض اضطرابات الشخصية مثل الشخصية الحدية أو الشخصية الفصامية أو الشخصية فصامية الشكل أو الشخصية النرجسية (يُبحث: الشخصية واضطراباتها)، كما يكثر حدوثه عند من عانى سابقاً من حالات كرب نفسي كبيرة مثل الكوارث والتغيرات الحياتية والثقافية المهمة. أما الكرب النفسي الذي يسبق الهجمة فقد يكون حاداً (فقد شخص عزيز، حادث)، أو يكون مزمناً (سلسلة حالات كرب نفسي معتدل)، ويبدأ الاضطراب عادة في عمر ٢٠-٢٥ سنة، مع زيادة بسيطة في نسبة الحدوث عند النساء.

الأسباب:

تكثر اضطرابات المزاج في عائلات هؤلاء المرضى، ويمكن أن يعد الذهان استجابة دفاعية عند شخص يستعمل آليات دفاع غير ملائمة في التعامل.

التشخيص التفريقي:

تشبه الأعراض والعلامات كثيراً ما يشاهد في الاضطرابات الذهانية الأخرى، مع زيادة بعضها، مثل فرط الإثارة وتطاير الأفكار وغرابة الملبس والتصرفات وتقلب المزاج الذي يتأرجح بين الابتهاج والفرح وبين الأفكار الانتحارية. ويجب في الحالات التي يرافقها التوهان الزماني والمكاني وخلل الذاكرة القريبة الشك بمتلازمة الهذيان delirium والبحث عن سبب طبي للاضطراب. ومن الأسباب الطبية الممكنة: التسمم الدوائي ومتلازمات الامتناع والاضطرابات الصرعية، والاضطرابات المُفْتَعَلة، والتمارض، والفصام، واضطرابات المزاج.

التطور والإنذار:

للاضطراب الذهاني الحاد أو الوجيز سير قصير بحسب تعريفه (أقل من شهر)، وتصل نسبة الشفاء بالمعالجة إلى ٨٠٪ من الحالات، لكن تتكرر النوب وتتداخل في بعض الحالات فيصبح تشخيص الفصام مسوغاً.

المعالجة:

قد تخمد الأعراض سريعاً وتلقائياً ومن دون معالجة، أوقد يحتاج المريض إلى الاستشفاء مدة قصيرة من أجل حمايته أو حماية الآخرين، أو من أجل تقييم حالته الطبية والنفسية، وكذلك من أجل المراقبة اليومية لتطور حالته. وحين استخدام الأدوية يجب أن تكون بمقادير قليلة قدر الإمكان، وألا تطول مدة استخدامها، وتستخدم مضادات الذهان النموذجية، وأهمها الهالوبيريدول لما له من تأثيرات جيدة في الأعراض الذهانية، وقد يشرك معه دواء مضاد كولين anticholinergic لتجنب حدوث اضطرابات حركية دوائية المنشأ. وقد تستخدم مضادات الذهان ذات التأثير المركن، مثل الكلوربرمازين عندما تكون التهدئة مرغوبة. كما قد توصف مشتقات البنزوديازين لتهدئة المريض ولمساعدته على النوم.

والمعالجة النفسية مهمة جداً بهدف تصحيح طبيعة الكرب الاجتماعي النوعي الذي فجّر الهجمة الذهانية، ويجب مساعدة المريض على أن يبني وسائل ملائمة في التعامل مع الكرب في المستقبل، وعلى استعادة ثقته بنفسه. ويمكن في هذا المجال استخدام المعالجة النفسية الفردية والأسرية والجماعية [ر. المعالجات في الطب النفسي].

رابعاً- الاضطراب فصامي الشكل schizophreniform disorder:

يشمل الاضطراب فصامي الشكل - كالاضطراب الذهاني الوجيز- أعراضاً فصامية (ظهور هلوسات أو ضُلالات أو كليهما ظهوراً مفاجئاً)، لكن مدة المرض الكلية (الطور البادري والفعال والمتبقي) تزيد على الشهر وتقل عن الأشهر الستة الضرورية لتشخيص مرض الفصام. لا توجد معلومات مؤكدة عن نسبة حدوث الاضطراب، وقد تكون أقل من نصف نسبة حدوث حالات الفصام.

عرضياً يكثر ترافق الأعراض الفصامية للاضطرابات المزاجية ولاسيما الهوسية، وأحياناً الاكتئابية، مما يجعل الإنذار أفضل من إنذار الفصام. ولسبب غير معروف يشاهد الفصام في عائلات المصابين باضطرابات المزاج أكثر مما يشاهد في عائلات المصابين بالاضطراب فصامي الشكل.

التشخيص التفريقي:

يماثل التشخيص التفريقي للفصام، ويجب استبعاد الاضطراب الذهاني الوجيز واضطرابات المزاج المرافقة لملامح ذهانية والعلامات البادرية للفصام.

التطور والإنذار:

تتضمن علامات الإنذار الجيد غياب تسطح الوجدان، والأداء الجيد قبل المرض، والتوهان في أوج الأعراض الذهانية، والبدء الحاد والشفاء السريع. لا تهجع الأعراض عند ٥٠٪ من المرضى ليدخلوا في الفصام، في حين تهجع الأعراض عند آخرين مع انتكاسات دورية.

المعالجة:

تستعمل مضادات الذهان لمعالجة الأعراض الذهانية، وتواجه الطبيب مشكلة تخفيف الدواء أو إيقافه بعد زوال الأعراض على نحو كامل خلال ستة أشهر، ويعتمد القرار في إيقاف الدواء على الاستجابة للعلاج، والتأثيرات الجانبية، وعوامل أخرى. وعند معاودة النوب يجب التفكير باللجوء إلى معالجة صيانة باستخدام مثبتات المزاج أو مضادات الذهان، وللمعالجة النفسية أثر حاسم في مساعدة المريض على فهم أعراضه الذهانية، ومن ثم التعامل معها على نحو سليم.

خامساً- الاضطراب الفصامي الوجداني schizoaffective disorder:

هو بالتعريف اضطراب ذهاني ترافقه ملامح متزامنة لاضطرابين، هما الفصام واضطرابات المزاج، فتترافق في نفس المريض في الوقت نفسه أعراض فصامية لا تكفي لتشخيص الفصام مع أعراض مزاجية (هوسية أو اكتئابية) لا تكفي لتشخيص اضطراب مزاج. ويمكن لبعض الحالات أن تشخص خطأ عندما تشاهد أعراض مزاجية مسيطرة عند المصابين بالفصام، أو أعراض ذهانية واضحة عند المصابين باضطرابات المزاج.

يصيب الاضطراب الفصامي الوجداني الرجال والنساء على نحو متساوٍ، ويقل احتمال حدوثه في أثناء الحياة عن ١٪، وتتأخر سن بدئه عن سن بدء كل من الفصام واضطرابات المزاج. ولا تلاحظ زيادة في وقوع الفصام في عائلات المصابين بالاضطراب الفصامي الوجداني، بل زيادة في وقوع اضطرابات المزاج.

التشخيص التفريقي:

توجد في الاضطراب الفصامي الوجداني أعراض الفصام وعلاماته، إضافة إلى أعراض هوسية أو اكتئابية، ويُشخَّص هذا الاضطراب حين لا يمكن الحسم بأن الهجمة فصامية أو ناجمة عن اضطراب مزاج. ويقسم الاضطراب الفصامي الوجداني إلى شكلين: شكل ثنائي القطب حين وجود دورية للأعراض الهوسية والاكتئابية، وشكل اكتئابي حين وجود أعراض اكتئابية فقط. وإضافةً إلى التفريق بين كل من الفصام واضطرابات المزاج يجب تذكر كل الأسباب الطبية

والطبية النفسية أو المرتبطة ببعض المواد التي يمكن أن تؤدي إلى أعراض ذهانية أو مزاجية.

التطور والإنذار:

يسوء إنذار الاضطراب الفصامي الوجداني حين وجود سوابق عائلية للفصام، وحين يبدأ المرض على نحو مبكر ومخادع ومن دون وجود عوامل مثيرة، وعند سيطرة الأعراض الذهانية، ووجود سوابق مرضية نفسية. إنذار الاضطراب الفصامي الوجداني أفضل من إنذار الفصام، وأسوأ من إنذار الاضطراب ثنائي القطب، ويبقى التدهور المزمن أقل احتمالاً من الفصام.

المعالجة:

تستخدم الأدوية المضادة للاكتئاب، أو مضادات الهوس بالمشاركة مع مضادات الذهان من أجل السيطرة على الأعراض والعلامات الذهانية، ويستجيب المرضى للمعالجة بالليثيوم.

سادساً- الاضطراب الضُلالي المشترك shared delusional disorder:

يعرف الاضطراب الضُلالي المشترك أيضاً بالاضطراب الضُلالي المُحرَّض أو جنون اثنين folie-á-deux أو جنون الأسرة folie-á-famille كذلك، ويقال بوجود اضطراب ضُلالي مشترك عندما يتشارك شخصان بالاعتقاد الضُلالي نفسه، وهو اضطراب نادر الحدوث، يكثر في النساء، وفي من يعانون من عجز جسدي يجعلهم مُتَّكِلين على أشخاص آخرين، ويكثر في علاقات أفراد الأسرة الواحدة (أختان في ٩٥٪ من الحالات) كما يمكن أن يشاهد في علاقة الأم بابنتها.

الأسباب:

إن السبب النفسي يعد أساسياً في حدوث الاضطراب الضُلالي المحرَّض، وكذلك للوراثة شأن مهم فيه، كما يكثر خطر وقوع الفصام في عائلات المرضى. تتضمن العوامل النفسية والنفسية الاجتماعية العزلة الاجتماعية لشخص مُتَّكِل على آخرين وخاضع لشخص مسيطر، على نحو تنشأ معها علاقة ذهانية بحسب الدينامية النفسية التالية: تحافظ الشخصية الذهانية المسيطرة على بعض الارتباط بالواقع من خلال الشخص الخاضع لها، في حين تتصف شخصية الخاضع بالقلق الذي يرافقه يأس متعلق بقبولها من قبل الشخص المسيطر.

التشخيص التفريقي:

يعد الضُلال الاضطهادي من أكثر الضُلالات مشاهدة في الاضطراب الضُلالي المحرَّض. وقد يحدث اتفاق بين الشريكين على الانتحار أو القتل. ويجب عند تشخيص هذا الاضطراب استبعاد اضطرابات الشخصية والتمارض والتمثيل فيما يخص الشخص الخاضع، كما يجب الانتباه للأسباب الطبية.

التطور والإنذار:

قد يخفف انفصال الشخصين أحدهما عن الآخر وعلى نحو سريع من الأعراض الذهانية، ويراوح معدل الشفاء بين ١٠-٤٠٪، أما إذا لم يتحسن المريض الخاضع فقد تتحقق لديه معايير تشخيص اضطراب ذهاني آخر، مثل الفصام أو الاضطراب الضُلالي.

المعالجة:

تفيد مضادات الذهان لكلا الشريكين، مع محاولة فصلهما، ومساعدة الشريك الأكثر خضوعاً واعتماداً على استعمال وسائل أخرى للدعم، والتعويض عن خسارة العلاقة.

سابعاً- الاضطراب الذهاني غير المذكور في مكان آخر:

يصنف تحت عنوان "اضطراب ذهاني غير مذكور في مكان آخر" (أو الذهان اللانموذجي) عدد من الاضطرابات الذهانية التي لا تحقق الأعراض فيها المعايير التشخيصية لأي من الاضطرابات الذهانية، وتتضمن هذه الزمرة التشخيصية اضطرابات نادرة وغريبة تحدث فيها مختلف الأعراض الذهانية (هلوسات، ضُلالات، فقد الترابط، سلوك جامودي) من دون أن تشكل صورة متكاملة لأي اضطراب ذهاني نوعي، وتشمل:

١- **ذهان تَنْظير الذات autoscopic psychosis**: هو ذهان هلوسي نادر، يرى فيه المريض شبح جسده أو طيف جسده، وهو عادةً نفسي المنشأ، لكن قد يحدث بعد أذية مُخرِّشة لقشرة الدماغ الجدارية الصدغية.

٢- **متلازمة كابغراس Capgras' Syndrome**: تتصف بضُلال يعتقد فيه المريض أن أشخاصاً مقربين له أو في محيطه قد استُبدل بهم أشخاص آخرون مشابهون، مع وجود دجالين في المحيط يمثلون دور الأقرباء أو المحيطين. يمكن لمتلازمة كابغراس أن تكون جزءاً من الفصام، كما يمكن أن تنجم عن سوء وظيفة دماغية. تعالج بمضادات الذهان لضبط حالات الهياج والأعراض الذهانية، وتفيد المعالجة النفسية في فهم الاعتقاد الخاطئ (مثل فقد الثقة ببعض الأشخاص الحقيقيين في المحيط). وحين حدوث اكتئاب ثانوي يُعالج بمضادات الاكتئاب المختلفة أو بالتخليج الكهربائي.

٣- متلازمة كوتار Cotard's Syndrome: تتميز هذه المتلازمة بضلالات عدمية (لا شيء موجود، الجسد تفتت، أنا ميت، العالم مقدم على نهايته)، أو بأفكار العظمة والخلود والعذاب الأبدي، وتكون متلازمة كوتار عادةً جزءاً من الفصام أو من اضطراب المزاج ثنائي القطب (ولاسيما في الطور الاكتئابي السوداوي الشديد)، أو قد تكون من العلامات المبكرة لمرض ألزهايمر، وتستجيب للمعالجة بالأدوية المضادة للذهان أو بمضادات الاكتئاب.

اضطرابات المزاج

يوسف لطيفة

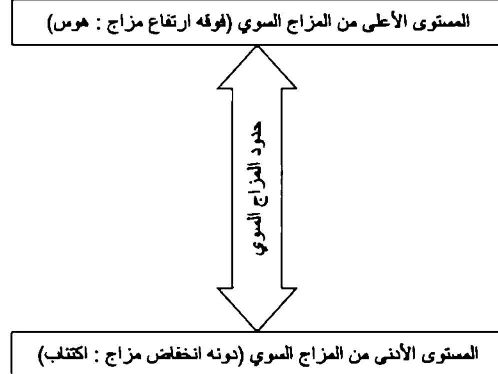
ازداد في العقدين الأخيرين من الزمن انتشار اضطرابات المزاج mood disorders (أو اضطرابات الوجدان affect disorders) على نحو سريع، وذلك لأسباب نفسية واجتماعية متعددة. والمزاج mood تعريفاً هو المشاعر طويلة البقاء، أو هو الحالة الانفعالية المستمرة والمستقرة التي تُميِّز الشخص، والوجدان affect هو كل ما يوجد في النفس حالياً من مشاعر مرغوبة كانت كالسرور والمودة والرحمة أم منبوذة كالحزن والغضب والخوف [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي]. يؤثر المزاج في سلوك الشخص وفي تعامله مع المحيط؛ فإذا كان المزاج كئيباً فكل شيء حزين، وإذا كان فرحاً فكل شيء جميل، ويعبر المريض عن ذلك سلوكياً، ويراه الآخرون بما يبديه المريض من تظاهرات خارجية.

يتحرك المزاج ضمن مجال طبيعي من السعادة والمتعة، وهو في حالة دائمة من الحركة ضمن ذلك المجال بما يناسب الظروف الحياتية والاجتماعية والنفسية، ويمر الشخص السوي دوماً بتبدلات طبيعية في المزاج لا تتجاوز حد الاكتئاب السلبي ولا فرط النشاط الهوسي. فالاضطرابات المزاجية هي كل حالة يكون فيها الشخص خارج إطار المجال السوي من المشاعر، ويعيش أحد هذين التبدلين في المشاعر أو كليهما. وسيعرض في هذا البحث اضطرابات المزاج على نحو عام، ثم الاضطراب الاكتئابي واضطراب المزاج ثنائي القطب.

أولاً- اضطرابات المزاج:

لمحة تاريخية:

ذكر أبقراط الاكتئاب في القرن الخامس قبل الميلاد مطلقاً عليه اسم "ملنخوليا أو السوداوية" melancholia، ثم استخدمت تسميات متعددة على مر العصور لتمييز اضطراب المزاج؛ منها الذهان الدوري، والجنون الدوري، وذهان الهوس



الاكتئابي بحسب كريبلن، قبل أن يتم أخيراً اعتماد تسمية اضطرابات المزاج استناداً إلى التصنيف العالمي للأمراض وإلى التصنيف الإحصائي والتشخيصي.

التصنيف:

تعددت تصنيفات اضطرابات المزاج على نحو يدل على سطحية المعرفة بهذه الاضطرابات، فكانت هناك تصنيفات بنيت على سير المرض (اضطراب انفعالي أحادي القطب واضطراب انفعالي ثنائي القطب)، وعلى سببه المحتمل (اضطراب انفعالي أولي و اضطراب انفعالي ثانوي)، وعلى مصدر نشوئه (اضطراب انفعالي ارتكاسي واضطراب انفعالي داخلي)، وعلى بعض خواصه الحيوية (مثل التبدلات البيولوجية في المشبك العصبي، والاستجابة للمعالجة الدوائية). أما التصنيف المستخدم حالياً فهو التصنيف العالمي للأمراض بطبعته العاشرة ICD-10 التي تتضمن الفئات التالية تحت عنوان اضطرابات المزاج أو اضطرابات الوجدان:

١- **نوبة هوس:** وتصنف إلى خفيفة ومتوسطة وشديدة، **وتقسم** بحسب طبيعة أعراضها وسيرها **إلى:**

أ- نوبة هوس من دون أعراض ذهانية.

ب- نوبة هوس مع أعراض ذهانية، ويحدد ما إذا كانت الأعراض الذهانية الموجودة منسجمة مع المزاج أو غير منسجمة مع المزاج.

ج- بحالة هجوع جزئي، أو بحالة هجوع تام.

٢- **اضطراب المزاج ثنائي القطب:** ويسمى بحسب النوبة الحالية؛ هوس أو اكتئاب.

٣- **نوبة اكتئابية:** وتصنف إلى خفيفة ومتوسطة وشديدة، وتقسم بحسب طبيعة أعراضها وسيرها إلى:

أ- نوبة اكتئابية من دون أعراض جسدية.

ب- نوبة اكتئابية مع أعراض جسدية (أو أعراض بيولوجية أو سوداوية).

ج- نوبة اكتئابية من دون أعراض ذهانية.

د- نوبة اكتئابية مع أعراض ذهانية.

٤- **الاضطراب الاكتئابي المتكرر أو المعاود.**

٥- **اضطرابات المزاج المستمرة:**

أ- دورية المزاج.

ب- **الاكْتِئاب الجُزْئِيّ.**

٦- أشكال أخرى.

ويعتمد التصنيف الأمريكي (دليل التصنيف الإحصائي والتشخيصي للاضطرابات النفسية) في طبعته الأخيرة - وهي الطبعة الرابعة المعدلة والمنقحة DSM-IV-TR- فئات مشابهة لتلك المستخدمة في التصنيف العالمي للأمراض تضم اضطراب المزاج ثنائي القطب (الاضطراب المزيج، ودورية المزاج، والاضطراب غير المحدد)، والاضطرابات الاكتئابية (الاضطراب الاكتئابي الجسيم، والاكْتِئاب الجُزْئِيَ، والاضطراب الاكتئابي غير المحدد).

الانتشار:

اضطرابات المزاج من أكثر الأمراض النفسية شيوعاً؛ إذ قدرت منظمة الصحة العالمية نسبة انتشار الاكتئاب في العالم بنحو ٤-٥٪، ومجمل الاضطرابات المزاجية بنحو ٥-٧٪، وتساعد العوامل البيئية على زيادة الانتشار؛ إذ يتوقع العلماء زيادة حدوث الاضطرابات المزاجية نظراً لزيادة عمر الإنسان المتوقع، وكثرة الأمراض الجسدية، وقلة التكافل الاجتماعي، وقلة الوازع الديني والتدني الأخلاقي، وسيطرة الأنانية والفردية على المجتمع، إضافةً إلى التأثير السيئ لهذه العوامل في التدبير والدعم النفسي والاجتماعي العلاجي.

تؤلف الاضطرابات المزاجية سبب مراجعة نسبة عالية من مراجعي العيادات النفسية تراوح بين ٦ و ٢٠٪، ويلاحظ أن الاضطرابات المزاجية تحدث بعمر الشباب، من ٢٠-٣٥ سنة، غالباً بعد التعرض لعامل مُطْلِقٍ أو مُثير، وتدل الأبحاث الحالية على أن نسبة الانتشار متقاربة في الجنسين، وأنها تزيد بين الطبقات المثقفة على النقيض من الفصام.

الأسباب:

تنجم اضطرابات المزاج عن اجتماع عدد من الأسباب المتضافرة، كالاستعداد الوراثي والخلل البيولوجي الكيميائي، وتأتي العوامل النفسية والاجتماعية الخارجية لكي تُطْلِق اضطرابات المزاج وتساعد على ظهورها.

١- العوامل الوراثية: للعامل الوراثي شأن مهم في نشأة الاضطرابات المزاجية ولاسيما ثنائية القطب، إذ هو يهيئ للاستعداد للإصابة؛ ففي دراسة التوائم الحقيقية تظهر الإصابة في كل من التوءمين في ٦٨٪ (بحسب الدراسات ٣٣-٩٠٪) من الحالات، وتنخفض نسبة الترافق هذه في التوائم الكاذبة إلى ٣٠٪. وإذا كان أحد الوالدين مصاباً بالاكتئاب ارتفع معدل وقوع الاكتئاب في الأبناء إلى نحو ١٢٪، وإذا كان كلا الوالدين مصاباً بلغ احتمال إصابة الأبناء نحو ٥٠-٦٠٪.

وتتعلق الإصابة بجينات متنحية ذات نفوذ غير كامل تعطي الاستعداد للإصابة، ومن الصبغيات المُتَّهمة حالياً الصبغيات ٩ و١٠ و١٣ و١٤ و٢٢.

أظهرت الأبحاث الحديثة وجود علاقة غير واضحة بين الفصام والاضطرابات الوجدانية، فالزواج بين مرضى مصابين بالفصام ومرضى يعانون من الاضطرابات المزاجية يُخَلِّف أولاداً لديهم فصام أو اضطراب مزاج أو الاثنان معاً. كذلك وجد ارتباط بين الاضطرابات المزاجية وبعض الأمراض الجسدية مثل ارتفاع الضغط الدموي، وأمراض الشرايين والقلب، والداء الروماتويدي، والسكري، مما يوحي إلى اضطراب جيني مشترك بينها.

٢- نمط الشخصية: لوحظ منذ مدة طويلة ترافق الاضطرابات المزاجية واضطراب الشخصية الدوري (الذي يتميز بتقلب المزاج بين المرح والحزن) والمسمى حالياً دورية المزاج. كما لوحظت علاقة بين الذهان المزاجي والشخصية الدورية من جهة والبنية الممتلئة البدينة ذات الوجه المدور والرقبة القصيرة والبطن الكبير والأطراف الواهنة من جهة ثانية، وتوجد هذه الصفات في بعض المرضى المصابين بداء السكري أو بأمراض القلب أو بارتفاع الضغط أو بالداء الروماتويدي.

٣- العوامل النفسية:

أ- نظريه التحليل النفسي: يرى فرويد أن سبب الاكتئاب هو نُكُوصٌ للمرحلة الفموية السادية في التطور الجنسي للشخصية، وأن المكتئب لديه إحساسٌ متناقضٌ تجاه موضوع الحبيب الأول (الأم). ونتيجة للإحباط وعدم الإشباع الغريزي في مراحل النمو الأولى يتولد إحساس بالحب والكراهية بآن واحد، وعند التقدم بالعمر والتعرض لكرب، كفقدان عزيز أو خيبة أمل أو إخفاق اجتماعي، يحدث النكوص والتناقض العاطفي تجاه الحب المفقود، فيُسقط المكتئب صراعاته نحو ذاته ويبدأ بالانغلاق والعزلة والعدوان الذاتي واتهام الأنا واحتقارها لينتهي إلى الأفكار الانتحارية؛ أما الهوس فهو تعبير عن الحرية الطفلية التي تطلق العنان لكل الغرائز.

ب- فرضية التهيؤ (براون - هاوس): يظهر الاكتئاب عند الأمهات بسبب التعرض لكروب حياتية مؤلمة حديثة، ويهيئ لهذا العامل المطلق أو المثير الأسباب التالية:

- فقد الأم قبل عمر الحادية عشرة.
- الأم التي لديها ثلاثة أطفال، أو أكثر، تقل أعمارهم عن ١٤عاماً.

● غياب الوسط العاطفي العائلي الدافئ.

● البطالة أو عدم الاستقرار المهني.

ج- **البيئة:** يؤهب تراكم كروب الحياة للإصابة بالاكتئاب.

د- **فرضية العجز المتعلم (سيلغمان):** يؤدي تكرار تعرض الشخص للكروب (أي يتعلم) إلى الانسحاب واللامبالاة، ثم اليأس والعجز وأخيراً أعراض الاكتئاب.

هـ- **تبدلات كيميائية وبيولوجية:** يعتقد أن لاضطرابات المزاج أسساً بيولوجية يستدل عليها من خلال **الملاحظات التالية:**

● **ترافق أمراض الغدد الصم واضطرابات المزاج:**

◆ ظهور أعراض اكتئابية في المصابين بالقصور الدرقي في ٤٠٪ من الحالات حتى قبل ظهور أعراض القصور الدرقي.

◆ زيادة الأعراض الاكتئابية في فترة ما قبل الطمث وفي أثناء الطمث، مع أعراض التوتر الداخلي والصداع وسهولة التهيج العصبي وفرط الانفعال وكثرة البكاء. وفي أثناء هذه المرحلة تحدث تبدلات هرمونية واضحة.

◆ يتوقف الطمث أو يضطرب في النوبات الحادة من الاكتئاب.

◆ تشتد الأعراض الاكتئابية أو تزداد في سن الإياس.

◆ قلة وقوع اضطرابات المزاج قبل البلوغ، وزيادتها في مرحلة النضج.

● **ترافق أمراض الجهاز العصبي واضطرابات المزاج:**

◆ قد تتظاهر بعض أمراض الجهاز العصبي كداء باركنسون والتصلب العديد وأورام الدماغ والصرع - ولاسيما صرع الفص الصدغي - بأعراض اكتئابية أو هوسية.

◆ يشير تحسن الأعراض المزاجية بالمعالجة بالتخليج الكهربائي إلى وجود اضطراب في الجهاز العصبي.

● **ترافق اضطرابات المزاج وشذوذات فيزيولوجية مرضية:** تبين الدراسات الحديثة والأكثر قبولاً حالياً، والموجهة نحو دراسة النواقل العصبية الدماغية والمستقبلات الكيميائية في المشبك العصبي الملاحظات التالية:

◆ وجود اضطراب أو نقص في مستويات السيروتونين والنورأدرينالين والدوبامين في المصابين بالاكتئاب.

◆ انخفاض مستويات الأدرينالين والدوبامين في الاكتئاب وارتفاعها في الهوس.

◆ الفرضية الأكثر قبولاً هي سوء التنظيم في مستويات السيروتونين -النورأدرينالين - الدوبامين أو في التفاعل الكيميائي أو الكهربائي بين هذه النواقل العصبية أو في مستقبلاتها في مستوى المشبك العصبي.

◆ أظهر تشريح الدماغ وجود نقص في السبل العصبية السيروتونينية في الدماغ، واضطراباً في التشريح المرضي في النوى القاعدية والجهاز الحُوفِيّ والوِطاء.

◆ يبدو في تخطيط الدماغ الكهربائي قصر مرحلة نوم الريم والمرحلتين الثالثة والرابعة من النوم العميق لدى ٨٠٪ من المرضى.

● **خلل وظائف المحور الوطائي النخامي:**

◆ فشل تثبيط الإنتاج الداخلي للكورتيزول في نصف المصابين بالاكتئاب بعد إعطاء ١ملغ دكساميتازون (اختبار التثبيط بالدكساميتازون).

◆ فشل زيادة إفراز TSH بعد إعطاء TRH في ٣٠-٤٠٪ من المصابين بالاكتئاب (اختبار TRH).

ومن أجل التوفيق بين كل ما ذكر أعلاه يمكن القول إن الاكتئاب يظهر حين تضافر أكثر من عامل من الأسباب السابقة، أو حين تفاعلها بعضها مع بعض.

ثانياً- الاضطراب الاكتئابي الكبير أو الجسيم:

يعرف الاكتئاب بأنه انخفاضٌ مرضي في المزاج، ترافقه أعراض بطء نفسي وجسدي وحركي. ويعد الاكتئاب الكبير أو الجسيم major depression من الاضطرابات النفسية الشائعة، تراوح نسبة انتشاره مدى الحياة بين ٥ و ١٧٪، وتبلغ نسبة وقوعه السنوية ٥٩,١٪. وينتشر الاكتئاب الكبير في الدول النامية بنسبة تراوح بين ٤ و ٤٤٪ استناداً إلى مراجعات كوكران المنهجية.

يزيد انتشار الاكتئاب بين مراجعي مراكز الرعاية الصحية الأولية (العيادات الخارجية) مرتين إلى ثلاث مرات عما في المجتمع العام، ويحتل المركز الثاني بين الاضطرابات المزمنة الأكثر مصادفة في تلك المراكز. ويبلغ معدل الانتشار النقطي point prevalence استناداً إلى العديد من الدراسات الوبائية ٥-١٠٪، وفي تقرير لمنظمة الصحة العالمية عن انتشار الاكتئاب في أربعة عشر مركزاً للرعاية الصحية الأولية تراوح معدل الانتشار بين ٢,٦ و٢٩,٥٪.

للاكتئاب تأثير كبير في الوظائف العائلية والمهنية للشخص، وفي نوعية الحياة quality of life، فهو يزيد من تكاليف الرعاية الصحية. وتمر غالبية حالات الاكتئاب في عيادات الرعاية الصحية الأولية من دون تشخيص؛ لأن التظاهرات الأساسية للاكتئاب هي شكايات جسدية عضوية، ولا يعبر المرضى عن الاكتئاب على نحو صريح، لذلك فهم لا يتلقون العلاج المناسب مما يسيء إلى صحتهم، إذ يكشف أقل من نصف الحالات فقط: مما يوضح أهمية زيادة معدلات

كشف الاكتئاب في مراكز الرعاية الصحية الأولية. هذ، وقد يكون الاكتئاب عرضاً في بعض الأمراض النفسية. أو مرضاً كالاضطراب الاكتئابي الجسيم أو الكبير، وهو يصيب النساء أكثر من الرجال بمعدل ٣-١، ويكثر عند الأرامل وغير المتزوجين من الرجال، وعند النساء المطلقات والمتزوجات، ويرافق كثيراً من الأمراض العضوية المزمنة كارتفاع الضغط والربو والسرطان.

الأعراض السريرية لنوبة الاكتئاب:

تختلف الأعراض السريرية لنوبة الاكتئاب depressive episode على نحو واضح بين مريض وآخر، وربما لا تصادف إلا أعراض قليلة أحياناً. وقد تبدأ نوبة الاكتئاب على نحو حاد عقب شدة أو رضح نفسي، أو تزحف الأعراض ببطء بأعراض عامة غير وصفية أكثرها شيوعاً التعب والإعياء وصعوبة التركيز والآلام الجسدية والأرق وتغير المزاج. ويمكن تصنيف الأعراض و العلامات السريرية ضمن المجموعات التالية:

١- المظهر العام:

أ- الشكل الخارجي: يبدو على سحنة المريض الحزن والكآبة واليأس، فيكون المريض عابس الوجه، متعب العيون، متورم الأجفان، وتبدو علامات الامتعاض واليأس على شفتيه، ويكون صوته خافتاً متهدجاً، كما يكون قليل الاهتمام بالهندام والعناية الشخصية وبمظاهر الزينة، وسريع البكاء وسخي الدموع. ولكن قد تشاهد في حالات قليلة حيلة إنكار الاكتئاب أو رفضه، فيبدو المريض مبتسماً وكأنه يرتدي قناعاً من السعادة.

ب- السلوك الخارجي: نقص الإيماء، ومشية مقوسة الظهر، وقلة القدرة على العمل، والعزلة الاجتماعية، وإهمال الأعمال البيتية اليومية.

٢- المزاج المكتئب والأعراض الاكتئابية: وهي فقد معنى اللذة والمتعة والسرور، أو قلة الشعور بها، يبدأ الاكتئاب بأعراض بسيطة تتدرج في الشدة، بدءاً من الحزن وفقد القدرة على التمتع بالمسرات والمباهج إلى شعور المريض بتغير لون الحياة وقيمتها نحو التشاؤم والسوداوية والشعور بالجزع والانقباض والإصابة بنوبات من البكاء. ثم تشتد وطأة الاكتئاب فيصاب المريض بفقد الأمل واليأس ويتحسر على ماضيه السيئ ومستقبله المرعب والمخيف، ويتمنى الموت لشعوره بأنه لا يستحق البقاء مما يفاقم خطر الانتحار. وتتميز هذه الأعراض بالتغير النهاري، إذ تكون على أشدها في الصباح حين يصحو المريض وهو يعاني من الحزن والضيق والانقباض الشديد ثم يتحسن تدريجياً في وسط النهار.

٣- الأعراض النفسية: تتميز بالبطء النفسي الحركي، إذ يعاني المريض من قلة الانتباه والشرود وضعف القدرة على التركيز وزوال سرعة البديهة، والتردد في اتخاذ القرارات، وتبدل في الطباع وعدم تحمل الآخرين. ويُعدَ القلق عرضاً مهماً وشائعاً، فقد ترافق معظم نوب الاكتئاب نوب من القلق ومن النزق والهياج، وقد يكون القلق مُقَنَعاً بالتثبيط وبالبطء النفسي، وتشاهد أعراض القلق بنسبة قد تصل إلى ستين بالمئة. وما يميز القلق من الاكتئاب هو أن الصورة السريرية المسيطرة في الاكتئاب هي الحزن، وفي القلق الخوف ولاسيما الصباحي ومن دون سبب.

ترافق هجمة الاكتئاب أيضاً اضطرابات معرفية، مثل التعب النفسي والإجهاد الشديد حين التفكير بأبسط الأمور، وتضخيم الأشياء البسيطة والأعمال اليومية، وتوقع العواقب السيئة للأشياء كالحوادث والموت، والإحساس بالذنب وتأنيب الضمير واتهام النفس بالخطيئة والشر على نحو غير منطقي ومبالغ فيه، والشعور بالدونية وبعدم الأهمية، وكراهية كل شيء، حتى إن المريض يكره ذاته في الحالات الشديدة ؛ لهذا يبحث المرضى في ماضيهم عن حادثة أو موقف ما يعزون له سبب مرضهم ومعاناتهم وشعورهم بالذنب واتهام الذات وتحقيرها ومحاسبتها، فيعتقد المريض مثلاً بأنه يُعاقب الآن بالاكتئاب على ذنب قديم مثل التقصير في مساعدة إنسان قبل سنوات، وهذا التحسر على الماضي هو أحد أعراض الاكتئاب وليس سببه، لأنه يختفي بعد الشفاء.

٤- الأعراض البيولوجية وتشمل:

أ- اضطراب النوم: وهو عرض شائع جداً قد يظهر بشكل أرق في بدء النوم، أو بشكل تقطُع النوم وتكرر الاستيقاظ في الليل المترافق بأحلام وكوابيس، ولكن اضطراب النوم المميز للاكتئاب هو الاستيقاظ الصباحي المبكر قبل ساعات من الموعد المعتاد. وقد تدل شدة الأرق على درجة الاكتئاب، وهي الباعث الأكثر شيوعاً للاستشارة الطبية، وعلى النقيض من ذلك يعاني نحو ١٠٪ من المصابين بالاكتئاب من فرط النوم.

ب- تبدلات الشهية: القهم أو نقص الشهية علامة مميزة للاكتئاب، وقد يصبح المريض غير قادر على رؤية الطعام أو شم رائحته، ويرافق ذلك نقص وزن الجسم، وقد يستخدم بعض المرضى رفض الطعام للتعبير عن رغبة بالانتحار.

وترافق الاكتئاب عند بعض المرضى الشراهة للطعام وزيادة الوزن، وقد تكون البدانة الشكوى الرئيسة لبعضهم.

ج- الإمساك: وخاصة الإمساك المزمن، وهو من الأعراض الشائعة في الاكتئاب.

د- الاضطرابات الجنسية: ضعف الرغبة الجنسية، وسرعة القذف، وضعف الانتصاب، والعنانة، والنفور والبرود الجنسي عند النساء، واضطراب الدورة الشهرية بأشكالها المختلفة.

هـ- الشكاوى الجسدية غير المفسرة: من الأعراض الشائعة، وقد تكون الشكايةَ الأولى؛ لذلك يتعرض بعض المرضى لاستقصاءات عديدة وعلاجات متكررة غير ضرورية قبل تشخيص إصابتهم بالاكتئاب. ومن الشكايات الجسدية الشائعة الصداع القمي المستمر وطنين الأذنين والدوام (الدوخة) وضيق النفس وعسر الهضم وانتفاخ البطن وآلام الساقين والذراعين وآلام الظهر والآلام الهيكلية المعممة.

و- ضعف النشاط الحركي: التعب ولاسيما صباحاً، والكسل والخمول الحركي والنفسي والذهني. وفي الحالات الشديدة الامتناع عن الأكل والشرب والكلام. وقد يشاهد العكس أحياناً كالهياج النفسي الحركي بكل درجاته.

٥- الانتحار: وهو أكثر الأعراض خطورة؛ لأن ٥٠-٧٠٪ من حوادث الانتحار سببها الاكتئاب، مما يجعله الهم الشاغل للأطباء. يكثر الانتحار بين المسنين وفي الحالات الشديدة من اليأس وتأنيب الضمير، وعند وجود ضُلالات الذنب أو أهلاسات سمعية آمرة بالانتحار.

٦- الأعراض الذهانية:

تشاهد الضُلالات في الاكتئاب الذهاني الشديد، فترى ضُلالات الذنب (يعد المريض نفسه مسؤولاً عن أخطاء الآخرين أو عن الكوارث في العالم)، والضُلَالات الاضطهادية، وضُلَالات الإفلاس والفقر والضُلَالات العدمية (متلازمة كوتار Cotard's syndrome [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي]) كأن يتوهم المريض غياب عضو من أعضائه أو توقفه عن العمل، مثل غياب الأمعاء أو الدماغ أو طرف أو الشلل العام، أو يعتقد المريض أنه ميت.

وقد تظهر في الاكتئاب الشديد بعض الأهلاسات السمعية (أصوات تتهم المريض بالخطيئة والذنب)، أو البصرية أو الشمية (روائح قذرة أو متعفنة، أو رؤية جثث موتى أو أقرباء متوفين قديماً) أو الذوقية، ومن الممكن مشاهدة بعض الانخداعات كسوء التأويل.

تبقى البصيرة سليمةً في أغلب الحالات، ولكن قد يعتقد المريض في بعض الحالات الشديدة من اليأس عدم جدوى مراجعة الطبيب وأن حالته لا أمل بشفائها.

معايير تشخيص النوبة الاكتئابية استناداً إلى ICD-10:

يعد التصنيف العالمي للأمراض أن الأعراض النوعية في الاكتئاب هي:

١- الأعراض الأساسية:

أ- انخفاض المزاج، أو المزاج المكتئب.

ب- انعدام التلذذ والمتعة بالأشياء، وتناقص الاهتمام بالأمور الترفيهية.

ج- انخفاض الطاقة وسهولة التعب.

٢- الأعراض المهمة الأخرى، والأعراض الجسدية أو البيولوجية:

أ- انخفاض التركيز والانتباه.

ب- انخفاض احترام الذات والثقة بالنفس.

ج- أفكار عن الشعور بالذنب أو بفقدان القيمة.

د- موقف متشائم تجاه المستقبل.

هـ- رغبة في إيذاء النفس أو الانتحار.

و- اضطراب النوم.

ز- اضطراب الشهية للطعام.

ح- أفكار عدوانية تجاه الذات والآخرين، أو أفكار انتحارية.

ط- فقد وزن أكثر من ٥٪ في الشهر السابق.

ي- فقدان الرغبة الجنسية على نحو واضح.

ك- بطء نفسي حركي واضح ومُلاحظ من قبل الآخرين.

ل- استيقاظ صباحي مبكر قبل ساعتين من الموعد المعتاد.

م- الأعراض أشد في الصباح.

يشترط لتشخص نوبة اكتئاب خفيفة mild depression episode وجود عرضين على الأقل من الأعراض الثلاثة الأساسية، مع عرضين على الأقل من الأعراض الأخرى، على أن تكون الأعراض خفيفة الشدة ولم تؤدِّ إلى الانقطاع التام عن العمل، ولكن هناك صعوبة في العمل مع صعوبات اجتماعية وعائلية.

تشخص نوبة اكتئاب معتدلة moderate depression episode حين وجود عرضين على الأقل من الأعراض الثلاثة الأساسية مع ثلاثة (ويفضل أربعة) على الأقل من الأعراض الأخرى، على أن تكون الأعراض متوسطة الشدة، وقد تؤدي إلى الانقطاع التام عن العمل أو النشاطات الاجتماعية الأخرى.

تشخص نوبة اكتئاب شديدة severe depression episode حين وجود الأعراض الأساسية الثلاثة مع أربعة على الأقل من الأعراض الأخرى على أن تكون الأعراض شديدة، ويكون خطر الانتحار مرتفعاً هنا، وتؤدي هذه الحالة إلى الانقطاع

التام عن العمل أو النشاطات الاجتماعية الأخرى مع أعراض جسدية شديدة ومتعددة وغالباً مع أعراض ذهانية.

يجب استمرار الأعراض بشدة كافية مدة أسبوعين على الأقل، أو مدة أقصر إذا كانت الأعراض شديدة وتكاملت سريعاً، ويجب أن ترافقها صعوبة في متابعة النشاطات الاجتماعية والمهنية والمنزلية أو انعدامها. ويجب حين تشخيص نوبة اكتئابية تحديد شدتها (خفيفة، معتدلة، شديدة)، ووجود الأعراض الجسدية أو غيابها، ووجود الأعراض الذهانية أو غيابها، والسلوك الظاهر (اكتئاب مع أعراض هياج وقلق مسيطرة، أو مع بطء وتثبيط نفسي حركي).

الأشكال السريرية:

١- **الاضطراب الاكتئابي المعاود recurrent depressive disorder:** يتميز بتكرر حدوث أكثر من نوبة اكتئابية واحدة، مع حالة سواء مزاجي بين النوب فترة لا تقل عن الشهرين، وشريطة عدم حدوث أي نوبة هوس. وقد تأخذ معاودة الاكتئاب أشكالاً متعددة؛ فقد تكون نكساً بعد شفاء تام، أو نكسا بعد شفاء جزئي لكن من دون اكْتِئاب جُزْئِيَ بين النوب، أو نكساً مع اكْتِئاب جُزْئِيَ بين النوب، أو نكساً مع شفاء جزئي واكْتِئاب جُزْئِيَ مرافق.

٢- **اكتئاب المسنين:** يتميز بشيوع الاضطرابات الاستعرافية كاضطراب الذاكرة والانتباه والمحاكمة والتفكير (مما يوحي إلى أعراض الخرف الكاذب القابل للتراجع بعد العلاج). كما تكثر في اكتئاب المسنين الأعراض المراقية أو الجسدية الغامضة، واضطراب النوم، وأعراض القلق الشديدة، مع ارتفاع نسبة الانتحار. وغالباً ما تكون الأعراض غير واضحة؛ لأن المسنين يصعب عليهم، أو يرفضون التعبير عن أنهم مكتئبون. والعلاج بالتخليج الكهربائي مع مضادات الاكتئاب خيار مفضل للمعالجة.

٣- **الاكتئاب المقنع أو الاكتئاب الضاحك:** يبدأ غالباً على نحو حاد بشكايات جسدية غير وصفية للاكتئاب، وانشغالات بوجود أمراض (أعراض مراقية). ويتطور على نحو دوري مع تناقض واضح بين ضعف الشكوى وبين آثارها الشديدة في الحياة اليومية، ومع إحساس بالتعب والوهن، واضطراب النوم، وقلق وتوتر داخلي، وهياج ونزق من دون مسوغ، وحساسية زائدة للأصوات وعدم تحمل الآخرين، وتشاؤم حول العلاج، وتغيرات في نمط الشخصية نحو اللامبالاة. وترافقه بنسبة عالية من سلوك إدمان أو كحولية.

٤- **الاكتئاب الارتدادي (الأوبي) involutional (أو السوداوية أو ملنخوليا):** يبدأ على نحو بطيء في منتصف العمر، ويكثر في النساء، ويتميز بمزاج اكتئابي شديد وفقد الأمل وعدم استبصار المريض لحالته ورفض العلاج، وفقد المتعة مع خطر انتحاري عالٍ، وأعراض جسدية كثيرة كفقد الشهية ونقص الوزن، وأعراض قلق شديد وهياج، وقد توجد أعراض ذهانية كالضُلالات والأهلاسات. يستجيب هذا الشكل من الاكتئاب جيداً للعلاج بالتخليج الكهربائي ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وغالباً ما يكون شأن العوامل البيولوجية والكيميائية أهم في هذه الحالة من شأن العوامل النفسية والاجتماعية.

٥- **الاكتئاب الناجم عن الأدوية:** مثل الستيروئيدات، والرزربين، والكحول، والباربيتورات، وبعض خافضات الضغط الشرياني، وحبوب منع الحمل.

٦- **الاكتئاب مع أعراض ذهانية:** غالباً ما تكون الأعراض الذهانية منسجمة ومتفقة مع المزاج، فتوجد عند المريض ضُلالات حول الخطيئة والذنب والفقر والعدم، وهلوسة سمعية أو بصرية حول الأموات والقبور، أما اذا كانت الأعراض الذهانية غير متفقة مع المزاج فغالباً ما توجُه نحو تشخيص اضطراب ذهاني آخر مثل الفصام.

٧- **اضطراب الوجدان الموسمي seasonal affective disorder:** يعدّ الاكتئاب موسمياً إذا حدث خلال أحد فصول السنة، وهجع هجوعاً تاماً في فصل آخر خلال السنتين الأخيرتين. والاكتئاب الموسمي هو شكل من أشكال الاكتئاب المعاود تحدث نوبه في الشتاء أو في الخريف، ويتظاهر بأعراض اكتئابية وصفية، ويتميز بفرط الشهية خاصة للسكريات، وبفرط النوم، وقد عُزي لتبدلات التعرض لأشعة الشمس؛ لذلك فإن المعالجة النوعية هي المعالجة الضوئية إضافةً إلى مضادات الاكتئاب. وتقول الفرضية إن للاكتئاب الموسمي علاقة بزيادة إفراز الميلاتونين لدى الأشخاص الذين لديهم استعداد، وتقوم المعالجة الضوئية بالحدّ من إنتاج الميلاتونين بتعريض المرضى لإضاءة قوية جداً (٢٥٠٠-٥٠٠٠ لوكس) مدة ساعتين يومياً عدة أيام. وآلية تأثير الضوء هي فعله المثبط للإنزيم الذي يفكك التربتوفان إلى acetyl 5HT، وبالتالي زيادة تحول التربتوفان إلى سيروتونين.

٨- **الاضطرابات المزاجية المستمرة:** هي اضطرابات مزاج يغلب أن تكون مبهمة ومتذبذبة، يعاني فيها المصاب أعراضاً لا تبلغ شدة كافية لتشخيص هوس أو هوس خفيف أو اكتئاب خفيف، وتستمر عدة سنوات أو غالبية الحياة، وتُصنّف إلى دورية المزاج والاكْتِئاب الجُزْئِيَ.

دورية المزاج cyclothymia:

هي حالة من عدم الثبات المزاجي المزمن، تقدر نسبة انتشارها بأقل من واحد بالمئة، وقد تبدأ في سن المراهقة والشباب، ولكن يغلب أن تبدأ في البالغين، وتسير سيراً مزمناً مدة تزيد على السنتين، وتتظاهر بنوب خفيفة من الاكتئاب ومن الهوس تتلخص بتبدلات دورية في النشاط والثقة بالنفس والسلوك الاجتماعي والشهية للطعام لا تكفي لتشخيص اضطراب مزاج هوسي أو اكتئابي. وتتخلل هذه النوب فترات يكون فيها المزاج سوياً.

الأعراض:

العرض الرئيس هو تقلب المزاج بين اكتئاب خفيف وارتفاع مزاج خفيف، فيبدو المريض مرحاً مبتهجاً ناجحاً في فترات الزهو والفرح، ثم يتغير للحزن في فترات الاكتئاب؛ لذا قد يوصف من قبل المحيطين بأنه غريب الأطوار. ويتميز المصابون بهذا الاضطراب - إضافةً إلى مزاجهم المتقلب - بحساسية مفرطة، وبعدم تحمل الكرب، وبأنهم يحبون العلاقات الاجتماعية ولكن ينسحبون منها فجأة من دون سبب مقنع، وبتعرضهم للصعوبات الزوجية، وبالانتقال المفاجئ من الحماس إلى الخوف والتشاؤم والسلوك الاندفاعي الخطر أحياناً، وبالندم على حساسيتهم المفرطة.

علامات فترة الاكتئاب:

نقص الطاقة والتعب المزمن ومشاعر من عدم الكفاءة والأرق أو فرط النوم ونقص التركيز والانسحاب الاجتماعي وفقد المتعة بالممارسة الجنسية وتحدد مباهج الحياة ومشاعر من الدونية والنظرة التشاؤمية.

علامات فترة الهوس الخفيف hypomania:

نقص الرغبة في النوم وتزايد الطاقة وزيادة الثقة بالنفس، وزيادة الإنتاج والثرثرة وكثرة الكلام والتململ الحركي، والضحك الكثير وفرط التفاؤل.

التطور:

قد يدوم هذا الاضطراب مدى الحياة مُحدثاً تدهوراً مهنياً أو اجتماعياً أو عائلياً، أو يمر بفترات من التحسن الجيد، وقد يكون هناك سرف أو سوء استخدام دوائي أو كحولي أو إدمان مادة ما. وتشاهد هذه الحالة عند أقرباء المصاب، وقد تتطور نحو هجمة هوسية حادة أو اضطراب اكتئابي في أي وقت من الأوقات.

الاكتِئاب الجُزْئِيّ (أو عسر المزاج) dysthymia:

أضيف هذا التشخيص إلى الاضطرابات المزاجية منذ العام ١٩٨٠م، وقد يسمى باللغة العربية عسر المزاج أو تعكر المزاج. وهو ينتشر بنسبة ٣-٥٪ من السكان، ويغلب حدوثه في النساء، ويبدأ بسن الشباب، ويتضمن أعراض اكتئاب مزمن بشدة غير كافية لتشخيص نوبة اكتئابية خفيفة، ويستمر أكثر من سنتين من دون أن يتخللها فترات من المزاج السوي أكثر من شهر. يشعر المريض بالحزن وبالعجز وبالتعب المزمن، مع انخفاض المزاج وقلة الثقة بالنفس ونقص احترام الذات ومشاعر اليأس والقنوط، وعدم التمتع بمباهج الحياة، وزيادة الشهية للطعام أو نقصها، وزيادة عدد ساعات النوم أو نقصها، إضافةً إلى التردد وصعوبة التركيز، وأعراض مُقنّعة كالكحولية أو الآلام المراقية.

التشخيص التفريقي في الاضطراب الاكتئابي:

يجب التفريق بين الاضطراب الاكتئابي وقصور الغدة الدرقية الذي قد يبدأ بأعراض اكتئابية، والحالات العصبية المزمنة مثل داء باركنسون والتصلب المتعدد، والخرف [ر. الاضطرابات المعرفية]، وأمراض عامة مثل الاكتئاب التالي للأمراض المعدية والذئبة الحمامية والفشل القلبي أو الكلوي أو الكبدي، واضطرابات نفسية مثل الفصام والقلق والاضطراب التجسيدي somatization واضطراب الوسواس القهري، والحداد [ر. المعالجات في الطب النفسي]، و اضطراب الشخصية الاكتئابي، علماً بأن أصحاب الشخصية الاكتئابية هم أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب من غيرهم.

ثالثاً- اضطراب المزاج ثنائي القطب:

يشخص اضطراب المزاج ثنائي القطب bipolar affective disorder (الذهان الهوسي الاكتئابي سابقاً) بحسب التصنيف العالمي للأمراض عند حدوث نوبتين؛ إحداهما على الأقل ارتفاع المزاج (أي لابد من وجود هجمة هوس أو هوس خفيف) مع نوب من انخفاضه (أي اكتئاب) أو من دون ذلك. وهو يصيب الجنسين بالتساوي. والبراهين على الاستعداد الوراثي للإصابة به أقوى منها في غيره من الاضطرابات النفسية. يبدأ في أكثر من ثلثي الحالات بنوبة اكتئاب، ثم تظهر نوبة هوسية، أما نوب الهوس الصرفة من دون سوابق اكتئاب في سياق اضطراب المزاج ثنائي القطب فتظهر في ١٠-٢٠٪ من الحالات.

نوبة الهوس:

الهوس هو ارتفاع مرضي في المزاج مبالغ فيه، مع مشاركة فرط البهجة والسعادة والثقة وتقدير الذات، وزيادة الوظائف النفسية والحركية واستثارتها وتسارعها، وتظهر النوبة الأولى غالباً في سن ٢٠-٤٠ على نحو حاد أو تحت حاد. تستهل النوبة الهوسية بفظاظة غير معهودة، وبأعمال غير مناسبة

(فضيحة أو جنحة)، وبسلوك أو أفكار وقحة، وبرسائل غرامية وهواتف ليلية متكررة وزيارات غير متوقعة، وقد تكون القصة العائلية إيجابية.

الأعراض السريرية:

قد يأخذ الهوس شكل نوبة هوسية كاملة أو شكل هوس خفيف (أو تحت هوس) hypomania. يتصف الهوس الخفيف باضطراب في المزاج والسلوك بشدة واستمرارية متوسطة تتجاوز الحدود السوية، من دون أهلاس أو ضلالات ومن دون انقطاع كامل عن العمل، ويشاهد على نحو منفصل وحده أو في بداية نوبة الهوس أو في مرحلة الشفاء من نوبة الهوس، وهو شكل مضعف من الهوس يستمر عدة أيام متواصلة، يُلاحظ فيها ارتفاع مزاج المريض - الذي يبدو أكثر سروراً و فرحاً- وزيادة كلامه وغنائه، وكثرة نشاطه وقلة حاجته إلى الراحة وإلى النوم، وسرعة تفكيره وثقته الزائدة بالنفس وتباهيه بأعماله المبدعة، وزهوه بذكائه وبقواه الفيزيائية والعقلية. إضافةً إلى الغرور وإلى عنجهية حديثة الظهور، مع التدخل بأعمال الآخرين على نحو يعرضه لتعليقاتهم، وزيادة استهلاك القهوة والشاي والتدخين والكحول، وزيادة النشاط الجنسي من دون الإخلال بالأعراف والآداب العامة، وصرف النقود ببذخ وسخاء زائد، والتورط بأعمال ومغامرات ومشاريع تتجاوز الامكانات، واضطراب العمل أو النشاطات الاجتماعية من دون الانقطاع عنها.

أما في النوبة الهوسية manic episode فيكون مظهر المريض غير مناسب بسبب الملابس الفاضحة والمزركشة ذات الألوان الزاهية، و سلوك الهياج الشديد أو العدوانية وحب الخصام والتهجم، والتقلب من المرح للغضب والعنف. يشاهد احتداد المزاج وارتفاعه، ويكون المريض بحالة فرح غامر وشعور بسعادة لا توصف وحبور مُعْدٍ لمن يجالسه، مع ميل ورغبة ملحة لإقامة علاقات اجتماعية سطحية، ومع زوال التثبيط الاجتماعي وقلة التزام الأعراف والعادات والقيم الاجتماعية والأخلاقية، مع فرط فعالية وهياج نفسي حركي، وسلوك مزعج للآخرين، مثل الزيارات والاتصالات الليلية، وسهولة الاستثارة والنزق والعدوانية: فحين دخول المريض عيادة الطبيب مثلاً يتدخل في كل الأشياء ويعلق على كل شيء، ويسبب حالة من الفوضى والضوضاء، وحين دخوله لرؤية الطبيب يحاول ولو قسراً احتضانه، وبعد مصارحته بالمرض ينتقل للعدوانية والهياج ويرفض حقيقة مرضه ويتهم الآخرين بالمرض وأنهم هم الذين تتوجب معالجتهم.

يكون المريض معتداً بذاته، مع إحساس بالعظمة والاقتدار الذاتي والكامل وحب السيادة والسيطرة وأحياناً بسلوك لا أخلاقي، وقد يعتقد أنه خبير في كل الأمور كالطب والسياسة والفن، وقد يدعي وجود علاقات شخصية له مع أشخاص مرموقين أو مشهورين أو زعماء كبار، وأنه متحكم بهم ويملك حلولاً لكل أزمات العالم. ويتورط المريض في أثناء نوبة الهوس بمصاريف كبيرة وبنشاطات مالية متهورة نتيجة حب الشراء والكرم غير المنطقي، مما يوقعه في ديون باهظة التكاليف. ويبدو عليه نشاط جنسي مفرط شديد أو شاذ أو علاقات عاطفية متعددة غير حقيقية. ويضطرب أكله ونومه، فينام متأخراً ويستيقظ بعد ساعتين أو ثلاث ساعات وهو في قمة النشاط والحيوية، وربما لا ينام أياماً عديدة. كما يفرط بالأكل وبالشرب وبالتدخين، أو يفعل العكس فيمتنع عن الطعام امتناعاً تاماً، وقد يؤدي إهمال الأكل والشرب في الحالات الشديدة من النشاط البدني المفرط والمستمر إلى الإصابة بالتجفاف مع أعراض اضطراب الوعي. بفحص المريض يلاحظ أنه ثرّ الكلام، فيتحدث بسرعة وبصوت عالٍ ومزعج للآخرين، وتصعب مقاطعة حديثه الممتلئ بالنكات والتورية والسجع وترتيب الكلمات على نحو شعري من المديح والوعظ ونصح الآخرين، مع لعبٍ بالكلمات وغناء يرافقه الضحك والصفير والسخرية، وكلام بذيء من دون احترام، وقد يصبح الكلام غير مفهوم بسبب قلة الانتباه وضغط الأفكار وتطايرها.

تشاهد ضلالات العظمة (التوهم بأنه نبي أو زعيم كبيرة، إلخ) والضلالات الاضطهادية في ٧٠-٧٥٪ من الحالات، وقد تشاهد أعراض ذهانية أخرى، مثل الأهلاسات السمعية (أصوات الجن أو الملائكة) أو الأهلاسات البصرية، وتكون الأهلاسات عادةً منسجمة مع المزاج. أما البصيرة فتكون مضطربة أو معدومة، ولا يدرك المريض طبيعة سلوكه المرضي.

يحدث الشفاء التلقائي من دون علاج في مدة ٤-٦ أشهر أو أقل من هذا أو أكثر بحسب الهجمة، وتقل مدة الهجمة كثيراً بفضل العلاجات الحديثة حالياً، ولكن النكس محتمل الحدوث. ومن العلامات التي يجب على ذوي المريض تعلُمها بغية تمييز النكس: إزعاج الآخرين، واضطراب المحاكمة الاجتماعية، والسلوكيات غير المعهودة، والغضب أو الابتهاج غير المعهود، والتأذي المهني وغياب المسؤولية، وعدم التزام الأدوية أو رفض العلاج.

شروط تشخيص نوبة الهوس:

يوضع التشخيص بحسب DSM- IV-TR حين وجود ثلاثة أعراض أو أكثر من الأعراض التالية (أربعة في حالة اقتصارها على المزاج المستثار) مدة لا تقل عن أسبوع (المدة

غير مهمة حين وضع استطباب دخول المستشفى):

١- الشعور بالعظمة وزيادة الثقة بالنفس.

٢- أعراض النشاط النفسي والحركي.

٣- تطاير الأفكار.

٤- الشرود.

٥- ضغط الأفكار pressure of thoughts أو ثر الكلام logorrhea أو الثرثرة.

٦- قلة الحاجة إلى النوم.

٧- اضطراب السلوك الاجتماعي.

التشخيص التفريقي في اضطراب الهوس:

يجب التفريق بين الهجمة الهوسية واضطرابات نفسية أخرى، مثل الفصام واضطرابات الشخصية، وأمراض طبية مثل فرط نشاط الدرق وداء كوشنغ والتصلب العديد، والاضطرابات النفسية المحرضة بالأدوية والمواد.

تشخيص اضطراب المزاج ثنائي القطب:

يشخص هذا الاضطراب حين يصاب المريض بنوبة هوس (أو نوبة هوس خفيف) وبنوبة اكتئاب، أو بنوبتين هوسيتين، أو بنوبة هوس ونوبة هوس خفيف. ويتضح من هذا وجود طيف لاضطراب المزاج ثنائي القطب قد يقسم بعدة طرق؛ منها تقسيمه إلى ١- دورية المزاج (المذكورة آنفاً)، ٢- اضطراب المزاج ثنائي القطب من النمط I، ويمتاز بحدوث نوبة هوسية أو مختلطة واحدة على الأقل، ٣- اضطراب المزاج ثنائي القطب من النمط II، الذي يمتاز بحدوث نوبة هوس خفيف واحدة على الأقل ونوبة اكتئابية واحدة على الأقل.

وتشخيص الاضطراب ثنائي القطب ليس سهلاً دوماً، ولاسيما حين يبدأ بنوبة اكتئابية من دون سوابق مرضية، ومن المميزات التي تساعد على التشخيص في هذه الحالة: القصة العائلية لاضطراب ثنائي القطب، والبدء المبكر قبل سن العشرين، والحدوث الموسمي أو التأثر بالفصول، والبدء الحاد الفجائي للنوب، وكذلك الانتهاء الفجائي. وتتميز نوب الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطب من نوب الاضطراب الاكتئابي الجسيم بكثرة حدوث الضُلالات وتبدد الشخصية والغربة عن الواقع، وبالبطء النفسي الحركي، في حين لا يتماشى كثيراً مع الاضطراب ثنائي القطب وجود مرض جسدي آخر كالسكري وارتفاع الضغط وترافقه مع الاكْتِئاب الجُزْئِيّ.

الحالات المختلطة من الاضطراب ثنائي القطب:

هناك حالات لا نموذجية من اضطراب المزاج ثنائي القطب يصعب تشخيصها بسبب وجود أعراض هوسية واكتئابية في النوبة نفسها، وتسمى الهوس المختلط عندما تتظاهر بنوبة هوسية مع أعراض اكتئابية لا تكفي لتشخيص نوبة اكتئابية، وتسمى الاكتئاب المختلط عندما تتظاهر بنوبة اكتئابية مع أعراض هوسية لا تكفي لتشخيص نوبة هوسية. وتتميز هذه الحالات المختلطة بامتزاج الأعراض الهوسية بالاكتئابية؛ فالضحك يتلوه البكاء، والعظمة تليها مشاعر تأنيب الضمير والإحساس بالذنب، وتتناوب فترات الفرح وزيادة الكلام مع أحاسيس من الكآبة والتفكير بالانتحار. وهذه الحالات شائعة وتؤلف نحو نصف حالات الهوس على نحو عام، وثلث حالات الهوس المقبولة في المستشفيات، وغالباً ما توجد قصة عائلية لاضطراب اكتئابي أو ثنائي القطب في العائلة. تكثر هذه الحالات في الإناث، وترافقها خطورة انتحار عالية، وتأخذ شكلاً مزمناً ومزعجاً يسيء إلى حياة المريض، وترافقه نسبة عالية من سوء تعاطي المواد أو الكحول، وتستجيب هذه الحالات لمضادات الاختلاج بوصفها مثبتات مزاج أكثر من استجابتها لليثيوم.

يمتاز **الهوس المختلط** بأفكار عظمة من دون فرط فعالية، وبعدم استقرار انفعالي، وبشكوك وعدائية، وبقلق وتعب وأفكار انتحارية، وبهياج يغلب عليه الطابع الكلامي، وبزيادة الرغبة الجنسية، وباضطراب البصيرة والتواصل، وبمشاعر فقد القيمة وفقد الاهتمام وزيادة الشهية والوزن. من أجل سهولة التشخيص يُبدأ بالبحث عن أعراض اضطراب تلو الآخر، فيُبدأ بأعراض الهوس ثم الأعراض الاكتئابية ثم الذهانية، ويرافق تبدد الشخصية والغربة عن الواقع والأفكار الضُلالية الحالات المختلطة أكثر مما ترافق الهوس الصرف. والهوس المختلط هو اضطراب قائم بذاته، يدعم تشخيصه وجود شخصية اكتئابية سابقة للمرض تتميز بطبع حزين ومتشائم وبإخفاقات متكررة، وبالخجل والضجر والملل، وبالحساسية للرفض وبنقص التفاعل الاجتماعي، وكلما كان الطبع قبل المرض غير متفق مع الهوس (طبع اكتئابي) كانت الحالة خلال المرض أكثر وصفية للهوس.

أما **الاكتئاب المختلط** فقد يحدث خلال تطور الاضطراب ثنائي القطب من النمط II، وقد ينجم عن تحريض أعراض هوسية حين معالجة الاكتئاب بدواء مضاد للاكتئاب أو بالتخليج الكهربائي. تتصف هذه الحالة بغزارة الكلام، وزيادة التعابير الإيمائية الوجهية، وتعبير مفرط عن الشكايات، وتعب شديد وتدفق أفكار، وزيادة الشبق (الليبيدو)، وأرق معند على الأدوية، مع تراجع الأداء المهني والاجتماعي والعائلي الشخصي.

معالجة الحالات المختلطة:

فالبروات الصوديوم هو الدواء الأول في الحالات المختلطة ولاسيما في المراحل الحادة، ويفيد في العلاج وفي الوقاية من الأعراض الاكتئابية والهوسية. أما كاريامازيين ففعال في الأعراض الهوسية أكثر مما في الأعراض الاكتئابية، وله تأثير وقائي جيد. وتستجيب الحالات المختلطة لليثيوم على نحو أقل من استجابة الهوس الصرف، ويحسن الليثيوم الطور الاكتئابي أكثر من الطور الهوسي هنا، ولاموتريجين lamotrigene دواء جيد يفيد في الحالات الاكتئابية. أما مضادات الاكتئاب فقد تسبب عدم استقرار في المزاج وزيادة في الحالات المختلطة؛ مما يستدعي الحذر من وصفها إلا في حالات الاكتئاب الصرف.

الاضطراب ثنائي القطب سريع التقلب rapid cycling:

هو شكل سريري من أشكال الاضطراب ثنائي القطب نمط I أو نمط II، يتميز بحدوث أربع نوب مزاجية على الأقل (هوس، هوس خفيف، اكتئاب، حالة مختلطة) في أثناء السنة الماضية، ويحدث في الفترات بين النوب هجوع جزئي أو كلي مدة لا تقل عن شهرين، أو انقلاب المزاج للقطب الآخر المعاكس. وهذا الاضطراب أكثر حدوثاً في المصابين بالاضطراب ثنائي القطب النمط I، ويصيب ثلث المصابين بالنمط II، ولا يستجيب جيداً للعلاج بالليثيوم (نسبة الاستجابة أقل من الربع). ويحدث في ٢٠٪ من المرضى في أثناء العلاج بمضادات الاكتئاب، وهو أكثر شيوعاً لدى الإناث، وقد يرتبط حدوثه بالدورة الشهرية، كما قد يرافق قصور الغدة الدرقية أو سوابق تناول الكورتيزون أو تناول مضادات الاكتئاب أو وجود إصابات عصبية دماغية.

الإنذار محتفظ به على المدى الطويل. أما العلاج فيفضل عدم وصف مضادات الاكتئاب، وإيقافها إن كان المريض يتناولها، وإعطاء مثبت مزاج من مضادات الاختلاج. ويرى بعضهم فائدة أملاح الليثيوم إذا شاركتها الفالبروات، ويلجأ في حالات عدم الاستجابة إلى التخليج الكهربائي أو العلاج بكلوزابين.

الاضطراب ثنائي القطب في المسنين:

يبدو أنه شائع ومنتشر أكثر مما يشخص، ويقدر أن الاضطراب الاكتئابي موجود في أكثر من عشرين بالمئة من ساكني دور المسنين.

الاضطراب ثنائي القطب المحرض دوائياً:

هناك بعض الأدوية التي قد تثير هجمة هوس، أهمها: مضادات الاكتئاب والستيروئيدات ومسكنات الألم (كودئين، اندوميتاسين، بنتازوسين، ترامادول، نيفوبام nefopam، بيبرونورفين)، والمنبهات النفسية (مثل أمفيتامين و ميثيل فينيدات)، ومضادات داء باركنسون (مثل امانتادين، ليفودوبا، بروسيكليدين، بروموكريبتين)، وبعض الأدوية الصدرية (مثل سالبوتامول، بسودوافدرين، امينوفيلين، افدرين)، وبعض الصادات الحيوية (مثل كلارثروميسين، مضادات التدرن، كلوروكين)، وبعض الأدوية القلبية (مثل كابتوبريل، كلونيدين، ديجوكسين، رزربين، بروبرونولول، ديلتيازم، هيدرالازين) وانترفيرون، وسيكلوسبورين ، وباكلوفين، وبعض الأدوية الهضمية (مثل سيميتيدين، ميتوكلوبراميد، رانيتيدين)، والمعالجة بالتخليج الكهربائي. كما قد تحدث نوبة هوسية عند سحب بروبرانولول أو ميتيل دوبا.

إنذار اضطرابات المزاج:

يختلف سير الاضطراب المزاجي بحسب شدة الأعراض ونوعيتها، وتعد اضطرابات المزاج على نحو عام اضطرابات مزمنة، ويتفاوت إنذارها تفاوتاً شديداً من مريض إلى آخر، فقد تحدث نوبة عابرة خفيفة تشفى تلقائياً (أعراض غريبة سريعة الزوال)، لكن النكس محتمل دوماً. قد تتكرر نوبات اكتئابية في بعض المرضى ونوبات هوسية في غيرهم، في حين تتناوب النوبات الاكتئابية والنوبات الهوسية في آخرين. وقد تشتد وتتقارب النوبات، وقد تحدث النوبة بمحرض خارجي أو من دون سبب واضح، وقد يعود الشخص سوياً تماماً بعد انقضاء النوبة، أو تبقى أعراض تتدرج من الخفيفة حتى الشديدة المقعدة للمريض.

تستمر النوبة المزاجية حالياً بين ٤-٨ أسابيع بالعلاجات الحديثة (كانت تستمر النوبة ٦-١٢ شهراً قبل اكتشاف العلاجات الحديثة)، وتحدث نوبة وحيدة لا تتكرر في ١٠-١٥٪ من الحالات، ويأخذ الاضطراب سيراً مزمناً في ١٠-١٥٪ من الحالات، ويمر الاضطراب بفترات هجوع مع نكس متكرر (من ١-٣ نوب/السنة) في ٧٠-٨٠٪ من الحالات، ويموت انتحاراً ١٥٪ من المصابين بالاكتئاب.

يسوء الإنذار بتأخر التشخيص الذي يؤدي إلى مضاعفات متنوعة منها التأذي المهني (تغيب عن العمل، وفقد الوظيفة، ونقص الإنتاج وتردٍ اقتصادي ومشكلات مالية ومعيشية)، واضطراب العلاقات الاجتماعية (إذ يعاني أكثر من ثلثي المرضى من صعوبات في التلاؤم والتأقلم العائلي والاجتماعي وخلل في العلاقات العائلية ومشاكل عائلية وطلاق وعدم استقرار عاطفي)، وتأثير سلبي في المعالجة (كرفض المعالجة وعدم المطاوعة العلاجية)، ومضاعفات طبية نفسية (مثل

تعاطي المخدرات والكحول)، ومشكلات قانونية وجنائية بسبب نوبة الهوس (كالديون الباهظة والأفعال المخلة بالأخلاق والجنايات) ومحاولات الانتحار. ومن مؤشرات سوء الإنذار: تكرر النوبات وخاصة ثنائية القطب، وبدء المرض بعد عمر ٥٠ سنة، ووجود أعراض جسدية أو مراقية مزمنة، أو أعراض ذهانية.

أما عوامل حسن الإنذار فتتضمن صغر سن المريض، وبدء النوبة السريع، وغياب الأعراض الذهانية، وقصر مدة النوبة، وغياب القصة العائلية، وغياب اضطراب الشخصية قبل المرض. وإنذار النوبة الأولى أحسن من إنذار النوب التالية.

معالجة اضطرابات المزاج:

قد تتطلب معالجة اضطرابات المزاج الاستشفاء حفاظاً على سلامة المريض وسلامة المجتمع، وقد يكون الاستشفاء بإرادة المريض أو قسرياً في حال فقدان البصيرة، وإذا سبب المريض خطورةً على نفسه أو تهديداً لحياة الآخرين أو للسلامة العامة. ويستطب الاستشفاء بقصد السيطرة على الهجمات الهوسية أو الاكتئابية حين يرافق الهوسَ سلوكٌ عدواني وعنف، وفي الاكتئاب الشديد أو الاكتئاب الذهولي أو السبات الاكتئابي، وحين وجود محاولات انتحارية أو تهديد بها، وعند رفض الطعام التام ورفض تناول الدواء، أو سوء استخدامه وسوء الحالة الصحية العامة، وفي فقد البصيرة والمحاكمة.

المعالجة الدوائية:

تعدّ الأدوية العلاج الأساسي للاضطرابات المزاجية، وفي بعض الحالات يبدأ العلاج في المستشفى لمراقبة التأثيرات الجانبية ولاختيار الدواء المناسب.

١- علاج النوبة الهوسية:

أ- مضادات الذهان [ر. المعالجات في الطب النفسي]، كمشتقات الفينوثيازين (كلوربرومازين ٣٠٠-٨٠٠ ملغ/يوم)، ومشتقات البيتيروفينون (هالوبيريدول ١٠-٤٠ ملغ/يوم)، ومشتقات الثيوكزانتين (زيكلوبنتيكسول Zuclopenthixol ٢٥-١٥٠ ملغ/يوم)، وأولانزابين (١٠-٣٠ ملغ/يوم)، وريسبريدونrisperidone (٤-٨ ملغ/يوم). قد يبدأ العلاج بالطريق العضلي عدة أيام، ثم حين تحسن الأعراض السريرية يتابع العلاج بالطريق الفموي مع تعديل الجرعات التي تكون في البداية هجومية ثم تخفف تدريجياً مع متابعة المعالجة مدة لا تقل عن ستة أشهر أو سنة، ولمدة سنوات أو على نحو دائم في الحالات المتكررة أو الشديدة.

ب- المهدئات لمدة زمنية قصيرة في أثناء فترات الهياج، كالبنزوديازين (ديازيبام ١٠-٣٠ملغ/يوم، لورازيبام ١-٤ملغ/يوم).

ج- منظمات المزاج: الدواء المعدل أو المنظم للمزاج هو الذي يكون فعالاً في علاج الأطوار المزاجية الحادة وفعالاً في علاج الأعراض الذهانية المرافقة وفي الوقاية من تكرار النوب. ويعد الليثيوم الدواء الأكثر نوعية وفاعلية في العلاج والوقاية من نوبات الهوس وفي الاضطراب ثنائي القطب، لكن ما يحد من شيوعه هو كثرة تأثيراته الجانبية. وتستخدم مضادات الاختلاج على نطاق واسع في العلاج والوقاية من الاضطراب الهوسي والاضطراب ثنائي القطب نظراً لسلامتها وقلة تأثيراتها الجانبية ولاسيما الكاربامازين وفالبروات الصوديوم واللاموتريجين.

٢- علاج النوبة الاكتئابية:

تفيد مضادات الاكتئاب في أكثر من ٧٠-٨٠٪ من الحالات، وتعند عليها بقية الحالات، تُعطى مضادات الاكتئاب المهدئة حين ترافق الاكتئابَ أعراضُ القلق، ومضادات الاكتئاب الحاثّة حين يرافق الاكتئابَ البطءُ والخمول، وتُعطى مضادات الذهان مع مضادات الاكتئاب المهدئة في حالة الاكتئاب الذي يرافقه أعراض ذهانية.

هناك عدد كبير من مضادات الاكتئاب [ر. المعالجات في الطب النفسي] تصنف ضمن مجموعات، منها مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل ايميبرامين (٧٥-٢٥٠ ملغ/يوم)، وكلوميبرامين (٧٥-٢٥٠ ملغ/يوم)، واميتريبتيلين (٧٥-٢٥٠ ملغ/يوم)، ومضادات الاكتئاب رباعية الحلقة مثل مابروتيلين (٧٥-٢٥٠ ملغ/يوم)، ومُثَبِّطات أُكسيداز أُحاديِّ الأمين MAOI مثل فينيلزين وموكلوبيميد.

والأدوية الأكثر استخداماً هي مضادات الاكتئاب المثبطة لاسترداد السيروتونين الانتقائية SSRI، مثل فلوكسيتين (٢٠-٦٠ ملغ/يوم)، وسيرترالين (٥٠-١٥٠ ملغ/يوم)، وباروكسيتين (٢٠-٦٠ ملغ/يوم)، وسيتالوبرام ٢٠-٦٠ ملغ/يوم وغيرها. كما تستخدم مثبطات استرداد السيروتونين والنورادرينالين مثل فنلافاكسين (٥٠- ٣٧٥ ملغ/يوم)، وناهضات مستقبلات السيروتونين مثل ترازودون ونيفازودون.

تستمر معالجة نوبة الاكتئاب الأولى ٦- ٩ أشهر بعد زوال الأعراض، أما حين تكرر النوبات فيجب متابعة المعالجة مدة طويلة تستمر أحياناً مدى الحياة.

٣- المعالجة بالتخليج الكهربائي electroconvulsive therapy (ECT):

تطور العلاج بجلسات التخليج الكهربائي (الصدمة

الكهربائية) بعد تطور الأجهزة المستعملة لإجرائه. وتُعدّ هذه الطريقة من المعالجات الفعالة جداً، وتطبق بتواتر ٢-٣ جلسات أسبوعياً، بمجموع نحو ٦-٨ جلسات يتم في أثنائها تمرير تيار كهربائي ٧٥-١٧٥ فولط، وحيد الجانب أو ثنائي الجانب (بتطبيق مسريين كهربائيين على الناحيتين الصدغيتين) وذلك تحت التخدير العام وبعد إعطاء المرخيات العضلية. وهناك فرضيات كثيرة لتفسير آلية تأثيرها، منها إعادة التوازن للنواقل العصبية في المشبك العصبي في الدماغ، أو تعديل وظيفة الوطاء، أو إعادة التوازن للمستقبلات العصبية السيروتونية ما بعد المشبك زائدة الحساسية في الاكتئاب وناقصة الحساسية في الهوس.

تستطب المعالجة بالتخليج الكهربائي في حالات الاكتئاب الشديد حين وجود بطء نفسي حركي شديد، أو ضُلَالات، أو أفكار انتحارية شديدة، أو سوء حالة عامة ونقص وزن. وتستطب في حالات الهوس الشديد التي ترافقها ضُلالات وأهلاسات، وحين العناد على الأدوية أو استحالة إعطاء الدواء لأي سبب كان. كما تستطب في الاكتئاب عند المسنين وأحياناً عند الحوامل. ومضاعفاتها قليلة؛ فقد أصبح حدوث الكسور العظمية نادراً جداً بعد اللجوء إلى التخدير العام، كما أن الوفاة بسبب اضطراب نظم القلب أو القصور التنفسي الحاد الناجم عن التخدير نادرة جداً، وقد يحدث انقلاب المزاج ولاسيما في الاضطراب ثنائي القطب، أما المضاعفات الشائعة فهي النساوة العابرة التي قد تستمر أياماً أو أسابيع قليلة.

٤- المعالجات النفسية:

تهدف المعالجات النفسية إلى إقامة علاقة ثقة بين الطبيب والمريض، وفهم مشاكل المريض وصراعاته الداخلية، وشرح أسباب المرض وأعراضه، وتوفير الدعم الاجتماعي والنفسي. وتشتمل المعالجات النفسية على المعالجة السلوكية والمعرفية، ويُبدأ بها منذ بداية العلاج في الحالات الخفيفة أو بعد استقرار حالة المريض في الحالات الشديدة.

العلاج النفسي جزء لا يتجزأ من علاج الاكتئاب، وأهميته كبيرة في تحسين نوعية الحياة وزيادة نسبة الشفاء والإقلال من النكس. وتمر المعالجة النفسية بمراحل متلاحقة بحسب الصورة المسيطرة على المريض، ففي المرحلة الحادة من المناسب الإصغاء جيداً للمريض، وعدم الغوص في العملية العلاجية النفسية ريثما تتحسن حاله بفعل المعالجة الدوائية، ثم بعد استقرار المريض يُبدأ بالمعالجة النفسية المناسبة. يجب سؤال المريض على نحو غير مباشر عن أفكاره الانتحارية، وتوفير بيئة آمنة، وإبعاد كل وسائل الخطورة عن متناوله (سكين - حبل - ربطة عنق - شفرات حلاقة). كما يجب مراقبة تناوله للطعام، وتشجيعه على التعبير عن مشاعر اليأس والتشاؤم، وعلى أن يصرح عن أفكار الانتحار قبل تنفيذها، وعلى استخدام الجهد الجسمي لتفريغ الغضب والحزن، وتعليمه وسائل تفريغ الغضب كالرياضة مثلا، كما يجب تشجيعه على زيادة الشعور بقيمته الذاتية وأنه مقبول، والطلب منه أن يضع هو بعض التدابير التي يقترحها لتفريغ الغضب أو القلق.

الاضطرابات القلقية

محمد الدقاق

الصحة هي حالة من اكتمال السلامة بدنياً وعقلياً واجتماعياً، لا انعدام المرض أو العجز فحسب، والصحة النفسية جزء لا يتجزأ من هذا التعريف. والاضطرابات العصابية أو القلقية هي أكثر الاضطرابات النفسية انتشاراً، والعرض الرئيس فيها هو الخوف.

للخوف في الحالة الطبيعية فوائد، فهو أحد الانفعالات الطبيعية في حياة الإنسان، ويمثل جرس إنذار ينبه إلى وجود تهديد أو خطر لابد من التعامل معه. فحين يُواجَه الإنسان بنوع من التهديد الذي يستهدف حياته أو كرامته ويثير خوفه أو فزعه يستجيب الجسم استجابة غريزية تدعى استجابة القتال أو الهرب التي تهيئ الفرد وتمنحه النشاط والطاقة اللازمة للتعامل مع هذا التهديد، إما بالصمود والمواجهة، وإما بالهرب تجنباً للأذى أو الموت.

أما القلق anxiety فهو الشعور بالخوف من دون مسوغ، ويحدث القلق بدرجات متفاوتة: فالقلق البسيط يبدو بانشغال البال أو بحالة ترقب وخشية من حدوث أمر غير سار، أما القلق الشديد فيبدو بشكل خوف أو فزع يكون نتيجة لموقف أو حادث مزعج، حقيقياً كان أو متوهماً، وقد لا يكون بحجم المثير، ومن المحتمل أن يكون مصاحباً بأعراض جسدية لإثارة الجهاز العصبي اللاإرادي كالتعرّق والرجفان والدوخة.

الانتشار والإمراض:

كل الناس بلا استثناء يمرون في وقت ما ببعض الأعراض القلقية، لكن لا تصبح لتلك الأعراض أهمية سريرية إلا إذا سببت ضائقةً distress ملحوظةً تبلغ من الشدّة درجةً تتعارض جوهرياً مع فعاليات الحياة اليومية. وتبلغ نسبة انتشار اضطرابات القلق في الولايات المتحدة بين مجموع الشعب ٨-١٤ ٪، وهي أعلى في النساء منها في الرجال.

غالباً ما يكون القلق البسيط ردّ فعل لصراع أو إحباط ما، أو لضغوط نفسية أو بيئية في مجال العمل أو الأسرة أو المجتمع، وقد يكون استجابةً لتهديد بإيذاء بدني أو معنوي يتعلق باحترام الذات أو كرامة الشخص. كما قد ينجم القلق عن طموح فردي غير واقعي يضع الفرد تحت ضغوط مستمرة لتحقيق إنجازات أكبر من إمكاناته وقدراته العقلية أو البدنية.

يرى فرويد أن القلق العصابي ينجم عن صراع لا شعوري داخل الفرد الذي لا يكون قط واعياً بأسبابه. ويعد فرويد القلق صراعاً لا شعورياً بين رغبات «الهو» الجنسية والعدوانية من جانب، وبين واقعية «الأنا»، ومثالية الأنا العليا. فالتعبير عن رغبات «الهو» يسبب تهديداً لكيان الفرد لأنها تتعارض مع معايير المجتمع ومُثُل الفرد وأخلاقياته، لذلك يتم كبت رغبات «الهو» بصورة فاعلة، مما يولد حالةً من التوتر وعدم الشعور بالراحة قد تدفع الشخص إلى تجنب مُثير القلق إذا ما أمكن ذلك، أو إلى محاولة تخفيض حدة القلق باستخدام آليات الدفاع النفسية المتعددة، إلا أن هذه الآليات لا تواجه المشكلة مباشرة، بل تسعى إلى تشويه الواقع أو الحقيقة، مثلاً بنكرانهما أو إيجاد المسوغات غير المنطقية لهما. ويحاول بعضهم تخفيض القلق أو التخلص منه بوسائله الخاصة التي تعوّد عليها وقد تكون هذه الوسائل غير متكيفة وقد تعود بأضرار إضافية، كاللجوء إلى المُسكرات والعقاقير الضارة بالعقل.

هذا من وجهة نظر تحليلية نفسية، أما من وجهة نظر فيزيولوجية فإن أعراض القلق تنجم عن زيادة نشاط الجملة العَصَبيَّة المُستقلَّة بشقيها الودي ونظير الودي. فيؤدي تنبيه الودي إلى ارتفاع الضغط الدموي وزيادة ضربات القلب وزيادة السكر في الدم وشحوب الجلد وزيادة التعرق وجفاف الحلق وعمق التنفس وارتجاف الأطراف وغيرها. ومن علامات تنبيه نظير الودي كثرة البيلات والإسهال وانتصاب الأشعار وزيادة الحركات المعوية وغيرها.

إنَّ الوطاء hypothalamus هو مركز التعبير عن الانفعالات، وهو المركز الأعلى لتنظيم الجملة العَصَبيّة المُستَقلَة. والوطاء على اتصال دائم بالمخ الحشوي (مركز الإحساس بالانفعال)، وبقشر المخ (لتلقي التعليمات)، وهناك دائرة عصبية مستمرة بين الوطاء والمخ الحشوي والقشر بوساطتها يحس الناس بانفعالاتهم. وتعمل هذه الدائرة بوساطة سيالات كهربائية وكيميائية، والنواقل العصبية المسؤولة هي السيروتونين والنورأدرينالين والدوبامين. وتقول النظريات الحديثة إن خلل توازن هذه النواقل هو سبب ظهور الاضطرابات القلقية؛ لذا فإن عقاقير القلق والاكتئاب تحاول إعادة التوازن بين هذه النواقل العصبية. وتتأكد الآليات البيولوجية للاضطرابات القلقية بتأثير العامل الوراثي، إذ وُجدَ أن نسبة حدوث القلق في كل من التوءمين تبلغ ٥٠٪ في التوائم وحيدة البيضة، في حين لا تزيد على ٤٪ في التوائم ثنائية البيضة.

الأعراض السريرية:

تمتاز هذه المجموعة من الاضطرابات النفسية بسيطرة القلق على الحالة العقلية وبتأثيره في السلوك على نحو عام. فيبدو المريض خائفاً مُتَمَلْمِلاً وغير قادر على الاستقرار في وضعة واحدة، ويشكو من الأعراض النفسية للقلق وهي الشعور بالخوف والهيوجية وصعوبة التركيز والشرود وسرعة النسيان وعدم تحمل الضجيج. ويكون التوتر واضحاً على وضعة جسده، كما يكون جلده شاحباً مع تعرق اليدين والقدمين والإبط. ويرافق ذلك مخاوف كالوجود في ظرف ما (كالوجود في الأماكن المغلقة أو المتسعة)، أو احتمال الإصابة بمرض ما (كأمراض القلب أو السرطان أو الايدز أو الجنون). وقد تكون تلك المخاوف غريبة كالخوف من ابتلاع اللسان، أو من توقف الطعام في الحلق، أو من انفجار شرايين المخ.

يرافق الخوف شعور بالاختناق، وصداع يطوّق الرأس، وشعور المريض بأنه قد تغير عن سابق عهده (تبدّد الشخصية)، وأن العالم قد تغير من حوله (الغُرْبَةُ عن الواقع). ويؤدي القهم (فقد الشهية للطعام) إلى نقص وزن الجسم، ويصبح بدء النوم صعباً (أرق بدئي) وتكثر الكوابيس. يعاني المريض أيضاً التوتر والتهيج فيصير حساساً لأي ضوضاء، فيقفز من مكانه لرنين هاتف، وسريع الاستثارة لأتفه الأسباب، كأن تضرب الأم أولادها وتعاقبهم من دون سبب مقنع، ثم تندم وتبكي، ويثور الزوج على زوجته لأبسط إجابة وتبدأ النزاعات الأسرية. ولا يتحمل الطالب قبل الامتحان ضجيج أخوته ويثور لأتفه الأسباب. وقد يلجأ بعضهم إلى معاقرة الخمور وإلى تعاطي المنومات والمهدئات في محاولة منهم لتخفيف أعراض قلقهم، فيدخلون في الإدمان.

يؤدي التوتر العضلي وفرط فعالية الجملة العَصَبِيَّة المُسْتَقِلَّة إلى تأثر كل الأجهزة وظهور أعراض هضمية (جفاف الفم، وصعوبة البلع، والانزعاج الشرسوفي، وتطبل البطن، والإسهال)، وأعراض تنفسية (الشعور بضيق الصدر، وصعوبة الشهيق، وتسرع التنفس)، وأعراض قلبية وعائية (الخفقان، والإحساس بضياع بعض ضربات القلب، والشعور بألم فوق منطقة القلب)، وأعراض بولية تناسلية (تواتر البيلات، والعنانة، وانعدام الرغبة الجنسية)، وأعراض عصبية مركزية (طنين الأذنين، وتشوش الرؤية، والدوخة، والصداع). وقد يرافق ذلك انخفاض المزاج (اكتئاب) أو أعراض وسواسية. كما قد تتضاعف الحالة بمتلازمة فرط التهوية التي تنجم عن تسارع التنفس المؤدي إلى انخفاض ضغط غاز ثاني أوكسيد الكربون في الدم الشرياني مسبباً قلاءً تنفسياً، وتتألف أعراض متلازمة فرط التهوية من الزلة التنفسية والخفقان وألم الصدر وحس الاختناق والدوخة والتعرق وتشنج اليد والقدم، والخدر والنمل ولاسيما في الوجه والأطراف.

قد يكون القلق حاداً أو مزمناً. وقد يتظاهر القلق الحاد بشكل «حالة هلع panic state» أو «حالة رعب terror state» (جمود حركي مع رجفان وتعرق بارد غزير، وأحياناً مع توهان واندفاعات حركية مفاجئة)، أو بشكل «متلازمة الإعياء القلقي anxiety exhaustion syndrome» حين يستمر القلق مدة طويلة في أثناء الحروب والبراكين والزلازل والحرائق والكوارث العامة، فيصيب الفرد إجهادٌ جسميٌ وأرق شديد وتبلدٌ ذهني، ويبدو وجهه شاحباً وجامداً ومن دون تعابير انفعالية، وتكون إجاباته مختصرة.

ويتحول القلق الحاد حين استمراره مدة طويلة إلى قلق مزمن يتظاهر بأعراض جسدية وأخرى نفسية. والأعراض الجسدية أكثر أعراض القلق شيوعاً، وتنجم عن تأثير فرط تنبه الجملة العَصَبِيَّة المُسْتَقِلَّة في مختلف الأجهزة الحشوية. وغالباً ما يكبت المريض شكاواه الانفعالية فتظهر بشكل أعراض عضوية، مما يُخفي الاضطراب القلقي ويوجِّه باتجاه استشارة أطباء القلب والصدر وغيرها بحسب الأعراض التي تزعج المريض. وتحدث الأعراض في الجهاز القلبي الدوراني والجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجهاز العصبي والجهاز البولي التناسلي والجهاز العضلي (ر: الجدولين ١و٢). كما قد ترافق القلق المزمن أعراض جلدية مثل العدّ والأكْزيمَة والشرى وتساقط الشعر، وتفاقم أمراض جلدية مثل الصداف، وتفاقم أمراض الغدد الصم مثل فرط نشاط الدرقية وداء السكري وأمراض الكظر؛ لذلك ليس غريباً تكرر استشارة المرضى المصابين باضطراب قلقي أطباء من مختلف الاختصاصات، وتكرر تعرضهم لمختلف الاستقصاءات والمعالجات الطبية والجراحية، وصعوبة فهم شكاواهم من قبل الآخرين مما قد يعرضهم لمضاعفات اجتماعية مثل الفصل من العمل أو الطلاق.

تصنيف الاضطرابات العصابية:

استعملت قديماً أسماء كثيرة لوصف الاضطرابات العصابية منها «العصاب القلبي» و«متلازمة الجهد» و«الوهن العصبي الدوراني». أما أنظمة التصنيف الحديثه فتعتمد على ما إذا كان القلق معمماً أو نوبياً أو نوعياً لمكان أو شيء ما. وفي حين استبدلت بتسمية «الاضطرابات العصابية»

تسمية «الاضطرابات القلقية» في الدليل التشخيصي والإحصائي DSM، فإن تعبير «عصاب» مازال مستخدماً في التصنيف العالمي للأمراض، وتُصنِّف الطبعة العاشرة منه (ICD ١٠) الاضطرابات العصابية كما يلي:

١- اضطرابات القلق الرهابي phobic anxiety disorders.

٢- اضطرابات قلقية أخرى

* اضْطِرابُ الهَلَع panic disorder (القلق الانْتِيابِيّ episodic paroxysmal anxiety).

* اضْطِرابُ القَلَقِ المُعَمم generalized anxiety disorder.

* اضطراب القلق والاكتئاب المختلط mixed anxiety and depressive disorder.

٣- اضطراب الوسواس القهري obsessive-compulsive disorder.

٤- التفاعل للكرب الشديد واضْطِرابات الإِحْكام reaction to severe stress and adjustment disorders.

٥- الاضْطِرابات التَّفارُقِيَّة أو الانشقاقية (اضْطِرابُ التَّحْوِيْل) dissociative (conversion) disorders:

* النساوة الانشقاقية dissociative amnesia.

* الشُرُوْد الانشقاقي dissociative fugue.

* الذُهول الانشقاقي dissociative stupor.

* اضطرابات الغَيْبَة والاستحواذ trance and possession disorders.

* الاضطراباتَ الانشقاقية الحركية dissociate motor disorders.

* الاختلاجات الانشقاقية dissociative convulsions.

* الخدر وفقد الحس الانشقاقي dissociate anaesthesia and sensory loss.

* اضطرابات انشقاقية (تحويلية) مختلطة mixed dissociative [conversion] disorders.

* اضطرابات انشقاقية (تحويلية) أخرى.

* متلازمة غانسر Ganser's syndrome.

* اضطراب تعدد الشخصية multiple personality disorder.

* اضطرابات انشقاقية عابرة في الطفولة واليفع.

٦- اضْطِرابات جَسَدِيَة الشَكْل :somatoform disorders

* اضْطِرابُ الجَسْدَنَة somatization disorder.

* الاضطرابات المُراقِيَة (اضطرابات تَوَهُّمِ المَرَض) hypochondriacal disorders.

* خَلَلٌ وَظِيفِيّ مُسْتَقِلِّي جسدي الشكل somatoform autonomic dysfunction.

* في القلب والجهاز القلبي الوعائي.

* في السبيل الهضمي العلوي.

* في السبيل الهضمي السفلي.

* في الجهاز البَولِيّ التَّناسُلِيّ.

* في أعضاء أو أجهزة أخرى.

* اضْطِرابُ الألَمِ الجَسَدِيُّ الشَكْل المُسْتَدِيمpersistent somatoform pain disorder .

٧- اضطرابات عصابية أخرى:

أ- الوَهَن العَصَبِيّ neurasthenia.

ب- متلازمة تَبَدُّد الشَّخْصِيَّة والغُرْبَة عن الواقِع depersonalization-derealization syndrome.

ونبحث فيما يلي أهم هذه الاضطرابات:

أولاً- اضطرابات القلق الرهابي :phobic anxiety disorders

وتتميز بحدوث القلق حين مواجهة شيء ما أو موقف ما فقط، وتقسم إلى:

- رُهابُ المَيَادين agoraphobia مع اضطراب الهلع أو من دون ذلك.

- رُهابُ المُجْتَمَع social phobia.

- الرُهابات النوعية (المعزولة) specific (isolated) phobias.

١- رُهابُ المَيَادين:

وهو الخوف من الوجود في الأماكن المفتوحة، حيث يكون الالتجاء إلى مكان آمن صعباً، أو حيث لا تتوافر المساعدة في حال الإصابة بنوبة هلع؛ لذلك يفرض المريض على نفسه قيوداً تمنعه من السفر بالسيارة أو الحافلة، أو يشترط أن يكون بصحبة أحد عند الخروج من المنزل. كثيراً ما يحدث رُهابُ المَيَادين عقب الإصابة بنوبة هلع، ولكن هناك حالات من رُهاب المَيَادين لم يسبق فيها الإصابة بنوبة هلع إطلاقاً، وعلى الرغم من ذلك يبقى المريض خائفاً من احتمال إصابته بعرض مرضي ما مثل الدوخة أو السقوط أو انفلات المصرات أو القياء أو ألم الصدر.

يصيب رُهابُ المَيَادين النساء أكثر من الرجال، ويبدأ عادة في العشرينيات أو الثلاثينيات من العمر، وقد يستمر عدة سنوات مؤدياً إلى اضطراب الشخصية (الشخصية الاجتنابية). ويُشخَّص رُهابُ المَيَادين عند توافر الشروط التالية:

أ- هناك خوف واضح يلاحظ دائماً، أو تجنب لحالتين على الأقل مما يلي:

* الحشود.

* الأماكن العامة.

* السفر وحيداً.

* السفر بعيداً عن المسكن.

ب- حدوث اثنين على الأقل من أعراض القلق في الظرف المسبب للخوف، على أن يكون أحدهما من الأعراض رقم ١-٤ في الجدول ١.

ج- انزعاج عاطفي مهم ناجم عن التجنب أو عن أعراض القلق، و يميز الشخص أن ذلك مفرط ولا مسوغ له.

د- أعراض محصورة أو طاغية في الظرف المسبب للخوف أوعند التفكير به.

هـ- على ألا يكون الخوف أو التجنب نتيجة أهلاس أو ضلال أو اضطراب آخر مثل الاضطرابات العضوية أو الفصام أو اضطراب المزاج أو اضطراب الوسواس القهري، و ألا يكون ثانوياً لمعتقدات ثقافية.

ويمكن بعد تشخيص رُهاب المَيَادين تحديد ما إذا كان مرافقاً اضطراب الهلع في الظروف الرُهابية المَيَادينية أو لا، كما يمكن تحديد شدة رُهاب المَيَادين بتحديد عدد نوب الهلع المرافقة أو شدة درجة تجنّب الظروف الرهابية.

٢- رُهابُ المُجْتَمَع:

وهو الخوف الدائم من الوجود في موقف يكون فيه الشخص تحت ملاحظة الآخرين، إذ يخشى المريض عندها القيام بفعل مخجل أو مهين. قد يكون هذا الخوف محصوراً بموقف معين كالخطابة أو الأكل مع آخرين أو الكتابة تحت أنظارهم، أو يكون شاملاً للكثير من المواقف الاجتماعية، كالخوف من التفوه بأشياء سخيفة عند مقابلة آخرين، أو من عدم التمكن من الإجابة عن أسئلتهم. يصاب الشخص بالقلق عند مجرد التفكير بمثل هذه المواقف؛ لذلك يفعل كل ما بوسعه لتجنبها. أما إذا كان مجبراً على الوجود في أحد هذه المواقف فإنه يصاب بقلق شديد يسيء إلى أدائه فيعزز لديه التصميم على التجنب في المستقبل. يؤثر هذا السلوك التجنبي عادةً على فعاليات المريض الاجتماعية وعلى أدائه الوظيفي وعلاقاته بالآخرين.

يبدأ رُهابُ المُجْتَمَع حوالي قرابة المراهقة، ويبدو أنه يصيب الذكور أكثر من الإناث، ويسير عادةً سيراً مزمناً. وكثيراً ما يلجأ المرضى إلى الكحول أو المهدئات لتخفيف قلقهم، فتضاف مشكلة الإدمان إلى مشاكلهم الأصلية. ويُشَخَّص رُهاب المُجْتَمَع عند توافر الشروط التالية:

أ- يجب وجود واحد مما يلي:

* خوف ملحوظ من الوجود تحت نظر الآخرين، أو خوف من التصرف بطريقة مخجلة أو محرجة.

أعراض تنبه الجهاز العصبي المستقل	١- خفقان أو اشتداد ضربات القلب أو تسرع القلب ٢- تعرق ٣- ارتعاش أو رجفة ٤- جفاف الفم (غير الناجم عن التجفاف أو الأدوية)
أعراض صدرية وبطنية	٥- صعوبة التنفس ٦- حس غصص ٧- ألم أو انزعاج صدري ٨- غثيان أو عدم راحة بالبطن
أعراض نفسية	٩- حس دوخة أو عدم ثبات أو غشي أو خفة رأس ١٠- تبدد الشخصية أو الغُرْبَةُ عن الواقع ١١- الخوف من فقد السيطرة، أو الجنون، أو فقد الوعي ١٢- الخوف من الموت
أعراض عامة	١٣- هبات ساخنة أو نافض بارد ١٤- أحاسيس تنميل ووخز

الجدول (١) أعراض القلق

* تجنب ملحوظ من الوجود تحت نظر الآخرين، أو في ظروف يخشى فيها من التصرف بطريقة مخجلة أو محرجة.

تظهر هذه المخاوف في ظروف اجتماعية مثل الأكل أو الخطابة في الأماكن العامة، أو مقابلة مشاهير في أماكن عامة أو الانضمام إلى مجموعة صغيرة مثل حفلة أو اجتماع أو صف المدرسة.

ب- وجود اثنين على الأقل من أعراض القلق الواردة في الجدول١، مع واحد على الأقل مما يلي:

* احمرار الوجه أو الارتعاش.

* خشية القياء.

* زحير أو خشية التبول أو التغوط.

ج- انزعاج عاطفي مهم ناجم عن التجنب أو عن أعراض القلق، و يميز الشخص أن ذلك مفرط ولا مسوغ له.

د- الأعراض محصورة أو طاغية عند الوجود في الظرف المسبب للخوف أو حين التفكير به.

هـ- على ألاَّ يكون الخوف أو التجنب نتيجة أهلاس أو ضلالات أو اضطراب آخر، مثل الاضطرابات العضوية أو الفصام أو اضطراب المزاج أو اضطراب الوسواس القهري، وألاَّ يكون ثانوياً لمعتقدات ثقافية.

٣- الرُهابات النوعية (المعزولة):

وتتميز بالخوف الدائم من منبه خارجي محدد أو نوعي، مثل بعض الحيوانات (ولاسيما الكلاب والأفاعي والحشرات والفئران)، أو رؤية الدم النازف أو الوجود في مكان مغلق (رُهابُ الأماكنِ المُغْلَقَة claustrophobia)، أو مرتفع (رُهابُ المُرْتَفَعات acrophobia)، أو من السفر بالطائرة.

يؤدي التعرض للمنبه المعني إلى قلق آني شديد، مع الهلع والتعرق والخفقان وعسر التنفس وبقية أعراض فرط نشاط الجملة الودية (باستثناء رهاب الدم الذي يرافقه عادةً الغشي الناجم عن فرط تنبيه المبهم). ويكفي توقع مثل هذا التعرض لإثارة القلق، لذلك يتجنب المريض كل ما يمكن أن يجعل هذا التوقع حقيقةً، ومع أن المريض يعرف دائماً أن خوفه غير منطقي ومبالغ فيه، فإنه يتابع سلوكه التجنّبي الذي يؤثر تأثيراً سيئاً في نشاطه الاجتماعي وعلاقاته بالآخرين.

تشاهد الرهابات النوعية البسيطة عند النساء عادةً، وتبدأ في أعمار مختلفة. ففي حين يبدأ رهاب الحيوانات في الطفولة يبدأ رهاب الدم في سن المراهقة، وتبدأ رهابات الأماكن المرتفعة أو المغلقة في العقد الرابع من العمر. أما فيما يخص سير المرض، فإن معظم الرهابات التي تبدأ في أثناء الطفولة تزول تلقائياً، في حين تتطلب المعالجة معظم الرهابات التي تبدأ بعد البلوغ.

يوضع تشخيص رهاب نوعي حين توافر الشروط التالية:

أ- يجب توافر واحد مما يلي:

* خوف ملحوظ من شيء أو ظرف غير متضمن في رهاب الميادين أو رهاب المجتمع.

* تجنب ملحوظ لشيء أو لظرف غير متضمن في رهاب الميادين أو رهاب المجتمع.

من أكثر الأشياء والظروف شيوعاً: الحيوانات، والطيور، والحشرات، والمرتفعات، والرعد، والطيران، والأماكن المغلقة، ورؤية الدم أو الجرح، والحقن العضلية، وأطباء الأسنان، والمستشفيات.

ب- توافر أربعة على الأقل من أعراض القلق الواردة في الجدول ١، على أن يكون أحدها من الأعراض رقم ١-٤.

ج- انزعاج عاطفي مهم ناجم عن التجنب أو عن أعراض القلق، ويميز الشخص أن ذلك مفرط ولا مسوغ له.

د- الأعراض محصورة أو طاغية حين الوجود في الظرف المسبب للخوف أو التفكير به.

وبعد وضع التشخيص يقسم التصنيف العالمي للأمراض الرهابات النوعية إلى نموذج الحيوانات (مثلاً حشرات أو كلاب)، ونموذج قوى الطبيعة (الماء، العواصف)، ونموذج الدم والحقن والجروح، ونموذج ظرفي (المصاعد، الأنفاق)، وغيرها.

ثانياً- اضْطِرابُ الهَلَع panic disorder (القلق الانْتِيابِيّ episodic paroxysmal anxiety):

وهو اضطراب شائع يتصف بتكرر نوب من الانزعاج أو الخوف الشديد تبدأ من دون سبب وتستمر دقائق، ونادراً ساعات، وترافقها الأعراض الواردة في الجدول ١.

كثيراً ما يبدأ الهلع عقب تحطم بعض العلاقات الشخصية المهمة. تبدأ النوب عادةً في أواخر العشرينيات من العمر، وتتكرر يومياً أو عدة مرات أسبوعياً. وقد تتوقف النوب بعد أسابيع أو شهور، ولكن يغلب أن يستمر تكررها سنوات عدة تتخللها فترات من الهجوع، وتتطور معظم الحالات بحيث يصاب المريض فيما بعد برهاب الميادين أيضاً (فيصبح التشخيص: اضطراب الهلع مع رهاب الميادين). كما يصبح المريض بين النوب عصبياً ومتوتراً ومشغولاً باحتمال تكرر النوبة، وقد يصاب بالاكتئاب. يصيب الهلع الجنسين بالتساوي، ويصيب الهلع مع رهاب الميادين النساء ضعف إصابته الرجال.

يُشَخَّص اضطراب الهلع حين توافر الشروط التالية:

١- يعاني المصاب نوباً متكررة غير ثابتة الترافق لظرف أو

شيء محدد، وتحدث عادة على نحو تلقائي (أي نوب لا يمكن التنبؤ بحدوثها)، ولا ترافق التعرض لظروف خطرة أو مهددة للحياة.

٢- تتصف نوبة الهلع بما يلي:

أ- نوبة محددة بوضوح من الانزعاج أو الخوف الشديد.

ب- تبدأ فجأة.

ج- تبلغ ذروتها خلال بضع دقائق، وتستمر عدة دقائق على الأقل.

د- وجود ٤ من أعراض القلق الواردة في الجدول ١، واحد منها على الأقل من الأعراض رقم ١-٤.

٣- غير ناجمة عن مرض عضوي جسدي أو عقلي، ولا عن اضطراب عقلي مثل الفصام أو اضطراب المزاج أو اضطراب جسدي الشكل.

ويمكن بعد التشخيص تصنيف اضطراب الهلع إلى شديد (تحدث فيه ٤ نوب على الأقل كل أسبوع مدة أربعة أسابيع)، أو معتدل (تحدث فيه ٤ نوب في أربعة أسابيع). أما من حيث التشخيص التفريقي فيجب التفريق بين الهلع والعديد من الأمراض الجهازية مثل نقص سكر الدم والفيوكروموسيتوما وفرط نشاط الدرقية. كما يجب التفريق بينه وبين متلازمات التسمم أو الامتناع عن الأدوية الفعالة نفسياً ولاسيما الكافئين والأمفيتامينات.

ثالثاً- اضْطِرابُ القَلَقِ المُعَمَّم generalized anxiety disorder:

ويتميز بمخاوف مفرطة أو غير واقعية تجاه بعض ظروف الحياة (مثلاً: الظروف المادية أو الزوجية أو الوظيفية)، ويرافق هذه المخاوف فرط التنبه والهيوجية وصعوبة النوم والتركيز، وأعراض عصبية حركيّة وودية. تتألف الأعراض الحركيّة من الشعور بالارتعاش، وتوتر العضلات المؤلم والتململ وسرعة التعب، وتتألف الأعراض الودية من الخفقان، والتعرق، وجفاف الفم، والدوخة أو خفة الرأس، والغثيان والإسهال، والهبات الباردة أو الساخنة، والبوال وصعوبة البلع.

يرى التحليل النفسي أن القلق المعمم هو ردة فعل لصراع داخلي خفي لا واعٍ، وتبين الدراسات السريرية أن بعض الأشخاص مؤهبون للإصابة بالقلق، كما تبين البحوث الأساسية أن القلق يرافقه فرط فعالية الجملة العصبية المستقلة، واضطراب فعالية مسالك النورأدرينالين في قشرة المخ وفي الجهاز اللمبي. كما قد يكون هناك خلل في مستقبلات GABA التي تحتوي على بروتين مثبطٍ للخلايا له مواضع لارتباط البنزوديازيبينات المهدئة للقلق.

يُعدّ هذا الاضطراب غير شائع، ويبلغ انتشاره في أثناء الحياة نحو ٥٪ من الناس، وهو أكثر شيوعاً عند النساء (٥٥-٦٠٪) منه عند الرجال (٤٠-٤٥٪)، ويبدأ عادةً في العشرينيات أو الثلاثينيات من العمر، وهو من أكثر اضطرابات القلق شيوعاً عند المسنين. قد يستمر سنوات عدة بأعراض مزمنة تزداد وتنقص في نصف المرضى تقريباً، ويصبح بقية المرضى غير عرضيين بمدة عدة سنوات، والمضاعفة الرئيسة للعلاج طويل الأمد هي اعتياد المهدئات.

يُشَخّص اضْطِرابُ القَلَقِ المُعَمم حين توافر الشروط التالية:

١- فترة ٦ أشهر على الأقل من التوتر والهواجس ومشاعر الخوف من مشاكل الحياة اليومية وحوادثها.

٢- مع ٤ من أعراض القلق الواردة في الجدول١ (واحد منها على الأقل من الأعراض رقم ١ إلى ٤)، أو في الجدول ٢.

٣- لا يحقق الاضطراب الشروط التشخيصية لاضطراب

أعراض توتر	١- آلام أو أوجاع أو توتر عضلي ٢- تململ وعدم المقدرة على الاسترخاء ٣- شعور بالتوتر العقلي، أو بعدم القدرة على تحمل، أو على وشك الانفجار ٤- الشعور بكتله في الحلق أو بصعوبة البلع
أعراض غير نوعية	٥- الذهول أو تضخيم الاستجابة لأي مفاجأة تافهة ٦- صعوبة التركيز أو الشعور بفراغ العقل بسبب الهواجس والقلق ٧- هيوجية مستمرة ٨- صعوبة بدء النوم بسبب المخاوف

الجدول (٢) تتمة أعراض القلق

الهلع، ولا لاضطرابات القلق الرهابي، ولا لاضطراب الوسواس القهري، ولا لاضطراب المُراق.

رابعاً- اضطراب الوسواس القهري obsessive-compulsive disorder:

وهو اضطراب تتكرر فيه الوساوس والأفعال القهرية على نحو شديد يسبب للمريض إزعاجاً ملحوظاً، أو يستهلك وقته (البطء الوسواسي)، أو يؤثر في منوال حياته اليومية أو أدائه الوظيفي أو نشاطاته الاجتماعية أو في علاقاته بالآخرين. والوساوس الأكثر شيوعاً هي المتعلقة بالعنف (مثلاً: أن يقتل المريض ابنه)، أو بالتلوث (مثلاً: العدوى المنتقلة بالمصافحة)، أو بالشك (مثلاً: التساؤل المتكرر عما إذا كان المريض قد نفذ فعلاً ما مثل إغلاق باب المنزل، أو قتل أحداً في أثناء قيادة السيارة). أما أكثر الأفعال القهرية شيوعاً فهي غسل اليدين والعد والفحص واللمس، وتؤدي مقاومة تنفيذ الفعل القهري إلى توتر متزايد يزول مؤقتاً فور تنفيذ ذاك الفعل.

التشخيص: يشخص الاضطراب الوسواسي القهري حين توافر الشروط التالية:

١- وساوس أو أفعال قهرية أو كلاهما، تحدث في معظم الأيام مدة أسبوعين على الأقل.

٢- وساوس (أفكار أو تخيلات) أو أفعال قهرية تتصف بكل مما يلي:

* يعرف المريض أنها تنشأ من عقله، وأنها ليست مفروضة عليه من أشخاص أو تأثيرات خارجية.

* متكررة وغير سارة، مع إقرار المريض بأن وسواساً واحداً أو فعلاً قهرياً واحداً على الأقل هو مفرط ولا مسوغ له.

* يحاول المريض المقاومة، ويخفق في مقاومة وسواس أو فعل قهري واحد على الأقل (ولكن قد تضمحل المقاومة في الحالات شديدة الإزمان).

* الخوض في الأفكار الوسواسية، أو تنفيذ الأفعال القهرية ليس بنفسه ممتعاً أو ساراً (يجب تمييز ذلك من التخفيف العابر للقلق والتوتر).

٣- تسبب الوساوس والأفعال القهرية الإزعاج، وتعطل حياة المريض الاجتماعية وأداءه الفردي، ويحدث ذلك عادةً عن طريق إضاعة الوقت.

٤- ليست ناجمة عن مرض عقلي آخر مثل الفصام أو اضطرابات المزاج.

يصيب الاضطراب الوسواسي القهري الجنسين بالتساوي في سن المراهقة أو بداية الكهولة، ولكن قد يشاهد في الأطفال أيضاً. وقد اعتقد سابقاً أنه اضطراب نادر الحدوث يصيب ١,٠-١-٢,٣ من كل ١٠٠٠ مواطن، ولكن تظهر الدراسات الحديثة أن الأشكال متوسطة الشدة منه ربما كانت شائعة نسبياً. أما السير فهو مزمن مع تموج في شدة الأعراض، وقد تختلط الحالة بالاكتئاب أو بإدمان الكحول والمهدئات.

وهناك الكثير من النظريات النفسية التي تحاول تعليل حدوث الاضطراب الوسواسي القهري، ولكن ما زالت هذه النظريات من دون برهان. أما الدراسات السريرية فتظهر ازدياد تواتر الاضطراب الوسواسي القهري عند أقارب المصابين به، مما يدل على دور الوراثة في إمراض هذا الاضطراب، إضافةً إلى دلائل توحي أن الاضطراب الوسواسي القهري ربما كان نتيجة خلل دماغي عضوي، وأهم هذه الدلائل:

١- ازدياد حدوث الأعراض الوسواسية عقب جائحة التهاب الدماغ الوسني (النوامي) lethargic encephalitis.

٢- كثرة ترافق الأعراض الوسواسية والعرَّات التي تنجم عادةً عن اضطراب في النوى الدماغية القاعدية.

٣- فعالية الأدوية الحاصرة لاسترداد السيروتونين في علاج الاضطراب الوسواسي القهري.

٤- النتائج الباهرة للجراحة النفسية في علاج الحالات الشديدة والمعندة من الاضطراب الوسواسي القهري.

خامساً- التفاعل للكرب الشديد واضْطِرابات الإحْكام reaction to severe stress and adjustment disorders:

تضم هذه الزمرة من الاضطرابات النفسية التَّفاعُلُ (الاستجابة) الحادُّ للكَرْب acute stress reaction الذي يحدث فور التعرض لكرب ما، واضْطِرابُ الكَرْبِ التَّالي للرَّضْح post-traumatic stress disorder واضْطِرابات الإحْكام (التلاؤم) adjustment disorders.

١- يشخص التَّفاعُلُ الحادُّ للكَرْب acute stress reaction حين توافر الشروط التالية:

أ- يجب أن يكون المريض قد تعرض لضغوط استثنائية نفسية أو فيزيائية.

ب- تبدأ الأعراض على الفور عقب التعرض للضغوط (خلال ساعة)، وتشتمل على أربعة على الأقل من أعراض القلق الواردة في الجدول ١ (واحد منها على الأقل من الأعراض رقم ١ إلى ٤)، أو في الجدول ٢، شريطة عدم تحقيق الشروط التشخيصية لاضطراب الهلع، ولا لاضطرابات القلق الرهابي، ولا للاضطراب الوسواسي القهري، ولا للاضطراب المراقي.

ج- يقال إن التفاعل معتدل الشدة إذا لم ترافقه أعراض إضافية، ومتوسط الشدة إذا رافقه عرضان مما يلي:

* الانسحاب من التداخلات الاجتماعية المعتادة.
* تضيق الانتباه.
* توهان ظاهري.
* غضب وعنف كلامي.
* قنوط ويأس.
* فرط حركة غير هادف وغير مسوغ.
* تفاعل حداد مفرط وغير قابل للضبط (بحسب العادات المحلية).

ويعد تفاعل الكرب الحاد شديداً إذا رافقته أربعة من هذه الأعراض السبعة الإضافية، أو الذهول التفارقي.

د- إذا كانت الضغوط عابرةً أو قابلةً للتخفيف يجب أن تبدأ الأعراض بالتلاشي في ٨ ساعات، أما إذا كانت الضغوط مستمرةً فيجب أن تبدأ الأعراض بالتلاشي في ٤٨ ساعة.

هـ- يجب ألا يحدث في سياق أي مرض نفسي آخر، وألا يكون خلال ٣ أشهر من نهاية أي اضطراب سلوكي أو عقلي.

٢- تتطور الأعراض الوصفية لاضْطِراب الكَرْبِ التَّالي للرَّضْح post-traumatic stress disorder عقب التعرض لحدث مسبب لرض نفسي تتجاوز شدته ما هو مألوف في التجارب البشرية الطبيعية، أي إنه خارج مجال التجارب الشائعة، مثل المرض المزمن أو وفاة شخص عزيز أو الخسارة المالية أو الخلافات الزوجية.

تؤثر الكروب المسببة لهذا الاضطراب في معظم البشر أو كلهم مثيرةً فيهم مشاعر عنيفة من الخوف والرعب والعجز، كما في حالات الكوارث الطبيعية، أو الاغتصاب، أو التعذيب، أو التعرض لحادث مهدد لحياة المريض أو أسرته، أو مشاهدة حادثة قتل شخص آخر.

قد يبدأ هذا الاضطراب في أي عمر، إذ تبدأ الأعراض عقب الحادثة الراضة، فيعاني المريض من فرط التنبه واليقظة ويصبح سريع التهيج والغضب، ويضطرب نومه وتركيزه وقدرته على إتمام أعماله، ويرافق ذلك حالة خدر شعوري معمم يبدأ على الفور ويشعر فيه المريض بأنه غريب أو معزول عن الآخرين، ويتجنَّب كل ما يذكِّر بالحادثة (بما في ذلك الانفعالات والذكريات، مما قد يؤدي إلى نساوة نفسية المنشأ)، وقد يتكرر عيش هذه الحادثة بطرائق مختلفة، منها الذكرى العنيفة والأحلام المزعجة، ونادراً ما تحدث تفاعلات تَفارُقِيَّة أو انشقاقية تستمر دقائق أو ساعات أو أياماً، يتصرف في أثنائها المريض وكأنه يعاني الحادثة الأصلية آنياً.

قد تختلف الصورة السريرية عند الأطفال، فيبدو الطفل مخبولاً أو أبكم، مع أحلام مزعجة تتحول بعد أسابيع إلى كوابيس عنيفة ومهددة للحياة، ويخفّ اهتمام الطفل بهواياته المعتادة، وقد تتبدل نظرته إلى المستقبل، كما قد يشكو من أعراض جسدية مثل الصداع ووجع البطن.

يُشَخَّص اضْطِرابُ الكَرْبِ التَّالي للرَّضْح عند توافر الشروط التالية:

أ- يجب أن يكون الشخص قد تعرض لظرف أو حادث مكرب (فترة قصيرة أو مديدة)، له طبيعة كارثية أو خطرة بدرجة استثنائية بحيث تسبب ازعاجاً لأي كان.

ب- تذكر متواصل، أو معايشة الظرف المكرب بشكل ومضات راجعة تفرض نفسها، أو ذكريات حية، أو أحلام معاودة، أو معاناة الكرب عند التعرض لظروف مماثلة لتلك التي سببته أصلاً.

ج- يجب أن يبدي المريض تجنباً فعلياً أو تفضيلياً للظروف المماثلة لتلك التي سببت الكرب، على ألا يكون ذلك موجوداً قبل الكرب.

د- مع أي مما يلي:

(١)- عجز عن تذكر تفاصيل مهمة من فترة التعرض للرضح على نحو تام أو جزئي.

(٢)- أعراض مستورة لفرط التنبه والحساسية النفسية (لم تكن موجودة قبل التعرض للكرب)، تبدو بأي اثنين مما يلي:

* صعوبة بدء النوم أو استمراره.
* هيوجية أو فورات من الغضب.
* صعوبة التركيز.
* فرط الحذر والمراقبة للبيئة.
* استجابة دهشة مضخمة.

هـ- يحدث خلال ٦ أشهر من الحدث المكرب أو من نهاية فترة الرضح.

٣- تُشَخَّص اضْطِرابات الإِحْكام adjustment disorders عند توافر الشروط التالية:

أ- بدء الأعراض في مدة شهر من التعرض لرض نفسي محدد ليست له طبيعة كارثية أو غير عادية.

ب- أعراض أو اضطراب سلوك من النماذج المشاهدة في أي من اضطرابات المزاج (ما عدا الضلالات والأهلاس)، أو أي من الاضطرابات القلقية أو اضطرابات التَّصَرُّف، من دون تحقيق بقية الشروط التشخيصية لأي من هذه

الاضطرابات.

ج- ويصنف اضْطِراب الإِحْكام بحسب الأعراض الطاغية إلى:

* تفاعل اكتئابي وجيز.
* تفاعل اكتئابي مديد.
* تفاعل اكتئابي قلقي مختلط.
* اضطراب إِحْكام مع سيطرة اضطراب انفعالات أخرى (مثلاً: سلوك تقهقري مثل مص الإصبع، أو السلس البولي عند الأطفال).
* اضطراب إِحْكام مع سيطرة اضطراب التَصَرُّف (مثلاً: سلوك عدواني أو مضاد للمجتمع)
* اضطراب إِحْكام مع اضطراب مختلط في الانفعالات والتَصَرُّف.

وباستثناء التفاعل الاكتئابي المديد، فإن الأعراض لا تستمر أكثر من ٦ أشهر بعد انتهاء الظرف الضاغط وعواقبه.

معالجة اضطرابات القلق:

تتبع في معالجة الاضطرابات القلقية طرائق نفسية ودوائية [ر. المعالجات في الطب النفسي] يمكن تلخيصها كما يلي:

١- المعالجة النفسية، ولها أشكال عديدة:

أ- المعالجة النفسية الداعمة: وفيها تتم مناقشة الأعراض مع المريض وتوضيح طبيعتها، مع تفهم المريض وطمأنته.

ب - المعالجة السلوكية:

* المعالجة بالاسترخاء (خاصةً لنوب الهلع).
* التدريب على تدبير القلق.
* إزالة التحسس التدريجية (للرهابات).
* الإغراق (للرهابات).
* الممارسة المبرمجة (خاصةً لرهاب الميادين).
* منع الاستجابة (للأفعال القهرية).
* التقليد (للأفعال القهرية).
* إيقاف الأفكار (للوساوس).

ج - المعالجة بالتحليل النفسي.

د- المعالجة المعرفية.

٢- المعالجة الدوائية:

أ- أدوية تؤثر محيطياً في الجملة العصبية الودية: حاصرات بيتا.

ب- أدوية حالة للقلق تؤثر في الجملة العصبية المركزية: وأهمها مشتقات البنزوديازيين، كما أن لبعض مضادات الذهان وبعض مضادات الاكتئاب وبعض مضادات الصرع تأثيراً مضاداً للقلق.

ج- مضادات الاكتئاب الحاصرة لاسترداد السيروتونين النوعية (مثل كلوميبرامين وسيرترالين وفلواكستين وباروكستين).

٣- **الجراحة النفسية:** وتستطب في قليل من حالات الاضطراب الوسواسي القهري الشديدة والمُعنِّدة على طرائق المعالجة الأخرى لسنوات عديدة، والطريقة الجراحية الوحيدة المستخدمة حالياً هي الجراحة الفراغية الموجهة التي تجرى في مراكز متخصصة بالجراحة النفسية، والنتائج الفورية للجراحة باهرة حيث تتحسن الأعراض الوسواسية وتخف المعاناة والتوتر، ويتحسن السلوك على نحو عام.

يفضل تجنب الأدوية حين تكون أعراض القلق خفيفة، وهناك براهين على فعالية طرائق المعالجة السلوكية المذكورة أعلاه. وقد تستخدم المعالجة بالتحليل النفسي لاكتساب البصيرة بالمعاني الرمزية واللاواعية لقلق المريض، ولتعرف الكروب المسببة للقلق، ولتوضيح الآليات الدفاعية ضد القلق وللعثور على أفضل الوسائل للتعامل مع الكرب. أما المعالجة المعرفية فتركِّز على حوادث الكرب وظروفه المثيرة لأفكار تلقائية مسببة للقلق، وعلى الاستبدال بتلك الأفكار التلقائية أفكاراً عقلانية.

ويلجأ أولاً عند استخدام الأدوية إلى حاصرات استرداد السيروتونين النوعية، وقد تدعم بالمهدئات فترة قصيرة أو بمضادات الذهان.

الطب النفسي الجسدي

حسان المالح

يشمل هذا البحث "الاضطرابات العصابية" التالية:

١- الاضْطِرابات التَفارُقِيَّة أو الانشقاقية (اضْطِرابُ التَّحْوِيْل).

٢- الاضْطِرابات جَسَدِيَّة الشَّكْل.

٣- اضْطِرابُ الألَمِ الجَسَدِيُ الشَّكْل المُسْتَدِيم.

٤- اضطرابات عصابية أخرى: الوَهَن العَصَبِي neurasthenia، ومتلازمة تَبَدُّد الشَّخْصِيَّة، والغُرْبَةُ عن الواقع.

توضح هذه الاضطرابات العلاقة بين الأعراض الجسدية والحالة النفسية، وهي تظهر العلاقة الوطيدة والتكاملية بين الجسد والنفس؛ فالجسد البشري يتأثر بالتكوين النفسي للإنسان وباضطراباته النفسية، كما يؤثر الجسد والتكوين العضوي للجسم في التكوين النفسي على نحو واضح. ولا تقتصر الأعراض الجسدية التي ترتبط بعوامل واضطرابات نفسية على الاضطرابات المذكورة أعلاه، بل هي أوسع من ذلك بكثير؛ لذلك سيعرض في هذا البحث أيضاً الاضطرابات المفتعلة والتمارض، والطب النفسي الجسدي، واضطرابات النوم، واضطرابات الأكل، والطب النفسي الجنسي، والطب النفسي المهني.

تضاف إلى ذلك أعراض جسدية ترافق اضطرابات نفسية محددة ذُكر كل منها في البحث المخصص له، مثل الأعراض الفيزيولوجية للاضطرابات القلقية، ونقص الشهية وفقدان الوزن في الاضطراب الاكتئابي، وغير ذلك.

أولاً- الاضْطِرابات التَفارُقِيَّة أو الانشقاقية (اضْطِرابُ التَّحْوِيْل) dissociative (conversion) disorders:

اضْطِرابات التَّحْوِيْل: هي حالات يشكو فيها المريض من أعراض توحي بالإصابة بمرض عصبي أو طبي عام، ويعتقد أن هذه الشكاوى تحدث بوصفها استجابة لمصاعب في حياة المريض، ويصنف ICD-10 الاضطرابات التحويلية ضمن الاضْطِرابات التَفارُقِيَّة أو الانشقاقية، في حين يصنف DSM-IV اضطراب التحويل بوصفه اضطراباً جسدياً نفسياً.

تعد الاضطرابات التحويلية (أو هستيريا التحويل) من الاضطرابات جسدية الشكل المهمة والشائعة، وهي معروفة منذ القدم، وقد ارتبطت بالهستيريا عبر العصور. وكلمة هستيريا مشتقة من اللغة اليونانية وتعني الرحم؛ إذ كان يعتقد أن الرحم يتجول في جسم المرأة ويغادر موقعه بسبب الامتناع عن الجنس مما يسبب حدوث أعراض جسدية مرضية غريبة. وقد اتسع استعمال هذا المصطلح ليشمل عدداً من الاضطرابات النفسية المختلفة مثل وصف الشخصية الهستيرية وهي الشخصية الاستعراضية التي تحب الظهور ولفت الانتباه، وتتميز بانفعالاتها المبالغة والمتغيرة. كما يشمل هذا المصطلح حالات يشكو فيها المريض أعراضاً جسدية متعددة ومزمنة من دون سبب عضوي، وحالات من الاضطراب الذهاني العابر قصير الأمد وغير ذلك. وقد قل استعمال مصطلح "هستيريا" في اللغة الطبية المعاصرة، وتستعمل بدلاً عنه مصطلحات أخرى أكثر تحديداً ووضوحاً؛ أهمها الاضطراب التحويلي والاضطراب التفارقي، ويحدث كلاهما نتيجة التعرض لكرب يولد صراعاً داخلياً فيتم تخفيف القلق المرافق لذلك الصراع عن طريق تحويله إلى أعراض جسدية في الاضطراب التحويلي، أو عن طريق حدوث نساوة أو شرود في الاضطراب التفارقي.

تشتمل فقرة الاضْطِرابات التَفارُقِيَّة أو الانشقاقية (اضطراب التحويل) في التصنيف العالمي للأمراض على اضطرابات شائعة تتصف بظهور أعراض مرضية أو بفقدان وظائف طبيعية حركية أو حواسية، مثل الخدر أو العمى أو الشلل أو النوب الاختلاجية، من دون أسباب طبية مرضية أو تغيرات فيزيولوجية تفسر وجود الأعراض الجسدية. وتصنف هذه الاضطرابات إلى:

١- النساوة الانشقاقية dissociative amnesia.

٢- الشُرُوْد الانشقاقي dissociative fugue.

٣- الذُهول الانشقاقي dissociative stupor.

٤- اضطرابات الغَيْبَة والاستحواذ trance and possession disorders.

٥- الاضطرابات الانشقاقية الحركية dissociative motor disorders.

٦- الاختلاجات الانشقاقية dissociative convulsions.

٧- الخدر وفقد الحس الانشقاقي dissociative anesthesia and sensory loss.

٨- اضطرابات انشقاقية (تحويلية) مختلطة.

٩- اضطرابات انشقاقية (تحويلية) أخرى:

أ- متلازمة غانسر Ganser's syndrome.

ب- اضطراب تعدد الشخصية multiple personality disorder.

١٠- اضطرابات انشقاقية عابرة في الطفولة واليفع.

الأعراض الانشقاقية:

تعرف الاضطرابات الانشقاقية وفقاً لمعايير التشخيص الحالية بأنها ظهور عرض أو أعراض مرضية جسدية، أو تغير الوظائف الطبيعية للجهاز العصبي الحركي الإرادي أو الحواس أو فقدها، مما يشير إلى الإصابة بمرض عصبي أو عضلي دماغي، أو مرض طبي عام، وترتبط هذه الأعراض بعوامل نفسية وكروب وصراعات في نشوئها أو اشتدادها. وهي لا تظهر بإرادة المريض وليست مُتَعَمدة، ولا يمكن تفسيرها بوجود مرض عضوي يمكن تشخيصه سريرياً أو بعد إجراء الفحوص اللازمة.

والانشقاق أو التفارق dissociation هو خلل جزئي أو تام في وعي الشخص أو في ذاكرته أو هويته أو إدراكه، وقد يكون استجابة لرضح trauma أو لتعاطي عقار، وقد يكون الهدف منه السماح للعقل بإبعاد نفسه عن تجارب يصعب على النفس التعامل معها في ذلك الوقت، ولأنه يحدث على نحو غير متوقع فإنه يزعزع طرق استجابة الشخص أو أدائه ويصيبه بالذهول: فلمختلف الاضطرابات الانشقاقية علاقة بالكرب وبالرضح، ويشترط لتشخيص اضطراب انشقاقي (أو تحويلي) وجود أعراض لا يمكن عدها دليلاً على مرض جسدي ما (ولكنها قد تزامن الإصابة بمرض جسدي يبدي أعراضاً أخرى)، مع ترافق ظهور الأعراض الانشقاقية لمتطلبات أو حوادث أو مشاكل مكربة. إذ يُثار كل من النساوة الانشقاقية (أو النساوة نفسية المنشأ) والشُرُود الانشقاقي (أو الشرود نفسي المنشأ) بالكروب الحياتية التي لا تبلغ شدة الرضح.

- **والنساوة الانشقاقية** هي نسيان تام أو جزئي لحوادث أو مشاكل حديثة مازالت تسبب رضحاً أو كرباً، وهي من الشدة بحيث لا يمكن عدها نسياناً عادياً أو تظاهراً مقصوداً.

- **والشرود الانشقاقي** هو ابتعاد غير متوقع عن المنزل وعن المحيط المعتاد للعمل وللنشاطات الاجتماعية، على الرغم من أن السفر يبدو منظماً على نحو طبيعي، مع نساوة تامة أو جزئية للرحلة.

- أما **الذهول الانشقاقي** فهو نقص الكلام والحركات الإرادية والاستجابة الطبيعية للضوء والضجيج واللمس أو غيابها، مع الحفاظ على مقوية عضلية طبيعية ووضعة جامدة وتنفس طبيعي، وأحياناً على حركات عينين متناسقة محدودة.

- **والغيبة** هي تغير عابر في مستوى الوعي يتظاهر إما بفقد حس الهوية الشخصية المعتاد، وإما بتضيق إدراك الوسط المحيط بالشخص والتركيز الانتقائي الضيق على بعض المنبهات البيئية، وإما باقتصار الحركة والكلام على تكرارات محدودة.

- أما **اضطراب الاستحواذ** فهو الاقتناع بأن الشخص خاضع لسيطرة الجن أو السحر أو غيرهما.

- تتظاهر **الاضطرابات الانشقاقية الحركية** (اضطراب التحويل) بأعراض عصبية حركية، مثل الشلل النصفي أو شلل أحد الأطراف أو صعوبة القيام بحركات تقع تحت السيطرة الإرادية بما في ذلك الكلام، أو فقدان التوازن الحركي في المشي، أو صعوبة الوقوف من دون مساعدة.

- أما **الاختلاجات الانشقاقية** فتشبه نوبات الصرع؛ وتتصف بحركات تشنجية مفاجئة وغير متوقعة من دون أن يليها فقد الوعي ومن دون عض اللسان، أو انفلات البول أو إيذاء النفس في أثناء السقوط.

- تكون الأعراض حسية في حالات **الخدر وفقد الحس الانشقاقي**، إذ تفقد على نحو تام أو جزئي الأحاسيس الجلدية الطبيعية في كامل الجسد أو بعض أجزائه، ومن المعتاد فقد حس اللمس والوخز والارتجاج والحرارة والبرودة. كما قد تفقد أحياناً حاسة النظر أو السمع أو الشم فقداً تاماً أو جزئياً.

- **متلازمة غانسر**، هي ظاهرة الأجوبة التقريبية [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي].

- **اضطراب تعدد الشخصية:** هو تناوب الشخص نفسه بين شخصيتين متباينتين أو أكثر. تكون شخصية واحدة فقط ظاهرةً في أي وقت، ولكل شخصية ذكرياتها وخواصها ونماذج سلوكها الخاصة بها.

هناك عديد من الملاحظات السريرية التي تساعد على تشخيص الحالات الانشقاقية يستطيع الطبيب اكتسابها من خلال الخبرة والممارسة الطبية التي تعرفه بمظاهر الأمراض الجسدية والعصبية وأعراضها والتي تجعله قادراً على التفريق بين الحالات الانشقاقية والحالات العضوية في كثير من الأحيان. فعند فحص المريض المصاب بالشلل الانشقاقي مثلاً، قد يجد الفاحص في أثناء الحوار مع المريض ومن طريقة حديثه ومظاهر التعبير الانفعالي لديه أنه غير مبالٍ، وقد يبتسم ويضحك؛ وهذا ما يعرف باللامبالاة الجميلة la belle indifference، ولكن لا يرافق هذا العَرَض جميع الحالات. وفي حالات الشلل أيضاً يجد الفاحص أن المريض يسحب الطرف المشلول ويجره جراً من

دون حدوث التأرجح الذي يحدث في حالات الشلل الحقيقي، وعند محاولة تحريك العضو المشلول يجد الفاحص أن العضلات المعاكسة للحركة يزداد توترها وشدها كي تمنع الحركة، ولا يحدث هذا أبداً في حالات الشلل الحقيقي، وتكون المنعكسات الوترية طبيعية تماماً في حالات الاضطراب الانشقاقي وكذلك تخطيط العضلات الكهربائي.

ظهور الاضطرابات الانشقاقية وانتشارها وسيرها:

تظهر الاضطرابات الانشقاقية في سن المراهقة والشباب، ولا يظهر الاضطراب للمرة الأولى بعد سن ٣٥ سنة. كما لا يظهر قبل سن الرابعة، ويجب حين ظهوره المتأخر بحث الأسباب العضوية بالتفصيل؛ لأن الأسباب هنا تكون طبية وعضوية في أغلب الحالات. وتكثر الاضطرابات الانشقاقية عند المرأة مقارنةً بالرجل بنسبة خمسة أمثال على الأقل، وهي تحدث في ثلاثة بالألف من الناس وفقاً للإحصائيات الغربية، ومن المؤكد أن نسبة انتشاره في الدول النامية أعلى من ذلك بكثير، وتقدر نسبة الاضطرابات الانشقاقية بـ ٨٪ من مرضى المستشفيات العامة و٢٪ من مرضى العيادات الخارجية النفسية في الدول المتقدمة، وهي أكثر انتشاراً في البلدان النامية والبيئات الريفية والأوساط الثقافية المتدنية، ووفقاً لبعض الإحصائيات في العالم الثالث تشكل الاضطرابات الانشقاقية ١٠٪ من حالات العيادات الخارجية.

تظهر الأعراض الانشقاقية على نحو سريع وفجائي عادةً، وتزول في أيام أو أسابيع، وقد تظهر الأعراض ذاتها ثانية أو تظهر أعراض انشقاقية أخرى فيما بعد. ويحدث النكس بنسبة ٢٥٪ في السنة الأولى، وتصبح بعض الحالات مزمنة وتستمر سنوات عديدة ما لم تُعالج معالجة فعّالة، وبعض هذه الحالات المزمنة قد تشفى فجأة بحدوث أحداث طارئة ذات أهمية خاصة مثل حدوث حريق في المنزل في حالة مريض مشلول، إذ يتمكن من الجري فجأة هرباً من الحريق. وفي الحالات المزمنة تضمر العضلات المشلولة؛ ويسمى هذا "ضمور عدم الاستعمال disuse atrophy".

لبعض الأعراض الانشقاقية إنذار أسوأ من حيث عدم استجابتها للعلاج وإزمانها وتكرارها؛ مثل الرجفة والاختلاجات الانشقاقية، وتختلف نتائج متابعة هذه الحالات باختلاف مكان تشخيصها. فمتابعة الأعراض الانشقاقية طويلة الأمد في المراكز العصبية تبين أن نسبة كبيرة من المرضى يصابون لاحقاً بأمراض عصبية وعضوية أو بأمراض نفسية أخرى، في حين تظهر دراسات مماثلة في المستشفيات النفسية أن التشخيص لا يتغير في أغلب الحالات، ولا تظهر أي أمراض عصبية أو جسدية أو نفسية أخرى، وقد يعود اختلاف نتائج الدراسات هذا إلى اختلاف عينات المرضى المدروسين، ولكن يبقى ضرورياً الانتباه إلى احتمال وجود أمراض عصبية وجسدية في حالات الاضطرابات الانشقاقية، وضرورة التأكد من نفيها وضرورة متابعة هؤلاء المرضى عموماً.

وتجدر الإشارة إلى أن عدداً من الدراسات الحديثة بَيّنَ نسبة كبيرة تصل إلى ٢٥٪ من حالات شخصت وعولجت على أنها حالات صرع هي حالات اختلاج انشقاقي وليست صرعاً حقيقياً.

أسباب الاضطرابات الانشقاقية:

بينت الدراسات أن الأعراض الانشقاقية تظهر بعد ضغوط نفسية محددة وترتبط بها زمنياً، كما يمكن إحداث هذه الأعراض وإزالتها بالإيحاء؛ مما يدل على أهمية العوامل النفسية والاجتماعية في حدوث الاضطرابات الانشقاقية، وتتناقض الآراء وتتنوع حول أسباب هذه الاضطرابات بين نظريات عصبية وأخرى نفسية أو اجتماعية.

يرى بعضهم أن الاضطرابات الانشقاقية هي نتيجة اعتلال في الجهاز العصبي والدماغ، ويفسر بعضهم الشلل الانشقاقي على أنه نتيجة اضطراب عصبي فيزيولوجي يتعلق بتثبيط الإشارات العصبية الحركية في الجهاز الشبكي مما يؤدي إلى عدم وصول أوامر الحركة إلى الجهاز العضلي، ولكن الدراسات المخبرية والوراثية لم تدعم هذا التفسير.

أما النظريات النفسية فمتنوعة: إذ يشير مصطلح "تحويل" إلى أن المشاعر والانفعالات تتحول إلى أعراض جسدية وفقاً لآليات الدفاع النفسية، ولكن لا تتوافر معرفة كافية حول طبيعة هذا التحول وكيفيته من الناحية الفيزيولوجية، وأكد بعض العلماء أن هذا التحويل إلى الأعراض الجسدية له بعد رمزي، وقد لاحظ فرويد أن المرضى يتحسنون حين يتحدثون عن ذكريات محددة في أثناء التنويم الإيحائي مما جعله يتابع البحث عن هذه الذكريات الخاصة الممنوعة والمكبوتة واستخلاصها من خلال التحليل النفسي مما يسهم في تفريغها من الشحنات العاطفية والانفعالية المرتبطة بها، ويؤدي إلى التبصّر والشفاء، وترتبط هذه الذكريات الخاصة بالرغبات والأفكار والاندفاعات الجنسية المكبوتة، وبما يعرف بالمرحلة الأوديبية والثبات عندها. وقد بينت عدة دراسات حديثة أن هناك ازدياداً في حدوث المشكلات والاضطرابات الجنسية في حالات

الاضطرابات الانشقاقية، وحدوث سوء المعاملة الجنسية في الطفولة في ثلث الحالات.

تؤكد النظريات الأخرى على أهمية المشاعر العدوانية والرغبات الاعتمادية الناجمة عن الحرمان والإحباط في أثناء الطفولة، وأن الصراعات والعقد النفسية المرتبطة بذلك تبقى وقتاً طويلاً في تركيبة الإنسان، وأن بعض الضغوط الخاصة التي يواجهها الشخص تثير مثل هذه الصراعات فتظهر الأعراض الانشقاقية حلاً وسطاً بين التعبير عنها وبين الخوف من التعبير عنها؛ إذ يمكن للأعراض الانشقاقية أن تمثل عقاباً ذاتياً على رغبات الشخص واندفاعاته وانفعالاته السلبية الممنوعة، ويمكن لها أيضاً أن ترضي حاجات الاعتماد على الآخرين بتمثيل دور المريض، وكذلك الهروب والخروج من أزمة ضاغطة ومهددة مع وجود المسوغات النفسية والاجتماعية، وهي حدوث المرض الذي يخفف من المسؤولية ويستخلص العون من الآخرين، ويمكن القول إن تمثيل دور المريض يرافقه كسب أولي أو أساسي يتلخص في إبعاد الصراع النفسي والحاجات النفسية الذاتية والانفعالات المؤلمة بعيداً عن ساحة التفكير والوعي، وأما المكسب الثانوي فهو الحصول على فوائد متعددة مثل انتباه الآخرين ورعايتهم، والتخفّف من الأعباء والتبعات، والمحافظة على الزوج والأصدقاء وغير ذلك.

ومن الناحية السلوكية يمكن أن تُعد الأعراض الانشقاقية نوعاً من التكيف المرضي الناجم عن تجربة حياتية مؤلمة ومحبطة، ونتيجة للتفاعل بين شخصية محددة لها قدرات وإمكانات محدودة وبين ظروف اجتماعية وثقافية خاصة؛ إذ يتعلم المريض أن يكسب انتباه الآخرين وعطفهم ودعمهم، ويتجنب عقابهم ونقدهم وعدوانيتهم من خلال الأعراض المرضية الجسدية، لأن تصرفات الأهل والمربين والقيم الاجتماعية العامة تثبت مثل هذه الأنماط السلوكية وتدعمها.

ومن ناحية أخرى يؤكد بعض العلماء أن الأعراض الانشقاقية هي أسلوب تعبيري بدائي، وهي أسلوب رمزي يعتمد على الحركة والشكل بدلاً من التخاطب والتعبير اللفظي الواضح. ويدعم هذه النظرية أن الأعراض الانشقاقية أكثر انتشاراً في الأشخاص والمجتمعات الأقل ثقافة والأقل ذكاءً، وفي الأشخاص المقيدين والمحصورين ضمن قواعد صلبة خاصة.

ومن الناحية العملية تبين الدراسات أن الأعراض الانشقاقية قد تتزامن مع اضْطِرَاب الجَسْدَنَة المزمن، وأن تكون جزءاً منه، وما تزال أسبابه غير واضحة، كما أنها تحدث لمن تعرض لمرض جسدي سابق أو مع من يعيش ويقابل أشخاصاً لديهم مرض جسدي عضوي، وهو ما يسمى تقليد النموذج، وترافق الأعراض الانشقاقية مختلف اضطرابات الشخصية ولاسيما الشخصيات ذات الصفات الهستريائية والاتكالية والمضادة للمجتمع.

يبدو مما سبق أن الأعراض الانشقاقية ترتبط بمزيج من العوامل الشعورية واللاشعورية الفاعلة في كل حالة على حدة؛ ما يستدعي النظر إليها من منظار شامل متعدد الجوانب يساعد على تفهمها والتعامل معها على نحو أفضل.

التشخيص التفريقي: لابد من التفريق بين الاضطرابات الانشقاقية وبين عدد من الأمراض العصبية والاضطرابات العضوية الأخرى مثل مرض غيلان باريه Guillain Barré والوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis والتصلب المتعدد multiple sclerosis والذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus، وقد يحدث التباس في تشخيص هذه الأمراض ولاسيما في مراحلها الأولى المبكرة نظراً لتغير الأعراض وتحسنها التلقائي، ولكن تتوضح صورتها السريرية أكثر مع سير المرض وتقدمه، ويفيد في التشخيص الفحص الجسدي والعصبي الدقيق وإجراء عدد من الفحوص إضافة إلى متابعة الحالة.

ويجب التفريق بين الاضطراب الانشقاقي والصرع بأشكاله المتعددة (الصرع الكبير والصرع الصغير والصرع الجزئي) (الجدول رقم١)، ومرض باركنسون ولاسيما الشكل الشبابي منه والشكل الدوائي الناجم عن استعمال أدوية محددة، والتأثيرات الجانبية الحركية الحادة أو المتأخرة الناجمة عن استعمال مضادات الذهان أو مضادات القياء الحاصرة لمستقبلات الدوبامين.

قد يلتبس تشخيص العرض الانشقاقي "عسر البلع" أو ما يسمى "اللقمة الهستريائية globus hystericus" بتشخيص عدد من اضطرابات الجهاز الهضمي مما يستدعي فحص البلعوم والتنظير الهضمي؛ لنفي وجود اضطرابات عضوية كالأورام وغيرها، وفي حالات آلام الوجه الحادة يجب الانتباه إلى تشخيص ألم العصب مثلث التوائم trigeminal neuralgia. كما يجب التفريق بين الاضطرابات الانشقاقية وغيرها من الاضطرابات جَسَدِيَّة الشَّكْل، والاضطراب المفتعل وغير ذلك من الاضطرابات النفسية الأخرى إذا توافرت الأعراض اللازمة لتشخيصها.

الأعراض	الاختلاج الانشقاقي	النوبة الصرعية
الشخصية	هستريائية، اعتمادية، مضادة للمجتمع، شخصية مضطربة	
الصرخة	متكررة في أثناء النوبة	وحيدة في بداية النوبة
الكلام	قد يكون مترابطاً	كلام متقطع
العض	عض الفم والآخرين	عض اللسان
التبول والتبرز	نادر	شائع
مدة النوبة	طويلة وقد تستمر ساعات	دقائق
بعد النوبة	المريض واعٍ انفعالي، وقد لا يتذكر النوبة	تغيم وعي، آلام، نوم، نساوة لنوبة
فحص العينين	تتجه العينان بإصرار للأعلى	غياب منعكس القرنية (وبابنسكي)
تخطيط الدماغ أثناء النوبة	طبيعي	مرضي
تخطيط بعد النوبة	طبيعي	مرضي
مستوى البرولاكتين بالدم	طبيعي	يرتفع في أثناء النوبة وبعدها
النوبة من دون وجود آخرين	نادرة جداً	شائعة

الجدول (١) التفريق بين الاختلاج الانشقاقي وبين نوبة الصرع

معالجة الاضطرابات الانشقاقية: تحتاج معالجة الاضطرابات الانشقاقية إلى أخذ التفاصيل الدقيقة عن الحالة المرضية وكيفية ظهور الأعراض، وإلى بناء علاقة إيجابية علاجية مع المريض، ولابد من الفحص الجسدي الطبي والعصبي وإجراء الفحوص والاستقصاءات اللازمة، ومن المفيد إتاحة الفرصة للمريض للتعبير عن مشكلاته ومشاعره وصراعاته الحالية.

تبقى المعالجة الأساسية التوجه نحو إزالة الأعراض، وهو يعتمد على الأساليب الإيحائية العامة، ويمكن استعمال عدد من الأدوات والتقنيات لزيادة الإيحاء مثل التنبيه الكهربائي والحقن العضلية والأساليب الدينية كأن يطلب من المريض الذي فقد صوته قراءة الفاتحة أو الاستغفار على نحو متكرر والإصرار على ذلك إلى أن ينطق بالكلام. ويفيد إعطاء أحد المهدئات من زمرة بنزوديازيبين (مثل diazepam أو lorazepam) على شكل حقنة وريدية بطيئة يجري في أثنائها تأكيد زوال الأعراض وشفائها على نحو إيحائي، إضافة إلى فائدتها في إطلاق التعبير الانفعالي عن الذكريات الخاصة والصراعات النفسية والانفعالات المؤلمة، ويستعمل لهذا الغرض أميتال الصوديوم، ونسبة الشفاء وزوال الأعراض تصل إلى أكثر من ٨٥٪ من الحالات. كما يفيد التنويم الإيحائي غير الدوائي (التنويم المغنطيسي hypnotherapy) والعلاج النفسي الداعم قصير الأمد.

ولابد من تقدير حالة المريض والضغوط الحالية التي يُواجهها، والرضوض النفسية والآلام التي يعيشها قبل محاولة علاج الأعراض بالقوة الإيحائية للشفاء منها؛ لأن هذه الأعراض قد تخدم المريض وقد تكون ضرورية مؤقتاً. ومن الممكن تأجيل الأساليب الإيحائية التي تهدف إلى الشفاء الفوري عدة أيام، والاتفاق مع المريض على ضرورة بحث المشكلات الشخصية والنفسية التي يعانيها بأسلوب مفيد وتعاوني ومن ثم مواجهة الأعراض المرضية إيحائياً.

أما مواجهة المريض بأن أعراضه ليست عضوية وأنه سليم تماماً فلا يفيد، بل يزيد من الدفاع والكبت، والأفضل إعطاء تفسيرات مفهومة ومبسطة مثل حدوث تشنج مؤقت في البلعوم والحنجرة واللسان بسبب الإرهاق والتعب العصبي في حالات فقد الصوت، وأن ذلك سيزول حتماً وبسرعة.

ومن الملاحظ أن كثيراً من حالات الاضطراب الانشقاقي في هذه البلاد تجد تفسيراتها في المفاهيم الشعبية عن العين والجن والحسد وغير ذلك، وأن كثيراً من هذه الحالات يتم علاجها من قبل المعالجين الشعبيين بأساليب عديدة وغريبة، وبعض هذه الحالات تتحسن بتأثير الإيحاء وبعضها الآخر لا يستجيب. ومن المفيد تطبيق مبادئ العلاج الطبيعي والتأهيلي بالسرعة الممكنة في حالات الشلل والضعف العضلي والتشنج وغيرها، وعدم استعمال العكاز والكرسي المتحرك في حالات الضعف العضلي والشلل، والبدء الفوري بتحريك الأطراف وتدريبها بالتدريج مما يساعد على تقصير مدة الأعراض ويمنع إزمانها، وتفيد بعض الأساليب السلوكية مثل الاسترخاء العضلي والتنفس العميق والعلاج التنفيري aversion therapy وأساليب الثواب والعقاب.

ويجب الانتباه إلى المكاسب الثانوية التي يجنيها المريض، ومعرفة سلوك الأهل والمحيطين بالمريض وتعديل الأساليب المؤكدة للمرض والداعمة له من قبل المحيط، وإذا كان ذلك صعباً فمن المفيد عزل المريض عن بيئته وإدخاله المستشفى مؤقتاً، ثم تكرار الجهود مع الأهل والمحيط لتعديل تلك الأساليب الخاطئة وإتاحة الفرصة لحل المشكلات ومواجهتها في البيئة المحيطة بالحوارات والجهود الفعالة والأساليب الصحية مما يسهم في منع إزمان الأعراض وفي التخفيف من الانتكاسات. وفي بعض الحالات يحتاج المريض إلى علاج نفسي طويل، وإلى علاج الحالات الاكتئابية المتوسطة والشديدة التي قد ترافق ١٠-٣٠٪ من حالات الاضطراب الانشقاقي.

ويمكن القول على نحو عام إن الاضطرابات الانشقاقية ذات إنذار جيد، وشفاؤها تام إذا كانت حديثة الظهور، وإذا رافقتها ضغوط نفسية وبيئية طارئة، وإذا كان أداء المريض وتكيفه جيداً قبل ظهور الأعراض، وحين غياب الاضطرابات النفسية واضطرابات الشخصية الشديدة.

ثانياً- الاضْطِرابات جَسَديِّة الشَّكْل somatoform disorders:

تشتمل الاضْطِرابات جَسَديِّة الشَّكْل على الجَسْدَنَة، والاضطرابات المُراقِيِّة (اضطرابات تَوَهُّم المَرَض)، والخَلَل الوَظيفيِّ المُسْتَقِلِّي جسدي الشكل.

١- الجَسْدَنَة somatization:

هي اضطراب يبدأ قبل سن الثلاثين عاماً، ويتميز بظهور أعراض جسدية متعددة تستمر سنوات وتؤدي إلى تعويق المريض مهنياً أو اجتماعياً أو شخصياً. يصيب اضْطِرابُ الجَسْدَنَة النساء أكثر من الرجال بنسبة ٥-١، وربما وصل معدل انتشاره عند النساء إلى ٢-٣٪، وله أسباب وراثية، كما يرتبط بعوامل نفسية وبتطور الشخصية وظروفها .يشخص الشكل التام من هذا الاضطراب حين يعاني المريض أو المريضة أربعة أعراض ألمية على الأقل، مثل آلام الرأس والبطن والظهر والمفاصل والصدر ومواضع أخرى، إضافةً إلى اثنين من الأعراض الهضمية مثل الغثيان والقياء والإسهال، وأحد الأعراض الجنسية التناسلية مثل عدم انتظام الدورة الشهرية أو قياءات الحمل أو غيرها، مع أحد الأعراض العصبية غير الحقيقية. تظهر كل هذه الأعراض في أثناء سير المرض، والشكل التام من هذا الاضطراب شديد، وهناك شكل مخفف منه أقل شدة، وربما يكون أكثر شيوعاً.

٢- الاضطرابات المُراقِيِّة (اضطرابات تَوَهُّم المَرَض) hypochondriacal disorders:

هي اضطرابات شائعة، وتعني اعتقاد المريض أن لديه مرضاً جسدياً خطراً؛ ولذلك فهو يتفحص جسده باستمرار، ويفسر بعض الأعراض العادية أو الفيزيولوجية على أنها خطرة وتدل على احتمال الإصابة بأحد الأمراض الخطيرة، مثل الأورام الخبيثة أو متلازمة نقص المناعة البشري المكتسب أو غيرها. ولا يقتنع المريض عادةً بطمأنته ولا بنتائج الفحوص المخبرية السليمة إلا على نحو مؤقت؛ إذ يعاوده القلق والتفكير في مرض جسده ويراجع عدداً من الأطباء. وتشخص الإصابة باضطراب مراقي حين وجود اعتقاد راسخ - مدة ستة أشهر على الأقل - إما بما لا يزيد على مرضين (يُسمي المريض أحدهما على الأقل)، وإما انشغال مستمر بتشوه جسدي مفترض (اضطراب خلل البنية body dysmorphic disorder). واضطراب خلل البنية يعني قلق المريض المستمر واهتمامه بشكل أعضاء الجسد الظاهرية، مثل شكل الأنف والوجه والأذنين والأعضاء الجنسية، وأن فيها عيباً شكلياً، وهذا القلق والاهتمام مبالغ فيه، ويسيطر على تفكير المريض وعلى حياته، ويراجع هؤلاء المرضى أطباء التجميل والجلدية والأنف والأذن لإصلاح العيوب وإجراء الجراحات من دون ضرورة .يظهر هذا الاضطراب في سن المراهقة وبداية الشباب، وفي سن الضهي عند النساء، ويشاركه

كثيراً الرهاب الاجتماعي وتجنب العلاقات الاجتماعية والاكتئاب، وهو يأخذ شكلاً وسواسياً مسيطراً على تفكير المريض، وقد يبلغ درجة الضُلال. ويشترط لتشخيص هذا الاضطراب ألا يكون جزءاً من اضطراب فصامي أو اضطراب مزاجي.

٣- الخَلَل الوَظيفيّ المُسْتَقِلّيُّ جسدي الشكل somatoform autonomic dysfunction:

هو وجود تغيرات فيزيولوجية في عدد من أعضاء الجسد وأجهزته التي ترتبط تشريحياً بالجهاز العصبي المستقل غير الإرادي، مثل القلب والمعدة والأمعاء والمثانة. ويقسم التصنيف العالمي للأمراض هذا الاضطراب بحسب الشكاوى المرافقة له إلى اضطراب:

أ- في القلب والجهاز القلبي الوعائي.

ب- في السبيل الهضمي العلوي.

ج- في السبيل الهضمي السفلي.

د- في الجهاز البَولِيّ التَّناسُلِيّ.

هـ- في أعضاء أو أجهزة أخرى.

وللعوامل النفسية شأن مهم في إحداث اضطرابات وأعراض جسدية محددة في هذه الأعضاء، مثل تسرع القلب الجيبي sinus tachycardia واضطرابات نظم القلب السليمة الأخرى، وانقباض المعدة، وازدياد حموضتها، والفواق hiccough، والإسهال العصبي، والأسر البولي والبوال، وغير ذلك. يعد بعض الباحثين هذه الاضطرابات اضطرابات مستقلة، في حين تصنف أحياناً ضمن الاضطرابات جسدية الشكل إذا رافقتها أعراض نفسية محددة.

ثالثاً- اضْطِرابُ الألَم الجَسَدِيُّ الشَّكْل المُسْتَديم persistent somatoform pain disorder:

هو اضطراب شائع جداً، يشكو فيه المريض ألماً في موضع محدد من الجسد أو في عدة مواضع، مما يسبب له معاناةً واضحة وتأثيراً في أدائه العملي والاجتماعي. وترتبط الشكاوى الألمية بالعوامل النفسية في منشئها أو في زيادة شدتها أو في استمرارها، وقد يكون الألم حاداً أو مزمناً، كما قد يتزامن مع عوامل نفسية واضحة إضافة إلى عوامل عضوية، وأهم مواضع الألم هي البطن والوجه والحوض والرأس والصدر.

رابعاً- الاضطرابات العصابية الأخرى:

١- يعتمد تشخيص الوَهَن العَصَبِيّ neurasthenia على وجود شكاوى مزعجة ومستمرة إما من الشعور بالإنهاك بعد جهد عقلي بسيط، وإما من الشعور بالتعب والضعف الجسدي بعد جهد جسدي خفيف. ويرافق ذلك الهيوجية وواحد على الأقل من الأعراض التالية: أوجاع عضلية، ودوار وصداع توتري واضطراب النوم وعدم المقدرة على الاسترخاء، مع عدم تراجع هذه الشكاوى بالراحة المعتادة أو بالاسترخاء أو باللهو، وشريطة أن تستمر الشكاوى ستة أشهر على الأقل، وعلى ألا تحدث الشكاوى في سياق اضطرابات أخرى مثل اضطرابات المزاج أو الهلع أو القلق المعمم.

٢- تثار متلازمة تَبَدُّد الشَّخْصِيَّة والغُرْبَة عن الواقع depersonalization-derealization syndrome أحياناً بالرضح، ولكنها قد تلي أحياناً الكرب أو تعاطي العقاقير الفعالة نفسياً، أو تحدث من دون كرب محدد. وهي حالة يشعر فيها الفرد أنه منفصل عن ذاته وعن محيطه، فيشعر أنه "خارج نفسه"، أو أن سيطرته على حاله ناقصة، أو أن المحيط غير واقعي ، مع الحفاظ على وعيه أن ذلك مجرد مشاعر فقط وليس حقيقياً. وتشخص هذه المتلازمة عند وجود تَبَدُّد الشَّخْصِيَّة أو الغُرْبَةُ عن الواقع [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي]، ونادراً ما تحدث وحدها، بل يغلب أن تكون جزءاً من اضطراب آخر، ويجب عدم القول إنها التشخيص الرئيس أو الوحيد حينما تحدث في سياق اضطرابات نفسية أخرى، مثل الحالات الوهامية أو التسمم بالكحول أو بالعقاقير أو الفصام أو اضطرابات المزاج أو الاضطرابات القلقية، أو حالات أخرى مثل التعب الشديد أو نقص سكر الدم أو قبل نوبة الصرع أو بعدها مباشرةً.

الخلاصة:

لابد من التشديد على فحص المريض جسدياً وإجراء الفحوص والاستقصاءات الضرورية قبل القول إن الأعراض هي نفسية المنشأ. ويوضح كثير من الأطباء للمريض أنه سليم ولا يوجد لديه مرض عضوي، إلا أن ذلك لا يرضي المريض عادةً لأن الأعراض الجسدية موجودة فعلاً وليست خيالية أو مصطنعة، وهذا ما يجعل المريض غاضباً أو غير متعاون؛ لذلك من الأفضل تقديم الشروح والتفاصيل حول تعريف المرض الجسدي، وتوضيح أن المريض يشكو من التوتر والإجهاد الذي يؤثر في أعضاء الجسد وفي أدائها الطبيعي، وأن هذا الاضطراب هو اضطراب واقعي وهو يحتاج إلى العلاج المناسب.

أما علاج هذه الحالات فإن مضادات الاكتئاب الحديثة تفيد في عدد منها، وتعمل هذه الأدوية بوصفها مضادة للقلق والتوتر، إضافة إلى أنها مضادة للاكتئاب. وكذلك تفيد مضادات الاكتئاب من زمرة حاصرات استرداد السيروتونين

الانتقائية في الاضطرابات المُراقِيَة بما فيها اضطراب خلل البنية؛ لأن هذه الحالات مرتبطة بطيف الاضطراب الوسواسي القهري. كما تفيد المهدئات في بعض الحالات الأخرى، وللعلاج النفسي الداعم والمشاورة النفسية والعلاج السلوكي تأثير مفيد في عدد من هذه الاضطرابات، كما يفيد العلاج التأهيلي والإيحائي في الاضطرابات الانشقاقية.

ولابد من الإشارة إلى أن الاضْطِرابات جَسَديّة الشَّكْل وغيرها من الأعراض الجسدية المرتبطة بالعوامل النفسية قد تكون أكثر انتشاراً في البلاد الشرقية وفي المجتمعات النامية مقارنة مع الدول الأكثر تطوراً، وسبب ذلك الاستعمال الشائع للجسد بوصفه لغة تعبيرية عن الإحباطات والآلام والمعاناة وطلب العون. ولعل لغة الشكوى الجسدية هي اللغة الأساسية للتفاهم بين الطبيب والمريض، وبين المريض ومن حوله من الأهل والأصدقاء؛ إذ لا تزال اللغة النفسية والتعبير عن المشاعر وتفصيلها من الأمور غير الشائعة لأنها ترتبط بدرجة الوعي، وبعدد من الممنوعات التربوية والاجتماعية والثقافية، ويوضح هذا صعوبة التعامل مع هذه الحالات في كثير من الأحيان، ويبين أيضاً حجم المعاناة والآثار السيئة الكثيرة الناجمة عن حرمان هؤلاء المرضى من التشخيص المناسب ومن العلاج المناسب، مما يوضح ضرورة زيادة الوعي النفسي في المجتمعات العربية وتعميقه.

الاضطرابات النفسية الأخرى:

أولاً- الاضطرابات المفتعلة factitious disorders والتمارض malingering:

الاضطرابات المفتعلة هي حالات يقوم فيها الشخص على نحو إرادي بإحداث أعراض مرضية تقلد أعراضاً طبية جسدية أو نفسية معروفة، من دون أن تكون الغاية من ذلك جني أي مكسب سوى اتخاذه دور المريض. أما في حالات التمارض (أو ادعاء المرض) فيجني المريض عادةً بعض الفوائد والمكاسب. وقد يصعب التفريق بين هذين الاضطرابين المتميزين بالإثارة والغرابة.

عُرِفَ الاضطراب المفتعل سابقاً باسم متلازمة مونشهاوزن Munchhausen syndrome، وهو اضطراب ليس نادراً، تبدو أعراضه بأشكال غريبة ومثيرة ومحيرة في كثير من الأحيان، إلى أن يتوصل الطبيب أو أحد مساعديه أو أحد المقربين من المريض إلى كشف حالة المريض المفتعلة، وأن المريض نفسه هو من يسبب لنفسه الأعراض المرضية؛ إذ إن الأعراض الغريبة المرضية الجسدية أو النفسية هي أعراض مصطنعة وغير حقيقية أو تلقائية الظهور. ويميز هذا الاضطراب من التمارض (أو إدعاء المرض) بعدم وجود غاية واضحة أو مكسب مادي أو معنوي مباشر عند المريض كما في حالات التمارض، بل إن الهدف الرئيسي من إحداث الأعراض المرضية الجسدية هو تبني موقف المريض "أنا مريض أو أنا مريضة" لأسباب نفسية وتربوية واجتماعية معقدة.

تنتشر الاضطرابات المفتعلة بنسب قريبة بين الذكور والإناث، ويراجع هؤلاء المرضى عدداً كبيراً من الأطباء والمستشفيات. وقد تتظاهر بعض الحالات بأعراض نفسية شديدة، في حين يتظاهر بعضها بأعراض جسدية، أو بمزيج من الأعراض النفسية والأعراض الجسدية، وقد يشترك المريض وقريب له في إحداث الأعراض مثل أمه أو أخته أو غيرهما. ولا يوضع التشخيص الصحيح في كثير من الحالات، بل يصبح عدد منها مزمناً وتتكرر الأعراض المرضية بأشكال أخرى غير التي ظهرت في المرات السابقة، وتشفى بعض الحالات ولا تتكرر بعد اكتشافها وتشخيصها من قبل الأطباء. ومما لاشك فيه أن هذه الحالات مثيرة وعجيبة وصعبة في كثير من الأحيان، ومن المهم في علاجها مواجهة المريض ومصارحته بالتشخيص وبأنه مسؤول عن إحداث الأعراض المرضية. وتشمل المرحلة الثانية من العلاج دراسة ظروف المريض وذكرياته وبيئته والضغوط النفسية التي يتعرض لها، وتقديم العون له كي يتخلى عن الاستمرار في دور المريض بمساعدته على النمو النفسي والنضج الانفعالي والسلوكي وتحمل المسؤوليات الاعتيادية على نحو تدريجي. والعلاج صعب في كثير من الحالات، ويبقى الانتباه لها وتشخيصها على نحو صحيح ضرورياً لما في ذلك من أهمية وفائدة للأطباء والأهل والمريض نفسه.

ثانياً- الطب النفسي الجسدي:

الاضطرابات النفسية الجسدية psychosomatic disorders (التي تسمى في الطبعة العاشرة للتصنيف العالمي للأمراض «العوامل النفسية المؤثرة في حالات عضوية» psychological factors affecting physical conditions) هي مجال خصب لتعرف العلاقة القائمة بين النفس والجسد، وهي علاقة يكتنفها غموض كبير، ولكن الاهتمام يتزايد في هذا الميدان الذي يبحث في عدد من الأمراض الجسدية وعلاقتها بالعوامل النفسية وحجم تأثيرها وكيفيته، مما يوفر في الوقت الحاضر كمية هائلة من المعلومات والتفاصيل التي تتعلق بعدد من الأمراض الجسدية الشائعة التي تشمل: أمراض القلب والأوعية الدموية (ومنها ارتفاع ضغط الدم

وأمراض شرايين القلب وانسدال الدسام التاجي). والأمراض التنفسية (وأهمها الربو والحساسية الصدرية وفرط التهوية)، والأمراض الهضمية (مثل تشنج القولون وتهيجه (القولون العصبي) وداء كرون والتهاب القولون التقرحي والقرحة الهضمية)، والاضطرابات الجلدية (مثل الحكة وفرط التعرق والحساسية)، وأمراض الغدد الصم (مثل الداء السكري وهبوط سكر الدم وفرط نشاط الغدة الدرقية والدريقات أو نقصه)، وغير ذلك من الاضطرابات مثل متلازمة ما قبل الطمث وألم أسفل الظهر وغيرهما.

تختلف الدراسات حول تحديد الأمراض الجسدية التي يمكن للعوامل النفسية أن تؤثر فيها، ويعد بعضهم العديد من الأمراض المناعية ضمن هذا المجال، مثل داء المفاصل الرثواني وداء الصداف الجلدي. وتضمنت الدراسات الحديثة أبحاثاً عديدة حول السرطانات وأثر العوامل النفسية في اضطراب المناعة المؤدي إلى ظهور الأورام الخبيثة، وحول أثر العوامل النفسية في تحسنها واختفائها، ولا تزال الدراسات في بداياتها.

لا يتسع المجال لمناقشة أهمية العوامل النفسية في كل هذه الأمراض الجسدية؛ لذلك سيكتفى فيما يلي بمراجعة أهمية العوامل النفسية في الداء السكري، وفي العقم.

١- ترافق الاكتئاب وفرط سكر الدم واضطرابات استقلابية أخرى:

تتدرج البراهين على ارتباط الاكتئاب بفرط سكر الدم من تقارير حالات وسلسلة حالات إلى دراسات مقطعية فتجارب سريرية معشاة، فقد وصفت عدة تقارير عدم الاستجابة المحيطية للإنسولين وفرط الإنسولين في أفراد يعانون من الاكتئاب، ووجد في أحد التقارير أن المصابين بالاكتئاب غير المصابين بالسكري لديهم انخفاض في الحساسية للإنسولين مقارنة مع أشخاص غير مصابين بالاكتئاب ولا يشكون من داء السكري. وتمت في دراسة أخرى دراسة ٢٠ شخصاً مصاباً بالاكتئاب وغير مصاب بداء السكري أجري لكل منهم اختبار تحمل الغلوكوز المتكرر قبل تناول مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وبعد تناولها، وكانت النتيجة أن حالات الاكتئاب التي لا تشكو من داء السكري لديها انخفاض في الحساسية للإنسولين مقارنة مع عينة المقارنة المؤلفة من أشخاص غير مصابين بالاكتئاب ولا يشكون من مرض السكري، وأظهر المرضى المصابون بالاكتئاب تحسناً واضحاً في الحساسية للإنسولين بعد علاج الاكتئاب. وفي تحليل بعدي لبحث العلاقة بين الاكتئاب وبين ضعف ضبط سكر الدم وجد أن ٢٥ دراسة نشرت خلال الـ ٢٥ سنة الماضية تدل على أن علاج الاكتئاب في المصابين بالسكري قد يحسن ضبط سكر الدم بما يعادل من ٤١-٥٨٪ من الحالات. ولسوء الحظ لا توجد معلومات كافية حول الأحداث التي تؤدي إلى وجود علاقة بين الاكتئاب وداء السكري وكيف يتم ذلك.

يرافق الاكتئاب اضطراب الهرمونات في المحور الوطائي - النخامي - الكظري، بما في ذلك فرط كورتيزول المصل، مما دفع إلى افتراض أنَّ الاكتئاب قد يرتبط بمقاومة الإنسولين نتيجة لفرط الكورتيزول، وقد اعتمد هذا الافتراض على ملاحظة ترافق الاكتئاب لكل من زيادة الهرمونات القشرية في مصل الدم ونقص الحساسية للإنسولين.

والحقيقة أن المعلومات قليلة حول العوامل السلوكية والبيئية المرتبطة بالاكتئاب والتي قد ترتبط باحتمال زيادة السكر مثل الحالة الاجتماعية الاقتصادية ونمط حياة الكسل (أي قلة الحركة، والإفراط بالطعام، والتدخين، وغير ذلك)، وللمعلومات من هذا النوع أهميتها في تقييم مساهمة الاكتئاب نفسه، والعوامل السلوكية المرتبطة به، والعوامل البيئية في حدوث فرط سكر الدم في بعض الحالات أو زيادته. والملاحظة التي توضح أن حالات نفسية شديدة أخرى مثل الفصام ترتبط هي أيضاً بزيادة احتمال الإصابة بداء السكري وبالأمراض القلبية الوعائية المميتة مقارنة مع النسب عند عامة الناس تدل على أهمية العوامل العامة، مثل تغيرات التغذية، ومستوى النشاط البدني، والحالة الاجتماعية الاقتصادية، ومدى توافر الرعاية الصحية.

علاج الاكتئاب قد يؤدي إلى نقص مخاطر السكري ومضاعفاته: يمكن القول اعتماداً على ما سبق إن للاكتئاب تأثيرات سيئة في داء السكري، مثل سوء ضبط سكر الدم وزيادة مضاعفات داء السكري، إضافة إلى زيادة احتمال الإصابة بالسكري عند المصابين بالاكتئاب، ومن المهم تعرف إمكانية تعديل هذه المخاطر المترتبة على الاكتئاب إذا عولج الاكتئاب على نحو ناجح دوائياً أو من دون أدوية. وقد بينت دراسات عديدة فائدة المعالجة السلوكية المعرفية لحالات الاكتئاب؛ ففي تجربة سريرية معشاة أجراها لوستمان Lustman عام ١٩٩٨ تبين أن العلاج بجلسات العلاج المعرفي السلوكي قد يفيد المصابين بالاكتئاب من المصابين بالسكري من النوع الثاني. والحقيقة أن أعراض الاكتئاب، مثل نقص الدافعية ونقص النشاط وفقدان الأمل واضطراب النوم والشهية والأفكار التشاؤمية واليأس وأفكار الانتحار تؤثر

تأثيراً سيئاً في نمط الحياة اليومية الصحي، ويتعاظم تأثيرها في المرضى المصابين بداء السكري؛ لأن داء السكري يتطلب مراقبة المريض لنفسه وترتيب مواعيد أدويته وجرعاتها وتعديل عاداته الطعامية والقيام بالتمرينات البدنية مدة طويلة.

ومن جهة أخرى فإن التغييرات المطلوبة من المريض في نمط حياته قد يكون لها أثر سيئ في حياته الاجتماعية والمالية والمهنية ما قد يجعله مستعداً على نحو خاص للإصابة بالاكتئاب نتيجة لداء السكري. ومن الممكن للأساليب العلاجية النفسية الاجتماعية التي تطبق على نطاق واسع أن تقلل من نسب حدوث الاكتئاب، وأن تشجع الاختيارات الصحية في نمط الحياة؛ مما قد يخفض نسب حدوث مرض السكري من النوع الثاني.

الاكتئاب يزيد من خطر الإصابة بداء الشرايين الاكليلية في الداء السكري: بينت دراسات سكانية استهلالية لأفراد ليس لديهم داء إكليلي أن الإصابة بالاكتئاب تزيد من خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية ومن خطر الوفاة من أمراض قلبية وعائية، مقارنة مع آخرين لا يشكون من الاكتئاب. وبينت إحدى الدراسات الحديثة أن للاكتئاب دوراً مشابهاً في التطور السريري لأمراض شرايين القلب الإكليلية في المصابين بالسكري، وقد اختيرت السيدات للدراسة بسبب الانتشار الواسع والمسار الشديد للداء الإكليلي عند السيدات المصابات بالسكري، وشملت الدراسة ٧٦ امرأة تم اختيارهن ومتابعتهن منذ العام ١٩٨٢م لدراسة العلاقة بين السكري والاضطرابات النفسية. شُخِّصَ الاكتئاب في أثناء المقابلة البدئية في ١٦ مريضة (٢٢,١٪) ولوحظ أن المصابات بالاكتئاب كُنَّ أكثر بدانةً. وبعد متابعة كل المريضات مدة عشر سنوات، تبين حدوث داء الشرايين القلبية الإكليلية في ١١ مريضة من العينة العامة (١٤,٥٪)، وكانت الإصابات القلبية الإكليلية أكثر حدوثاً في المريضات المصابات بالاكتئاب. ونتيجة ذلك يمكن القول إن الاكتئاب عامل خطورة لداء القلب الإكليلي من الممكن تعديله، ولاسيما في الحالات المرافقة للسكري. وتتضح أهمية تشخيص الاكتئاب وعلاجه عند هؤلاء المرضى من أن الاكتئاب قابل للعلاج في هؤلاء المرضى الذين يعانون من ارتفاع خطر الأمراض القلبية الإكليلية ومن تزايد معدلات الوفيات.

الاكتئاب مرض مزمن ومحطم، وقد احتل المركز الرابع بين أسباب الإعاقة عالمياً عام ١٩٩٠م، ويتوقع أن يشغل الاكتئاب في العام ٢٠٢٠م المركز الثاني في ترتيب أسباب الإعاقة. وفي الداء السكري ترتفع نسبة الإصابة بالاكتئاب إلى ضعفي نسبتها في الانتشار العام، كما يشخص الاكتئاب بوصفه مرضاً مرافقاً في ٣٠٪ من المصابين بالداء السكري من النمط I أو من النمط II، ويرافق الاكتئابَ المرافق للداء السكري ارتفاعُ معدلات حدوث المضاعفات، مع احتمال إحداثه عجزاً أكبر مقارنةً مع النسب العامة؛ وذلك بمعزل عن تأثير عوامل الخطورة التقليدية.

وعلى الرغم من علاقة الاكتئاب بالإنذار الطبي في حالات الداء القلبي الإكليلي، فإنه قليلاً ما يُشخص، وقليلاً ما يعالج في هذه الحالات؛ فقد بينت إحدى الدراسات مثلاً أن ٢٣٪ فقط من المصابين بالاكتئاب قد عولجوا من أجله.

من المهم استخلاص الآليات التي يسرع فيها الاكتئاب الأساسي ظهور الداء القلبي الإكليلي الذي يعد سبب الموت الرئيس في المصابين بالسكري؛ مما يوضح أهمية الاكتئاب ليس بوصفه عامل خطورة فحسب، بل بوصفه أيضاً هدفاً علاجياً، وعلاج الاكتئاب مهم بذاته لأنه يخفف العجز الناجم عن نقص الكفاءات العقلية والوظيفية الناجمة عن المرض. وأخيراً فإن ربط الاكتئاب مباشرة بالمرض القلبي التاجي سيؤكد أهمية تعرف الاكتئاب وعلاجه، مما سيحسن الإنذار الطبي للمرضى المصابين بالسكري.

الطريق الطويل المتعرج في علاج داء السكري: للعوامل النفسية شأن مهم في التعايش مع الداء السكري في حياة المريض، وفيما يلي العوامل النفسية التي تسهم في فهم صدمة التشخيص وكيف يتعامل الناس مع مرضهم بما في ذلك طرائق تعديل السلوك والدافعية والتداخلات العلاجية، والنتيجة أن الصحة النفسية تؤلف الأساس الذي يُمكِّن من الوصول إلى النتائج العلاجية المرجوة للمصابين بالسكري، ولما كان اضطراب الصحة النفسية عامل خطورة لحدوث المضاعفات المرافقة للسكري فإن التطرق إلى الحالة النفسية يجب أن يصبح ممارسة منوالية في رعاية المصابين بالسكري.

يمثل تشخيص الداء السكري بداية رحلة علاجية طويلة تمر بطريق طويل متعرج فيه مآزق وتحديات كثيرة. ويجب في البداية إعطاء التشخيص بطريقة يمكن للناس أن تتقبلها؛ إذ يصاب بعض الأشخاص بالصدمة، وتراوح ردود فعل بعضهم بين الغضب والقلق والخوف والاكتئاب. والحقيقة أن الأشخاص يبدؤون رحلتهم مع المرض بمعلومات مختلفة وأساليب متنوعة للتعامل معه، لاختلاف مستويات ذكائهم وثقافتهم ووضعهم الاجتماعي، ويؤثر كل ذلك في إنذار المرض ومضاعفاته؛ إذ بينت الدراسات - على الرغم

من التطور الكبير في علاج مرض السكري - أن إنذار المرض لا يزال أسوأ في الأقليات العرقية وعند كبار السن ذوي الثقافة الصحية المتدنية وفي الطبقات الفقيرة.

وتتضمن الرحلة مع المرض التعامل مع الأشخاص الذين يعيشون مع المريض مثل الشريك الزوجي أو الأهل. كتقديم العون والنصح بما يساعد على دعم المريض والتخفيف من الضغوط عليه، ومن المطلوب أن يشارك الطبيبَ فريقٌ علاجي متعدد الاختصاصات بما فيهم الخبير النفسي، كل يحمل جزءاً من الأعباء.

التعامل الناجح مع داء السكري: يقوم أساس التعامل الناجح مع السكري على فكرة الإحساس بالسيطرة الذاتية عليه. وتنقسم طرائق التعامل مع المرض على نحو أساسي إلى قسمين: قسم يعتمد على التجاهل أو الإنكار، ويتمثل بجهود متنوعة لنسيان المرض، مثل عدم أخذ الدواء وتقبل القدر على نحو سلبي والانسحاب الاجتماعي ولوم الآخرين، ويمثل هذا الأسلوب تكيفاً ضعيفاً مع المرض وترافقه درجات عالية من الألم النفسي.في حين يعتمد القسم الآخر على المواجهة بالمشاركة الفعالة في علاج المرض وتعديل نمط الحياة مثل تغيير نوعية الطعام والنشاط البدني وتناول العلاج الدوائي والبحث عن المعلومات الطبية وغير ذلك، ويرافق هذا الأسلوب تكيف ناجح مع المرض، ودرجات أقل من الألم النفسي.

ويبدو أن فهم المريض للدواء على أنه "دواء مفيد" وليس "دواءً ضاراً" له أهمية كبيرة في علاقته بالدواء الموصوف وبالتالي بخطة العلاج، وكذلك فإن اتجاه المريض لأن ينظر إلى مرضه على أنه أقل شدة من غيره أو أنه لن تصيبه مضاعفات المرض مثل الآخرين يؤثر في التزامه بالسلوكيات الصحية الوقائية على المدى الطويل.

الاكتئاب في داء السكري: ينتشر الاكتئاب عند المصابين بالسكري بنسبة ثلاثة أمثال مقارنة بالأشخاص العاديين، ومع ذلك لا يشخص ولا يعالج على نحو كافٍ، وقد بينت الدراسات أن الاكتئاب يسهم في زيادة مضاعفات السكري لعدم إخبار الطبيب عن الأعراض المرضية للسكري، وعدم الالتزام بالخطة العلاجية، وضعف السيطرة على مستوى السكر بالدم، وزيادة مخاطر تلف أعضاء الجسد المختلفة.

وعلاج الاكتئاب فعال، وله آثار جيدة في المزاج وفي ضبط السكر وفي نوعية الحياة، كما يحسن الإنذار العام للمرض في نسبة كبيرة من المرضى؛ مما يؤكد أهمية الكشف عن الاكتئاب والبحث عنه - ولاسيما في النساء والأشخاص غير المتزوجين والأشخاص الذين تجاوزوا ٦٥ سنة من العمر وحالتهم الصحية العامة سيئة - والبدء بخطة علاج هجومية مع متابعة مناسبة. ولما كانت الأعباء المالية لعلاج السكري ومضاعفاته تزيد بآثار الاكتئاب في السكري سيؤدي علاج الاكتئاب إلى خفض هذه الأعباء المالية.

التدابير الذاتية في علاج داء السكري: من المؤكد أن المريض ليس مستقبلاً سلبياً لما يطرحه الطبيب من تعليمات وآراء، ومن المطلوب مشاركة المريض مشاركة فعالة في العلاج بآرائه وبتنمية الحوار معه حول مختلف تفاصيل العلاج وحول التغييرات المطلوبة. والحقيقة أن الأشخاص الذين يصارعون أنفسهم لتغيير سلوكيات معينة يتعرضون لتقلبات إيجابية وسلبية في جهودهم وفي دافعيتهم، والتغيير ليس سهلاً، وهذا الصراع الداخلي جزء طبيعي منه ولابد من طرحه ومناقشته؛ فمن المفيد تعرف دافعية المريض للتغيير وحماسته لذلك، والسعي إلى تطويرها وتنميتها باستمرار وإعطاء التعليمات والنصائح المناسبة لها.

الخطة العلاجية لداء السكري: بينت الدراسات نجاح الخطة العلاجية السلوكية التي تهدف إلى تعديل نمط المعيشة اليومي من خلال التدابير الذاتية، تضمنت هذه الخطة تسجيل النشاط الجسدي اليومي والسلوك الطعامي للمريض ومعلومات المريض وأفكاره الذاتية حول السكري ومعلوماته عن علاج السكري، ودرجة استعداده ودافعيته للتغيير، كما تضمنت مشاركة المريض في الاتفاق على الأهداف القريبة المحددة التي يجب الوصول إليها، واختيار أساليب فردية معينة لمواجهة العقبات والمتابعة والدعم للوقاية من الانتكاس. وظهرت النتائج الإيجابية في الحفاظ على وزن مقبول وتقليل تناول الطعام الدسم وزيادة مستوى النشاط البدني، ويمكن لهذه الخطة العلاجية الناجحة أن تطبق ضمن مجموعات علاجية، وأن تشمل جلسات تثقيفية جماعية.

٢- العقم والطب النفسي:

حالات العقم هي من المشكلات الطبية الشائعة في جميع المجتمعات، ويحتاج زوج واحد من كل ستة أزواج إلى مراجعة الاختصاصي بالعقم في فترة الزواج؛ إذ تقدر نسبة انتشار العقم بنحو١٠-١٥٪ من الناس، وتتعدد الأسباب العضوية التي تؤدي إلى عدم الإنجاب في المرأة والرجل، ويقل احتمال الإنجاب كلما طالت فترة العقم، وإذا كانت الأسباب غير قابلة للعلاج. وتدل الإحصاءات على أن نحو ٣٠٪ من الحالات يحدث فيها الحمل والإنجاب في السنوات الثلاث الأولى بعد

تشخيص العقم.

مازالت الفرضية التي تقول إن الآلام النفسية والتعب النفسي هي أحد العوامل المسببة للعقم موضوعاً للجدل والنقاش في الأوساط العلمية؛ فقد أوضح بعض الأطباء أن معدلات الحمل تزداد بعد أن يحدث التبني والاستقرار النفسي الناجم عنه، ولكن أبحاثاً أخرى لم تؤكد ذلك، كما بينت دراسات أخرى على حالات فردية أن البحث في العقد النفسية المرتبطة بالأمومة والأسرة في أثناء العلاج النفسي قد أدى إلى الخصوبة والحمل.

البحث عن ذنب قديم: من الملاحظ أن بعض الأزواج والزوجات ينظرون في ماضيهم الشخصي بحثاً عن ذنب أو عمل قد ارتكبوه كي يفسروا حالة العقم عندهم، وقد يرتبط ذلك ببعض الأمور النفسية مثل تأنيب الضمير وعقدة الذنب. كما أن المجتمع وقيمه العامة تنظر إلى فشل الزوجين في إنجاب الأطفال نظرة سلبية، إذ يعد ذلك نوعاً من عدم الكفاءة الشخصية، ويعد العقم نوعاً من الوصمة، وأبسط دليل على تأثير العوامل النفسية في وظيفة الإنجاب هو اضطراب الوظائف الجنسية المتعلقة بالجماع الناجمة عن أسباب نفسية، ولكن هذه الحالات قد لا تتجاوز نسبتها ٥٪ من مجموع المصابين بالعقم.

ومن المعروف أن هناك العديد من الهرمونات والنواقل العصبية تتأثر بالحالة النفسية عند الإنسان، ويمكن لبعض هذه الهرمونات أن يؤثر في مطلقات موجهات الغدد التناسلية gonadotropin- releasing factor في منطقة الوطاء hypothalamus في الدماغ البشري، وتؤثر هذه المطلقات بدورها في الهرمونات التناسلية التي تنظم عمل المبيض.

آلام العقم: لتشخيص العقم وحده وقع نفسي كبير، وهو يسبب آلاماً وعذاباً، ويشبه الوقع النفسي لهذا التشخيص ردود الفعل الناجمة عن موت أحد الأقرباء وغير ذلك من تجارب الفقدان والحداد، تتميز عادة بالشعور بالصدمة والمفاجأة والذهول وإنكار التشخيص وعدم تصديقه، إضافة إلى الانزعاج والغضب والميل إلى الانطواء والوحدة وظهور مشاعر الذنب والحزن، ثم تلي ذلك مرحلة التقبل والتسليم والرضا بالواقع.

ويعد العقم أزمة حياتية معقدة تهدد كيان الإنسان وتسبب ضغطاً انفعالياً شديداً، وتتنوع ردود الفعل النفسية، فتظهر عند بعضهم أعراض القلق والتوتر والاكتئاب والقنوط واليأس والشعور بالإخفاق والفشل، وقد يؤدي في حالات أخرى إلى اضطراب العلاقة الزوجية التي قد تصل نسبتها إلى ٣٧٪ من مراجعي عيادات العقم في الدول الغربية، كما يؤدي إلى تأثيرات سيئة في صورة الإنسان عن نفسه بما فيها هويته الجنسية. وترتبط الأساليب الحديثة في علاج العقم مثل الإلقاح بالزجاج (طفل الأنبوب) بدرجات متفاوتة من التوتر والضغوط النفسية بسبب الفحوص العديدة ومتطلبات العلاج الجراحية وضرورة الانتظار وتكرار المحاولات. وترتبط ردود الفعل النفسية بدرجة التكيف في مرحلة ما قبل إجراء العمليات، إذ تبين أن النساء اللاتي كان تكيفهن ضعيفاً كانت ردودهن النفسية سلبية وشديدة بعد إخفاق المرحلة الأولى من العلاج، وقد اتصفت طريقة تفكيرهن بشدة التعلق بضرورة تحقيق الوظائف الأنثوية ومتطلبات الأنوثة من حيث الإنجاب وغير ذلك.وقد أوضح الأطباء النفسيون أنه يجب التذكر دائماً حين علاج حالات العقم أنه يُعالج الأشخاص الذين لديهم مشكلة العقم ولا يُعالج العقم نفسه.

التوتر النفسي والعقم: يعتقد بعض الأطباء أن التوتر النفسي وما يتعلق به من اضطرابات قد يكونان سبباً في إخفاق المحاولات العلاجية للعقم، وأجريت بعض الدراسات لبيان مدى فعالية تضمين بعض أساليب العلاج النفسي في برامج علاج العقم الطبية والجراحية، وكانت النتائج مشجعة؛ إذ تبين أن معدلات الخصوبة والحمل قد ازدادت. فقد أدى العلاج النفسي الجنسي والأسري الموجه نحو القلق إلى تحسن الحياة الزوجية مما جعل الأزواج أكثر راحة واطمئناناً، كما أدى إلى ازدياد نسبة حدوث الحمل في الأشهر التالية للبرنامج العلاجي. وقد تضمنت الأساليب العلاجية الأخرى أساليب سلوكية، مثل التثقيف الطبي النفسي، والاسترخاء وتمارين التنفس العميق، وحل الصراعات النفسية المرتبطة بالأمور الجنسية والحمل والمشكلات الزوجية أو التخفيف منها، وتصحيح طرائق التفكير الخاطئة باستخدام الأساليب المعرفية وزيادة تقدير الذات والتوافق معها والإيحاء الذاتي، إضافة إلى الغذاء المتوازن والتمارين الرياضية. وتتضمن الموضوعات التي يتطرق إليها العلاج النفسي في مثل هذه الحالات الضغوط والمشاكل الاجتماعية المحيطة، والحزن والاكتئاب، واللوم ومشاعر الذنب، والخوف من الاختبارات والاستقصاءات الطبية والعلاجات المتنوعة، وكذلك مشاعر الغضب والنقص واضطرابات الوظيفة الجنسية. كما تجري مناقشة الأساليب الأخرى التي يمكن بها تحقيق الأبوة والأمومة عن غير طريق الإنجاب كرعاية الأيتام وتربية الأطفال وغير ذلك.

يتبين مما سبق أن شأن العوامل النفسية المتعلقة بمشكلة العقم قد لاقي مزيداً من الاهتمام في الآونة الأخيرة، وقد أوضح «كيفان» في مراجعة شاملة للموضوع أنه لا توجد دراسات دقيقة حول الأساليب النفسية المستعملة ونتائجها، كما أن كثيراً من الدراسات لم تستعمل عينة مقارنة من مرضى لم يتلقوا العلاج النفسي، وأكد ضرورة إجراء مثل هذه الدراسات بشكل دراسات متابعة استباقية، إضافة إلى دراسة الأساليب التكيفية الناجحة التي يمكن أن يتبناها الأزواج للسيطرة على مشاعرهم السلبية الناجمة عن العقم وتجعلهم يتخذون القرارات المناسبة في أمور العلاج وبما يتعلق بعلاقتهم الزوجية والطرائق الأخرى البديلة عن الإنجاب الطبيعي. كما بين ضرورة تفهم المؤسسات الطبية والأجهزة الصحية للمساهمات الممكنة من قبل المختصين النفسيين ومختصي التوجيه والإرشاد النفسي وغيرهم في تفهم حالات العقم والعلاج. وعلى نحو عام يمكن في الوقت الحالي القول إن العوامل النفسية ربما تسهم في نشوء حالات العقم الغامضة التي لا يوجد لها تفسير طبي واضح، وأنه من الأكيد أن أموراً نفسية عديدة تنجم عن تشخيص العقم. ولكن تبقى أسئلة مهمة تحتاج إلى مزيد من الإجابات؛ هل يؤدي التوتر والضغط النفسي والاضطرابات النفسية الأخرى إلى التأثير في عملية الإباضة نفسها؟ أو في نقل البويضة أو تثبيت الجنين أو إنتاج الحيوانات المنوية؟ ربما يكون ذلك بوساطة الطريق العصبي الهرموني، وإذا كان الأمر كذلك فما هو شأن الأساليب العلاجية النفسية، وأساليب تخفيف التوتر والقلق، وأساليب العلاج الجنسي والأسري في هذا المجال؟

ثالثاً- اضطرابات النوم:

النوم والأحلام من النواحي النفسية:

النوم والأحلام التي تحدث فيه هي من وظائف الدماغ الأساسية، وعلى الرغم من تطور فهم وظائف النوم والأحلام في العقود الماضية بتطور أساليب دراسة الدماغ تشريحياً ووظيفياً وتقنياتها، ما تزال أمور عديدة مرتبطة بالنوم والأحلام مبهمة. ويشكل موضوع النوم والأحلام مادة خصبة وجذابة يستفيد منها الخيال الشعبي وتغذيها أفكار شائعة ونظريات خاطئة وموروثات قديمة بعيدة عن المنطق العلمي. وقد حاول الإنسان منذ القدم أن يطرح تفسيرات لظاهرتي النوم والأحلام، وارتبطت تلك التفسيرات بالقوى الغيبية والسحر والشياطين، وفي عقائد بعض قبائل الأسكيمو أن الروح تترك الجسد في أثناء النوم وتعيش في عالم آخر خاص بها، وأن إيقاظ الحالم من نومه يسبب خطراً كبيراً يهدد بضياع روحه وعدم قدرتها على العودة إلى جسده مرة أخرى، وكذلك فإن بعض القبائل الهندية القديمة التي لديها الاعتقاد نفسه كانت تعاقب بشدة كل من يوقظ نائماً، وكان المصريون القدماء أول من اعتقد أن الأحلام إيحاء مقدس، وكانوا يسمونها الرسل الغامضة إلى النائم للإنذار بالعقاب أو المواساة والتعزية والتبصير. ويذكر هيرودوت أن بلاد الإغريق كانت تحتوي في وقت من الأوقات على نحو ٦٠٠ معبد مخصص للأحلام وتلمس الشفاء عن طريقها.

وفي التراث العربي يعتقد أن الأحلام المرعبة هي بسبب تأثيرات شيطانية شريرة أو ناجمة عن الحسد والسحر، في حين تنجم الأحلام السعيدة عن تأثيرات غيبية صالحة، كما يتبين أيضاً أن عدداً من الأشخاص يعتقدون بتأثير الأحلام في حياتهم الشخصية والعملية والزوجية وهم يحاولون البحث عن تفسير هذه الأحلام ودلالتها، وهم يتخذون قرارات مهمة استناداً إلى هذه التفسيرات.

النوم من النواحي الطبية النفسية:

النوم من النواحي الفيزيولوجية والطبية النفسية ضروري جداً، وهو بمنزلة وقود ضروري للجسم والعقل والنفس، والحرمان منه يؤدي إلى أعراض جسدية ونفسية متنوعة. وتتلخص الوظائف الأساسية للنوم بما يلي:

١- يسهم النوم في ازدياد المناعة وتحسينها، والأشخاص الذين لا ينامون جيداً تضعف مناعتهم، كما يحدث للطلبة في أثناء الامتحانات ما يجعلهم عرضة للإصابة بالإنفلونزا وغيرها، ويبدو أن تأثيرات النوم في جهاز المناعة ترتبط بإفرازات الهرمونات الدماغية التي تحافظ على المناعة.

٢- يسهم النوم في تجديد الطاقة الجسدية والعقلية والنفسية التي تصرف في أثناء الصحو، والأشخاص الذين لا ينامون جيداً يشكون من التعب الجسدي والذهني ومن التوتر النفسي وسوء المزاج.

٣- يسهم النوم في عملية تثبيت المعلومات التي تدخل الدماغ من خلال تنشيط العمليات التي تحول المعلومات في مناطق الذاكرة المختلفة وتثبتها.

٤- يسهم النوم في عمليات حل المشكلات التي يواجهها الإنسان في حياته اليومية؛ إذ يقوم الدماغ بإعادة برمجة المعلومات الداخلة وإعادة تنظيم هذه المعلومات، وهو يقوم بطرد المعلومات غير النافعة ويبقي على المعلومات المهمة المؤثرة، ويعني ذلك أن العقل لا يتوقف عن العمل نهائياً في أثناء النوم بل يقوم بعمليات عقلية انتقائية مفيدة ومتنوعة.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن النوم عند الأطفال يرتبط بالنمو الطبيعي للجسم والعقل من خلال الإفرازات الهرمونية المرتبطة بالنمو، ويؤدي حرمانهم من النوم إلى مشكلات متنوعة في النمو، ويحتاج الأطفال الرضع إلى ساعات نوم طويلة تصل إلى ١٨ أو ٢٠ ساعة يومياً، ثم تقل مع النمو والتقدم في العمر لتصبح نحو ٦ - ٩ ساعات عند البالغين، ثم تقل في مرحلة الشيخوخة إلى ٤-٦ ساعات.

وقد يؤدي عدد من الأمراض الجسدية إلى اضطرابات في النوم، مثل قصور القلب والكلية والكبد وحالات التسمم المختلفة والأمراض الجسدية التي ترافقها الآلام الجسدية، وغير ذلك. كما ترتبط اضطرابات النوم بعدد من الاضطرابات النفسية المحددة، مثل القلق المعمم والاكتئاب والاضطراب الهوسي الاكتئابي والحالات الذهانية الحادة واضطرابات الكرب النفسي والضغوط والصدمات والإدمان بمختلف أنواعه وغيرها. وهناك اضطرابات خاصة بالنوم، مثل الأرق الأولي والثانوي ونوبات النوم المفاجئ ونوبات الرعب الليلي والمشي في أثناء النوم ونوبات انقطاع التنفس والشخير وغير ذلك. ويعد الأرق أكثر مشكلات النوم شيوعاً، وهو يصيب المرأة أكثر من الرجل، في حين يصاب الرجال بالشخير أكثر من النساء، ومن الفروق بين الجنسين أن المرأة على نحو عام تنام أكثر مما ينام الرجل.

ويمر النوم الطبيعي بعدة مراحل وفقاً للدراسات العلمية وتخطيط الدماغ الكهربائي، وهي:

١- المرحلة الأولى: وهي مرحلة الدخول إلى النوم، ويتباطأ فيها النشاط العضلي وكذلك حركة العينين، ويقل معدل حركات التنفس ونبضات القلب، ويحدث فيها الإحساس بأن الإنسان يهبط أو يطفو، وفيها موجات ثيتا، وهي أبطأ من موجات بيتا وألفا التي ترتبط بحالة الصحو، وهذه المرحلة قصيرة تستغرق عدة دقائق، ويمكن للإنسان أن يستيقظ منها بسهولة.

٢- المرحلة الثانية: وهي مرحلة النوم الخفيف، وفيها تتوقف حركة العينين وتتناقص حرارة الجسد وحركات التنفس ونبضات القلب، كما ينقص التوتر العضلي العام، وفيها تنتشر موجات ثيتا بكميات أكثر مع ظهور اندفاعات سريعة متلاصقة من النشاط الكهربائي تسمى مغازل النوم sleep spindles، وفي هذه المرحلة تساعد هذه الموجات المتلاصقة -وفقاً للدراسات الحديثة- على برمجة المهارات العضلية البسيطة والمعقدة التي تعلمها الإنسان في أثناء النهار.

٣- المرحلة الثالثة: وهي مرحلة انتقالية تبدأ فيها موجات دلتا بالظهور، وهي موجات بطيئة وكبيرة، وعندما يزداد ظهور هذه الموجات تصل المرحلة الرابعة.

٤- المرحلة الرابعة: وتسمى مرحلة النوم العميق، وفيها يكون الجسد مسترخياً تماماً، وتقل حركات التنفس ونبضات القلب وحرارة الجسد بدرجة واضحة، كما يقل تدفق الدم إلى الدماغ، ويفرز في هذه المرحلة هرمون النمو، ويبدو أن مرحلة النوم العميق هذه هي مرحلة الحفاظ على الجسد وصيانته وإعادة ترميمه، ومرحلة تقوية ما تعلمه الإنسان في الذاكرة وتثبيته، ويصعب إيقاظ النائم في هذه المرحلة، وإذا حدث الاستيقاظ فيها فقد يحدث للإنسان نوع من التخليط الذهني أو صعوبة التوجه في المكان والزمان على نحو مؤقت.

٥- مرحلة حركة العينين السريعة: وهي تتظاهر بحركة سريعة للعينين على نحو أفقي جانبي وإلى المركز ثانية، ويمكن أن يلاحظ ذلك من وراء الأجفان أو بعد فتحها، وهي تحدث بعد مرحلة النوم العميق، وفيها ينشط الدماغ بوضوح ويرافقها ازدياد حركات التنفس ونبضات القلب وعدم انتظامها، وازدياد تدفق الدم إلى الأعضاء الجنسية، وقد يحدث الانتصاب عند الذكور، ولكن التوتر العضلي العام ينخفض كثيراً ما يجعل الأطراف مسترخية تماماً وشبه مشلولة، وتكون موجات الدماغ الكهربائية سريعة وصغيرة تشبه موجات الدماغ في حالة الصحو. وترتبط هذه المرحلة بحدوث الأحلام على نحو وثيق، وتدل بعض الدراسات على أن الحرمان من هذه المرحلة قد يؤدي إلى ضعف الانتباه في حالة الصحو وإلى نسيان معلومات مهمة تعلمها الإنسان في أثناء النهار، ولم تؤكد دراسات أخرى ذلك، ولكن البحث لا يزال جارياً لمعرفة طبيعة العلاقة بين مرحلة حركة العينين السريعة وبين وظائف الذاكرة المتنوعة.

تتكرر مراحل النوم بدورات مدة كل منها نحو ٩٠ دقيقة، وتستمر مرحلة الأحلام نحو ١٥-٢٠ دقيقة في كل دورة أي إن النائم يقضي ٢٠٪ من نومه وهو يحلم، ويتميز الأطفال بأنهم يقضون وقتاً أطول من البالغين في مرحلة الأحلام. وهكذا يحلم كل الناس يومياً، ولكنهم لا يتذكرون إلا جزءاً قليلاً من أحلامهم، وبعض الأشخاص يظنون أنهم لا يحلمون أبداً، ولكنهم يحلمون ولكنهم لا يتذكرون، حتى الأعمى يحلم أيضاً وليس الحلم صوراً بصرية فقط بل هو نشاط عقلي تخيلي يتضمن الصور والصوت والانفعال والخيال، والنائم يرى بعقله لا بعينيه، وكثير من الأحلام تظهر باللون الأبيض

والأسود وبعضها ملون، وقد تدور حوارات أو تلفظ كلمات بلغة أجنبية في الحلم. ومن الأحلام ما يعرف باسم الكابوس nightmare وهو من الأحلام المزعجة ويدل على القلق، وإذا كان متكرراً فإنه يتطلب العلاج المناسب.

لا يحتاج الأرق إلى العلاج إذا كان عارضاً أو مؤقتاً، وقد يكفي اتباع بعض النصائح العامة للتغلب عليه (الجدول رقم٢)، أما حين يتطلب الأمر العلاج فإن بعض العلاجات المهدئة مفيدة جداً إذا استعملت مدداً قصيرة، كما يمكن استعمال الأدوية الحديثة التي تعالج القلق والاكتئاب لعلاج الأرق. ولابد من بحث أسباب الأرق بالتفصيل؛ لأن أموراً عديدة يمكن أن تسببه، وأكثرها شيوعاً تناول المنبهات التي تحتوي الكافيين مثل القهوة والشاي الأحمر والشاي الأخضر وشراب المته والكولا والشوكولا وغيرها، وعدم تنظيم أوقات النوم والسهر ليلاً، وكذلك التوتر النفسي والضغوط المهنية والأسرية والآلام العضلية، ومن المعروف أن آلام الحب ومشكلاته تؤدي إلى الأرق وتمتلئ الأغاني العاطفية بشكوى عدم النوم تفكيراً بالمحبوب.

ولابد من تنظيم النوم الذي يعيد للجسم انتظام دورته البيولوجية، وساعة الاستيقاظ هي الأهم في تنظيم النوم، أي يجب الاستيقاظ في ساعة محددة صباحاً مما يساعد على الدخول في النوم من دون أرق في الليالي القادمة، ووفقاً لأسباب الأرق يكون العلاج المناسب، وفي الحالات النفسية المختلفة التي تتظاهر باضطرابات النوم لابد من فحص طبي نفسي كامل لتقدير الحالة والبدء بالعلاج.

تفسير الأحلام:

هناك عدة نظريات علمية لتفسير الأحلام، منها:

١- **النظرية التحليلية النفسية:** التي طرحها فرويد الذي قال إن «الأحلام هي الطريق الملكي إلى اللاشعور»، وهو يعني أن البحث في الأحلام وفي تفسيرها يعطي معلومات مهمة عن مكونات اللاشعور لدى الفرد وعن الموضوعات المكبوتة والصراعات النفسية التي يعيشها، وقد عدَّ الأحلام تعبيرات عن المكونات الداخلية، وهي تظهر بسبب غياب الرقيب الواعي الذي يعمل عادة في حال الصحو، وعند النوم تظهر المكونات الداخلية على نحو صريح أو ملتو أو رمزي. وهناك محتوى ظاهر للحلم، كما أن هناك محتوى باطناً وغامضاً، وذلك بسبب عمليات التكثيف والإزاحة وغيرها من العمليات النفسية الدفاعية وكل ذلك مسؤول عن ظهور الأحلام بشكلها الغريب أو الغامض أو غير المترابط، وهي ترتبط بتحقيق الرغبات والذكريات المكبوتة، وأن الأحلام وفقاً لذلك هي صمام أمان يعبر به عن الصراعات الداخلية والمخاوف والرغبات المتنوعة الجنسية والعدوانية وغيرها في أثناء النوم. وطبعاً فإن التحليل النفسي يعتمد في تقنياته

١- ضرورة الانتباه إلى تنظيم أوقات النوم كي يستعيد المريض دورة نومه الطبيعية، وذلك بتحديد وقت محدد للاستيقاظ صباحاً، وهو الأساس في إعادة تنظيم النوم وليس ساعة الدخول في النوم. ٢-الانتباه إلى فترات النوم في أثناء النهار وتقليلها؛ لأنها قد تؤدي إلى الأرق، وتحديد وقت الدخول في النوم تقريباً. ٣- استبدال جميع العقبات والمؤثرات التي تقف في وجه النوم المريح وتعديلها، مثل: غرفة النوم الهادئة والسرير المريح والأغطية الملائمة والحرارة المناسبة وثياب النوم المريحة والوسادة المناسبة غير المرتفعة. ٤- تجنب العشاء المتأخر أو الثقيل، لأن المعدة الممتلئة تسبب الأرق. ٥- تجنب الأنف المسدود بتنظيفه تنظيفاً كافياً. ٦- الابتعاد عن التدخين وعن تناول المنبهات مساء، مثل القهوة والشاي العادي أو الأخضر والمتّة والكولا والشوكولا، وكل ما سبق يحتوي على مادة الكافيين المنبهة التي تسبب الأرق. ٧- يمكن تناول عصير الفاكهة أو كأس من الحليب الدافئ أو قليلٍ من العنب، وقد يفيد قليل من العسل مع نصف ليمونة معصورة، والجبنة البيضاء والخبز والرز والبطاطس والبيض واللبن والموز والخس والملفوف، وتناول كأس من مشروب اليانسون الساخن وغيره من الأعشاب المهدئة. ٨- الحمام الدافئ والتدليك. ٩- قراءة كتاب ممل. ١٠- تمارين الاسترخاء المتنوعة والإيحاء الذاتي بالنوم. ١١- العلاج الدوائي المؤقت، مثل مركبات بنزوديازبين أو مضادات الاكتئاب المتنوعة.
الجدول (٢) ملاحظات عامة مفيدة للتعامل مع حالات الأرق الشائعة

العلاجية على التداعي الحر للأفكار أو على الحوار المباشر في الأساليب التحليلية الحديثة، ومن خلال الجلسات العلاجية يتم تحليل مختلف التعبيرات الكلامية التي تصدر عن الشخص، ويجري أيضاً تحليل بعض الأحلام كي يصل المريض إلى فهم أفضل لما يدور في داخله.

٢- **نظرية التعامل مع المشكلات**: وفيها أن الأحلام هي استمرار للتعامل العقلي الواعي مع المشكلات في الحياة اليومية في أثناء النوم، وأن الأحلام تدور حول موضوعات وقضايا وأمور لها أهميتها الخاصة، وهي تمثل التجارب الحياتية التي تتطلب التعامل معها وتتطلب حلولاً وتعليقات ومراجعات بهدف هضمها واستيعابها وإيجاد الأطر المناسبة لفهمها، ومن ثم القيام بالتصرف المناسب تجاهها. وقد أوضحت التجارب وخبرات عدد من الأشخاص والمبدعين في مختلف المجالات أن مشكلات محددة قد عولجت في أثناء النوم والأحلام وتم عند الاستيقاظ إيجاد الحل المناسب لها.

٣- **نظرية الذاكرة**: وهي تؤكد أن الأحلام يتم في أثنائها تثبيت المعلومات المفيدة والضرورية والتخلص من المعلومات غير المفيدة، وهي تعد الأحلام وظيفة من وظائف الذاكرة، وهذه النظرية حديثة نسبياً، وهناك دراسات متنوعة حولها ولا يزال البحث جارياً فيها.

٤- **نظرية وقاية النوم**: وهي تعد الأحلام نوعاً من الوقاية للنوم، وأن ظهورها يهدف إلى استمرار النوم، وأن بعض المثيرات الخارجية التي يتعرض لها النائم قد تثير حلماً معيناً كأن يسمع ساعة المنبه ولكن هذا المثير الخارجي يتحول إلى منبه مقبول ضمن نسيج الحلم مما يؤدي إلى استمرار النائم في نومه من دون أن يستيقظ، وكذلك الأمر في حال انزياح غطاء السرير عن النائم وانكشاف ساقه مثلاً مما يجعله يشعر بالبرد وربما يستيقظ نتيجة لذلك، وهنا يأتي الحلم والشعور بالبرد ضمن نسيج الحلم فيستغرق النائم في تفاصيل عن رحلة باردة وأحداث متنوعة كي يبقى نائماً ولا يستيقظ. وكذلك فإن بعض المثيرات الداخلية الجسدية قد تثير حلماً معيناً مثل تناول وجبة ثقيلة، أو ارتفاع الحرارة بسبب مرضي، أو امتلاء المثانة وغير ذلك. وهذه النظرية منطقية وتفسر بعضاً من الأحلام، وقد عدّها فرويد جزءاً من نظريته حول الأحلام، وأوضح أن المحتوى الظاهري للحلم الذي يكون رد فعل يهدف إلى استمرار النوم يكشف في الوقت نفسه عن معانٍ عميقة تتطلب التفسير والتحليل من خلال المحتوى الكامن للحلم نفسه.

٥- **نظرية التهديد وإثارته في الأحلام**: وترى أن الحلم يساعد على التعامل مع الأمور المقلقة المهددة للشخص، فالأحداث المقلقة والتهديدات التي يتعرض لها الشخص يجري التعامل معها من خلال أحداث الحلم وتفاصيله التي تهدف إلى التخفيف من القلق والسيطرة على التهديد والتعامل معه على نحو أفضل ضمن عمليات عقلية متنوعة، ولكن هذه النظرية لا تفسر أنواع الأحلام الأخرى التي لا تتضمن القلق والتهديد.

٦- **نظرية النشاط العشوائي للدماغ**: وهي تعد الأحلام نشاطاً عشوائياً غير منضبط يؤدي إلى تفريغ شحنات انفعالية وكهربائية عصبية تهدف إلى إعادة التوازن العصبي الكهربائي للدماغ وأنه ليس للحلم معنى محدد أو منطقي أو رمزي، ولا يوجد لذلك أي جدوى من محاولة فهم الحلم وفك رموزه.

ويمكن القول إنه لا يوجد اتفاق واضح في الأوساط العلمية حول تفسير الأحلام، وبعض النظريات أكثر قبولاً من بعض، ولا يزال البحث مستمراً حول ذلك.

أمثلة عملية من تفسيرات الأحلام:

- يحلم الولد النائم أنه عاد للمنزل ولم يجد فيه أحداً من أهله. هذا الحلم مقلق ومزعج، وقد يؤدي إلى الاستيقاظ، وقد يكون مفهوماً من خلال أحداث اليوم السابق للحلم إذ سافر الأب في رحلة قصيرة، والمعنى الظاهري اعتيادي ويدل على درجة من القلق بسبب سفر الأب، وأما المعنى الكامن والرمزي فهو يدل على الخوف من الإهمال وعدم الرعاية الذي تعرض له في طفولته ولا يزال يحمله في أعماقه.

- يحلم الطالب أنه تأخر عن الامتحان أو أنه لم يجد مكانه في قاعة الامتحان أو أن قلمه قد ضاع. وهذه الأحلام شائعة وتدل على قلق الامتحان، وهو مفهوم ظاهرياً، ويمكن أن تدل بعض تفاصيل الحلم على مضمونات أعمق لها بعد رمزي، مثل القلم الضائع أو الذي يتوقف عن الكتابة وارتباط ذلك برمز جنسي ذكوري يظهر قلق إثبات الذات من الناحية الجنسية مثلاً.

وعند تفسير الأحلام لا ينصح بتقديم التفسير للشخص على أنه حقيقة أكيدة بل يطرح ذلك على أنه احتمال، ويشجع الشخص نفسه على إيجاد العلاقات بين مكونات الحلم وأفكاره الخاصة التي تتوارد إليه، مما يساعده على الوصول إلى فهم ذاته وصراعاته المتنوعة. وكل ذلك يجري ضمن علاقة علاجية آمنة، وفيها حوارات عديدة ومحاولات للتبصر والفهم وهي مشتركة بين المريض والمعالج وقابلة للتعديل والتغيير وفقاً للمعلومات المتوافرة عن الشخص وعن سيرته

الذاتية. ويختلف ما سبق عما هو شائع عن تفسير الأحلام عند العامة، إذ يبحث الناس عادة عن تفسير حلم معين على طريقة البصارة أو قارئة الفنجان. ويسألون عن معنى حلم محدد، وهذا بعيد عن الفهم العلمي للأحلام وتفسيراتها. وهناك عدد من الكتب التي تصنف مدلولات عناصر من الحلم ومعانيها، مثل أن ترى في الحلم ذهباً أو امرأة جميلة أو قبيحة، أو أن يحدث موت في الحلم أو حوار مع شخص متوفى. ومن الشائع تفسير مكونات الحلم بعكس معناها الظاهري، فالموت هو حياة، والسفر هو وصول من كان مسافراً أو غائباً، وهناك أمور غريبة وعجيبة في هذا الميدان. والنظرة العامية تؤكد قدرة الحلم التنبوئية للمستقبل؛ إذ يتوجس بعضهم شراً من حلم مزعج رآه وهو يعتقد بأن الحلم سوف يتحقق وأن مصيبة ستحدث وهذا بعيد عن النظرة العلمية. وبعض الأشخاص الذين يتعاملون مع الأحلام بوصفهم مفسرين يوحون إلى من يسألهم عن التفسير إيحاءات قد تكون سيئة وخطرة في ميدان العمل أو الزواج أو غيره من القرارات المهمة، كأن يقول المفسر للسائل إن هذه الفتاة غير صالحة للزواج أو أن طلاقها ضروري بسبب حلم معين، وكل ذلك ضرره واضح وفيه جهل وتجهيل، وبعض المفسرين يستقرئ من الحلم ما هو إيجابي ومطمئن للسائل وما يرضي ذاته ونرجسيته، وهذا مفيد عموماً.

خلاصة:

النوم ضروري جداً للصحة الجسدية والنفسية وكذلك الأحلام، ولابد من الابتعاد عن التفسيرات المؤذية للأحلام أو التفسيرات التنبوئية. والحلم هو نشاط طبيعي للدماغ يسهم في التخلص من توترات الحياة اليومية، ويسهم في التنفيس عن رغبات الناس ومكبوتاتهم، أما الرؤيا فهي موضوع مختلف عن الأحلام الاعتيادية، وهي ترتبط بالغيب وتمنح لأشخاص معينين ومحدودين.

ولا يفيد السعي إلى فهم الأحلام الشخصية إلا للمثقفين نفسياً أو لمساعدة الاختصاصيين أو ضمن إطار علاجي. والحلم المزعج أو السيئ أو الغامض يجب تجاهله ونسيانه وإهماله بدلاً من التشديد عليه واستخلاص نتائج وقرارات متسرعة بسببه، وهو ما يفعله القلقون والمكتئبون والمرضى، وبعضهم يتعامل مع الأحلام كنوع من التسلية الذكية أو الهزل الذي يمكن أن ينقلب إلى جد وخوف، كما أن بعض الشخصيات الوسواسية أو الحديّة borderline أو الزورية paranoid أو الشخصيات شبه الفصامية تتعلق بظاهرة الأحلام وتهتم بها كثيراً، وقد يؤثر ذلك في هذه الشخصيات تأثيراً مرضياً. وأخيراً لابد من الحلم ولابد من السعي إلى تحقيق الأحلام الجميلة، يقول المثل: «إذا أردت أن تحقق أحلامك، فعليك أن تستيقظ أولاً».

الكلام في أثناء النوم:

لا يعد الكلام في أثناء النوم ظاهرة مرضية، وهو يدل على نوع من القلق تجاه موضوع معين يحمله النائم معه من أحداث النهار أو أحداث قديمة أخرى، ويتم التعبير الكلامي في النوم من خلال الأحلام وما يجري فيها، ويكون الكلام عادة غامضاً ومتقطعاً وغير مفهوم، وقد يكون صرخةً أو تأوهاً أو تكرار كلمة محددة، ويكون الكلام في بعض الأحيان واضحاً وجميلاً متعدد الكلمات.

ومما لاشك فيه أن كلام النائم موضوع مثير للاهتمام؛ إذ يعتقد كثير من الناس أن الأسرار الشخصية تظهر في أثناء النوم وهو غير صحيح، والمعلومات التي تجنى من كلام النائم هي جزء من تركيبة الحلم الذي يحلم به ولا يعطي أحداثاً واقعية بل هو تركيب وتكثيف لكثير من الانفعالات والرغبات على نحو رمزي مُقنَّع. أما الأحلام التي تظهر أحداثاً واقعية فتحدث في حالات الصدمات النفسية الشديدة كوقوع حادث مؤلم مروع أو أحداث في أثناء الحرب وغيرها من الكوارث، وقد يستعيد النائم في هذه الحالات هذه الأحداث على نحو واقعي أو قريب من الواقع، وهي تعد من الأحلام المفزعة أو الكوابيس التي تتكرر عادة وتكون جزءاً من تشخيص متلازمة الكرب التالي للرضح. ومما لاشك فيه أن النائم لا يحاسب على أحلامه وليس مسؤولاً أخلاقياً أو قانونياً أو شرعياً عن مضمونها، وقد يحلم النائم بأشياء مخزية أو جنسية، أو يتلفظ بألفاظ غير مؤدبة، أو يذكر أسماء أشخاص ذكور أو إناث ولا يعني ذلك أنه يكشف أسراره وعما يجول بخاطره من حب سري أو غيره، ولابد من تأكيد أن النائم لا يمارس إرادته، وهو غير واعٍ في أثناء النوم، وكل ألفاظه ليست دليلاً أو حجة ضده. وبعض الزوجات تقضي ساعات جوار زوجها النائم تحاول أن تفهم ما يقوله في أثناء نومه لعلها تعرف عن أسراره المالية أو العاطفية أو غير ذلك، وقد يؤدي ذلك إلى مشكلات زوجية متنوعة وينمو الشك والحذر بين الزوجين، وبعض الزوجات تسجل كلام الزوج في أثناء نومه وتعد ذلك دليلاً ضده.

المشي في أثناء النوم sleep walking:

أحد الاضطرابات الشائعة، وهو ينتشر عند الأطفال خصوصاً، وتحدث في ١٠-٣٠٪ منهم نوبة واحدة على الأقل، ويكون لدى ١-٥٪ منهم نوبات متكررة ذات آثار سيئة، وقد

يبدأ في أي عمر بعد سن المشي ولا سيما في عمر ٤-٨ سنوات، وتبدأ أكثر الحالات في سن ١٢ سنة، وجدت بنسب واحدة في الذكور والإناث. وهو اضطراب محدد وحميد، ولا ترافقه اضطرابات نفسية أخرى ويتحسن مع تقدم العمر ويختفي في سن المراهقة ولا سيما نحو سن ١٥ سنة، إلا أن نسبة من هذه الحالات تستمر إلى مرحلة الرشد والشباب، أو أنها تختفي ثم تعود في مرحلة الشباب وتستمر عدة سنوات بين اشتداد وهجوع. ونسبة حدوث نوبة واحدة على الأقل من المشي في أثناء النوم عند الكبار هي ١-٧٪، وترافقها عندئذ حالات القلق أو الاكتئاب أو اضطرابات الشخصية.

الأعراض: يتميز هذا الاضطراب بأنه يحدث في الثلث الأول من الليل في مرحلة النوم العميق حين يصحو المريض جزئياً ويقوم ببعض التصرفات والحركة والمشي، ومنهم من يذهب إلى الحمام للتبول أو ينزل على السلم أو يذهب إلى المطبخ ويأكل، أو يفتح خزانة الملابس وقد يخرج خارج المنزل، وفي حالات نادرة قد يقوم بأعمال معقدة مثل استعمال أحد الأجهزة أو فتح القفل بالمفتاح، وفي حالات أخرى قد يتصرف تصرفاً مؤذياً وعنيفاً إذا كان خائفاً أو هارباً، كما قد يتعرض للأذى والسقوط والكدمات والجروح. وليس صحيحاً أبداً أن المريض قد يمشي في أماكن خطرة من دون إصابة (كما يتكرر ذلك في أفلام الكرتون مع امرأة باباي). والمريض عندما يمشي في أثناء نومه يتميز وجهه بفراغه من التعبير، وهو لا يستجيب لكلام من حوله ولا يتحدث إلا نادراً، ويكون حديثه خافتاً ومحدوداً وليس مسترسلاً، كما أن انتباهه يكون ناقصاً، وقد يستجيب لكلام من حوله بأن يعود إلى سريره ويتابع نومه وعندها تنتهي النوبة التي قد تستغرق عدة دقائق إلى نصف ساعة. ويصعب عادة إيقاظ المريض من نوبة المشي في أثناء النوم، وقد تنتهي النوبة بالاستيقاظ بعد عدة دقائق من اختلاط الوعي والتوهان في الزمان والمكان ثم يصحو المريض تماماً وهو لا يتذكر ما جرى، وقد يتذكر بعض الأمور العامة ولكنه لا يتمكن من تذكر التفاصيل.

الأسباب: تبين من دراسة هذا الاضطراب أن هناك عاملاً وراثياً وراء عدد من الحالات، إذ ينتشر الاضطراب في العائلة نفسها، وعندما يصاب أحد أفراد الأسرة فإن نسبة ١٠-٢٠٪ من أقرباء الدرجة الأولى يظهر لديهم هذا الاضطراب، ولا يزال العامل الوراثي غير محدد، كما أن هناك عدداً من المثيرات لنوبات المشي في أثناء النوم، ومنها القلق والتوتر والخوف وامتلاء المثانة والضجيج والحرمان من النوم وارتفاع الحرارة، ونوبات الصداع النصفي واستعمال الكحول وبعض الأدوية النفسية.

التشخيص التفريقي: لابد من التفريق بين اضطراب المشي في أثناء النوم ونوبات الرعب الليلي night terror، التي يقوم فيها الطفل من فراشه بحالة ذعر وخوف شديدين وتتزايد ضربات القلب ويحدث التعرق وغير ذلك، وهو ما لا يحدث في اضطراب المشي في أثناء النوم، كما يجب التفريق بينه وبين الكابوس nightmare أو الحلم المزعج المخيف، وفيه يتذكر الطفل أو البالغ تفاصيل عن الحلم الذي أزعجه، كما أنه يحدث عادة في آخر الليل. وقد تتشابه حالات تعويق التنفس والشعور بالاختناق مع اضطراب المشي في أثناء النوم؛ إذ يقوم المريض من فراشه ولكن ذلك يتميز بالشخير وانقطاع النفس والنوم المتكرر في النهار. ويشبه بعض حالات الصرع الدماغي هذا الاضطراب، وفيها يكون تخطيط الدماغ ضرورياً حيث يظهر اضطراباً في كهربائية الدماغ، في حين يظهر التخطيط في المشي في أثناء النوم موجات بطيئة هي موجات النوم إضافة إلى الموجات الأخرى. كما يفرق بين هذا الاضطراب وحالات الشرود fugue states التي تحدث بنوبات تبدأ في أثناء النهار وتستمر أياماً أو أسابيع يكون فيها المريض بحالة اعتيادية من الصحو والكلام. أخيراً يجب التفريق بين هذا الاضطراب والتمارض أو ادعاء المرض بالأعراض الوصفية له التي يصعب تمثيلها أو اصطناعها.

العلاج: لابد من التشديد أولاً على أن كثيراً من الحالات تعد عادية ولا تسبب مشكلات إضافية، وأما الحالات الأخرى - التي يتجنب المريض فيها النوم خارج المنزل ويتجنب الرحلات والمخيمات الصيفية والزيارات التي تحتاج إلى نوم خارج المنزل - فتتطلب العلاج. ويتدرج العلاج من الابتعاد عن المثيرات كالحرمان من النوم والتخفيف من القلق والضغوط الاجتماعية قدر الإمكان، ويفيد إعطاء دواء مهدئ في توقيف النوبات، كما يجب الانتباه إلى حماية الطفل وترتيب مكان نومه على نحو لا يتسبب في الكدمات والأذى. وأما حالات الكبار فلا بد من دراسة حالاتهم بالتفصيل والتفريق بينها وبين سوء استعمال بعض الأدوية أو استعمال الكحول وغيره، كما لا بد من وضع خطة تفصيلية علاجية من مختلف الجوانب النفسية والاجتماعية والطبية.

رابعاً- اضطرابات الأكل:

البدانة والعوامل النفسية:

لا شك أن البدانة مشكلة صحية متعددة الأسباب والأشكال، ولها جوانب وراثية وعضوية وكيميائية، وجوانب

اجتماعية ونفسية وسلوكية. ومن المعروف أن الطعام والشراب من المتع واللذات الكبيرة، والجوع تجربة مؤلمة ومنفرة يهرب منها الإنسان دائماً. وللعادات الغذائية في الطفولة شأن مهم في البدانة، وكثير من الأطفال يتناول الحلويات من دون حساب؛ مما يؤدي إلى البدانة المبكرة، وكثير من الأمهات لا يُتقنَ من مبادئ التربية والرعاية سوى إطعام الأطفال أكثر من حاجاتهم وتسمينهم. وفي مرحلة المراهقة والشباب وما يليها من مراحل يتعلم الإنسان أن يخفف ألمه النفسي وإحباطاته المتنوعة بتناول الطعام الذي يجلب له لذة فورية، وكلما زادت الإحباطات زاد الإقبال على الطعام ومن ثم البدانة. وعموماً إن القلق وعدم الاطمئنان والإحباط قد تؤدي إلى الشره الطعامي واعتماد الطعام وسيلة للتخفيف من هذه المشاعر السلبية. وفي حالات الحرمان المختلفة في الطفولة أو ما بعدها مثل الإهمال الوالدي أو التفكك الأسري وغيرهما قد يكون الطعام والشراب بمختلف أنواعهما وسائل تعويضية عن الحرمان مما يؤدي إلى الإفراط والبدانة. وفي بعض الحالات الاكتئابية المرضية قد يكون الإفراط في الطعام وزيادة الوزن أحد أعراضها، في حين يظهر الاكتئاب عند أشخاص آخرين بأعراض نقص الشهية وانخفاض الوزن. وهذه الأعراض المرضية للاكتئاب تكون نتيجة للخلل والاضطراب العصبي الكيميائي داخلي المنشأ، كما قد تكون نتيجة المعاني الرمزية للطعام من حيث المتعة واللذة والإشباع والبحث عنها للتخفيف من الاكتئاب. وفي حالات أخرى تعرف باسم النهام العصابي الذي يأتي بشكل نوبات من فرط الأكل يتلوها التقيؤ، وهي حالات قد تؤدي إلى مخاطر عديدة طبية، يكون السلوك الطعامي اندفاعياً ويعقبه ندم وشعور بالذنب ويؤدي عادة إلى السمنة. وهناك حالات طبية مثل نقص إفراز الغدة الدرقية الذي يؤدي إلى البدانة، كما أن نمط الحياة المعاصرة من حيث الراحة الجسدية وعدم استعمال العضلات والحركة الجسدية كل ذلك يؤدي إلى انخفاض استهلاك السعرات الحرارية (الحريرات)؛ مما يؤدي إلى تراكم الشحوم في الجسد وبالتالي البدانة.

وأخيراً لابد من تأكيد ضرورة الاهتمام بالصحة العامة وأسلوب الحياة الصحية من حيث نوعية الغذاء وكميته ومن حيث الرياضة والاهتمام بالجسد والابتعاد عن كل ضار من مأكول أو مشروب. ولابد من مواجهة القلق والإحباط بأساليب مفيدة وفعالة، وأيضاً التدرب على التحمل والاحتمال والصبر وتربية النفس وتطويع رغباتها بدلاً من الانجراف وراء رغباتها من دون حدود أو ضوابط، والمشاعر السلبية تحتاج إلى طرائق أخرى للتعامل معها، ومنها الحوار والتفكير الإيجابي وغير ذلك.

القهم العصابي anorexia nervosa:

القهم العصابي (أو فقد الشهية العصابي) هو اضطراب طعامي يتميز بالاهتمام الزائد بوزن الجسد والطعام وسلوكيات متنوعة لإنقاص الوزن. وفيه خوف شديد من زيادة الوزن إضافة إلى اضطراب في صورة الجسد؛ إذ يشعر المريض بأن وزنه زائد مع أنه شديد النحول. ويرافقه توقف الدورة الشهرية عند الإناث وسلوكيات وسواسية متنوعة. وهو ينتشر في الإناث بنسبة عشرة أمثال انتشاره في الذكور، وتصل نسبة انتشاره في المجتمعات الغربية إلى ١٪ من الفتيات في سن ١٦-١٨ سنة. ومازالت أسبابه غير معروفة، وهناك تفسيرات نفسية متعددة ومنها الرغبة بعدم النمو والبقاء في مرحلة عمرية أصغر أو الخوف من النضج والنمو، والتناقض العاطفي تجاه الأم ورفضها، وعوامل الضغوط والشدات النفسية المتكررة والمرافقة لازدياد الرغبة في إنقاص الوزن وفي ضعف الشهية، والتأثر بالنجوم وعارضات الأزياء والرغبة في الاحتفاظ بجسد مغرٍ، وهناك دراسات حول اضطراب كيميائي عصبي في منطقة الوطاء، وعوامل عائلية ووراثية.

العلاج: تتضمن خطة المعالجة العلاج الطبي الذي يهدف إلى تعديل الاضطرابات الجسدية الناجمة عن النقص الشديد في الوزن مثل إعادة توازن السوائل والشوارد في الدم، وكثير من الحالات تتطلب الدخول إلى المستشفى والتغذية عن طريق الوريد والفم. كما تتضمن الخطة العلاج المعرفي السلوكي الذي يهدف إلى تعديل نظرة المريض عن نفسه وزيادة كمية تناول الطعام تدريجياً، وتتضمن الخطة أيضاً العلاج الأسري وتعديل تركيبة الأسرة ونمط تواصلها وتخفيف الضغوط على المريضة.

النهام العصابي bulimia nervosa:

يعني نوبات من الشره الطعامي والتهام كميات كبيرة من الطعام، يرافقه الشعور بالذنب ومحاولات التقيؤ بعد ذلك، وقد يرافق الاضطراب حالات القهم العصابي أو يكون مستقلاً عنه.

تتميز حالات النهام العصابي بفترات من نوبات الشره وفترات أخرى من الصيام وتخفيف الطعام، وترافق الاكتئاب كثير من هذه الحالات، وكذلك السلوك الاندفاعي واضطرابات العلاقات الشخصية، ويؤدي القياء واستعمال الملينات والمدرات إلى اضطراب شوارد الدم وإلى حماض دموي

وتآكل في الأسنان وإلى اضطراب نظم القلب وتوقفه. نسبة انتشار هذا الاضطراب نحو ١-٤٪ من الإناث، وهي أكثر بنحو ٦-١٠ أمثال عما هي في الذكور، وهو أكثر انتشاراً من القهم العصبي.

ماتزال أسباب هذا الاضطراب غير واضحة، وغالباً ما تبدأ نوبات الشره بعد حمية طعامية قاسية، وهناك تفسيرات نفسية متنوعة، وبعض الدراسات العضوية تدل على اضطرابات كيميائية عصبية في مناطق الوطاء، وتدل دراسات أخرى على صعوبات في التكيف في جميع المجالات المهنية والاجتماعية والأسرية، وعلى وجود نمط من صفات الشخصية الذي يتميز بالاندفاعية والقلق والغضب والاكتئاب والانسحاب الاجتماعي والتفكير الذاتي.

ويتضمن العلاج تعديل الأفكار التلقائية الشخصية بوساطة العلاج المعرفي والسلوكي، كما بينت الدراسات أن العلاج الدوائي له فوائده في هذه الحالات ولاسيما الأدوية المضادة للاكتئاب التي تزيد من السيروتينين.

خامساً- الطب النفسي الجنسي:

١- الضعف الجنسي النفسي:

تدل الدراسات الحديثة في موضوع الاضطرابات الجنسية والضعف الجنسي عند الذكور على أن أسباب نحو ٦٠-٧٠٪ منها نفسية غير عضوية، وهي تختلف من حالة إلى أخرى، ويتوقف نجاح العلاج على شدة هذه الأسباب ونوعيتها. وقد شهد مجال الطب الجنسي تطورات عديدة في العقود الثلاثة الماضية سواء في دراسة الاضطرابات الجنسية وتشخيصها أم في ميدان علاجها، وقد استبدلت ببعض المصطلحات القديمة مثل العنانة أو الضعف الجنسي impotence مصطلحات أخرى حيادية لا تحمل معنى الإهانة والتحقير، إذ وجد الباحثون أن ذلك يساعد على فهم هذه الاضطرابات على نحو أفضل كما يساعد المريض عملياً وعلاجياً. وقد حددت المصطلحات الجديدة نوعية الاضطراب وصفاته من النواحي الفيزيولوجية الجسدية والتشريحية، فهناك مثلاً اضطراب الانتصاب erectile disorder واضطراب نقص الرغبة الجنسية hypoactive sexual desire disorder واضطراب الإرجاز (أو هزّة الجماع) عند الذكور inhibited male orgasm. وتحدد هذه الاضطرابات وما يرافقها من أسباب نفسية فقط، أو أسباب عضوية فقط، أو أسباب عضوية ونفسية معاً، وما إذا كانت مكتسبة بعد مدة من الأداء الطبيعي أو أنها مزمنة من دون فترات طبيعية، وما إذا كانت عامة generalized أو في مواقف معينة situational.

وهناك عدد من الأمور التي تؤدي إلى اضطراب الوظيفة الجنسية المتعلقة بالانتصاب، يمكن تقسيمها إلى ثلاث مجموعات:

أ- العوامل المؤهبة predisposing factors: كالأفكار والأوهام المرتبطة بالوظيفة الجنسية التي تتردد في أذهان المراهقين وغيرهم، وقد وجدت الأبحاث أن لدى كثير ممن يصابون بهذه الاضطرابات قناعات وأوهاماً خاطئة كالقناعة بأن الرجل الحقيقي يجب أن تكون له قدرة شخصية على أداء العمل الجنسي دائماً وفي كل الأوقات والظروف، وهذا وهم غير صحيح وغير علمي، ولا يناسب طبيعة الإنسان الروحية والعاطفية والنفسية، وتؤثر طبيعة الموقف الذي يتعرض له الشخص تأثيراً كبيراً في ردود فعله الجسدية وفي أداء الجسد لوظائفه الطبيعية. وبعض الشبان يلجؤون إلى المومسات ويصابون بالإحباط في أثناء إحدى المناسبات الجنسية بسبب عدم الانتصاب وتتثبت عندهم هذه المشكلة بعد ذلك. والرجل الطبيعي قد يرفض الابتذال والمحرمات شعورياً أو لا شعورياً، ولا تحدث لديه استثارة جنسية طبيعية في مثل هذه المواقف وهذا أمر طبيعي وليس مرضياً. ثم إن للجهل بالأمور الجسدية والطبية المتعلقة بالجنس شأناً مؤهباً في المشكلة، مثال ذلك ما يحدث لشخص في ليلة الزفاف من قلق واضطراب وهو لا يعرف ماذا يفعل، وذهنه ممتلئ بمعلومات غريبة وخاطئة، وقد يخفق في القيام بالوظيفة الجنسية في تلك الليلة، وفيما بعد تتدخل عوامل أخرى في تثبيت المشكلة والاضطراب؛ لذلك ينصح المقبلون على الزواج من الذكور والإناث بضرورة الاطلاع على بعض المعلومات الصحيحة والعلمية من الأطباء وغيرهم أو من المراجع الطبية والمجلات الصحية كي يواجهوا الموقف على نحو طبيعي وواقعي.

ب- العوامل المثيرة precipitating factors: وهي تضم عدة أمور، منها العوامل العضوية كالمرض الجسدي العام والتعب والإرهاق وتناول بعض الأدوية والكحول والآلام الجسدية المتنوعة، وتكون هذه العوامل عادةً مؤقتة مالم يكن المرض الجسدي مزمناً. ومنها العوامل النفسية الانفعالية كالاكتئاب والقلق العام والخوف من الحمل وعدم وجود الراحة والاطمئنان في أثناء الممارسة الجنسية، وكل ذلك قد يكون مؤقتاً، ولكن بعد حدوث اضطراب الانتصاب ولو مرة واحدة قد تتدخل العوامل التي تساعد على استمرار المشكلة مما يؤدي إلى تكرار الأعراض وإزمان الاضطراب. وهناك أيضاً الصدمات النفسية والحياتية والتعلم الخاطئ

بسبب صدمات جنسية، والعقد الجنسية المرتبطة بالشعور بالنقص وضعف الثقة بالنفس من ناحية القدرات العامة والجنسية، وعقد الشذوذ الجنسي، والعقد النفسية المرتبطة بالعدوانية العامة أو العدوانية تجاه المرأة. إضافة إلى عقد الذنب المختلفة. يضاف إلى ما سبق وجود مشكلات تتعلق بحالة الزوجة، مثل استئصال الثدي أو الرحم أو الحمل والولادة والألم الشديد في أثناء الجماع وفقد الرعشة الجنسية والكراهية الظاهرة أو المبطنة وغير ذلك.

ج- **العوامل المثبتة** perpetuating factors: ومنها فقد الثقة بالنفس والشعور بالذنب والعار من اضطراب الوظيفة الجنسية والإحباط والغضب. وهناك ما يسمى قلق الأداء performance anxiety، وهو من العوامل المهمة التي يمكن تعديلها مباشرة، وهو يعني ازدياد شدة التوتر والقلق ومحاولة زيادة القوة الجنسية بكل الوسائل وبتوتر بالغ لأداء العمل الجنسي، وقد وجد الباحثون أن تخفيف هذا القلق وتعديله هو ركن أساسي في العلاج؛ لأنه يضمن عودة ردود الفعل الفيزيولوجية العصبية والدموية إلى حالتها الطبيعية. والعوامل التي تساعد على استمرار المشكلة عند الزوجة هي الضغوط لأداء العمل الجنسي والانتقاد والتصغير وإنكار المشكلة أصلاً، والتعاطف الزائد مع الزوج. ومن الأمور المهمة التي لا تلقى نصيباً كافياً من الانتباه طبيعة العلاقة الزوجية واضطرابها على نحو عام، ودرجة التوافق والتعاون، والمشكلات الزوجية المختلفة، لأن العلاقة الزوجية السيئة ينجم عنها اضطرابات جنسية متعددة.

يمكن القول إن جميع العوامل السابقة الذكر تؤثر بدرجات متفاوتة في كل حالة، وينجم عنها اضطراب الانتصاب نفسي المنشأ، ثم تحدث حالة نفسية خاصة هي توقع الفشل anticipation of failure، وهذه الحالة لها جوانبها النفسية والسلوكية، وتوقع الفشل وحده يؤدي إلى تكرار المشكلة مرات أخرى مما يؤدي إلى حلقة مفرغة مستمرة. ويعتمد العلاج على نحو أساسي على كسر هذه الحلقة بتعديل بعض هذه العوامل المتشابكة أو تغييرها.

أما الأسباب العضوية المؤدية إلى اضطراب الوظيفة الجنسية عند الرجل فنسبتها قليلة ولاسيما في الشباب، وفي مقدمة هذه الأسباب داء السكري وتصلب الشرايين والعمليات الجراحية في منطقة الحوض، وتناول بعض الأدوية كأدوية ارتفاع ضغط الدم وبعض الأدوية النفسية، واضطراب الغدد والهرمونات، وبعض الالتهابات مثل التهاب الحويصلات المنوية والموثة والالتهابات الزهرية، إضافة إلى بعض الأمراض العصبية كالتصلب المتعدد والشلل وقصور الكلية أو الكبد المزمنين والرضوض على منطقة العانة أو النخاع الشوكي. ويؤدي علاج بعض هذه الأمراض العضوية إلى تحسن الوظيفة الجنسية وبعضها الآخر صعب العلاج، ولكن يمكن معالجة الوظيفة الجنسية موضعياً كما سيأتي. ولابد من الإشارة إلى أن العوامل النفسية وتوقع الفشل يزيد من المشكلة في كثير من الحالات العضوية ويجعلها أكثر صعوبة على العلاج، ما يعني أن العلاج العضوي قد لا يكفي وحده.

الوقاية والعلاج: هناك بعض الملاحظات حول الوقاية والعلاج، منها الاطلاع على معلومات طبية وعلمية عن الوظائف الجنسية الطبيعية للإنسان، لأن لتبني المعلومات الصحيحة شأناً وقائياً قد يمنع حدوث الاضطراب أو انتكاسه، كما تسهم هذه المعلومات في تخفيف القلق الجنسي والشعور بعدم الاطمئنان في أثناء العمل الجنسي وهذا هو أساس العلاج الجنسي الحديث. والابتعاد عن المحرمات الجنسية أمر مفيد للصحة الجسدية والنفسية والجنسية، والتربية الصالحة والوقاية من الصدمات الجنسية والإيذاء الجنسي أمر مطلوب ومفيد دائماً.

ويوجد للعلاج عدد من الأساليب التي تهدف إلى تخفيف القلق والتوتر وإعادة الثقة بالنفس من الناحية الجنسية، مثل الاسترخاء العضلي والنفسي والتحكم بالتنفس، والتدريبات الزوجية الخاصة التي تتضمن المداعبات الجنسية على نحو تدريجي لمناطق الجسد المختلفة ثم المناطق الجنسية مما يساعد على إزالة الحساسية السلبية وردود الفعل الفيزيولوجية المضطربة، إضافة إلى زيادة الحوار بين الشريكين وتحسين العلاقة الزوجية وحلِّ مشكلاتها بالتفاهم والحوار في الأمور العامة وفي الأمور الجنسية، كما يفيد التشجيع والتطمين والدعم النفسي، وكل ذلك يعطي نتائج جيدة في فترات قصيرة. وفي حالات أخرى يحتاج المرضى إلى علاج نفسي أطول مدةً، وبعض الحالات تحتاج إلى بعض الأدوية الخاصة التي تحسن من وظيفة الانتصاب مثل فياغرا وغيرها، أو استعمال أجهزة طبية، أو حقن مواد دوائية داخل القضيب، أو عمليات جراحية موضعية ولاسيما في الحالات العضوية المنشأ أو الحالات التي لم تستفد من العلاجات الأخرى، ولا تزال الأبحاث مستمرة لتطوير أساليب علاجية دوائية وغير دوائية فعالة. ولابد من الإشارة إلى أن استعمال بعض العلاجات الشعبية والمواد الغذائية قد يفيد في بعض الحالات، ولكن تأثيرها قد لا يتعدى الإيحاء، كما

أنها قد تكون مضرة في حالات أخرى.

ومن ناحية أخرى يراجع المرضى في المجتمعات العربية الأطباء العامين أو أطباء الجراحة التناسلية أو أطباء الجلدية والتناسلية وكثير منهم تتحسن حالته إذا ما عولجت الأسباب العضوية أو النفسية المرافقة. ويتردد كثير من المرضى في مراجعة الأطباء النفسيين من دون مسوّغ علمي، مع أنه من الضروري القيام بالفحص النفسي وتقديم العلاج النفسي والنصائح الأسرية والزوجية لهذه الحالات، ومن المفيد تعاون الأطباء من مختلف الاختصاصات المرتبطة بالاضطرابات الجنسية مع الأطباء النفسيين وتطمين المرضى وتبديد مخاوفهم مما يوفر علاجاً طبياً ونفسياً متكاملاً وصحيحاً لمعظم هذه الحالات.

أدوية الضعف الجنسي من النواحي النفسية:

اضطرابات الوظيفة الجنسية من الاضطرابات الشائعة في جميع المجتمعات، ويسهم الطب النفسي مع عدد من فروع الطب الأخرى مثل الجراحة التناسلية وطب الأمراض النسائية وطب الأمراض الجلدية والتناسلية في ميدان الاضطرابات الجنسية. وبالحديث عن الضعف الجنسي عند الذكور يتبين أن «هاجس الداء الجنسي والقوة الجنسية» قديم في تاريخ البشرية، وهناك عشرات من الطرائق المتنوعة التي فكر فيها الإنسان وابتكرها لتحسين أدائه الجنسي وتأكيد قوته، منها تناول أعشاب خاصة أو طعام معين أو القيام بأشكال من الطقوس والرقصات، واستعمال جلود بعض الحيوانات أو أجزاء منها، وغير ذلك كثير وغريب. وفي الطب الحديث هناك عدد من العمليات الجراحية التي تسهم بإعادة الوظيفة الجنسية المضطربة إلى طبيعتها، أو تساعدها على ذلك، كما أن هناك عدداً من الأدوية التي تختلف في فعاليتها وكيفية استخدامها والحالات التي توصف لها. وهناك حالياً عدد من الأدوية التي تعالج صعوبة الانتصاب منها (فياغرا)، وتعد هذه الأدوية كشفاً علمياً مهماً يساعد كثيراً من المرضى، والمعلومات الحالية عن فياغرا تفيد بأنه دواء فعال ومفيد وآثاره الجانبية قليلة، ويجب أن يوصف بإشراف الطبيب لأنه يتعارض مع بعض الأدوية القلبية وأدوية أخرى، وله جرعات محددة وهي ٥٠ ملغ تؤخذ قبل نحو ساعة من المناسبة الجنسية مرة واحدة على الأكثر في اليوم (وفي بعض الحالات تستعمل عيارات أقل أو أكثر بإشراف الطبيب)، وهو يفيد في حالات صعوبة الانتصاب الناجمة عن إصابات النخاع الشوكي والاكتئاب وارتفاع ضغط الدم وداء السكري وغير ذلك. وتتفاوت نسبة الاستجابة للدواء من حالة إلى أخرى وفقاً للتشخيص ونوعية الاضطراب، وهذا الدواء وافقت عليه هيئة الدواء الأمريكية بعد إجراء التجارب والدراسات العلمية الضرورية من حيث الفعالية والأمان والتأثيرات الجانبية وغير ذلك، ولكن يبدو أن استعماله قد تجاوز المعايير الطبية المعروفة، مما أدى إلى مخاطر ومشكلات طبية واجتماعية وشائعات متنوعة.

ولابد من تأكيد أهمية العوامل النفسية في نشوء الاضطرابات الجنسية عند الذكور وعند الإناث، وتذكر الإحصائيات القديمة أن ٩٠٪ من صعوبات الانتصاب سببها نفسي، وتؤكد الدراسات الحديثة أن نسبتها نحو ٥٠-٦٥٪، والأسباب النفسية عديدة منها المشكلات الزوجية والقلق والاكتئاب والعقد الجنسية والخوف من الفشل والشعور بالذنب، إضافة إلى ضعف الثقة بالنفس والتجارب الجنسية الخاطئة وغير ذلك. ويعتمد العلاج الجنسي على تبديد المخاوف وتعديلها، وتصحيح المعلومات الخاطئة حول الأمور الجنسية، وعلى إزالة الحساسية السلبية المرتبطة بالأداء الجنسي، وعلى عدد من التدريبات المشتركة مع الشريك الزوجي بهدف إعادة الثقة والأمان بينهما وإعادة الاستجابة الطبيعية. كما أن العلاج الأسري والفردي يسهم في تخلص الفرد من عقده الخاصة وقلقه الجنسي، ويسهم في تشجيع التعامل الصحيح والسلوك الناضج والمتوازن مع زوجه، مما يضمن تحسن الاضطراب الجنسي وتحسن العلاقة الزوجية أيضاً. ويستفاد في الطب الجنسي النفسي من أساليب أخرى، منها بعض الأدوية، ودواء «فياغرا» وغيره يمكن الاستفادة منه في النواحي النفسية إذا استعمل مؤقتاً؛ إذ يسهم «تحسن الأداء» في تعديل نظرة المريض إلى نفسه، وفي تشجيعه على التخلص من عقده وقلقه وغير ذلك.

ولابد من تأكيد أن الطب الحديث يقدم فوائد عديدة للإنسان، ومن المتوقع أن يزداد الاهتمام بالمشكلات الجنسية وعلاجاتها. ولابد من النظر إلى الوظيفة الجنسية ضمن إطارها الصحيح المتكامل من النواحي العضوية والنفسية والاجتماعية، ولا يمكن أن تصلح حبة دواء تركيبة الإنسان النفسية، أو مشكلته الزوجية. ومن المتوقع ازدياد سوء استعمال الأدوية التي تعالج اضطراب الوظيفة الجنسية من قبل أشخاص لا يحتاجون إليها، مما قد يؤدي إلى مشكلات جديدة قد تكون خطرة، إضافة إلى القلق والإحباط، وإلى الاضطراب الجنسي.

٢- اضطراب الهوية الجنسية عند المراهقين والأطفال:

يُسمع أو يُقرأ بين فترة وأخرى في كل مجتمعات العالم

عن شاب تحول إلى فتاة بعد عملية جراحية، ويرافق هذه الأخبار تضخيمات إعلامية وآراء متنوعة مثيرة، كما قد يُرى بعض الذكور من الأطفال ذوي أشعار طويلة لايمكن تمييز جنسهم من شكلهم أو تصرفاتهم. ومن الناحية الطبية النفسية هناك اضطراب نفسي سلوكي يسمى "اضطراب الهوية الجنسية" لايكون فيه المريض (أو المريضة) راضياً عن هويته الجنسية الطبيعية التي ولد بها، وهو يحاول أن يتمثل باستمرار وبأساليب متعددة شكل الجنس الآخر وصفاته وسلوكياته، وهذا الاضطراب نادر عموماً، وهو يصيب الذكور أكثر من الإناث بعدة أضعاف.

يبدأ هذا الاضطراب في سن مبكرة، من عمر سنتين إلى أربع سنين، فيميل الطفل الذكر إلى اللعب بألعاب الإناث مثل الدمى (باربي وغيرها)، والاهتمام بمظهر شعره وثيابه بما يشبه الإناث بالتسريحة والشرائط وغير ذلك، إضافة إلى تقليده حركات الإناث وأساليبهن وتصرفاتهن المتنوعة. أما الطفلة الأنثى التي تعاني هذا الاضطراب فتميل إلى الألعاب الجسدية الخشنة والمضاربات واللعب بألعاب الذكور مثل المسدسات والسيوف وغير ذلك، والظهور بمظهر ذكوري في الشكل والسلوك والاهتمامات. وجوهر هذا الاضطراب هو انحراف في تمثل الطفل لهويته الجنسية الطبيعية، وهو لا يتقبل جسده وأساليب السلوك العامة المرتبطة بجنسه، وهو غير راضٍ عن جسده وهويته الطبيعية، ويسعى باستمرار إلى تقليد الجنس الآخر وتمثل صفاته ورغباته وأساليبه. وفي مرحلة البلوغ والمراهقة والشباب يستمر الاضطراب في نسبة كبيرة منهم، وتزداد معاناتهم داخل الأسرة وفي المجتمع، ويلجأ بعضهم إلى استعمال أدوية هرمونية للتأثير في جسده ومظهره بما يتناسب مع شكل الجنس الآخر، كما يلجأ بعضهم إلى طلب تغيير الجنس جراحياً. وتزداد في هذه الفئة الخيالات الجنسية المثلية وكذلك الممارسات الجنسية المثلية.

الأسباب: ما تزال أسباب هذا الاضطراب غير واضحة، وتحدثت النظريات القديمة عن خلل هرموني، ولكن الدراسات الحديثة أثبتت عدم وجود اضطراب في مستوى الهرمونات الذكرية في حالات الأطفال أو الكبار الذكور الذين يعتقدون ويشعرون أنهم إناث، ومستويات هرمون الذكورة لديهم طبيعية عادة، وكذلك في حالات الإناث اللاتي يشعرن أنهن ذكور، ومستويات الهرمونات الأنثوية والذكرية ضمن الحدود الطبيعية عادة. وقد قالت إحدى النظريات بشأن عزلة الطفل أو الطفلة وعدم توافر أقران في أعمار مشابهة من الجنس نفسه مما يؤدي إلى نقص في تمثل الصفات والسلوكيات المناسبة لجنس الطفل. وتؤكد نظريات التعلم أن اضطراب الهوية الجنسية ينجم عن سوء تمثل للجنس الموافق، أو تناقض في التشجيع على التمثل الصحيح للجنس الموافق وعدم ثباته، ويبدو أن للأهل وللبيئة المنزلية الأولى شأناً مهماً في تطور نظرة الطفل عن نفسه وتمثله لهويته الجنسية الطبيعية على نحو صحيح وسليم. ويمكن للأهل أن يشجعوا سلوكاً جنسياً لا يتفق مع جنس الطفل، عندما يلعب الطفل الذكر بدمية أو يلبس ثوباً نسائياً أو حذاء نسائياً ويجد الضحكات الإيجابية والابتسامات ممن حوله فإن هذا السلوك قد يتكرر ويصبح سلوكاً مرغوباً فيه. وهناك تفسيرات عديدة لسلوك الأهل الخاطئ، منها بعض المعتقدات الشعبية المتوارثة والغريبة والمرتبطة بقضايا العين والحسد في حال الطفل الذكر؛ فيلجأ الأهل إلى إطالة شعره وإظهاره بشكل أنثوي خوفاً من الحسد. ويمكن للأم أن تسهم في اضطراب ابنها الذكر من خلال علاقتها الخاصة به؛ وهي تشجعه على أن يكون مثلها بدلاً من أن يشبه أباه بعلاقة اندماجية مَرَضيَّة، وذلك بسبب الصراعات الزوجية والأسرية وتشكيل المحاور والجبهات داخل الأسرة. ومن الأسباب كذلك ابتعاد الأب عن الأسرة في حالات السفر المتكرر أو الانفصال أو غيره من الأسباب، وكذلك في ضعف شخصية الأب أو اضطرابه وإخفاقه المهني أو الاجتماعي مما يسيء إلى طريقة تمثله من قبل أبنائه الذكور؛ وطبعاً فإن الأساس الطبيعي لنمو الهوية الجنسية السليمة وتطورها هو تمثل النماذج الموافقة جنسياً بدءاً من الاسم إلى الشكل والمظهر والسلوكيات والاهتمامات والصفات العامة.

العلاج: يعتمد العلاج في حالات الأطفال على ضبط السلوك المضطرب ومنعه وعقابه، وعلى التوقف عن تشجيع السلوك المضطرب على نحو واضح وحازم من قبل الجميع في بيئته، كما يفيد أسلوب المكافأة والتشجيع المتكرر على السلوك الطبيعي المتناسب مع الجنس وعلى نحو تدريجي وفقاً لتفاصيل كل حالة. ومن الضروري التنبه للصراعات داخل الأسرة ومشكلات الأم النفسية والعملية، وتفيد الجلسات الأسرية للتخفيف من مشكلات الأسرة وتوجيه الجهود على نحو صحيح وبناء.

وفي الكبار يفيد العلاج النفسي والسلوكي في تعديل نظرة الفرد عن نفسه وفي تبنيه لهويته الجنسية الطبيعية وتمثل الجهود العلاجية نوعاً من إعادة التعلم تدريجياً، وينصح بمعالج رجل في حالة الشاب الذي يعاني من الاضطراب

مما يسهم في تبنيه لصورة إيجابية متفهمة من الجنس نفسه، وفي حالة الشابة الأنثى ينصح بمعالجة أنثى مما يسهل عملية إعادة تمثل الهوية الجنسية الطبيعية.

وفي عدد من الحالات الشديدة يمكن إجراء عملية جراحية، ولكن بعد زيادة أعداد الحالات التي تم علاجها جراحياً لتغيير الجنس تبين أن هناك مشكلات نفسية واجتماعية كبيرة؛ منها ازدياد حالات الانتحار والاكتئاب لدى المرضى المتحولين جنسياً، وازدياد المشكلات الإدمانية ومشكلات الطلاق وغيرها، وبعضهم لم يستطع أن يتكيف مع جسده الجديد وطلب إعادته لوضعه السابق، وهو غير ممكن طبعاً بعد استئصال الأعضاء الجنسية الخارجية للذكر وتكوين أعضاء جسدية شبيهة بالأعضاء الأنثوية في حالات الذكور.

خلاصة:

مما لاشك فيه أن الوقاية خير من العلاج دائماً، وحالات اضطراب الهوية الجنسية الشديدة ليست سهلة في علاجها والتعامل معها. وهناك حالات مختلفة من عدم الثقة بالنفس من الناحية الجنسية في الجنسين وهي واسعة الانتشار ويجب التفريق بينها وبين اضطراب الهوية الجنسية؛ منها أن الشاب غير واثق برجولته وأنه غير جذاب للجنس الآخر، وأنه غير جميل أو قصير القامة أو غير ذلك من عقد النقص المرتبطة بالأمور الجنسية، وكذلك الفتاة التي تشعر أنها غير جميلة أو بدينة وأنها غير محبوبة، وكل ذلك مرتبط بالقلق الطبيعي الاعتيادي الذي يزداد في مرحلة المراهقة عادة، وربما يبدو للشاب (أو الشابة) أنه شاذ جنسياً في حال تعلقه وحبه شخصاً من مثل جنسه، أو إذا راودته خيالات شخصية غير مقبولة، وكل ذلك مفهوم واعتيادي ويحتاج إلى مزيد من الثقافة الجنسية الطبية وتعديل بعض الأفكار الخاطئة عن نفسه وبناء الثقة بالنفس والتطور الإيجابي للمهارات والقدرات الشخصية في مختلف الميادين.

ولابد من توضيح أن مشاعر القلق السابق ذكرها والأفكار المصاحبة لها حول الثقة بالنفس من الناحية الجنسية لا تدل على اضطراب مرضي في الهوية الجنسية، ولا تؤدي إلى عدم الرضا عن الجسد والرغبة في التحول إلى الجنس الآخر، والقلق هنا نسبي ولا يطال جوهر الهوية الجنسية. وهناك حالات الأشخاص الذين لديهم "اضطراب الشخصية الحدية" والذين يغيرون هوياتهم واهتماماتهم ونشاطاتهم بين فترة وأخرى، ويبدون وكأنهم يعانون "اضطراب الهوية الجنسية" مدة محددة، ولكنهم يتراجعون عن سلوكياتهم ويعودون إلى هوياتهم الجنسية الاعتيادية. كما يمكن لبعض الأشخاص من "الشاذين جنسياً" من الجنسين أن تظهر لديهم رغبات لتغيير ملامحهم وهويتهم الجنسية الجسدية ظناً منهم أنهم سيصبحون أكثر قبولاً من الجنس نفسه، وتخف هذه الرغبات عادة بين فترة وأخرى.

والجدير بالذكر أن المجتمع الحديث قد شهد تغيرات في تركيبته التقليدية وفي أنماط السلوك الذكوري والأنثوي وفي الأدوار المرتبطة بكل جنس، وهناك تغيرات في الشكل والملبس أصبحت شائعة ومقبولة مثل الشعر القصير وثياب «الجينز» للجنسين، ولكن لا يعني ذلك إغفال الفروقات ونقاط الاختلاف بينهما أو تركها غامضة أو مشوشة في المجال التربوي أو الاجتماعي، ومنها الهوية الجنسية الطبيعية والفروق الجنسية والشكلية بين المرأة والرجل التي لا يمكن تغييرها.

وأخيراً فإن الثقة بالنفس من الناحية الجنسية ترتبط بالثقة بالنفس عموماً، ولابد من تنمية هذه الثقة باستمرار والحفاظ عليها بما يسهم في المزيد من الصحة النفسية.

وفيما يلي عدد من النصائح النفسية التربوية العامة:

أ- تأكيد انتماء الطفل لجنسه بتشبيهه بالأب أو بالخال أو بالعم أو غيره من الذكور، وكذلك البنت بتشبيها بأمها وغيرها من الإناث، وفي حال التشابه الكبير في الوجه أو البشرة أو العينين أو غير ذلك بين الذكر وأمه أو أخته لابد من إيجاد فروقات عنهن وتأكيدها، والبحث عن نقاط تشابه مع الأب وبقية الذكور في الشكل والجسد والسلوك، وكذلك الحال فيما يخص البنت التي تشبه أخاها الذكر أو أباها جسدياً.

ب- الابتعاد عن تشجيع كل ما يشوش تمثل الهوية الجنسية الطبيعية ولاسيما في مرحلة الطفولة مثل إطالة شعر الذكر أوتقصير شعر الأنثى على نحو كبير.

ج- تشجيع تمثل الطفل بالسلوك الموافق لجنسه باستمرار، ولابأس في الاكتشاف والتجريب والتعرف ألى الجنس الآخر وسلوكياته وتصرفاته وألعابه ضمن إطار حب المعرفة وتوسيع المدارك، ولابد من التنبه إلى خطورة السلوكيات الشاذة وضرورة ضبطها والابتعاد عنها في حال تكرارها واستمرارها.

د- مشاركة الطفل أو الطفلة في انتقاء الألعاب والهدايا والملابس، والتنبيه إلى مدلولاتها وارتباطاتها بالهوية الجنسية المناسبة.

هـ- التشديد على اختلاط الطفل بأقرانه والتعلم منهم، وأن الاختلاط بين الجنسين لا يعني اختلاط الهوية الجنسية وتشويشها، بل يعني التشابه في الحقوق والواجبات والتعلم المفيد عن الآخر.

٣- الإثارة الجنسية الذاتية "العادة السرية" من النواحي النفسية:

تحاط الأمور الجنسية في المجتمعات الشرقية بالسرية والكتمان، ويجري الحديث عنها بلغة غامضة وتعبيرات غير مباشرة، كما أنها ترتبط بالجهل والخرافة ونقص المعلومات. في حين أن المعلومات الطبية الجنسية الصحيحة ضرورية كي يعرف الإنسان نفسه، والأعضاء الجنسية جزء من تكوين الجسد الإنساني، وهي تشبه باقي أعضائه في وظائفها الطبيعية وفي أمراضها المتنوعة، والمعلومات الطبية والعلمية الصحيحة تسهم في معرفة الإنسان نفسه ومكوناتها ورغباتها وبالتالي يُسهِّل ذلك فهمها والسيطرة عليها والعمل على ضبطها ولاسيما في ظروف تربوية وأخلاقية ودينية مناسبة.

ومما لاشك فيه أن درجة من الحرج والقلق قد تكون مصاحبة لعملية التثقيف الجنسي الصحي، وهذا طبيعي ومقبول نظراً لحساسية الموضوع ودقته واحتمال سوء فهمه من الآخرين، ولكن يستدعي ذلك مواجهة الموضوع بنضج ومسؤولية وثقافة علمية صحيحة من دون الهروب منه أو إغفاله.

تبين الدراسات الخاصة بالاضطرابات الجنسية نفسية المنشأ أن علاج هذه الاضطرابات يعتمد في جزء كبير منه على التثقيف الجنسي وإعطاء معلومات طبية وعلمية حول الوظائف الجنسية الطبيعية للإنسان، وعلى تعديل أفكار المريض عن مفهوم الأداء الجنسي وعن عدد من الأساطير الشائعة المرتبطة بالجنس وذلك بجلسات علاجية تثقيفية، إذ تسهم هذه المعلومات في تخفيف القلق الجنسي والشعور بعدم الاطمئنان في أثناء العمل الجنسي.

تعرف العادة السرية أو "الإثارة الجنسية الذاتية" من الناحية الطبية على أنها إثارة ذاتية للجسم بمداعبة المناطق الحساسة جنسياً ولاسيما الأعضاء الجنسية، مما يؤدي إلى ازدياد الإثارة تدريجياً ثم الوصول إلى قمة النشوة أو الرعشة الجنسية، ويصاحب ذلك عادة خيالات ذاتية جنسية متنوعة ثم متعة جسدية ولذة. وتتم الإثارة الذاتية عادة بوساطة الاحتكاك باليد أو بالسرير أو بالوسادة وغير ذلك، وقد تبدأ منذ سن مبكرة في أثناء الطفولة، وقد يكشفها الطفل مصادفة بمداعبة الأعضاء الجنسية؛ إذ تترافق هذه المداعبات مع مشاعر لذيذة مما يؤدي إلى تكرارها، وهي تزداد في فترة المراهقة بسبب النضج الجنسي الطبيعي وازدياد مستوى الهرمونات الجنسية على نحو واضح. أما الاحتلام الليلي أو الأحلام الجنسية في أثناء النوم فهي نوع من الحلم الجنسي الذي يرافق النشوة الجنسية، ويصحو الإنسان وهو يتذكر شيئاً من هذا الحلم الجنسي أو لا يتذكره.

تعد الإثارة الجنسية الذاتية (العادة السرية) من النواحي الطبية وفي مختلف الدراسات الجنسية والنفسية ظاهرة طبيعية وليست مرضاً، وكذلك الاحتلام الليلي، وهي ظاهرة اعتيادية واسعة الانتشار في جميع المجتمعات، وهي تدل على ازدياد الإثارة الجنسية الفيزيولوجية التي تحتاج إلى التفريغ، ويتم ذلك عادة على نحو شخصي وذاتي وسري، وهي أقل ضرراً من النواحي الاجتماعية والأخلاقية من السلوكيات الجنسية الأخرى. وهناك كثير من الأوهام المرتبطة بالعادة السرية في أذهان العامة وفي أذهان الشباب والشابات في سن المراهقة وما بعدها؛ ومنها أنها تؤدي إلى ضعف النظر والعمى والعقم والجنون وغير ذلك، ويعدها بعضهم مرضاً نفسياً يحتاج إلى العلاج ويطلب استشارة الأطباء للتوقف عنها نهائياً. والمشكلات المرتبطة بالإثارة الجنسية الذاتية متنوعة، وأكثرها شيوعاً:

أ- أن تعد مرضاً يجب التخلص منه وأنها خطيئة أخلاقية كبيرة تعادل الزنا؛ مما يجعل الشاب أو الشابة عرضة لصراعات نفسية وقلق مستمر، ويحسب بعضهم نفسه مريضاً أو غير أخلاقي مما يؤثر في ثقته بنفسه وتقديره لذاته ويهيئه فيما بعد لحالات اكتئابية أو خجل. وقد يسهم ذلك في اتخاذه سلوكيات جنسية منحرفة وغير مقبولة اجتماعياً أو أخلاقياً في المستقبل. ويتأثر بعضهم ببعض الأفكار الشائعة الخاطئة عن أضرار العادة السرية، كالاعتقاد أنها تؤدي إلى النسيان ونقص التركيز وضعف الجسد والهزال؛ مما يجعله متوتراً وقلقاً ويزيد في مشاعر النقص التي يحملها عن نفسه مما يؤثر في أدائه الدراسي أو العملي أو الاجتماعي.

ب- الإكثار من العادة السرية وممارستها عدة مرات في اليوم الواحد، ويدل ذلك على التوتر والقلق وعلى درجة من الإحباط وتعكر المزاج، إذ تقوم اللذة الجنسية هنا بدور علاج لهذه الحالات المزاجية السلبية من خلال اللذة المؤقتة. ومن المفهوم أن اللذة الجنسية قد تعدل المزاج وتحسنه وهذا معروف في كل المجتمعات؛ إذ تزيد الممارسات الجنسية بين

الأزواج في أوقات الشدة والضغوط والأزمات الاجتماعية والمهنية والحياتية المتنوعة، ولكنها في حالات الشباب والمراهقين قد تؤدي إلى نقص المهارات في التعامل مع الحالات المزاجية السلبية، وإلى نقص في تطوير القدرات الذاتية والاجتماعية وإلى الانكفاء على النفس والعزلة. وفي عدد من الحالات الاكتئابية أو القلق العام التي تصيب الشباب وتترافق مع الإكثار من العادة السرية يتبين أنها تتطلب العلاج الطبي النفسي والدوائي الذي يهدف إلى السيطرة على القلق أو الاكتئاب أو التخفيف من أعراضهما.

ج- الخيالات الجنسية المنحرفة التي قد ترافق العادة السرية، مثل الخيالات الجنسية المثلية والخيالات الجنسية المرتبطة بالأطفال، والخيالات الجنسية المرتبطة بالمحارم من الأهل، والخيالات السادية أو المازوخية أو التعلق بأشياء ورموز غير جنسية أو غير جسدية كالتعلق بالأقدام أو الألبسة الداخلية وغير ذلك، وفي هذه الحالات لابد من التوضيح أن الخيالات الجنسية عموماً قد تكون غريبة وعجيبة ومتنوعة على نحو كبير، ولا يسهل التحكم بهذه الخيالات وبظهورها، ولكنها تبقى خيالات ذاتية وشخصية وسرية في العالم الشخصي للفرد، ويبقى المهم والأساسي ضبط الخيالات وعدم ممارستها في الواقع العملي، وقد تكون كل هذه الخيالات عابرة ومؤقتة ولا تتكرر كثيراً، ولا يعني حدوثها أن الشاب قد أصبح منحرفاً أو مريضاً. وقد تتثبت في بعض الحالات مثل هذه الخيالات المنحرفة مما يطرح ضرورة العلاج النفسي الجنسي مبكراً.

د- الأوهام والأساطير المرتبطة بالأداء الجنسي العام التي ترافق ممارسة الإثارة الجنسية الذاتية (العادة السرية) مثل أهمية الجاذبية الجنسية وجمال الوجه والجسد، وأهمية حجم القضيب عند الذكر، ودرجة الانتصاب وشدته، وعدد مرات الوصول إلى الرعشة الجنسية في اللقاء الواحد، وأهمية الوصول إلى الرعشة الجنسية في الوقت نفسه بين الزوجين، وغير ذلك، وتسهم هذه الأوهام في نشوء الاضطرابات الجنسية المتنوعة كضعف الانتصاب وعدم الثقة بالنفس من النواحي الجنسية وضعف الرغبة الجنسية في الجنسين والمخاوف الجنسية المتعددة وقلق الأداء الجنسي، والانحرافات الجنسية، وغير ذلك. وهي تسهم أيضاً في نشوء اضطرابات نفسية متعددة مثل القلق والاكتئاب والرهاب الاجتماعي وغيره، إضافة إلى إسهامها في نشوء اضطرابات الشخصية واضطرابات التكيف الاجتماعي والنفسي، ولابد من تعديل هذه الأوهام والأفكار الخاطئة الشائعة بالاطلاع والتعلم، أو باستشارة الاختصاصيين في الطب الجنسي أو النفسي.

أخيراً لابد من الإشارة إلى أن بعض الشخصيات المنحرفة أو الجانحة قد تمارس العادة السرية على نحو علني أو بإشراك أشخاص آخرين، وهذا طبعاً سلوك منحرف يحتاج إلى العقاب والضبط، كما أن بعض حالات الفصام المبكرة قد ترافق الإكثار من العادة السرية بسبب اضطراب التفكير أو غرابته أو العزلة الاجتماعية. وفي حالات التخلف العقلي بمختلف درجاته تكثر ممارسة الإثارة الجنسية الذاتية على نحو متكرر أو على نحو فاضح من دون الانتباه إلى وجود الآخرين؛ مما يستوجب التوجيه والتدريب والضبط المتناسب مع هذه الحالات.

خلاصة:

أصبحت المكتبة العربية في الوقت الحالي غنية بمؤلفات جادة تثقيفية في القضايا الجنسية، وكثير من المؤلفين هم من الأطباء الاختصاصيين، كما تحتوي المجلات الطبية المتنوعة على موضوعات تثقيفية جنسية مفيدة، وكذلك القنوات الفضائية المختصة ببرامج جادة أو حوارية أو تعليمية وكذلك مواقع الإنترنت الجادة. ولكن يتبين على نحو عملي أن المصادر الشائعة للثقافة الجنسية تعتمد على نحو واضح على الأفلام والصور الإباحية أو نصف الإباحية في أفلام السينما والفيديو التي تهدف أساساً إلى الإثارة والربح، وهي ممنوعة بنسب متفاوتة في معظم المجتمعات، ولكنها تبقى مصدراً خطراً للثقافة الجنسية.

ولابد من الإشارة هنا إلى أن الجهل والتخويف قد يؤديان إلى مشكلات متنوعة جنسية واجتماعية وأخلاقية، وأن المعرفة تخفف من القلق وتساعد على الضبط وفهم الطفل أو المراهق لنفسه وأعضائه، ويمكن أن تجنبه أمراضاً ومشكلات كثيرة. ولابد للمجتمع من طرح موضوعات الثقافة الجنسية الصحية المتنوعة وإغنائها، وموضوعات الملل الجنسي بين الأزواج وكيفية التعامل معه، وموضوعات الإيذاء الجنسي ومشكلاته، وغير ذلك من الموضوعات، مما يسهم في رفع مستوى الوعي العام الأسري والتربوي والنفسي في المجتمع الكبير، وعند الأطفال والمراهقين والشباب أنفسهم، بغية الحد من المشكلات الجنسية والنفسية المتعددة من دون مبالغة أو إهمال.

٤- الإيذاء الجنسي للأطفال:

إيذاء الأطفال جنسياً (ذكوراً أو إناثاً) ظاهرة ليست نادرة، وهي ظاهرة مغلقة ومقلقة يلفها الصمت والحذر والكتمان،

وهي تصدم الذوق العام والحس السليم، يختلف "الإيذاء الجنسي" عن "اللعب الجنسي" بين الأطفال أنفسهم في أعمار متقاربة، وهو لا يعد من الناحية النفسية والقانونية إيذاءً مع أنه يسبب قلقاً وانزعاجاً للأهل، ويحتاج طبعاً إلى الضبط والتعديل، ولكنه ليس سلوكاً خطراً إذا كان عابراً.

والإيذاء الجنسي للأطفال يشمل ممارسة عدد من السلوكيات بين البالغ والطفل، مثل التحرش الجنسي بالطفل بملامسته أو مداعبته أو إجباره على ملامسة المتحرش به ومداعبته، وقد يصل الإيذاء الجنسي إلى علاقة جنسية كاملة مع الطفل أو الطفلة. وتستخدم عادة أساليب التودد والترغيب والملاطفة للطفل للوصول إلى التحرش والممارسة الجنسية، مثل إعطاء الهدايا والنقود وغير ذلك، كما تستخدم أساليب الترهيب والتهديد والإجبار المتنوعة، ويستعمل المعتدي أسلوب التخويف والتهديد بالانتقام للتأثير في الطفل ومنعه من إفشاء السر والكشف عن الاعتداء للأهل والآخرين. وتدل الدراسات الغربية على أن نسبة كبيرة من المعتدين على الأطفال هم من الأشخاص الذين يعرفون الطفل مثل الأهل (أب، أخ، عم، خال، زوج الأم، وغيرهم) ويسمى ذلك "زنى المحارم أو سفاح القربى"، وكذلك من الجيران وأصدقاء الأسرة والعاملين في المنزل، وهو ما يسهل للمعتدي التقرب من الطفل وإيذاءه، والنسب الأقل من حالات الإيذاء تحدث مع الغرباء عن الطفل. وفي بعض الإحصائيات العربية تتقارب نسب المعتدين من الأقارب والغرباء وقد تزيد نسبة الغرباء، ولا يمكن الاعتداد بهذا على أنه حقيقة واقعية بسبب التكتم الشديد المرتبط بحالات الإيذاء من قبل الأهل وصعوبة الكشف عنها واكتشافها.

تزداد نسبة تعرض الفتيات للإيذاء في سن ٤-٥ سنوات، وتستمر الزيادة إلى سن البلوغ وما بعده، ويزداد إيذاء الأطفال الذكور في بعض البيئات الصحراوية، وهناك اختلافات متعددة في نسب الحدوث والسن الحرجة وفقاً لبيئة المدينة أو الريف أو البادية أو المجتمع. ويحدث الإيذاء في الأسر الاعتيادية وعندها تحدث ممانعات كبيرة وجهود متنوعة لإخفاء ذلك وإنكاره، ويزداد كشف حالات الإيذاء في البيئات الفقيرة، والأسر المفككة، واليتامى، وفي أوساط المهجرين، وبيئات السكن العشوائي، والمشردين والمتسولين والأطفال العاملين (عمالة الأطفال)، والأطفال المتخلفين عقلياً. وفي الأسرة الواحدة قد يصيب الإيذاء أكثر من طفل، وقد يرتبط الإيذاء الجنسي بالإيذاء الجسدي للطفل نفسه وإخوته أو للأم من قبل الأب أو الأخ.

وتتعدد الأسباب التي تسبب الإيذاء، منها ضعف القيم وعدم ضبط النفس والسلوك الاندفاعي والانحراف والشذوذ النفسي والشخصي، والتعرض للإيذاء في مرحلة الطفولة، وصعوبات التكيف الاجتماعي ونقص المهارات الاجتماعية وضعف القدرة على تكوين الصداقات والتواصل مع الآخرين، وغير ذلك. ويعد إيذاء الأطفال سلوكاً إجرامياً مضاداً للمجتمع ولاسيما إذا كان متكرراً، وتختلف قوانين العقوبات من بلد إلى آخر، والعقوبات على نحو عام شديدة تصل في سورية إلى ١٥ سنة سجناً مع الأشغال الشاقة في بعض الحالات. ويشجع الصمت وخوف الفضيحة على استمرار الجاني بفعلته، ولابد من وجود هيئات اجتماعية ومؤسسات وقوانين تحمي الأطفال الذين يتعرضون للإيذاء الجنسي وترعاهم.

وتشمل ردود الفعل النفسية عند الأطفال بعد حدوث صدمة الإيذاء الجنسي القلق والأرق والشعور بالذنب والبكاء والكوابيس والخوف الشديد وتذكر الصدمة في المرحلة التالية لها مباشرة، وقد تستمر هذه الأعراض أو بعضها فترات زمنية متفاوتة، كما قد تؤدي على المدى البعيد إلى الانعزال والانطواء والابتعاد عن النشاطات الرياضية والاجتماعية والخجل، وقد تؤدي إلى اضطرابات في الشخصية وإلى الاكتئاب والقلق والمخاوف المرضية والرهاب الاجتماعي والاضطرابات الانشقاقية والسلوك الإدماني ومحاولات الانتحار وغير ذلك. وهناك آثار مرتبطة بالسلوك الجنسي مثل الابتعاد عن الجنس وضعف الرغبة الجنسية والبرود الجنسي، والعفة الجنسية الزائدة والابتعاد عن الزواج ورفضه وتأخيره والتذرع بمختلف الحجج لتسويغ ذلك. وفي المقابل قد تؤدي صدمة الإيذاء الجنسي إلى اهتزاز القيم المرتبطة بالجنس وإلى الإباحية الجنسية وتعدد العلاقات الجنسية عند المرأة، وقد تكون صدمة الإيذاء الجنسي عند الرجل مقدمة للشذوذ الجنسي ولاسيما إذا كانت متكررة.

وتزداد الآثار السيئة النفسية والسلوكية المرتبطة بصدمة الإيذاء الجنسي وفقاً لشخصية الطفل والبيئة الخاصة التي ينمو فيها، ووفقاً لشدة الإيذاء وتكراره وظروفه وطريقة التعامل مع الصدمة، ومن الممكن طبعاً تجاوز الصدمة من دون خسائر كبيرة ولكنها تبقى ذكرى مؤلمة ومزعجة لسنوات طويلة، وقد يؤدي الإيذاء الجنسي إلى أضرار جسدية وجروح ونزوف وكسور وأمراض جنسية، وقد يؤدي إلى الموت.

وفيما يلي بعض التوجيهات العامة الوقائية:

أ- ضرورة تثقيف الطفل وإعطائه بعض المعلومات المبسطة حول التحرش الجنسي وتدريبه على التصرف على نحو

ناجح، كأن يصرخ أو يهرب من الموقف، وأن يبتعد عن أماكن الشبهات والأماكن البعيدة مثل سطح المنزل والأماكن المظلمة، وعن الغرباء، وغير ذلك.

ب- تعليم الطفل والطفلة وتشجيعهما على الحديث عن أي سلوكيات مشبوهة قد يتعرضان لها، والتي قد تتطور إلى إيذاء جنسي، ويقي هذا من حدوث الإيذاء قبل وقوعه.

ج- ضرورة أخذ كل حادثة إيذاء بعد وقوعها بحجمها وتفاصيلها من دون تضخيم أو تخفيف، مع تقديم الشروحات والدعم النفسي الكافي من دون إلقاء اللوم على الطفل نفسه، وضرورة معاقبة الطرف المعتدي بالعقاب الذي يستحقه؛ مما يقلل من الآثار السيئة التي قد تنجم عن هذا الإيذاء.

د- ضرورة طرح موضوعات الإيذاء الجنسي ومشكلاته إعلامياً وتربوياً، وضرورة الحديث عن هذه الأمور المؤلمة من دون إخفائها والتستر عليها مما يسهم في رفع مستوى الوعي العام الأسري والتربوي والنفسي في المجتمع الكبير حتى عند الأطفال أنفسهم ضمن إطار منطقي وعملي يسعى إلى الوقاية والعلاج ويسعى إلى الحد من هذه المشكلات من دون مبالغة أو إهمال.

سادساً- الطب النفسي المهني:

المهنة والاضطرابات النفسية المرتبطة بها:

يبدو أن المهنة التي يمارسها الإنسان تؤثر في شخصيته وأساليبه وتفكيره، وتؤثر كذلك في أمراضه واضطراباته الجسدية منها والنفسية. ومن المعروف أن هناك "أمراضاً مهنية" يتعرض لها الأشخاص الذين يمارسون مهنة محددة بنسب تفوق معدلات هذه الأمراض عند عموم الناس؛ فيتعرض العاملون في المواد الكيميائية وعمال المناجم مثلاً لأمراض تنفسية انسدادية وسرطانية واعتلالات في الكبد والكلية والدم وغيرها بسبب الغازات والغبار الذي يتعرضون له في أثناء عملهم، وتزداد الإصابات الجسدية والجروح والخلوع والكسور لدى فئات الرياضيين المحترفين، كما أن هناك إصابات دماغية عصبية خاصة تكثر في الملاكمين punch-drunk syndrome، ويتعرض أطباء الأسنان لإصابة بالتسمم الزئبقي بسبب الحشوات المعدنية amalgam المستعملة يومياً (وأصبحت هذه الحشوات أقل استعمالاً هذه الأيام بسبب مخاطرها المحتملة، واستبدلت بها الحشوات البيض غير المعدنية)، وهناك أمثلة أخرى كثيرة من الأمراض المهنية في المهن الأخرى. والحقيقة أن معدل إصابة الإنسان بمختلف الأمراض الجسدية والنفسية له ارتباطات بعدد من العوامل العامة مثل العمر والجنس والعرق والوراثة، والعوامل البيئية والطبيعية التي يعيش فيها (ريف-مدينة-جبل-ساحل-صحراء)، والبيئة الاجتماعية التي ينتمي إليها (طبقة-مهنة-دين-عادات-تقاليد-ثقافة)، وأخيراً التكوين النفسي والتربوي والشخصي الذي يتميز به. وفي الممارسة الطبية اليومية من الضروري الإلمام بمعلومات عامة عن المريض تشمل النقاط السابقة إضافة إلى المعلومات الخاصة بالمرض؛ مما يسهم في تفهم الحالة المرضية على نحو صحيح، كما يساعد على وضع التشخيص الصحيح السريع.

ملاحظات ودراسات وصعوبات:

يتبين في ميدان الأمراض والاضطرابات النفسية المتنوعة ومدى علاقتها بالمهنة عدد من الملاحظات العامة في الدراسات الغربية حولها. ويمكن القول إن هناك اختلافاً واضحاً في ميدان الطب النفسي عن ميادين الطب الأخرى في موضوع الأسباب المرضية وتحديدها، وما يزال الغموض يكتنف كثيراً من أسباب الاضطرابات النفسية، والنظرة العامة المتوازنة تؤكد وجود عوامل بيولوجية ونفسية واجتماعية biopsychosocial في ظهور الاضطرابات النفسية وتطورها، وللعوامل البيولوجية والكيمياوية والوراثية شأن حاسم في بعض الاضطرابات، وفي بعضها الآخر تبرز أهمية الأسباب النفسية والاجتماعية في ظهور المرض أو في شدته واستمراريته. ومن المفيد معرفة أهمية العوامل الاجتماعية (ومنها المهنية) في تأثيرها في نسبة حدوث اضطراب نفسي محدد أو شدته أو سيره، مما يفتح المجال لوضع خطط واضحة تسهم في الوقاية من الاضطرابات أو التخفيف من شدتها وآثارها. ومما لاشك فيه أن صعوبات كبيرة تواجهها هذه الدراسات؛ يعود بعضها إلى صعوبات نظرية وعلمية، ويعود بعضها إلى صراعات اقتصادية واجتماعية تتعلق بتركيبة المجتمع وفئاته ومصالحه المتناقضة، كما أن "الوصمة stigma" السلبية المرتبطة بالاضطرابات النفسية والتي ما تزال واسعة الانتشار في معظم المجتمعات تسهم في صعوبة إجراء الدراسات على أصحاب مهنة محددة لمعرفة مدى صحتهم النفسية واضطراباتهم، إذ يشترط في ممارسة معظم المهن -على نحو صريح أو ضمني- خلو المتقدم للمهنة من أي سجل لأي اضطراب نفسي، ولا يتناسب هذا مع الحياة الواقعية والعملية ومع انتشار الاضطرابات النفسية بمختلف درجاتها وأنواعها.

تفاصيل عن الاضطرابات النفسية والمهن:

دلت عدة دراسات على زيادة نسبة انتشار مرض الفصام

في "الطبقات الاجتماعية المتدنية". وبالتالي في مهن خاصة وأعمال ذات مردود مالي أقل مقارنة بين المرضى وآبائهم، ولا يعني هذا أن الفقر يسبب الفصام، بل إن المرض نفسه يؤدي إلى تدهور الشخصية وقدراتها وطموحها مما يجعل المرضى المصابين يتدهورون في السلم الاجتماعي والمهني. ومن جهة أخرى قد تسهم الحوادث الحياتية - ومنها الفقر والبطالة والخسائر المادية - في ظهور الفصام عند من يحمل استعدادات عضوية أو كيميائية أو وراثية، أو أنها تسهم في انتكاسة المرض أو إزمانه. وينتشر اضطراب المزاج ثنائي القطب في الطبقات الاجتماعية العليا، مثل التجار ورجال الأعمال وغيرهم، وقد يكون ذلك بسبب ازدياد النشاط والتفاؤل والطموح وروح المغامرة والثقة بالنفس والسلوك الاجتماعي الواسع الذي يميز بعض مراحل هذا الاضطراب ولاسيما الدرجات الخفيفة منه. ويرتبط الانتحار بالطبقات الاجتماعية المتدنية بنسب مشابهة للطبقات الاجتماعية العليا، ويقل في الطبقات الاجتماعية المتوسطة، ويتبين ذلك من خلال "المهن الموازية لهذه الطبقات". وفي "المهن الطبية" يزداد عدم التوافق الزوجي والطلاق والاكتئاب، وتبلغ نسبة الانتحار أعلاها في الأطباء المختصين بالتخدير، ثم يليهم أطباء العيون ثم الأطباء النفسيون وفقاً لبعض الدراسات. وتتعدد تفسيرات ذلك، منها النصيب الأقل من التقدير والمكافأة الذي يحظى به طبيب التخدير مقارنة مع الطبيب الجراح في العمليات الجراحية الناجحة، مع تحمله العبء الأكبر في العمليات الفاشلة، وفي تفسيرات أخرى أن المواد المستعملة في التخدير قد تزيد في نسبة الاكتئاب في المخدرين. وفي "المهن الأدبية الإبداعية" تزداد نسبة الاضطرابات الاكتئابية على نحو واضح مقارنة مع مجموع السكان، وتشمل هذه المهن كتاب الرواية والقصة والمسرح والشعراء، في حين تتقارب نسبة النوبات الاكتئابية الشديدة لدى العلماء والسياسيين والمؤلفين الموسيقيين والرسامين من النسب العامة للاكتئاب في المجتمع، وتتعدد تفسيرات ذلك؛ منها طبيعة العمل الإبداعي الأدبي نفسه من حيث الحساسية الخاصة التي يمتلكها الكتاب لأشكال المعاناة المختلفة، وتماهيهم مع شخصيات أعمالهم، وتعرضهم لأنواع الإحباط frustration المختلفة، والاستعداد الشخصي وغير ذلك. ويزداد حدوث الهوس وتحت الهوس ودورية المزاج لدى العاملين في المهن الصحفية والإعلامية. وتدل الدراسات على زيادة عدد المصابين بالفصام والإدمان على الكحول وغيره بين المشردين والمتسولين، كما أن المهن اليدوية التي لا تتطلب مهارات خاصة - مثل الرعي والأعمال العضلية المساعدة والأعمال المنزلية - يزداد فيها الأشخاص ذوو الذكاء المنخفض والفصام والاكتئاب. وفي عدد من الدراسات على ربات البيوت تبين أن الاكتئاب لديهن أكثر مقارنة مع النساء اللواتي يعملن خارج المنزل. كما تدل معظم الدراسات الغربية وعدد من الدراسات العربية على أن العمل على نحو عام يسهم في تحسين الصحة النفسية لما يحققه العمل من الاستقلالية وتحقيق الذات وازدياد السيطرة على الحياة والمستقبل من النواحي الاقتصادية والشخصية. وتزداد اضطرابات التحويل الهستريائية والاضطرابات التجسيدية لدى الأشخاص ذوي الثقافة التعليمية المتدنية، وبالتالي في المهن والأعمال الموازية لذلك، ويندر الاضطراب الوسواسي القهري في المهن الأدبية الإبداعية، وقد يزداد في المهن الدينية، ويزداد الاضطراب الضُلالي لدى أسرى الحرب وفي السجون ولاسيما في حالات السجن الانفرادي. وتزداد الجنسية المثلية لدى الرجال الذين يمارسون المهن المرتبطة بميادين عمل المرأة مثل الخياطة وإعداد الطعام وتزيين الشعر وغير ذلك، وأيضاً في نزلاء السجون وطلبة المدارس الداخلية من الجنسين، ويزداد الإدمان على الكحول في "المهن البحرية" التي تتطلب أسفاراً طويلة، ولدى موظفي الفنادق وأماكن اللهو والحانات حيث يتوافر الكحول باستمرار، إضافة إلى عدد من المهن الخطرة والعسكرية وغير ذلك، كما يزداد سوء استعمال المنشطات وإدمانها لدى فئات الطلبة والسائقين وغيرهم. ويزداد التمارض (ادعاء المرض) في المهن العسكرية ولاسيما في أثناء الحروب وفي نزلاء السجون، كما أن "إصابات العمل" في عدد من المهن العضلية والحرفية قد تؤدي إلى اضطراب نفسي يتميز بشكاوى جسدية ونفسية وآلام ترتبط بالإصابة العضوية الأصلية ولكن لا تتناسب معها في شدتها أو إزمانها، ويسمى ذلك "عصاب التعويض compensation neurosis"، وهو يرتبط باحتمال الحصول على تعويض مالي بسبب الإصابة الأصلية. وقد يكثر حدوث اضطراب الكرب التالي للرضح في مهن مختلفة بعضها اعتيادية وبعضها من المهن الخطرة والعسكرية. أما القلق والرهابات فواسعة الانتشار في مختلف الفئات والمهن، ومن المؤكد أن العصر الحديث وإيقاعه السريع وتغيراته وقيمه ومشكلاته و"مهنه الشائعة" بظروفها وشروطها ومتطلباتها الخاصة والاجتماعية لها شأن في هذا الانتشار، كما أن الإحباطات والحرمان والصدمات العامة المرتبطة بالمهن المتنوعة لها أثر في حدوث القلق والمخاوف وفي استمرارها،

وهناك طبعاً مهن مهيئة للقلق أكثر من غيرها، وتبقى الأمور نسبية وافتراضية تخمينية، ولا يعني ذلك إهمال بحثها ومحاولة تعديل ما يمكن تعديله وإصلاحه.

وفي مجموعة أخرى من الاضطرابات النفسية هناك الاضطرابات التي تسمى اضطرابات الإحكام (أو التأقلم) adjustment disorders، وهي بالتعريف ناجمة عن سوء التكيف مع ظروف محددة تتميز بالتوتر والشدة (ولكن ضمن حدود متوسطة وليست استثنائية أو نادرة)، ومن الناحية السريرية تطلق هذه الاضطرابات على الشكاوى التي يبديها الأشخاص في ظروف مهنية صعبة، أو حين البدء بعمل ما، أو حين الانتقال إلى ظروف جديدة في مجال العمل أو غيره من العلاقات الزوجية أو الشخصية أو المهنية، ومن المفهوم والواضح أنه كلما زادت صعوبات المهنة وظروفها القاسية زادت هذه الاضطرابات النفسية انتشاراً.

أسئلة أساسية:

وهنا لابد من العودة إلى جوهر العلاقة بين الاضطرابات النفسية والمهنة، حيث تبرز الأسئلة التالية التي تحتاج إلى المزيد من البحث والدراسة:

١- ما شأن "ضغوط المهنة" ودرجة تأثيرها في نشوء الحالات النفسية؟

٢- هل تؤدي المهنة بذاتها وطبيعتها إلى تغير في الشخص الذي يمارسها على نحو يؤدي إلى تكوين أساليب وعادات مرضية في التفكير والانفعال والسلوك؟

٣- هل يحمل الإنسان معه إلى مهنته ميولاً واستعدادات خاصة وصفات في الشخصية تهيؤه فيما بعد إلى ظهور الاضطراب النفسي؟

٤- هل تكمن الحقيقة في مزيج من هذه المحاور الثلاثة السابقة وبدرجات متفاوتة؟

الشخصية والمهنة:

ومن الجوانب الأخرى لموضوع المهنة والاضطرابات النفسية اضطرابات الشخصية المرتبطة بالمهنة، وتدل الملاحظات على أن مهنة "المحاسبة" مثلاً تتطلب الدقة وتطور القدرات الحسابية إضافة إلى الدأب والبرود الانفعالي والتأني، وهكذا يتبين أن صفات الشخصية الوسواسية المرضية يكثر انتشارها في هذه المهن؛ إذ تتضخم الصفات الشخصية الطبيعية على نحو مبالغ فيه لتصل إلى الحدود المرضية. كما أن الموظفين في الأعمال الكتابية المنوالية (والأرشيف) يتميزون بالصفات الوسواسية والإفراط في النظام والترتيب والعناد وضيق الأفق والمنوالية (البيروقراطية). وفي "المهن الإدارية وأرباب الأعمال" تنتشر الشخصية من النمط أ type A personality التي تتميز بالتوتر والحدة الانفعالية والإحساس المفرط بالوقت والطموح الزائد والرغبة بالإنجاز والتنافس الشديد.وفي "الأعمال العسكرية والأمنية" تزداد صفات العدوانية والشدة والمغامرة والاندفاعية والشك. وفي مهنة التمثيل تزداد القدرات والقابلية الإيحائية suggestibility ما يساعد على تقمص الممثل أو الممثلة للدور الذي يقوم به، وتزداد لديهم أيضاً صفات النرجسية وحب الظهور، ومثلهم في ذلك المغنون. وتتطلب المهن العلمية والبحث العلمي درجات من الانطوائية والبرود الانفعالي والتفكير الذاتي والصبر والمثابرة. وفي المهن الرياضية تزداد صفات الاستعراض الجسدي والتنافس والعدوانية والنرجسية.

الشخصية وسوق العمل:

بينت الدراسات أهمية صفات الشخصية وميولها وقدراتها ومدى ملاءمتها لمهنة معينة واستبعاد مهن أخرى لا تلائمها؛ مما أسهم في تطوير قياس الشخصية واختباراتها، وفي ظهور مختصين ومراكز للتوجيه النفسي المهني، وتم تطبيق ذلك بنجاح في سوق العمل والجامعات والمعاهد الفنية وغيرها؛ مما يعني أن ممارسة الشخص لمهنة تتناسب مع قدراته وصفاته تعد أساسية في نجاحه وتكيفه المهني وفي صحته النفسية أيضاً.

والحقيقة أنه نظراً لتغيرات سوق العمل وانتشار البطالة والاضطرار إلى ممارسة أي عمل متوافر واجهت النظريات والدراسات المتعلقة بالشخصية والاضطرابات النفسية والمهنة صعوبات إضافية في فهمها للاستعدادات والقدرات المرضية والتكيفية على حد سواء؛ مما أدى إلى تغير النتائج وتناقضها في بعض الأحيان، مثلاً إن التنقل من مهنة إلى أخرى مع وجود فترات من البطالة أصبح جزءاً طبيعياً ومألوفاً من الصورة العامة للقوانين الاقتصادية السائدة في العصر الحديث، ويحدث ذلك في كثير من الحالات على نحو إلزامي وليس اختيارياً من قبل الفرد، في حين يعد المفهوم النفسي التقليدي أن تغيير المهنة باستمرار يدل على الفصام أو الهوس، أو أنه دليل على وجود صفات الشخصية المضادة للمجتمع.

ضرورة التأسيس للطب النفسي المهني:

وأخيراً لابد من تأكيد ضرورة الاستفادة من قضايا التوجيه المهني النفسي وتطبيقاتها في البلاد العربية، وضرورة دراسة "المهنة" وظروفها وعلاقتها بالاضطرابات

النفسية المتنوعة في الواقع العملي، والاستفادة من الدراسات في هذا المجال من دون تعميمات خاطئة أو متسرعة. ولابد من تعاون المهتمين والمسؤولين في هذا الميدان مع الاختصاصيين من أطباء نفسيين ومختصين في علم النفس الصناعي المهني، إضافة إلى غيرهم من الخبراء والمستشارين من أجل تقديم الخدمات النفسية العلاجية والإرشادية اللازمة والمناسبة، والقيام بإجراء الدراسات والأبحاث والندوات وتبادل المعلومات والخبرات في هذا الميدان المهم. ويبقى هذا المجال حيوياً ومشوقاً ومفتوحاً للمساهمة في تطوير ميدان الطب النفسي المهني والوقائي الذي ما يزال في مرحلة البدايات الأولى.

تعاطي المواد الفعّالة نفسياً

ناظم هارون

لم يكن من قبيل المصادفة مجيء الرأس في مقدمة الجسم، ولم يكن أمراً تلقائياً في الخليقة أن تستقر أداة العقل وهي الدماغ في صندوقٍ حصينٍ من العظم؛ وهي وقاية لم تحظ بها أعضاءٌ أخرى مهمة في جسم الإنسان، فدقّة هذه الأداة ورقّة نسيجها وأهميتها البالغة في حياة الإنسان قد اقتضت هذا التمييز في الخلق. وعلى الرغم من القيمة الكبيرة لهذه الحماية فإنها لم تعصم الدماغ وحصيلته العقل من احتمالات الضرر والعبث الذي قد يأتي عن طريق المؤثرات التي تحملها المستحضرات والعقاقير والمواد الفعّالة نفسياً. يتم في هذا البحث أولاً عرض عموميات تعاطي المواد الفعّالة نفسيّاً؛ وثانياً خصائص تعاطي أكثر هذه المواد استخداماً، وهي: الكحول، الأفيونيات، القنبيات، المهدّئات أو المنوّمات، الكوكائين، الأمفيتامينات، الكافيين، المهلّسات، النيكوتين، المذيبات الطيارة.

تعاطي المواد الفعّالة نفسياً:

يعد تعاطي المواد الفعّالة نفسياً psychoactive substances موضوعاً بالغ الأهمية، ليس لأنه كان أقدم الوسائل التي طرقها الإنسان للتأثير في حياته العقلية واستمر في ذلك ومن دون انقطاع عبر تاريخه الطويل، وإنما لما يُشاهد في هذا العصر من انجراف لا نظير له نحو تعاطي مختلف المواد والمستحضرات المؤثرة في العقل إلى الحد الذي أصبح فيه حجم تعاطي هذه المواد يهدد سلامة العقل الإنساني وما يرتبط بالعمليات العقلية من أوجه الحياة الإنسانية الأُخرى من صحية واجتماعية واقتصادية وحضارية وأخلاقية وإبداعية.

وتمثّل ظاهرة تعاطي المواد الفعّالة نفسياً وإدمانها واحدة من أخطر التحديات المعاصرة التي تهدد أمن المجتمعات واستقرارها وتقضي على كيانها الاقتصادي والاجتماعي والثقافي والسياسي، وهي ليست مشكلة محليّة تقتصر على بلد دون آخر وإنما آفة عالمية متعددة الجوانب وتختلف مظاهر خطرها من دولةٍ إلى أُخرى؛ إذ تعاني بعض الدول زراعة المخدرات وتعاني دول أُخرى الاتجار غير المشروع؛ في حين تعاني غيرها مشاكل التعاطي وعبء المعالجة.

ومع الجهود المحلية والعالمية التي تبذل في مواجهة هذه المشكلة ضمن الاهتمام العام بصحة الفرد والمجتمع؛ ومع الدراسات المتعددة لمعرفة الأسباب والدوافع الحقيقية لهذا المرض؛ فإن العالم ما يزال يعانيه وما تزال أعداد المدمنين في تزايدٍ مستمر، فقد أشار تقرير لمكتب الأمم المتحدة المعني بالمخدرات والجريمة (UNODC) إلى أن شخصاً واحداً من كل عشرين شخصاً تراوحت أعمارهم بين ١٥-٦٤ عاماً قد جرب تعاطي المخدرات مرة واحدة على الأقل في الأشهر الاثني عشر الماضية، وأن متعاطي المخدرات ذوي الحالات المستعصية (الأشخاص شديدو الارتهان للمخدرات) يعادلون أقل من عشر هذه النسبة المئوية؛ إذ يقدّر عددهم بـ ٢٦ مليون شخصاً؛ أي حوالي ٠,٦٪ من سكان الكرة الأرضية البالغين سن الرشد.

مصطلحات أساسية:

تقوم المصطلحات في مجالات الفكر والحديث العلمي بما لا يختلف عمّا تقوم به النقود في مجال الحياة الاقتصادية للمجتمع؛ فالمصطلحات هي الأداة الرئيسة للتعامل داخل المؤسسات العلمية، ولذلك من الضروري ضبط المصطلحات المتعلقة بالمواد الفعّالة نفسيّاً لكي يضمن الجميع سلامة المهام التي يقومون بها سواء كانت طبية أم تشريعية أم قضائية، ومن أهم المصطلحات التي يسود استخدامها في ميدان الحديث عن المخدرات والمواد الفعالة نفسيا ما يلي:

١- **الإدمان addiction**: يعرّف الإدمان بحسب منظمة الصحة العالمية (WHO) بأنه حالة نفسية أو عضوية تنتج من تفاعل العقار في جسم الكائن الحي وينتج من ذلك أنماط سلوكية واستجابات مختلفة تشمل الرغبة في التعاطي والحاجة إلى زيادة الجرعة بغية الإحساس بالآثار النفسية المطلوبة. وقد استخدم مصطلح الإدمان للدلالة على حالات استعمال المواد إلى درجة عدم مقدرة الفرد على التخلي عن تناولها حتى عام ١٩٦٤ حين استبدل به في تلك السنة من قبل منظمة الصحة العالمية مصطلح الاعتماد أو مصطلح التعاطي الضار.

٢- **التعاطي الضار harmful use**: هو مكافئ لمصطلح المعاقرة أو سوء الاستخدام abuse، ويقصد به استعمال مادة أو مستحضر من قبل شخص ما استعمالاً غير مشروع، ويشمل ذلك المواد والعقاقير المحظور تناولها إلا بوصفة طبية؛ سواء استخدمت لأغراض غير طبية؛ أم إذا تم تناول الموصوف منها بجُرع تزيد عما هو مقرر أو مدة زمنية أطول

مما أوصى به الطبيب. وبحسب الطبعة العاشرة للتصنيف الدولي للأمراض (ICD-10) فإن التعاطي الضار هو نمط من تعاطي مادة فعّالة نفسياً يسبب ضرراً صحياً؛ وقد يكون هذا الضرر الصحي جسدياً (كما في حالات التهاب الكبد الناجمة عن التعاطي الذاتي للعقاقير بالحقن) أو نفسياً (مثل هجمات الاضطراب الاكتئابي الثانوية التالية للإفراط في شرب الكحول).

٣- الاعتماد dependence: استبدلت منظمة الصحة العالمية بمصطلح الإدمان (الأكثر شيوعاً واستعمالاً) مصطلح الاعتماد، وبهذا يكون تعريف الاعتماد هو نفسه تعريف الإدمان. وبحسب الطبعة العاشرة للتصنيف الدولي للأمراض (ICD-10) فإنّ الميزة الوصفية الرئيسية لمتلازمة الاعتماد هي الرغبة (القوية غالباً والجارفة أحياناً) في تعاطي المواد الفعالة نفسياً. ويؤكد **تشخيص وجود الاعتماد** إذا شعر المريض أو **أبدى ثلاثاً أو أكثر من الظواهر التالية** في أي وقت خلال السنة الماضية:

أ- رغبة قوية أو شعوراً قوياً بالاضطرار إلى تعاطي المادة الفعالة نفسياً.

ب- صعوبة التحكم في سلوك تعاطي المادة الفعالة نفسياً سواء من حيث الشروع فيه أو الانصراف عنه أم من حيث التحكم بكمية التعاطي.

ج- حدوث حالة امتناع فيزيولوجية حين التوقف عن استعمال المادة الفعالة نفسياً أو عند إنقاص كميتها.

د- توافر دليل على بلوغ المتعاطي درجة التحمل؛ كالاضطرار إلى استعمال جرعات متزايدة من المادة الفعالة نفسياً لإحداث تأثيرات كانت تكفي لإحداثها قبل ذلك جرعات أقل.

هـ- الانصراف على نحو مترقٍ عن وسائل المتعة بسبب تعاطي المادة الفعالة نفسياً، أو زيادة الوقت اللازم للحصول عليها، أو اللجوء إلى تعاطيها بهدف الشفاء من آثار سحبها.

و- الإصرار على تعاطي المادة الفعالة نفسياً على الرغم من الشواهد الواضحة على عواقبها الوخيمة الجسدية أو النفسية.

وقد يكون الاعتماد نفسياً أو جسدياً. والاعتماد النفسي هو تعاطي المادة الفعّالة نفسياً لما تسببه من شعور بالارتياح النفسي والعاطفي؛ أي إن الشخص يتناول المادة لتجنب حالة خلل المزاج dysthymia والتوتر الناجم عن عدم تناول المادة، والاعتماد الجسدي هو تناول المادة الفعالة نفسياً للإبقاء على وظائف الجسم على نحو طبيعي؛ أي إن الشخص يتناول المادة لتجنب حالة الامتناع وما يرافقها من أعراض جسدية مزعجة نتيجة عدم تناول المادة.

٤- المخدرات narcotics: هي كل المواد الطبيعية أو المستحضرة في المصانع التي تؤدي إلى حالة إدمان تضر بالصحة الجسدية والنفسية للفرد وللمجتمع إذا ما استخدمت في غير أغراضها الطبية أو الصناعية. أما من الناحية القانونية فالمخدرات هي مجموعة من المواد التي تسبب الإدمان ويحظر تداولها أو تصنيعها إلاّ لأغراض يحددها القانون. يستخدم هذا المصطلح حين الإشارة إلى المواد المحرمة قانونياً في الاتفاقية الدولية المعروفة باسم الاتفاقية الوحيدة للمخدرات لسنة ١٩٦١، أما في الطبعة العاشرة للتصنيف الدولي للأمراض (ICD-10) فقد أُسقط مصطلح "مخدرات" واستعيض عنه بمصطلح "المواد الفعالة نفسياً".

٥- المواد الفعّالة نفسيّاً: هي مواد أو عقاقير أو مستحضرات إذا ما تناولها الفرد أو دخلت إلى جسمه عن طريق ما؛ فإنها تحدث تغيراً في وعيه أو في حالته العقلية والنفسية أو في سلوكه أو في جميع ذلك، ويتنوع تأثير المواد الفعّالة نفسياً؛ فقد يكون منشطاً أو مثبطاً أو مهلوساً... إلخ.

أما مصطلح تعاطي المواد الفعّالة نفسياً فيشير إلى تناول مادة فعالة نفسياً تناولاً متكرراً على نحو يؤدي إلى الإضرار جسديّاً أو نفسياً بمتعاطيها أو بالمجتمع.

٦- الانسمام الحاد acute intoxication: هو حالة عابرة أو مؤقتة تعقب تعاطي مادة فعالة نفسياً وتؤدي إلى اضطراب في مستوى الوعي أو المعرفة أو الإدراك أو الوجدان أو السلوك أو غيرها من الوظائف الفيزيولوجية أو النفسية، وتتناسب شدة الانسمام الحاد عادةً تناسباً وثيقاً ومستوى جرعة المادة المتناولة، وتخف شدّة الانسمام تدريجياً بمضي الوقت لتختفي آثاره بعد فترة من الوقت إذا لم يتم تناول المادة مرة أخرى؛ لذلك يكون الشفاء كاملاً إلا إذا حدث تلف الأنسجة أو ظهرت مضاعفات أخرى.

٧- التحمل tolerance: هو انخفاض واضح في تأثير المادة الفعالة نفسياً ينجم عن تكرار تعاطي هذه المادة بالجرعة ذاتها، أو هو الحاجة إلى زيادة جرعة المادة الفعالة نفسياً من أجل الوصول إلى التأثير المرغوب الذي كان يوصل إليه في السابق بجرعة أقل. والتحمل المتصالب cross-tolerance هو تحمل عقار إذا كان الشخص معتمداً على عقار آخر له تأثيرات مشابهة في جسم الإنسان، مثال ذلك ازدياد تحمل الشخص المعتمد على الكحول للمهدئات أيضاً، والعكس صحيح.

٨- **حالة الامتناع withdrawal state**: هي مجموعة من الأعراض والعلامات الجسدية والنفسية تحدث حين التوقف التام أو الجزئي عن تعاطي مادة فعّالة نفسياً عند شخص كان يكرر استعمال تلك المادة مدة طويلة أو بجرعات كبيرة. ولحالة الامتناع بدء ومسار زمني محددان يتعلقان بنوع المادة وبجرعاتها التي كانت تستعمل قبل الامتناع مباشرة، وتعد حالة الامتناع إحدى الدلائل على وجود حالة الاعتماد. وتختلف الأعراض الجسدية وشدتها باختلاف المادة المستعملة، ومن الشائع في حالات الامتناع حدوث اضطرابات نفسية مثل القلق والاكتئاب واضطرابات النوم.

الأسباب والإمراض:

ينجم الاعتماد على المواد الفعّالة نفسياً عن عوامل عديدة. تحدد التأثيرات الخاصة بكل مادة على نحو أولي فيما إذا كان استخدام هذه المادة سوف يتطور نحو الاعتماد أم لا، ولكن وعلى الرغم من الأهمية الكبيرة لتأثيرات المادة المأخوذة؛ فإنّ الأشخاص المعتمدين على مادة ما لا يتأثرون بها بالطريقة ذاتها وليس لديهم الأسباب والعوامل ذاتها التي تدفعهم إلى تعاطيها. يضاف إلى ذلك أنّ توافر المواد ومدى تقبلها اجتماعياً والكروب الحياتية تعد من المُسبّبات البالغة الأهمية في التجربة الأولى للمادة، أما العوامل الأُخرى كالشخصيّة والبيولوجيا الفردية فهي أكثر أهمية في كيفية إدراك تأثيرات المادة ومدى إحداث تغيرات الجملة العصبية المركزية حين تكرار تعاطي هذه المادة. وقد أكّدت الدراسات أنّ الإدمان هو مرض دماغي؛ إذ إنّ العمليات المهمة التي تحول سلوك تعاطي المادة الطوعي إلى سلوك تعاطي قهري هي تغيرات في بنية النواقل العصبيّة الكيميائية في أجزاء محددة من الدماغ، وبالتالي فإنّ طبيعة الإدمان هي أكثر من معقدة وتتطلب تفاعل عوامل متعددة منها ما يتعلق بالشخص؛ ومنها ما يتعلق بالمادة؛ ومنها ما يتعلق بالبيئة المحيطة.

١- العوامل المتعلقة بالشخص:

أ- **العوامل الوراثية**: أظهرت دراسات عائلات معينة ودراسات التوائم ودراسات أطفال التبني أنّ الاعتماد على المواد الفعالة نفسياً هو من الاضطرابات المعقدة التي يساهم في حدوثها تآثر جينات متعددة؛ فقد يؤثر التعرض للمواد في شخص يتمتع بقابلية وراثية للاعتماد تأثيراً أكبر بكثير من تأثيره في شخص آخر لا يتمتع بهذه القابلية، وهنالك براهين قوية على وجود أساس وراثي للاعتماد الكحولي، وبراهين أقل قوة على وجود الأساس الوراثي لحدوث الأنماط الأُخرى من تعاطي المواد.

ب- **العوامل العصبية الكيميائية**: باستثناء الكحول حدد الباحثون نواقل عصبية معينة ومستقبلات للنواقل العصبية لها علاقة بسوء استخدام المواد والاعتماد عليها. وبحسب نظرية التكيف العصبي فإن الجهاز العصبي يتمتع في الحالة الطبيعية بحالة توازن، وإن تناول مادة خارجية يُخل بهذا التوازن ويسبب تغيرات في بنية النواقل والمستقبلات العصبية ومواد الخلايا العصبية المركزية ووظائفها كي تتكيَف مع الوضع الجديد للتعامل مع مواد غريبة أو إضافية، وهذا التغيّر إذا طال أمده بسبب الاستمرار بتعاطي المادة فإنّه يجعل من تناول هذه المادة ضرورة للإبقاء على وضع التكيّف الجديد؛ وكأنّ المادة الجديدة تصبح من المتطلبات الأساسية للخلايا العصبيّة ووظائفها، والتوقف عن تعاطيها يؤدي إلى الإخلال بعملية التوازن العصبي الجديدة وظهور أعراض حالة الامتناع. ومع أنّ لكل مادة من المواد الفعّالة نفسياً آلية تأثير أوليّة خاصّة بها؛ فإن معظم هذه المواد تُنشط ما يُدعى "دارة المكافأة الدوبامينية"، وهي السبيل الدوباميني من المنطقة السقيفية البطنية ventral tegmental area إلى قشر الدماغ والجهاز الحوفي. تؤدي زيادة تحرير الدوبامين في دارة المكافأة الدوبامينية إلى تعزيز سلوك تعاطي المادة، ويعد ذلك أهم العوامل المسهمة في نشوء الاعتماد.

ج- **العوامل النفسيّة**: تعد نظريات التحليل النفسي المدرسية (الكلاسيكية) تعاطي المواد الفعّالة نفسياً هو نتيجة الحاجة للحصول على اللذة، أو هو دفاع ضد القلق الناجم عن صراعات نفسية، أو هو تعبير عن نكوص إلى المرحلة الفموية. أما النظريات النفسيّة الدينامية الحديثة فتربط بين تعاطي المواد واضطراب وظيفة الأنا (أي عدم القدرة على التعامل مع الواقع)؛ إذ يشير هذا التعاطي إلى فقدان الحب والثقة وضعف تواصل المتعاطي مع الآخرين، فالخبرات المتراكمة من الكَفّ (الكبت) والإحباط تؤدي إلى خلق تشاؤم واغتراب وعدم الثقة بالسلطة ابتداءً من الوالدين بوصفهما المصدر الأول للإشباع والحماية؛ ثم تعميم ذلك على السلطة عموماً بوصفها مصدر إشباع حاجات الفرد، وإنّ هذه الحالة من عدم الثقة والخوف والتشاؤم وسوء التواصل قد تنتهي بالفرد إلى التماس الإشباع عن طريق تعاطي المواد الفعّالة نفسياً أو إلى تبني أشكال أخرى من السلبية وعدم الاكتراث.

د- أما **النظرية السلوكية** فتعد الاستمرار بتعاطي المادة هو بهدف الشعور بالنشوة والانطلاق النفسي والتمتع بجو التعاطي (تعزيز إيجابي)، أو هو بغية إنهاء معاناة الفرد من

الألم والقلق والخوف والاكتئاب وغيرها من أعراض حالة الامتناع (تعزيز سلبي)، ويختلف تأثير هذا النوع من التَعَلُّم [ر. المعالجات في الطب النفسي] في نشوء حالة الاعتماد بين الأشخاص؛ فبعضهم أكثر استعداداً لعمليات التعلم من بعض وبالتالي أسرع في تكوين حالة الاعتماد، وكلما صغر عمر المتعاطي زاد استعداده للتعلم.

هـ- الأمراض النفسية: يزداد احتمال تعاطي المواد الفعّالة نفسياً عند المصابين باضطرابات نفسيّة، وهناك عدة فرضيّات لتفسير هذه المراضة المشتركة، منها وجود أساس بيولوجي مشترك لكلتا الحالتين، أو أن تعاطي المواد الفعّالة نفسيّاً يسبب أعراضاً تقلّدُ أعراض بعض الاضطرابات النفسيّة، أو أن تعاطي المواد الفعّالة نفسيّاً يخفف بعض أعراض الاضطراب النفسي أو يخفف من التأثيرات الجانبية للأدوية فيُستخدم الكحول مثلاً لمعالجة نوب الهلع، والأفيونيات لتخفيف الغضب، والأمفيتامينات لتحسين الاكتئاب.

٢- العوامل المتعلقة بالمادة الفعّالة نفسياً:

أ- توافر المادة: يعتمد توافر المواد الفعالة نفسياً أو منعها في أي مجتمع على عوامل عدة أهمها:

- **التوافر الطبيعي أو الصناعي:** المناطق التي تتوافر فيها المواد الطبيعية أو الصناعية هي أكثر احتمالاً لإقبال سكانها على تناول هذه المواد وبالتالي إساءة استخدامها والاعتماد عليها.
- **النقل والمتاجرة:** يزداد توافر المواد الفعالة نفسياً ومعاقرتها كلما ضعفت المراقبة على عمليات نقلها والمتاجرة بها وتصريفها.
- **الثمن والواقع الاقتصادي:** لثمن المواد الفعالة نفسياً مقارنة بالواقع الاقتصادي شأن مهم في مدى معاقرة هذه المواد في أي مجتمع؛ فكلما ارتفع ثمن المادة كلما تعذر تناولها وإساءة استعمالها، لذلك تلجأ الحكومات أحياناً إلى زيادة الضرائب على المواد المشروعة قانونياً (مثل الكحول والتبغ) في محاولة للحد من انتشارها بين الجزء الأكبر من السكان.
- **الموقف الاجتماعي:** يعتمد مدى توافر أي مادة فعالة نفسياً ودرجة الإقبال على تعاطيها وإساءة استخدامها على نظرة المجتمع الذي ينتمي إليه الشخص ومواقفه حول تناول تلك المادة.
- **القوانين والتشريعات:** تسهم في الحد من انتشار المواد الفعالة نفسياً ومن إساءة استعمالها.

ب- خصائص المادة: لبعض المواد الفعّالة نفسيّاً كمون إدماني قوي (مثل الهيروئين) potential فهي لذلك ذات إمكانية قوية في إحداث الاعتماد. كما أنَ تعاطي بعض المواد الخفيفة التأثير يدفع الشخص إلى تعاطي مواد أُخرى أكثر خطورة (مثلاً قد يكون تدخين التبغ الخطوة الأولى نحو تدخين الحشيش)، وتسهل معاقرة المواد التي يتم تعاطيها عن طريق الفم أو الشم؛ في حين تقل فرص معاقرة المواد التي يتم تعاطيها بطريق الحقن.

٣- العوامل المتعلقة بالبيئة:

للعوامل البيئية شأن مهم في تكوين الاستعداد للسلوك الإدماني؛ إذ يعدّ الإدمان على نحو عام وسيلة للتعامل أو للتهرب من كروب ناجمة عن:

أ- عوامل سياسية: يعد الاضطهاد الخارجي والظروف السياسية الداخلية وما يرتبط بها من تخلف وفساد في النُظُم الاقتصادية والعلاقات الاجتماعية وضيق هامش الحرية للإبداع والإنتاج من أهم العوامل والظروف التي تساعد على انتشار تعاطي المواد الفعّالة نفسياً.

ب- عوامل اقتصادية واجتماعية: على الرغم من عدم وجود فئة اجتماعية خالية من التعاطي فإن التعاطي يشيع في أوساط الطبقات الدنيا في المجتمع أكثر من غيرها، فالعمل غير المستقر والسكن السيئ والحرمان من الحاجات المادية الأساسية؛ إضافة إلى القوانين العامة والعادات والتقاليد؛ تشكل حواجز شديدة أمام حركة أفراد هذه الطبقة لتحقيق أهدافهم وإشباع حاجاتهم، ممّا يؤدي إلى الشعور بالإحباط والقلق والتوتر والعجز واليأس وإلى اتخاذ أنماط أخرى من السلوك البديل وغير السويّ.

ج- عوامل عائلية: تعد فترة الطفولة أهم فترة في حياة الشخص وأخطرها، ويؤدي عدم تلبية حاجات الطفل في الوقت المناسب وبالتسلسل الملائم في مراحل تطوّر الطفل إلى البحث عن أنواعٍ أخرى من السلوك التعويضي البديل وغير السويّ. وقد أشارت دراساتٌ عديدةٌ إلى أن الشباب الذين يعيشون في أسر مفككة هم أكثر تعرضاً لاحتمال تعاطي المواد الفعّالة نفسيّاً. ومن أهم العوامل المؤدية إلى تفكك الأسرة الطلاق أو وفاة أحد الوالدين أو غياب الأب المتكرر عن المنزل أو عدم الاستقرار في العلاقة الزوجية. كما أنّ تعاطي أحد أفراد الأسرة أو الأقارب للمواد يعد من العوامل المهمة لتعاطيها من قبل الشباب. ويزداد احتمال حدوث التعاطي أيضاً حين تكون العلاقة بين الآباء والأبناء قائمة على التسيّب والإهمال؛ في حين يقلّ الاحتمال حين تكون العلاقة قائمة على الحب والتوجيه الإيجابي.

د- الأصدقاء ورفاق السوء: أشارت دراسات عديدة إلى أن

للأصدقاء والأصحاب شأناً كبيراً في التأثير في سلوك التعاطي؛ فلكي يبقى الشاب عضواً في جماعة الأصدقاء يجب عليه أن يسايرهم في عاداتهم واتجاهاتهم فتصبح مجاراة الأصدقاء عاملاً أساسياً في التعاطي وعاملاً مهماً في فشل العلاج بدفع الشخص مرة أخرى إلى العودة إلى التعاطي.

المراضة المرافقة comorbidity:

المراضة المرافقة هي تشارك حدوث اضطرابين أو أكثر من الاضطرابات النفسيَة في الشخص الواحد، وقد تبيَن في دراستين وبائيتين كبيرتين أنَ الأشخاص الذين يحققون معايير سوء الاستخدام والاعتماد على المواد الفعّالة نفسياً (باستثناء الاعتماد على التبغ) هم أكثر احتمالاً لتحقيق معايير اضطراب نفسي آخر وأكثر ميلاً إلى البحث عن العلاج. كما أظهرت دراسات متنوعة أن نسبة ٣٥-٦٠٪ من الأشخاص الذين لديهم سوء استخدام واعتماد على مادة يحققون المعايير التشخيصية لاضطراب الشخصية المعادية للمجتمع، ولدى هؤلاء الأشخاص ميل أكثر إلى تعاطي مواد غير مشروعة والإصابة بالاضطرابات النفسيَة ويميل إلى الاندفاعية والانعزال. وتشيع الأعراض الاكتئابية في الأشخاص الذين يتعاطون مواد فعّالة نفسياً؛ فنحو ثلث إلى نصف الذين يتعاطون الأفيونيات و٤٠٪ من الذين يتعاطون الكحول يحققون معايير اضطراب الاكتئاب الجسيم في وقت ما من حياتهم. كما يضاعف تعاطي المواد الفعالة نفسياً خطر الانتحار بنحو عشرين ضعفاً عن خطر الانتحار في جماهير العامة، ويُقدر أنّ ١٥٪ من الأشخاص الذين لديهم سوء استخدام أو اعتماد على الكحول قد اقترفوا الانتحار.

التشخيص:

من الضروري تشخيص تعاطي المواد الفعّالة نفسيّاً مبكراً وفي مرحلة يكون فيها الاعتماد أقل رسوخاً والسلوك الإدماني أقل ثباتاً.

١- العلامات السريرية والسلوكية: هناك الكثير من العلامات التي تشير إلى احتمال التعاطي عند شخص ما، أهمها:

- ظهور آثار على اليدين والذراعين والأرجل والعنق نتيجة الوخز بالإبر.
- ارتداء ملابس ذات أكمام طويلة حتى في الجو الحار لإخفاء آثار الحقن.
- ارتداء نظارات شمسية لإخفاء احمرار العين الناجم عن التعاطي.
- ظهور آثار حروق على الأصابع والملابس والأثاث داخل المنزل.
- العطاس المستمر وكثرة التثاؤب.
- النعاس والميل إلى النوم باستمرار الناجم عن تعاطي المثبطات .
- زيادة النشاط الجسدي الناجم عن تعاطي المنشطات.
- اضطراب الطعام.
- التأخر عن أوقات العمل (أو المدرسة).
- اللجوء إلى الكذب والمبالغة والمراوغة.
- اقتراض مبالغ مالية باستمرار وإنفاق المال على نحو غامض.
- اختفاء المقتنيات الثمينة من المنزل على نحو تدريجي (مجوهرات، أدوات كهربائية... إلخ).
- الميل إلى العزلة عن أفراد الأسرة مع انخفاض تقدير الذات.
- الاكتئاب وتقلب الحالة المزاجية وسرعة الانفعال.

٢- القصة: يجب أخذ قصة مرتبة زمنياً لتطور تعاطي كل مادة بحيث تشمل: أول تعاطٍ للمادة؛ بدء تعاطي المادة يومياً؛ بدء الشعور بأعراض السحب؛ بدء تعاطي المادة وريدياً، ويُسأل المريض أن يصف يوم استخدام نموذجي (ما هي المواد التي يتعاطاها، وطرق التعاطي وعدد المرات والجرعة)، كما يُسأل عن مضاعفات التعاطي وحوادث فرط الجرعة، وكذلك يُسأل عن عائلته ووظيفته ومشاكله القانونية، وإذا كان لدى المريض فترات من الانقطاع يُسأل عن المعالجات السابقة والدوافع التي ساعدت على تحقيق ذلك والعوامل التي أدت إلى النكس.

٣- التحاليل المخبرية: يمكن تأكيد تشخيص تعاطي المواد بإجراء التحاليل المخبرية، ويعد فحص البول الأكثر استخداماً ولكن قد يكون من الضروري تحليل الدم والشعر في بعض الظروف، ويجب تزويد المخبر بلائحة كاملة عن المواد المتوقع أن تكون قد استخدمت بما في ذلك الأدوية الموصوفة للمريض.

المعالجة:

قد يبدو الإدمان مرضاً بسيطاً ظاهره تعاطي مادة فعّالة نفسياً؛ ولكنه في الحقيقة مرض مزمن ومعقد يؤثر في أداء الفرد في العائلة والعمل والمجتمع، ولذلك فإن المعالجة تهدف إلى الوصول إلى شفاء حقيقي يتمثل باسترداد المتعاطي لعافيته الأصلية من وجوهها الثلاثة الجسدية والنفسية

والاجتماعية مع عودته الفعّالة إلى المجتمع ووقايته من النكس.

١- مبادئ مهمة لنجاح المعالجة:

● لا يوجد علاج واحد يصلح لكل الحالات بل يتم علاج كل مريض بالطريقة المناسبة للمادة التي يتعاطاها وبما يناسب شخصيته وحجم التعاطي ومدته.

● يجب أن ينصبّ العلاج على احتياجات المريض المتعددة فلا يقتصر على تعاطي المادة بل يوجَّه إلى جميع المشاكل الطبية والنفسية والاجتماعية والمهنية والقانونية.

● الأدوية والعلاج النفسي الفردي والجماعي والعلاجات السلوكية الأُخرى أجزاء مهمة في العلاج.

● البقاء في برنامج العلاج المدة الكافية أمرٌ حاسم في نجاح العلاج، وقد تبيَّن أن أفضل برنامج علاجي هو الذي يستمر مدة ثلاثة أشهر، ويجب تشجيع المريض وأسرته للبقاء أطول مدة في العلاج.

● يجب تقييم الخطة العلاجية باستمرار وتعديلها بحسب احتياجات المريض؛ ومراقبة احتمال تعاطي المادة في أثناء فترة العلاج.

● يسهّل العلاجَ وجودُ دافع قوي عند الشخص، ولكن لا يشترط أن يكون طلب العلاج طوعياً؛ بل يزداد احتمال طلب العلاج ونجاحه بتأثير العقوبات أو التحقير ضمن العائلة أو في أماكن العمل.

٢- العلاج الطبي الدوائي: يشتمل على معالجة المضاعفات العضوية الناجمة عن تعاطي المواد؛ وعلى معالجة الإدمان بطريقة إزالة السمّيّة detoxification، وهي الخطوة الأولى في علاج التعاطي؛ إذ يتم علاج أعراض الامتناع المرافقة للتوقف عن تعاطي المادة - والتي تختلف شدتها والمدة اللازمة لعلاجها - بحسب نوع المادة، وقد يتم العلاج داخل المستشفى أو بطريقة المريض الخارجي.

٣- العلاج النفسي والاجتماعي: هو المرحلة الثانية من العلاج، يخضع فيه المريض للعلاج النفسي وفق خطة علاجية تتعامل مع جميع الأسباب النفسية والبيئية والاجتماعية والشخصية المرتبطة بالتعاطي. ومن أهم طرائق المعالجة النفسية المستخدمة في هذا المجال المعالجة الاستعرافية، والمعالجة السلوكية، والمعالجة الاستعرافية - السلوكية وعلاج الجماعة، والعلاج العائلي والعلاج المهني.

٤- إعادة التأهيل rehabilitation: تهدف إعادة التأهيل المهني إلى العودة بالمتعاطي إلى مستوى مقبول من الأداء المهني إما في إطار مهنته السابقة وإما في إطار مهنة جديدة.

أما إعادة التأهيل الاجتماعي فتهدف إلى العودة بالمتعاطي إلى القيام بأدواره الاجتماعية التي كان يؤديها قبل تعاطي المادة والتي تدهورت بسبب التعاطي وجعلت المجتمع يرفضه، ويتم ذلك في مجتمع علاجي يعاني كل أفراده مشاكل تتعلق بالمواد الفعالة نفسياً، وتستمر الإقامة فيه فترات طويلة (١٢-١٨ أسبوعاً)، وتتضمن أهدافه تغيير نمط حياة الشخص تغييراً كاملاً يتضمن الامتناع عن تعاطي المواد؛ وتطوير المهارات الاجتماعية؛ وتعزيز الأمانة والمسؤولية؛ وإلغاء السلوك الإجرامي والمعادي للمجتمع.

التصنيف:

هناك العديد من المواد والعقاقير التي تُحدث تأثيراً في الحياة النفسية والعقلية لمتناوليها، وقد قدّر الباحثون عدد هذه المواد بما يقارب الألف، ومن البديهي أن يكون من الصعب تصنيف هذه المواد على أساس واحد هو التأثير في العقل، ولا بد من التوسع في عملية التصنيف لتشمل مصادر هذه المواد؛ وتأثيراتها في المتناول أو في الجهاز العصبي؛ وقابلية هذه المواد لإحداث تعاطٍ ضار أو اعتماد.

فمن حيث مصدرها تقسم المواد إلى:

١- مواد طبيعية موجودة في الطبيعة سواء أكانت برية أم تتم زراعتها (مثل الأفيون والتبغ والقنب الهندي).

٢- مواد يتم تحضيرها من النباتات بطرائق كيميائية (مثل الهروين والكوكائين).

٣- مواد تركيبية يتم تحضيرها بالمعامل على نحو كامل من مواد كيميائية (مثل المهدئات).

أما من حيث تأثيرها في الحالة النفسية والعقلية فإن المواد الفعالة نفسياً تقسم إلى:

١- مثبطات (مهبطات) نفسية psycholeptiques مثل المورفين والهيروين والمهدئات والكحول.

٢- منشطات نفسية psychoanaleptiques مثل الكافيين والنيكوتين والأمفيتامين والكوكائين.

٣- مشوشات نفسية psychodysleptiques مثل الحشيش والماريغوانا والمهلسات.

وقسّمت الاتفاقية الوحيدة للمخدَرات عام ١٩٦١ المخدرات إلى أربع فئات وضعت في أربعة جداول، كما قسّمت اتفاقية المواد النفسية عام ١٩٧١ المواد النفسية إلى أربع فئات وأربعة جداول تبعاً لمدى تأثيرها و خطرها على الإنسان، أما في الطبعة العاشرة للتصنيف الدولي للأمراض (ICD-10) فقد صنفت المواد الفعّالة نفسياً إلى: الكحول، الأفيونيات، القنبيات، المهدئات أو المنومات، الكوكائين، منبهات أخرى

تشمل الكافيئين، المهلسات، التبغ، المذيبات الطيارة، أدوية متعددة ومواد أخرى فعالة نفسياً، وسيتم شرح كل من هذه المواد فيما يلي.

أولاً- الكحول

يعدّ الكحول من أقدم المواد الفعّالة نفسياً التي تعاطاها الإنسان وأوسعها انتشاراً في العالم، فلا توجد حضارة من الحضارات القديمة إلاّ وعرفت الكحول؛ وقد قام الإنسان في العصور القديمة بتخمير الفواكه (مثل العنب والتين والتوت وغيرها) وبتعاطيها؛ إذ تقوم خمائر موجودة في الهواء بالتأثير في السكر وتحويله إلى كحول إيتيلي ethyl alcohol (أو إيتانول ethanol، ورمزه الكيميائي C2H5OH). وهذا النوع من الكحول هو النوع الموجود في جميع المشروبات الكحولية ولكنّها تختلف بمقدار محتواها منه؛ فمستحضرات البيرة تحتوي بين ٢-٨٪ كحول إيتيلي وتحضر بتخمير الحبوب (مثل الشعير والأرز وغيرها)، ومستحضرات النبيذ تحتوي بين ٤ و ١٤٪ كحول إيتيلي وتحضر بتخمير السكر الموجود في الثمار المختلفة (مثل العنب والتفاح والتمر وغيرها)، أما المستحضرات الروحيّة (ومنها الويسكي والفودكا والعرق وغيرها) فإنّها تحتوي بين ٤٠ و٥٠٪ كحول إيتيلي وتحضر بتقطير المستحضرات السابقة.

تختلف طرق شرب الكحول بين الأفراد اختلافاً كبيراً من دون وجود حدود واضحة بين الشرب الاجتماعي (أو المعتدل) والشرب المؤذي. وما زال تعبير "الكحولية alcoholism" يستخدم على نحو واسع مع أنّه تعبير غير دقيق ويحمل أكثر من معنى، فقد يستخدم لوصف استهلاك الكحول المعتدل الذي يبدو مفرط الكمية بحسب بعض المعايير الاعتباطيّة، كما أنّه قد يشير إلى أضرار جسدية أو نفسيّة أو اجتماعيّة ناتجة من تعاطي الكحول. ومن جهة أخرى فإنّ التحدث عن الكحولي غالباً ما يحمل معنى ازدرائياً ويوحي بسلوك سيئ أخلاقياً، لذلك يفضّل تجنب استخدام هذا التعبير والالتزام باستخدام المصطلحات الواردة في أول هذا البحث وهي التعاطي الضار والمعاقرة (أو سوء الاستخدام) والاعتماد؛ إضافةً إلى مفهوم فرط استهلاك الكحول.

يسهل تحديد الأشخاص المصابين بالاعتماد على الكحول بسبب تحقيقهم لمعايير متلازمة الاعتماد الواردة آنفاً؛ في حين يصعب تعرف مجموعة سوء استخدام الكحول، وهي أقل وضوحاً وأكثر عدداً وتتألف من الأشخاص الذين يسبب عندهم شرب الكحول أضراراً جسدية أو نفسية أو اجتماعية. أما مفهوم فرط استهلاك الكحول فيشير إلى تناول الكحول بمقدار يتجاوز الكمية المحددة للاستهلاك اليومي أو الأسبوعي، ولكن هذا المقدار هو إلى حد ما مفهوم اعتباطي، ويحدد المقدار المسموح به عادة بهدف تجنب خطورة حدوث مشاكل صحية واجتماعية، ويُعبر عن ذلك المقدار بالوحدات الكحولية، والوحدة الكحولية هي نحو ثمانية غرامات من الكحول الإيتيلي، ويحتوي كأس البيرة (٤٥٠مل) على وحدة ونصف، وزجاجة النبيذ على سبع وحدات، وزجاجة أحد المشروبات الروحية على ثلاثين وحدة كحولية. ويقال أن تعاطي الرجال الكحول بمقدار لا يزيد على ٢١ وحدة كحولية كل اسبوع، وتعاطي النساء الكحول بمقدار لا يزيد على ١٤ وحدة كحولية بالأسبوع؛ يرافقه خطر منخفض للمشاكل الصحية والاجتماعية، ويسبّب تعاطي الكحول بمقدار ٢٢-٥٠ وحدة بالأسبوع للرجال؛ وبمقدار ١٥ - ٣٥ وحدة أسبوعياً للنساء؛ زيادة خطر حدوث المشاكل الصحية والاجتماعية، ويصبح ذلك الخطر مرتفعاً حين تعاطي الرجال أكثر من ٥٠ وحدة والنساء أكثر من ٣٥ وحدة أسبوعياً.

الوبائيات:

في دراسة عالمية لعشر مناطق مختلفة ثقافياً وجد أن نسبة انتشار سوء استخدام الكحول مدى الحياة والاعتماد عليه تفاوتت من نحو ٠,٥٪ في شنغهاي إلى ٢٢٪ في كوريا، وأظهر المسح السكاني العام في المملكة المتحدة أن معدل الاعتماد على الكحول لسنة واحدة هو ٤,٧٪. أما في الولايات المتحدة فإن نحو ٩٠٪ من كل المقيمين تعاطوا الكحول مرة واحدة على الأقل في حياتهم ونحو ٥١٪ من كل البالغين يتعاطون الكحول على نحو متكرر، ويعدّ تعاطي الكحول حالياً ثالث أكبر مشكلة صحية بعد أمراض القلب والسرطان، وتنطبق على نحو ١٠٪ من النساء و٢٠٪ من الرجال معايير سوء استخدام الكحول في أثناء حياتهم، وعلى ٣-٥٪ من النساء و١٠٪ من الرجال معايير الاعتماد على الكحول في أثناء حياتهم.

ينقص سوء استخدام الكحول معدل الحياة ١٠ سنوات، ويشاهد تعاطي الكحول في نحو ٥٠٪ من مرتكبي جرائم القتل وفي ٢٥٪ من المنتحرين، ويتأثر تعاطي الكحول بعوامل عديدة أهمها:

١- **الجنس:** يتعاطى الرجال الكحول أكثر من النساء، ففي البلاد الغربية يعاني الرجال سوء الاستخدام والاعتماد على الكحول أكثر من النساء بثلاث مرات، أمّا في البلدان الآسيوية واسبانيا فنسبة معاناة الرجال أكثر من النساء بعشر مرات.

٢- العمر: يتعاطى الذكور كميّات كبيرة من الكحول في أواخر المراهقة وفي بداية العشرينيات من العمر. وتنخفض نسب سوء استخدام الكحول والاعتماد عليه في معظم الثقافات بعد عمر ٤٥ سنة، ويتعرض الشباب المتشردون لارتفاع خطر تعاطي الكحول.

٣- العقيدة والثقافة: يقل احتمال سوء استخدام الكحول عند معتنقي الديانات التي تحرّم الكحول. مثل الإسلام والديانة الهندوسية والكنيسة المعمدانية.

٤- المهنة: تزداد خطورة سوء استخدام الكحول في عدة مجموعات مهنية مثل عمال المطاعم والطباخين ومصنعي الخمر، وبين الذين يسهل وصولهم إلى الكحول مثل الممثلين والبحارة والصحفيّين والأطباء.

الأسباب:

على الرغم من كثرة الدراسات والبحوث لم يعرف إلا القليل عن أسباب فرط تناول الكحول، ويعتقد أنّ سوء استخدام الكحول والاعتماد عليه هو نتيجة لتفاعل عوامل كثيرة تقسم إلى عوامل شخصيّة وعوامل ضمن المجتمع.

١- العوامل الشخصيّة:

أ- العامل الوراثي: أشارت الدراسات إلى أنّ الاستعداد لاستخدام الكحول مدى الحياة يتحدد بيئياً، بيد أنّ خطورة الشرب المحظور لدى الأعمار الدنيا له موجّهات وراثية قوية، كما أشارت إلى أنّ نحو ٥٠-٦٠٪ من الميل إلى حدوث اعتماد كحولي ينتج من عوامل وراثيّة؛ فقد كانت نسب الاعتماد على الكحول في التوائم وحيدة البيضة أعلى مما في التوائم ثنائية البيضة، كما كانت نسب الاعتماد على الكحول في أبناء بيولوجيين لآباء معتمدين على الكحول أعلى منها في أبناء غير بيولوجيين لآباء معتمدين على الكحول، ولكنّ مازالت الآلية الوراثية غير محددة؛ فقد ترتبط هذه الآلية الكيميائية الحيوية باستقلاب الكحول أو بتأثيراته الفيزيولوجية أو المركزية.

ب- العوامل البيولوجية الأخرى: هناك العديد من العوامل البيولوجية الممكنة لسوء استخدام الكحول والاعتماد عليه تشتمل على شذوذات في إنزيم نازعة هدروجين الكحول أو في آليات النواقل العصبية؛ فكثير من الأفراد الآسيويين والشرقيين لديهم اختلاف في إنزيم ألدهيد ديهدروجيناز ويحدث لديهم ارتكاس مزعج (توهج، غثيان، تسرع قلب...) نتيجة تراكم الأسيت ألدهايد عندما يتعاطون الكحول، وبالتالي فهم أقل احتمالاً لإساءة استخدام الكحول.

ج- عوامل التعلّم: يميل الأطفال إلى أن يقلدوا آباءهم في نموذج الشرب، و يميل الصبيان منذ الأعمار المبكرة إلى أن يتشجعوا على الشرب أكثر من البنات. وهناك افتراض أنّ توقّع التأثيرات المرغوبة للكحول في الطفولة يرتبط بدرجة الاستخدام الكحولي، كما قد تسهم عملية التعلم في تطور الاعتماد الكحولي بالتعرض المتكرر لأعراض السحب.

د- عوامل الشخصية: أكّد أكثر من مسح حديث أثر ميّزات الشخصية التي تقود إلى خطر التعاطي والبحث عن كل جديد، ويبدو أنّ مثل هذه الصفات تنطبق على أولئك الذين لديهم شخصية معادية للمجتمع والمعروف أنّهم في خطر زائد لإساءة استخدام الكحول.

هـ- الاضطرابات النفسيّة: يشيع ترافق تعاطي الكحول مع اضطرابات نفسيّة أخرى، ويبدو أحياناً أنّه ثانوي لها، ومن هذه الاضطرابات اضطراب المزاج ثنائي القطب، والاضطرابات القلقية ولاسيما منها رهاب المجتمع والهلع، ولكن يبقى الاضطراب الاكتئابي أهم الاضطرابات النفسية في هذا المجال؛ إذ يشخص في نحو ٣٠-٤٠٪ من الأشخاص الذين لديهم سوء استخدام أو اعتماد على الكحول، مما يزيد فيهم خطورة الانتحار.

٢- العوامل المجتمعية: من المتفق عليه حالياً أن معدلات الاعتماد على الكحول ترتبط بالمستوى العام لاستهلاك الكحول في المجتمع، وإن نسب المسرفين بتناول الكحول في عامة الشعب تتناسب على نحو كبير مع الاستهلاك العام لذلك الشعب، **ويتعلق ذلك بما يلي:**

أ- التوجه الاقتصادي: يتمثل بسعر الكحول فهناك ما يدل على أن سعر الكحول (بالنسبة إلى مستوى الدخل) يؤثر على نحو كبير في استهلاكه من قبل الشعب، وإنّ المسرفين والمعتدلين بالشرب يُنقصون من استهلاكهم حين زيادة الضريبة على الكحول.

ب- التوجه الرسمي: يتمثل بقوانين إجازة الشرب؛ ولكنّ يبدو أنّ هذه القوانين لا تؤثر في سلوك الشرب.

ج- التوجه غير الرسمي: يتمثل بالأعراف والأخلاق والمعتقدات في المجتمع؛ إذ إنّ بعض المجتمعات تحمي أبناءَها من سوء استخدام الكحول والاضطرابات المتعلقة به على الرغم من توافر الكحول العام.

الحرائك الدوائية وتأثيرات الكحول:

١- الامتصاص: يمتص الكحول الإيتيلي من المعدة والعفج، ويخفف الطعام من تركيزه في المعدة ويؤخر عبوره إلى العفج مما يبطئ امتصاصه وينقص تأثيراته. ويكون

الامتصاص أسرع حين يكون تفريغ المعدة سريعاً كما في حالة الصيام، ولكنّ المشروبات ذات التركيز الكحولي العالي قد تسبب تشنج البواب وتؤخر تفريغ المعدة. يتوزع الكحول بسرعة ويبلغ تركيزه في سوائل الجسم عشرة أضعاف تركيزه في النسيج الشحمي، ويتركّز توزيع الكحول على نحو أكبر في الأنسجة ذات التروية الدموية المرتفعة.

٢- الاستقلاب: يستقلب الكحول الإيتيلي إلى أسيت ألدهايد acetaldehyde بوساطة إنزيم ديهيدروجيناز الكحول alcohol dehydrogenase، ثم يستقلب الأسيت ألدهايد إلى أسيتات acetate بوساطة إنزيم ألدهايد ديهيدروجيناز، وفي النهاية يتحول إلى ثاني أكسيد الكربون وماء. يطرح نحو ٥-١٠٪ من الإيتانول من دون تغيير مع البول وهواء الزفير، وتبلغ نسبة الإيتانول في الدم إلى نسبته في هواء الزفير نحو ٢٠٠-١ وهي علاقة مهمة تسمح بتحديد تركيز كحول الدم من خلال هواء الزفير.

٣- التأثيرات في الدماغ:

أ- تأثيرات كيميائية حيوية: للكحول تأثيرات عصبية معقدة؛ إذ تتداخل شبكة عصبية معقدة في عمل الكحول ولها شأنها في التعزيز والانسمام والسحب، ولكن يصعب ربط هذه التأثيرات بنواقل عصبية محددة أو بمناطق دماغية محددة؛ فقد أظهرت الدراسات أنّ للكحول تأثيراً مهماً في نظام الغابا GABA (gamma-aminobutyric acid)، فتعاطي الكحول بجرعات كبيرة في فترة قصيرة من الزمن يزيد من فعّاليّة النمط a من مستقبلات الغابا (GABAa) ويرتبط هذا التأثير بالتعزيز الإيجابي للكحول. أما تعاطي الكحول المزمن فترة طويلة من الزمن فيرافقه نقص فعّاليّة مستقبلات الغابا، كما أنّ لجرعات الكحول الكبيرة تأثيراً مناهضاً لمستقبلات NMDA (N-methyl-D- aspartate) ترافقه الأعراض السلبية للانسمام. كما توجد علاقة بين الكحول والغلوتامات وهو الناقل العصبي الأكثر إثارة للجملة العصبية المركزية؛ إذ يعاكس الكحول فعالية الغلوتامات عن طريق الارتباط بمستقبلات NMDA. وتبين من الدراسات وجود نقص في الوظيفة السيروتونينية لدى الكحوليين ظهر بنقص في مستويات مستقلب السيروتونين ٥- هيدروكسي اندول اسيتك اسيد 5-HIAA، وربما يعمل التداخل ما بين أنظمة السيروتونين والغلوتامات والغابا على إنقاص الحساسية للكحول وخطورة حدوث اعتماد كحولي. وإضافة إلى ذلك فإن الكحول ينقص فعالية النظام النورأدرناليني مما يفسر بعض مظاهر الانسمام والسحب.

ب- التأثيرات السلوكية: التأثير الرئيسي للكحول تأثير مثبط للجملة العصبية المركزية على نحو مشابه لتأثير البنزوديازيبينات ومستحضرات التخدير، ويسبق هذا التأثير تأثير منشط ناجم عن التأثيرات غير المباشرة للكحول في كبت الوظائف الدماغية الناهية (إزالة نهي القشرة الدماغية)، ويظهر هذا التأثير على صورة انشراح وإكثار من الكلام وإفضاء عاطفي غير حذر ونقص المقدرة على السيطرة على النفس. وبزيادة مقادير الكحول المتناولة يظهر الفعل التثبيطي في الدماغ بصورة يتزايد عمقها تبعاً لمستويات الكحول في الدم، وينجم هذا التثبيط عن التأثير المباشر للكحول في المراكز الدماغية التي تتحكم بالوظائف العصبية المختلفة؛ فحين تبلغ نسبة الكحول بالدم ٠,١٪ (١٠٠ملغ في كل ١٠٠مل دم) تضطرب الوظائف الحركية الإرادية فيختل التوازن وثبات الوقوف والمشي وتفقد القدرة على القيام ببعض المهام اليدوية أو الفكرية التي تتطلب الدقة والسرعة في الأداء مثل قيادة المركبات، وبتركيز ٠,٢٪ تتثبط كل المراكز الدماغية الحركيّة كما تتأثر مناطق الدماغ المسؤولة عن السلوك العاطفي، وبتركيز ٠,٣٪ يصاب الشخص بالتخليط أو الذهول، ويدخل في السبات حين يصل تركيز الكحول في الدم إلى ٠,٤-٠,٥٪ وتحدث الوفاة بنتيجة تثبيط التنفس.

ج- التأثير في النوم: يُسهّل الكحول الدخول بالنوم (يُنقص كمون latency النوم)، ويُنقص تعاطي الكحول فترات النوم الحالم (نوم حركات العين السريعة) والنوم العميق (المرحلة الرابعة للنوم)، كما يؤدي إلى تجزئة فترة النوم بإحداث يقظات أكثر وأطول، ولذلك فإنّ الفكرة القائلة إنّ الكحول يساعد على النوم هي اعتقاد خاطئ.

الأذيّات العضوية المتعلقة بالكحول:

يؤدي الإسراف في تعاطي الكحول وسوء استخدامه إلى أضرار في معظم أجهزة الجسم:

● **الجهاز الهضمي:** من الشائع أن يؤدي الكحول إلى اضطرابات هضمية تشتمل على التهاب المعدة والتهاب المعثكلة الحاد والمزمن وسوء تغذية وتأذي الكبد (تشحم، أو التهاب، أو تشمع، أو ورم)، ويحدث تشمع الكبد في نحو ١٠-٢٠٪ من الأشخاص المعتمدين على الكحول، ويبلغ خطر الوفاة بسبب تشمع الكبد في المعتمدين على الكحول عشرة أضعاف المعدل العام لذلك الخطر.

● **الجهاز القلبي الوعائي:** للكحول تأثير سيئ في عضلة القلب؛ إذ يؤدي إلى اعتلال عضلة قلبية كحولي، كما يرافق

سوء استخدام الكحول ارتفاع ضغط الدم وزيادة خطورة النشبات الدماغية.

● **الجهاز العصبي:** يؤدي الكحول إلى أضرار كثيرة في الجملة العصبية المركزية والمحيطية منها رضوض الرأس والتهاب الأعصاب المحيطية والصرع والاعتلال المخيخي.

● **الأضرار على الجنين:** يؤدي تعاطي الكحول بإسراف من قبل النساء الحوامل إلى زيادة وفاة محصول الحمل وحدوث متلازمة الوليد الكحولي عند بعض الولدان؛ وهي تتألف من: نقص وزن الولادة، وقصر القامة، وشذوذات في الوجه، وفرط حراك، ونقص ذكاء وتأخر عقلي.

● **التغيرات المخبرية:** ترتفع غاما غلوتاميل ترانسببتيداز GT في نحو ٨٠٪ من الأشخاص المصابين بسوء استخدام واعتماد على الكحول، كما يزداد حجم الكرية الوسطي MCV في نحو ٦٠٪ وعند النساء أكثر من الرجال. وتشتمل التغيرات المخبرية الأخرى على ارتفاع حمض البول والشحوم الثلاثية وإنزيمات الكبد.

● **الوفاة:** يسفر تعاطي الكحول على نحو ضار عن عواقب وخيمة على الصحة العامة، ويعد واحداً من عوامل الخطورة الرئيسية التي تضعف الصحة في العالم، وهو ثالث عوامل الخطورة الرئيسية المتعلقة بالوفيات المبكرة وحالات العجز في العالم. وتشير تقديرات منظمة الصحة العالمية (WHO) عام ٢٠٠٤ إلى وفاة ٢,٥ مليون شخص في العالم لأسباب تتعلق بالكحول بما في ذلك ٣٢٠ ألف شاب بين سن ١٥-٢٩ سنة؛ وهو ما يعادل ٣,٨٪ من كل الوفيات في العالم عام ٢٠٠٤ و ٤,٥٪ من عبء المرض العالمي. والأسباب الرئيسية للوفاة هي الاضطرابات القلبية الوعائية والتشمُّع والحوادث والسرطانات.

الاضطرابات النفسية المتعلقة بالكحول:

تصنف الاضطرابات النفسية المتعلقة بالكحول في أربع مجموعات:

١- الانسمام الكحولي alcoholic intoxication: هناك اختلافات شخصية كثيرة في التأثيرات الفيزيولوجية للكحول، وترتبط شدة أعراض التسمم الكحولي بتركيز الكحول في الدم. وهناك نوع من الانسمام الكحولي يدعى الانسمام التحساسي الذاتي idiosyncratic intoxication يظهر في بعض الأشخاص بعد دقائق من تناول كمية قليلة من الكحول غير كافية لإحداث التسمم عند معظم الناس، ويتظاهر باضطراب سلوك وعدوانية وسوء تكيّف، ويغط المريض في نوم عميق وعند الاستيقاظ لا يتذكر ما حدث له.

٢- متلازمة الامتناع (السحب): تتفاوت أعراض سحب الكحول من قلق خفيف واضطراب النوم إلى حالة مهددة للحياة هي الهذيان الارتعاشي. تحدث أعراض الامتناع عادةً في الأشخاص الذين استمروا بالشرب مدة طويلة وبكميات كبيرة وهي تتلو هبوط التركيز الدموي للكحول وتظهر على نحو وصفي حين الاستيقاظ من النوم، وغالباً ما يتناول المعتمدون على الكحول جرعة الصباح للتخلص من أعراض السحب. وأهم أعراض الامتناع هي فرط فعالية الجملة العصبية المستقلة (تعرق، تسرع قلب، ارتفاع ضغط) والرجفان والأرق والقلق والغثيان والقياء والأهلاسات ونوب الاختلاج. يحدث الارتعاش tremulousness بعد ٦-٨ ساعات من الامتناع عن شرب الكحول، وهو العلامة المدرسية لسحب الكحول، ويصيب اليدين والقدمين والظهر فيبدو المريض غير قادر على الجلوس سوياً أو على الإمساك بفنجان القهوة مثلاً على نحو ثابت أو على عقد الأزرار. وتحدث الاضطرابات الإدراكية بعد ٨-١٢ساعة - وهي عادةً وجيزة - فتبدو الأشياء مشوهة في الشكل وتبدو الظلال تتحرك وقد تحدث أهلاسات بصرية أو سمعية. وتحدث النوب الصرعية خلال ١٢-٢٤ساعة وهي عادة من النوع التوتري الرمعي tonic clonic.

يحدث الهذيان الارتعاشي delirium tremens (DTs) عند نحو ٥٪ من الأشخاص المعتمدين على الكحول الذين يتعاطون كميات كبيرة سنوات طويلة، ويعد من أخطر عواقب الامتناع عن الكحول، وقد يهدد الحياة ولاسيما عند كبار السن. تبدأ أعراضه بعد ٧٢ ساعة من الامتناع، وتشتمل على رجفانات شديدة (ارتعاش شديد في الأطراف وكامل الجسم) مع حالة من الهذيان تتظاهر بتغيّم الوعي وتوهان واضطراب الذاكرة القريبة واضطرابات إدراكية تتضمن سوء تفسير المنبهات الحسية وأهلاسات شديدة (غالباً ما تكون بصرية) مع هياج شديد وعدم استقرار الجملة العصبية المستقلة (حمى، تعرق، تسرع قلب، ارتفاع ضغط، توسع حدقة)، تستمر الحالة ثلاثة أيام أو أربعة، وتنتهي غالباً إذا لم تحدث مضاعفات بنوم عميق يستيقظ بعده المريض مع فقد كلّي أو جزئي للذاكرة خلال فترة الهذيان.

٣- اضطرابات التغذية المزمنة:

أ- متلازمة فيرنيكه Wernicke: هي اعتلال الدماغ الحاد بعوز التيامين (فيتامين B1) الناجم عن اشتراك سوء التغذية ونقص الامتصاص المعوي وانخفاض التخزين الكبدي للتيامين وضعف تمثله. ويعد تعاطي الكحول من أكثر العوامل المسببة لهذه المتلازمة التي تتميز سريرياً

بعلامات عينية (إصابة الأعصاب المحركة للعين، رأرأة) ورنح وهذيان، وإضافة إلى ذلك يشاهد التهاب أعصاب محيطيّة وضعف في الانتباه والتركيز ونقص القدرة على المبادرة والاستمتاع، ويرافق ذلك من الناحية التشريحية المرضية وجود نزوف في المهاد والوطاء والأجسام الحلمية mammillary bodies.

ب- متلازمة كورساكوف Korsakoff: تنجم هذه الحالة عن عدد من الأسباب التي تؤدي إلى سوء تغذية ولا سيما عوز التيامين والسبب الأكثر شيوعاً هو سوء استخدام الكحول؛ وهي حالة عقلية تتأثر فيها الذاكرة والتعلم بعيداً عن الوظائف الاستعرافية الأخرى، ويحدث الكثير من حالات متلازمة كورساكوف بعد الشفاء من اعتلال دماغ فيرنيكه، ولكنّ لبعض حالاتها بداية مفاجئة من دون مرحلة منذرة من اعتلال دماغ فيرنيكه.

يتألف التشريح المرضي العصبي الوصفي لما يعرف غالباً بمتلازمة فيرنيكه- كورساكوف من خسارة عصبونات ونزوف نقطيّة وتَدَبُّق gliosis المادة الرمادية خارج البطينات وحول القناة السيسائية، إضافةً إلى علامات ضمور عام في قشر الدماغ يشمل بالتحديد الفصين الجبهيين لدى مرضى متلازمة كورساكوف. أما الصورة السريرية لمتلازمة كورساكوف **فتتصف بما يلي:**

- اضطراب ذاكرة شديد وخاصة القريبة ومحاولات المريض تغطية فجوات فقدان الذاكرة عن طريق التخريف (التلفيق) confabulation؛ أي تصوّر وقوع حوادث لم تقع أصلاً.
- توهان في المكان والزمان.
- ضعف القدرة على المحاكمة.
- عدم الاهتمام واللامبالاة والمزاج الساخر والمتغير.
- وجود وعي كامل.

وتبدي الدراسات أنّ نحو ٢٥٪ من المرضى يشفون شفاءً تماماً؛ و٥٠٪ يتحسنون مع الزمن؛ في حين أنّ ٢٥٪ من المرضى لا يتحسنون.

ج- الخرف الكحولي alcoholic dementia: قد يحدث الخرف نتيجة الإسراف في تعاطي الكحول سنوات طويلة وخاصة عند كبار السن والنساء الذين يشربون كميات كبيرة ومن دون فترات راحة. وقد أظهرت الدراسات بالتصوير المقطعي المحوسب وبالمرنان المغنطيسي وجود ضمور في المناطق القشرية وتحت القشرية وتوسع البطينات الجانبية والمسافة تحت العنكبوتية. ومن الناحية السريرية يشاهد تدهور القدرات العقلية واضطراب الذاكرة وضعف المحاكمة وعدم استقرار عاطفي وضعف في النواحي النفسية وعدم القدرة على تقدير المقتضيات الاجتماعية، وقد تتراجع بعض هذه الأعراض حين الامتناع عن تعاطي الكحول؛ ولكن نادراً ما تتحسن الحالات المتقدمة.

٤- الاضطرابات النفسية المرافقة:

أ- الشخصية: يجعل سوء استخدام الكحول والاعتماد عليه الشخص أكثر تركيزاً على حاجته للحصول على الكحول، مما يؤدي إلى تراجع علاقاته مع الآخرين واهتماماته ومسؤولياته المعتادة، ويجب عدم الخلط بين هذه التغيرات في العلاقات والوظائف الاجتماعيّة وبين اضطراب الشخصية الذي قد يكون موجوداً قبل تعاطي الكحول.

ب- اضطرابات المزاج والاضطرابات القلقية: هناك علاقة معقدة بين استهلاك الكحول من جهة واضطرابات المزاج والاضطرابات القلقية من جهة أخرى؛ ففي إحدى جوانب هذه العلاقة، يشرب بعض المرضى - الذين يعانون اكتئاباً أو قلق الكحول - بإسراف في محاولة لتحسين المزاج أو لتخفيف القلق، وفي الجانب الآخر قد يؤدي تعاطي الكحول والاعتماد عليه إلى حدوث اضطراب اكتئابي أو اضطراب قلقي لم يكن موجوداً قبل التعاطي.

ج- السلوك الانتحاري: معدلات الانتحار عند الأشخاص الذين لديهم اعتماد على الكحول أعلى مما في الذين لا يتعاطون الكحول من العمر نفسه بنحو ٦ أضعاف. وتشير بعض الإحصاءات إلى أن نحو ٨٪ من الأشخاص المقبولين لمعالجة الاعتماد على الكحول قد انتحروا في بضع سنوات من تخريجهم من المستشفى، أما عوامل الخطورة للسلوك الانتحاري فهي الاستمرار بالشرب، ووجود اكتئاب مرافق، ووجود مرض طبي مرافق، والبطالة، ونقص الدعم الاجتماعي.

د- الهلوسة الكحولية alcoholic hallucination: حالة تتميز بهلوسة سمعية يسمع فيها المريض أصواتاً محقرة أو مهددة وهو بكامل وعيه، وتسبب له قلقاً وضجراً وخوفاً، وقد تستمر عدة أشهر بعد التوقف عن تعاطي الكحول، وهي ليست ناجمة عن الامتناع الحاد عن الكحول. وهناك جدل حول أسبابها؛ إذ يعدها بعضهم مضاعفة عضوية لتعاطي الكحول ويعتقد آخرون أنّ لها علاقة بالفصام، ولكنّ الدراسات الحديثة تشير إلى أنّ الهلوسة الكحولية هي ذهان عضوي محدث بالكحول ويجب تمييزه من الفصام وإنذاره جيد إذا توقف تعاطي الكحول.

هـ- سوء الوظيفة الجنسيّة: يؤدي تعاطي الكحول إلى حدوث سوء وظيفة الانتصاب وإلى تأخر القذف، وقد تسوء هذه الصعوبات حين يحدث لدى الزوجة اشمئزاز من الاتصال مع شريك سكران.

و- الغيرة المرضية: قد تحدث لدى الأشخاص المسرفين في الكحول أفكار مضخمة، تبلغ في حالات قليلة درجة الضُلال فيما يتعلق بعفة الزوج أو الزوجة.

المعالجة وإعادة التأهيل:

١- الكشف المبكر والمعالجة: قد يكشف العديد من حالات فرط استخدام الكحول وسوء استخدامه من قبل الأطباء العامين والاختصاصيين والجرّاحين حين يلتمس المريض المعالجة لمشكلة أخرى. وقد أظهرت دراسات التداخل الوجيز، المؤلف من ٥-١٠ دقائق من النصائح البسيطة من قبل الطبيب العام في الممارسة العامة إضافة إلى كرّاسة تثقيفية، أن هذا التداخل قد يؤدي إلى نقص مهم في تناول الكحول في أثناء السنة التالية للتداخل. أما المرضى الذين لديهم مشاكل من تعاطي الكحول، وخصوصاً أولئك الذين يتم كشفهم بطرائق المسح المجتمعي، فقد يستفيدون من مقابلة تحريضية motivational تتجنب المواجهة وتركز على مقاربات بسيطة ومباشرة يساعد الطبيب المريض بوساطتها على موازنة التأثيرات السلبية والإيجابية لتعاطي الكحول في حياته والمخاطر التي يسببها الكحول له ولعائلته مع عدد من الخيارات للتغيير.

٢- الامتناع عن الكحول: قد ترافق الامتناع عن الكحول مراضةٌ مميزة ربما أدت إلى الوفاة إذا لم تعالج المعالجة الجيدة، ويمكن تدبير الامتناع عن الكحول عند أغلب المرضى في العيادة بصفة مريض خارجي، ولكن يُستطب القبول في المستشفى للعلاج في الحالات التالية:

- اعتماد شديد.
- سوابق فشل الامتناع في المجتمع.
- سوابق حدوث نوب اختلاج أو هذيان ارتعاشي نتيجة الامتناع عن الكحول.
- وجود مرض جسدي مرافق (سكري، فرط ضغط شرياني، الخ).
- وجود مراضة نفسية مشاركة.
- ضعف الدعم الاجتماعي.

تعد مشتقات البنزوديازبين العلاج المختار لمتلازمة الامتناع عن الكحول، وهي ذات تحمل متصالب مع الكحول ولها خصائص مضادة للاختلاج، ومستحضراتها طويلة أمد المفعول (مثل ديازيبام وكلورديازيبوكسيد) فعالة في الوقاية من نوب الاختلاج، ولا يوجد في مكتبة مراجعات كوكران برهان محدد على فعالية مضادات الاختلاج في سحب الكحول. ويجب إعطاء جميع المرضى الذين يُعالَجون للامتناع عن الكحول التيامين (فيتامين B1) حقناً عضلياً وقاية من اعتلال دماغ فيرنيكه.

تعطى البنزوديازبينات في حال العلاج الخارجي مدة سبعة أيام في الحالات النموذجية، وتحدد الجرعة بناءً على شدة الاعتماد على الكحول وشدة أعراض السحب؛ فقد يتم تدبير الاعتماد الخفيف من دون دواء أو باستخدام جرعات صغيرة من كلورديازيبوكسيد (أو ديازيبام)، في حين تتطلب حالة الاعتماد متوسط الشدة جرعة أكبر بنحو ١٠-٢٠ ملغ ٤ مرات/يوم؛ تنقص تدريجياً على مدى أسبوع ومن دون الحاجة إلى متابعة المعالجة مدة أطول. أما الاعتماد الشديد فيتطلب معالجة متخصصة داخل المستشفى تستخدم فيها جرعات مرتفعة من البنزوديازبينات قد تصل حتى ٢٥٠ملغ كلورديازيبوكسيد في اليوم الأول تنقص تدريجياً على مدى أسبوع. وحين حدوث اضطرابات إدراكية فإنها تستجيب عادةً لكلورديازيبوكسيد ولكن يمكن معالجة الهلوسة الصريحة بمضادات الذهان مثل هالوبيريدول. أما حين حدوث هذيان ارتعاشي فإن المعالجة تتطلب التشخيص الباكر والانتقال الفوري إلى وحدة عناية مشددة حيث يعطى ديازيبام وريدياً وتوجّه العناية إلى الاضطرابات الطبية مع تعويض الشوارد والسوائل وإضافة الفيتامينات.

٣- الوقاية من النكس: يجب عدم وصف البنزوديازبينات على نحو مستمر بعد معالجة متلازمة الامتناع الحاد عن الكحول، بل يستفاد في الوقاية من النكس من العلاجات النفسية الاجتماعية والمجتمعات العلاجية؛ ومن أدوية تساعد على استمرار الامتناع عن شرب الكحول؛ مثل:

أ- ديسلفيرام disulfiram: يثبط إنزيم الدهايد ديهدروجيناز مؤدياً إلى تراكم أسيت ألدهايد بعد شرب الكحول مما يسبب تأثيرات جسدية كريهة تؤثر بوصفها عائقاً للاندفاع للشرب (صداع، رجفان، غثيان، قياء، توهّج وجه، تسرع قلب، هبوط ضغط شرياني) وقد تحدث لانظميات قلبية ووهط دوراني. ويبدو أن ديسلفيرام ينقص عدد أيام الشرب لكنه لا يزيد من نسبة الانقطاع عن الشرب، ويعطى بجرعة ٨٠٠ ملغ في اليوم الأول من العلاج، وتخفض الجرعة على مدى ٥ أيام إلى ١٠٠-٢٠٠ ملغ/يوم.

ب- أكامبروسات acamprosate: لم تؤكد بعد آلية عمل

هذا الدواء الذي يؤثر في النقل العصبي المتعلق بغلوتامات وبالغابا. يخفف هذا الدواء التوق إلى الكحول وينقص عدد أيام الشرب ويزيد معدلات الامتناع، ولكن معظم المرضى يعودون إلى نوعٍ ما من الشرب، ويعطى بجرعة ٦٦٦ ملغ ٣ مرات/يوم مع الطعام؛ وبجرعة أقل للبالغين الذين يقل وزنهم عن ٦٠ كغ.

ج- نالتركسون naltrexone: هو دواء حاصر للمستقبلات الأفيونية، ويُعتقد أنه يحصر بعض تأثيرات الكحول المعززة لسلوك التعاطي وينقص من الميل إلى النكس بعد معالجة الامتناع، ولكن تأثيره في إنقاص سلوك الشرب مازال بحاجة إلى براهين علاجية متينة، ويعطى بجرعة ٣٠ ملغ/يوم.

ثانياً- الأفيونيات:

عُرف الأفيون منذ آلاف السنين في عديد من الحضارات القديمة، والأفيون هو العصارة المستخلصة من زهرة نبات الخشخاش المعروف علمياً باسم Papaver somniferum، ويحتوي الأفيون الخام عشرين مركباً أفيوني الفعل opioids أهمها المورفين والكودئين. ويؤلف المورفين نحو ١٠٪ من العصارة الأفيونية، ويعد أقوى المركّبات الطبيعية المنشأ من حيث تأثيره مسكناً للألم، وله استعمالات طبيّة عديدة أهمها تسكين الألم في الحالات الحادة مثل الذبحة الصدريّة. أما الكودئين فيؤلف نحو ٠.٥٪ من الأفيون الخام، وهو يمتص بسهولة من السبيل المعدي المعوي ويتحول في الجسم إلى مورفين. وقد بقي الأفيون الخام المادة المستعملة لأغراض طبية علاجية ولأغراض غير طبية حتى عام ١٨٠٦ حين استخلصت منه مادة المورفين من قبل مساعد صيدلاني ألماني. وفي عام ١٩٥٢ رُكّب المورفين بطريقة كيميائية صرفة، ثم صُنِّعت مركبات أفيونية بطرائق كيميائية بحتة، ومن أهم تلك المركبات التصنيعية هدرومورفون hydromorphone وأُوكسي كودون oxycodone وبروبوكسيفين propoxyphene وبنتازوسين pentazocine وميبيريدين meperidine وميثادون methadone وليفورفانول levorphanol وغيرها. ويعد الهيروين heroin (أو دي اسيتيل مورفين diacetylmorphine) مشتقاً أفيونياً نصف صنعي يحضّر من المورفين، وهو أكثر حلولية بالدسم من المورفين وأسرع عبوراً للحاجز الوعائي الدماغي، وله زمن بدء تأثير أقل؛ وقدرة مسكنة للألم أقوى، وهو يؤدي إلى حدوث اعتماد على نحو كبير، فقد استعمل في البداية لمعالجة إدمان المورفين؛ ولكن تبيّن أنّه أكثر إحداثاً للإدمان من المورفين، وحالياً لا يستعمل مطلقاً للأغراض الطبيّة وينحصر استعماله فقط في مجال سوء الاستخدام والاعتماد.

الوبائيات:

الهيروين هو أكثر المشتقات الأفيونية ارتباطاً بالإدمان في البلدان المتقدمة؛ إذ تشير الإحصاءات في الولايات المتحدة أنّ الانتشار مدى الحياة lifetime prevalence لتعاطي الهيروين هو ١٪، ويقدر عدد متعاطي الهيروين فيها بنحو ٦٠٠-٨٠٠ ألف شخص، ونسبة الذكور إلى الإناث بينهم ٣-١. يبدأ الأشخاص عادةً بتعاطي الهيروين في المراهقة وبداية العشرينيات، وتراوح أعمار معظم الأشخاص الذين لديهم اعتماد على الهيروين بين ٣٠ و ٤٠ سنة؛ ويبلغ معدل الزمن عند الذين يطلبون العلاج بين بدء الاعتماد وبين طلب العلاج ٢-٣ سنوات، ويقلع الأشخاص عن التعاطي بعمر ٤٠ سنة، مع أن الكثير منهم يستمر بالاعتماد حتى عمر ٥٠ سنة أو أكثر. ويكلف تعاطي الهيروئين الأشخاص الكثير من المال يومياً مما قد يجعلهم يلجؤون إلى النشاطات الإجرامية والبغاء للحصول على المال، وهذا ما يزيد من انتشار فيروس عوز المناعة البشري (HIV). أمّا الاعتماد على المشتقات الأفيونية الأُخرى فيشاهد عادة في سياق علاجات طبيّة.

الفارماكولوجيا العصبيّة:

تحدث التأثيرات الأولية للأفيونيات بوساطة المستقبلات الأفيونية؛ فمستقبلات ميو ▯ تتواسط في تسكين الألم وتثبيط التنفس وارتفاع المزاج والإمساك وتثبيط المناعة والاعتماد، وتتواسط مستقبلات (كابا) في تسكين الألم والإدرار والتركين، أمّا مستقبلات (سيغما) فمن المحتمل أنّها تتواسط في تسكين الألم. وقد اكتشف في عام ١٩٧٤ الإنكيفالين enkephalin وهو ببتيد داخلي له تأثيرات مشابهة للأفيون، وقاد هذا الاكتشاف إلى معرفة ثلاثة أصناف من الأفيونيات الداخلية في الدماغ هي الأندورفينات والانكيفالينات والداينورفينات، وتبيّن أنّ لهذه المورفينات الداخلية شأن مهم في النقل العصبي وفي كبت الألم؛ إذ إنّها تتحرر على نحو طبيعي من الجسم حين يتعرّض لأذيّات حادة. وإضافة إلى ما سبق فإنّ للأفيونيات تأثيرات مهمة في أنظمة النقل العصبي الدوبامينية والنورأدرنالية، فقد أشارت دراسات عديدة أنّ الخواص الإدمانية للأفيونيات تتم بوساطة دارة المكافأة الدوبامينية، كما أظهر تصوير الدماغ المقطعي بالإصدار البوزيتروني عند أشخاص معتمدين على الأفيونيات نقصاً في الجريان الدموي الدماغي في عدة مناطق من الدماغ.

المراضة المرافقة:

يقدر أنّ نحو ٩٠٪ من الأشخاص الذين لديهم اعتماد

على مشتق أفيوني لديهم اضطراب نفسي إضافي، والاضطرابات النفسيّة الأكثر شيوعاً هي الاكتئاب الجسيم والاضطرابات القلقية (اضطراب الهلع، رهاب المجتمع، رهاب الميادين، اضطراب الوسواس القهري)، كما أنّ نحو ١٥٪ من الأشخاص المعتمدين على مشتق أفيوني يحاولون الانتحار مرة واحدة على الأقل. وهذا الانتشار الكبير يجعل من الضروري أن تشتمل البرامج العلاجية للاعتماد على الأفيونيات على علاج المراضة المرافقة.

طرق التعاطي:

تعتمد طرق تعاطي الأفيونيات على نوع المشتق الأفيوني؛ فالأفيون يُدخَّن والمشتقات الأفيونية المتوافرة بأشكال صيدلانية يتم تعاطيها إما فموياً (مثل بروبوكسفين أو أوكسيكودون) وإما حقناً (مثل بنتازوسين أو بيتيدين). أما الهيروين فيتم تعاطيه بالاستنشاق مباشرة عبر الأنف، أو باستنشاق الدخان الناجم عن حرقه على ورق قصدير، أو بالحقن وريدياً أو تحت الجلد، ويصعب عادة تحديد جرعة الهيروين التي يتعاطاها الشخص من القصة السريرية لسببين: أولهما أن المريض لا يستطيع تحديد تركيز الهيروين في المادة التي يشتريها ويتعاطاها، وثانيهما أن المريض قد يُقر بتعاطي جرعات أكبر من الهيروين طمعاً بجرعات أكبر من الميتادون أو العلاجات الأخرى.

التأثيرات السريرية:

يؤدي تعاطي الأفيونيات إلى حدوث شمق euphoria عالٍ ولاسيما في الذين يتعاطونها وريدياً (يصفه المتعاطون وكأنه رعشة جنسية تشمل كامل الجسم)، وتشتمل الأعراض المرافقة على شعور بالدفء وبالهدوء وبالثقة بالنفس، وثقل في الأطراف، وجفاف فم، وحكة، وتوهج بالوجه خاصة بالأنف، وقلة الشعور بالألم والجوع والعطش والرغبة الجنسية، وخمول وتركين ونعاس وبطء نفسي حركي. وقد يؤدي تعاطي الأفيونيات عند الأشخاص المبتدئين إلى اكتئاب جزئي وإلى الغثيان والقياء. وتشتمل التأثيرات الفيزيولوجية للأفيونيات على تثبيط تنفسي وتضيق الحدقة وبطء حركة الجهاز الهضمي والإمساك وتشنج العضلات الملس في الحالبين والقناة الصفراوية. وقد أظهرت دراسات عديدة في النساء اللواتي لديهنّ اعتماد على المشتقات الأفيونية تزايد حالات الإجهاض، وموت الجنين داخل الرحم، والانسمام الحملي، وتأخر نمو الجنين مع زيادة نسبة حدوث التشوّهات، وحدوث اضطرابات نفسية متعددة في الأطفال المولودين. والتأثير الجانبي الأكثر شيوعاً والأخطر لتعاطي الأفيونيات هو احتمال انتقال فيروس HIV وفيروس التهاب الكبد B وC حين استعمال محاقن ملوثة من قبل أكثر من شخص. وقد يؤدي تعاطي الأفيونيات عند بعض الأشخاص إلى ارتكاسات تحسسية تتظاهر بصدمة تأقية ووذمة رئة قد تكون مميتة إذا لم تتم المعالجة مباشرة. وقد يتناول الشخص جرعة مفرطة overdose من الأفيونيات بسبب سوء التقدير أو لمحاولة الانتحار، أو نتيجة نمط تعاطٍ غير منتظم يفقد المريض فيه تحمل المادة، أو نتيجة تعاطي الأفيونيات متشاركاً مع مثبطات الجملة العصبيّة المركزية الأخرى مثل الكحول والبنزوديازيبينات. وتشتمل العلامات السريرية للجرعة المفرطة للأفيونيات على بطء التنفس والسبات وانخفاض الحرارة وبطء القلب وهبوط الضغط، وتحدث الوفاة بسبب توقف التنفس، ويجب أن يشك أولاً بتشخيص جرعة أفيونيات مفرطة حين وجود ثلاثي سريري يتألف من سبات وحدقات دبوسيّة وتثبيط تنفس.

الاضطرابات المرتبطة بتعاطي الأفيونيات:

١- **التحمل والاعتماد:** يؤدي تعاطي الأفيونيات مدة طويلة إلى حدوث التحمّل والاعتماد، ولا يحدث التحمل على نحو متساوٍ لكل تأثيرات الأفيونيات، فغالباً ما يستمر الإمساك؛ في حين يحدث تحمل عالٍ جداً لبعض التأثيرات التي قد تتطلب زيادة الجرعة ١٠٠ ضعف للحصول على التأثير المعتاد، فقد يحتاج المصابون بالسرطان - مثلاً- في المراحل النهائية إلى نحو ٢٠٠-٣٠٠ ملغ/يوم من المورفين؛ في حين أن جرعة ٦٠ ملغ قد تسبب الموت. يبدأ تحمل الشمق في أثناء الأسبوعين الأولين من التعاطي؛ لذلك يلجأ المتعاطون إلى زيادة الجرعة وقد يستطيع الأشخاص الذين يتعاطون الهيروين الوصول إلى ٠,٥ غ/يوم في عشرة أيام من التعاطي. ويختفي التحمل سريعاً بعد الامتناع لذلك قد تكون جرعة ما قبل الامتناع مميتة إذا أخذها المتعاطي بعد الامتناع المرافق للإقامة فترة من الوقت في المستشفى أو في السجن مثلاً.

٢- **الانسمام:** يحدث الانسمام بالأفيونيات مباشرةً بعد تعاطيها ويؤدي إلى حدوث تغيرات سلوكية سيئة التكيّف، أو تغيرات نفسية كالهياج النفسي الحركي، أو تبدل المزاج، أو خلل المحاكمة، أو اضطراب الأداء المهني أو الاجتماعي، إضافة إلى العلامات التالية: تضيق الحدقة، وتثاقل الكلام، النعاس أو السبات، ونقص الانتباه والتركيز، وانخداعات سمعية أو بصرية أو لمسية، وأهلاسات مع سلامة اختبار الواقع (يعرف المريض أنها ناجمة عن تعاطي الأفيونيات). ويحدث أحياناً

هذيان delirium يدعى "هذيان الانسمام بالأفيونيات" ويشيع حدوثه عند الأشخاص الذين يتعاطون جرعات عالية من الأفيونيات أو يتعاطون الأفيونيات مع مواد فعّالة نفسياً أُخرى؛ أو في الأشخاص المصابين بأذية عصبية مركزية كالصرع، كما يمكن أن يحدث أحياناً ذهان يدعى "الذهان المحدث بالأفيونيات" يتميز بظهور ضُلَالات أو أهلاسات.

٣- السحب: يؤدي تعاطي الأفيونيات فترة طويلة إلى تغير عدد المستقبلات الأفيونية التي تتواسط بعض تأثيرات التحمل والامتناع، ومع أن الاستعمال طويل الأمد يرتبط بزيادة حساسية العصبونات الدوبامينية والكولينية والسيروتونينية، فمن المحتمل أن تكون تأثيرات الأفيونيات في العصبونات النورأدرينالية هي الوسيط الأولي لأعراض الامتناع عن الأفيونيات الذي يؤدي إلى فرط فعالية ارتدادية في تلك العصبونات. وقاعدة عامة حول بداية أعراض السحب ومدته فإن سحب المواد التي لها نصف عمر قصير يؤدي إلى أعراض سحب شديدة ولمدة قصيرة، أما سحب المواد التي لها نصف عمر طويل فإنه يؤدي إلى أعراض سحب متوسطة الشدّة ولكن لمدة أطول. تبدأ متلازمة الامتناع عن المورفين والهيروين بعد ٦-٨ ساعات من آخر جرعة بعد فترة ١-٢ أسبوع من التعاطي المستمر، وتبلغ المتلازمة ذروتها في اليوم الثاني أو الثالث وتتلاشى في ٧-١٠ أيام؛ ولكن قد تستمر بعض الأعراض ستة أشهر. وتبدأ متلازمة الامتناع عن الميبيريدين بسرعة وتصل ذروتها بعد ٨-١٣ ساعة وتنتهي في ٤-٥ أيام، وتبدأ متلازمة الامتناع عن الميتادون بعد ١-٣ أيام من آخر جرعة وتنتهي في ١٠-١٤ يوماً.

تشتمل متلازمة سحب الأفيونيات على تشنجات عضلية شديدة وآلام عضلية، وإسهال غزير، وتشنجات بطنية، وسيلان أنف ودُماع، وانتصاب أشعار، وتثاؤب، وحمّى توسع حدقة، وتسرّع قلب، وارتفاع ضغط الدم، وعدم انتظام حرارة الجسم (فرط حرارة وانخفاض حرارة)، ورجفان وغثيان وقياء، وتململ، وهياج واكتئاب. ويحدث توقٌ شديد إلى الأفيونيات حين التوقف المفاجئ عن التعاطي عند شخص لديه اعتماد على الأفيونيات، ونادراً ما يحدث التوق عند الأشخاص الذين يستعملون مسكنات الألم الأفيونية من أجل مرض عضوي أو بعد الجراحة. وهناك أعراض متبقية - كالأرق وبطء القلب، وعدم انتظام حرارة الجسم، والتوق إلى الأفيونيات - قد تستمر لأشهر. ونادراً ما تهدد أعراض سحب الأفيونيات الحياة، ونادراً ما يحدث الموت ما لم يكن هناك مرض عضوي مرافق كآفة قلبية مثلاً.

٤- اضطرابات المزاج المحدثة بالأفيونيات: قد يبدأ اضطراب المزاج في أثناء الانسمام بالأفيونيات، وقد تكون الأعراض ذات طبيعة هوسية أو اكتئابية أو مختلطة.

٥- اضطراب النوم وسوء الوظيفة الجنسية: فرط النوم المحدث بالأفيونيات اضطراب أكثر شيوعاً من الأرق المحدث بها. أما سوء الوظيفة الجنسية الأكثر شيوعاً فهو العنانة.

المعالجة وإعادة التأهيل:

تتطلب معالجة الاعتماد على الأفيونيات تداخلاً متخصصاً، ويجب دائماً على الأطباء العامين الاتصال بالمراكز المتخصصة قبل محاولة العلاج.

١- فرط الجرعة: يجب توافر مجرى هواء التنفس والحفاظ عليه، وقد يتطلب الأمر اللجوء إلى التهوية الآلية، ويُعطى نالوكسون naloxone - وهو حاصر نوعي للأفيونيات - وريدياً بجرعة بدئية مقدارها ٠,٨ ملغ لكل ٧٠ كغ من وزن الجسم فتظهر علامات التحسن مباشرة (زيادة معدل التنفس، توسع حدقة)، وإن لم تحدث الاستجابة يكرر إعطاء النالوكسون بفواصل عدة دقائق، ويجب مراقبة المريض عدة ساعات بعد إعطاء النالوكسون؛ لأنّ تأثيراته قصيرة الأمد (٣٠-٦٠ دقيقة)، وقد يحتاج المريض جرعات إضافية منه.

٢- السحب وإزالة السميّة:

أ- ميتادون methadone: هو مشتق أفيوني صنعي يستخدم للأشخاص المعتمدين على الأفيونيات من أجل إزالة السميّة قصيرة الأمد (٧-٣٠) يوماً؛ وإزالة السميّة طويلة الأمد (حتى ١٨٠ يوماً)، وللصيانة (العلاج بعد ١٨٠ يوماً) يعطى فموياً بجرعة من ٢٠-٨٠ ملغ/يوم مرة واحدة. ويُعطى في أثناء الامتناع كلونيدين بجرعة ٠,١-٠,٣ ملغ ٣ مرات/يوم، وهو ناهض للمستقبلات ألفا ٢ الأدرينالينية في الجملة العصبيّة المركزية، وله فعّالية في إخماد الأعراض الناجمة عن تأثر الجملة العصبية المستقلة. وإنّ برامج الصيانة بالميتادون طويلة الأمد (عدة أعوام) أكثر فعاليّة من البرامج قصيرة الأمد (أقل من سنة) في إنقاص التعاطي المحظور للأفيونيات ولها فوائد متعددة، فهي:

- تنقص من خطورة الأمراض المعدية (الخمجية) التي تنتقل من خلال المحاقن الملوثة (فيروس HIV، فيروس التهاب الكبد B وC).
- تنقص من الأفعال الإجرامية وتجعل المرضى ينهمكون بنشاطات إيجابية ومريحة.
- تقلل من خطورة إصابة الأجنة وحديثي الولادة ووفاتها.

ولكنَ **السيئة الرئيسية** لاستعمال الميتادون هي أنّ المرضى

يبقون معتمدين على المخدر، لكن الميتادون يسبب شمقاً أقل، ونادراً ما يسبب اكتئاباً عندما يستعمل فترة طويلة.

ب- بيرينورفين buprenorphine: هو مركب صنعي، ناهض جزئي للأفيون، وله ولع شديد بالمستقبلات ميو، وهو علاج فعّال للصيانة ولا يختلف عن الميتادون في معالجة إزالة السميّة، ويستخدم أحياناً من أجل سحب الميتادون أو لتسهيل العبور من الميتادون إلى حاصرات مستقبلات الأفيونيات.

ج- لوفيكسيدين lofexidine: هو مركب غير أفيوني مرخص لتدبير أعراض سحب الأفيونيات في المرضى الذين يبلغ معدل استخدامهم الهيروين اليومي حتى جرعة ٠,٥ غرام، أو المرضى الذين يتعاطون أدوية متعددة، أو الذين هم في مرحلة نهائية من سحب الميتادون.

٣- الوقاية من النكس: تستخدم للوقاية الدوائية من النكس حاصرات المستقبلات الأفيونية التي تحصر تأثيرات الأفيونيات من دون أن تسبب تأثيرات تخديرية ودون أن تسبب الاعتماد، والنالتروكسون هو الدواء الموثق من أجل معالجة الاعتماد على الأفيونيات، وهو يعطى بجرعة ٥٠ ملغ/يوم بعد فترة مناسبة خالية من تعاطي الأفيونيات، ولكنّ السيئة الرئيسية لهذه المعالجة هي صعوبة ضمان مطاوعة المريض في الاستمرار بتناول الدواء.

٤- المعالجة النفسيّة وإعادة التأهيل: تستطب المعالجات النفسيّة من أجل الاضطرابات الناجمة عن تعاطي الأفيونيات، وتتم إعادة التأهيل ضمن المجتمعات العلاجية مثل "مدمنون مجهولون Narcotics Anonymous".

ثالثاً- القنبيات cannabinoids:

هو الاسم الذي اصطلح عليه لتسمية مجموعة من المستحضرات الهندية الأصل تشتق من القنب الهندي Indian hemp الذي عرف مدة طويلة من الزمن مصدراً لصناعة خيوط القنب وحبالها، وأطلق عليه فيما بعد الاسم اللاتيني Cannabis sativa. وهناك أصناف عديدة من هذه النبتة تزيد على الخمسين صنفاً تنمو في ظروف مناخيَّة مختلفة وتختلف فيما بينها، كما تختلف نوعية المستحضر وفعاليته في النبتة الواحدة تبعاً لاستخلاصه من الساق أو من الأوراق أو من الأزهار، ويطلق على المادة المستخلصة منها أسماء مختلفة باختلاف البلدان، من هذه الأسماء "الحشيش" في معظم الدول العربية، و"الكيف" في المغرب، و"الماريغوانا" في أمريكا وأوربا، و"الماكونة" في أمريكا الجنوبية، و"البانج" في الهند، و"الداجا" في إفريقيا. ومهما كان نوع المستحضر ومصدر استخلاصه من أجزاء النبتة فإنَ المادة الرئيسة الفعّالة المستخلصة هي المركب الكيميائي تترا هدرو كانابينول tetrahydrocannabinol (THC)، وهي المادة المسؤولة عن الأعراض التي تصيب المتعاطي، وأكثر ما يكون تركيزها في إفرازات الزهرة ثم ينخفض تركيزها تدريجياً في أوراق النبتة وساقها. يستخرج الحشيش من القنب الهندي، أما الماريغوانا فتستخرج من القنب المكسيكي، ويحتوي الحشيش على ٥-١٠ أضعاف ما تحتويه الماريغوانا من المادة الفعّالة THC.

الوبائيات:

يعد تعاطي القنبيات أكثر شيوعاً من كل المواد المحظورة في معظم بلدان العالم؛ إذ تستخدم محاصيل القنب في بعض أجزاء شمالي إفريقيا وآسيا بطريقة تعاطي الكحول في المجتمع الغربي. وينتشر استخدام القنبيات المتقطع في أمريكا الشمالية وبريطانيا؛ ففي الولايات المتحدة يقدر أن نحو ٩٠,٨ مليون من البالغين بعمر ١٨ سنة فما فوق قد استعملوا الماريغوانا مرة واحدة على الأقل في حياتهم، ونحو ١٣٪ منهم هم مستخدمون منتظمون، ويبلغ معدل الاستخدام من قبل الذكور ضعف المعدل لدى الإناث بأعمار ٢٦ سنة فما فوق، وتضيق هذه الفجوة بين الجنسين في الأعمار الأكبر والأصغر، ولا يوجد اختلاف بين الجنسين بعمر ١٢-١٧ سنة. والجدير بالذكر أن هناك علاقة قوية بين تدخين التبغ وبين تعاطي القنبيات، كما تعدّ القنبيات خطوة أولى نحو إدمان الهيروين في كثير من أنحاء العالم ولاسيما في المراهقين والشباب، ويقدر معدل هذا التصعيد من تعاطي القنبيات إلى مخدرات أقوى بنحو ٣٪ سنويا بين متعاطي القنبيات المنتظمين.

الفارماكولوجيا العصبية:

يحتوي نبات القنب على أكثر من ٤٠٠ مادة كيميائية، منها ٦٠ مادة ترتبط كيميائياً بالمادة الرئيسية الفعالة؛ وهي ٩- دلتا تترا هدرو كنابينول (9- delta-T.H.C) التي تتحول في الإنسان بسرعة إلى ١١-هدروكسي-٩- دلتا تترا هدرو كنابينول (11-hydroxy-9-delta-T.H.C) وهو المستقلب الفعال في الجملة العصبية المركزية. وقد تم تمييز مستقبلة نوعية للكنابينول وتحديدها وتوصيفها، هي المستقبلة القنُّبيّة cannabinoid receptor التي تنتمي إلى عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G وتوجد بكثافة في النوى القاعدية والحصين hippocampus والمخيخ؛ وبتركيز منخفض في قشر الدماغ، ولا توجد في جذع الدماغ، مما يفسر ضعف تأثير القنبيات في الوظائف التنفسية والقلبية.

طرق التعاطي:

أكثر طرق التعاطي انتشاراً هي التدخين مع التبغ سواء

مع تبغ السجائر أم عن طريق الغليون أو النرجيلة أو الجوزة أو غيرها، وقد تؤخذ عن طريق الفم بمزجها بالأطعمة كالحلويات والكعك والعسل وتؤكل أو تغلى مع الشاي أو القهوة وتشرب، ويفوق تأثير القنبيات بطريق التدخين تأثيرها عن طريق الفم بثلاثة أضعاف.

التأثيرات السريرية:

يظهر تدخين القنبيات تأثيرات الشمق في دقائق وتصل إلى ذروتها في ٣٠ دقيقة وتستمر ٢-٤ ساعات، وتختلف التأثيرات بحسب الجرعة وطريقة التعاطي وتوقعات الشخص ومزاجه والوضع الاجتماعي. ويصف المتعاطون أنفسهم أحياناً بأنهم سعداء؛ ولكن يبدو أن القنبيات مثل الكحول تضخم المزاج الموجود سابقاً سواء ابتهاجاً كان أم اكتئاباً، كما يصفون زيادة المتعة بالخبرات الفنية وتشويه إدراك الزمان والمكان. والتأثيرات الجسدية الأكثر شيوعاً للقنّبيّات هي توسع الأوعية الدموية للملتحمة (العين الحمراء) وزيادة الشهية للطعام وجفاف الفم وتسرع القلب تسرعاً طفيفاً.

التأثيرات الجانبية:

تظهر التأثيرات الجانبية الخطيرة في الذين يتعاطون القنبيات على نحو مزمن؛ وأهمها سوء الهضم، والهزال، ونقص القدرة على مقاومة التعب، والتهاب الملتحمة المتكرر، والتهاب القصبات التنفسية، والاستعداد للنوب الاختلاجية، وتأذي الصبغيات، والعيوب الولادية، وضعف الارتكاس المناعي، وتغيرات في تراكيز التستوستيرون، واضطراب الدورة الطمثية.

الاضطرابات المرتبطة بتعاطي القنبيات:

١- التحمل والاعتماد: تبرهن البحوث على حدوث التحمل والاعتماد النفسي للقنّبيّات في الأشخاص المتعاطين جرعات عالية فترات طويلة من الوقت، ولكن تضعف قوة هذه البراهين في الذين يستخدمون جرعات صغيرة في فترات متقطعة.

٢- الانسمام بالقنبيات: تزداد حساسية متعاطي القنبيات للمنبهات الخارجية، وتبدو لهم تفاصيل إضافية جديدة تجعل الألوان زاهيةً أكثر من ذي قبل، ويبطئ إدراك الزمن، وقد يحدث لدى المتعاطي تبدد الشخصية والغربة عن الواقع [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي]، وتضعف المهارات الحركية مما يؤثر في قيادة المركبات وتشغيل الآليات الثقيلة، وقد يحدث هذيان الانسمام بالقنبيات الذي يتصف بضعف واضح في الاستعراف وفي مهارات الأداء، وقد تضعف الذاكرة والإدراك وزمن الارتكاس والتناسق الحركي والانتباه حتى بجرعات القنبيات المعتدلة.

٣- الاضطراب الذهاني المحدث بالقنبيات: يشاهد هذا الاضطراب في البلدان التي يتناول فيها الأشخاص كميات كبيرة من القنبيات ذات القدرة العالية، والأكثر شيوعاً هو حدوث تفكير زوري عابر. وتشير الدراسات إلى أن الأشخاص الذين يتعاطون كميات كبيرة من القنبيات هم على خطورة أكبر لإصابتهم بالفصام، ولكن ما زال هذا الأمر موضع جدل.

٤- الاضطرابات القلقية المحدثة بالقنبيات: تعد الاضطرابات القلقية تشخيصاً شائعاً لحالات الانسمام بالقنبيات، وهي قصيرة الأمد ومحرضة بأفكار زورية غالباً، وقد ترافقها نوب هلع.

٥- متلازمة اللادافع amotivational syndrome: مع أن هذه المتلازمة رافقت استخدام القنبيات الكثيف والطويل الأمد، لكنها ما تزال موضع جدل فيما إذا كانت متعلقة بتعاطي القنبيات أم أنها تعكس سمات خاصة لدى مجموعة من الأشخاص بغض النظر عن تعاطي القنبيات. وتتسم هذه المتلازمة باللامبالاة والبلادة واللاانفعالية والتراخي وفقد الطاقة والخمول وعدم رغبة الشخص بالقيام بواجباته في المنزل أو في العمل أو في أي وضع يتطلب منه الانتباه والتماسك.

المعالجة وإعادة التأهيل:

يستند علاج تعاطي القنبيات إلى مبادئ علاج تعاطي المواد الأخرى وهي الامتناع والدعم، ويمكن تخفيف أعراض الامتناع عن تعاطي القنبيات بمداخلات مباشرة كالقبول في المستشفى؛ أو مراقبة المرضى الخارجيين مراقبة لصيقة بتحري المادة في البول؛ إذ يمكن كشف القنبيات ضمن مدة تصل إلى ٤ أسابيع عقب تناولها. وتكون أعراض سحب القنبيات محدودة وخفيفة على نحو عام وتظهر فقط حين التوقف فجأة عن تناول جرعات عالية، وهي تشتمل على التهيج والضجر والتململ والأرق والقهم، ويمكن إعطاء مضاد قلق للتخفيف من هذه الأعراض. أما الدعم فيمكن تحقيقه بوساطة العلاج النفسي الفردي والجماعي والأسري، ويجب أن يكون التثقيف حجر الزاوية لكل من برنامجي الدعم والامتناع، والأشخاص الذين لا يعدون تعاطي القنبيات مشكلة يكون لديهم دافع التوقف عنها ضئيلاً.

رابعاً- المهدّئات أو المنوّمات:

تشتمل المهدئات sedatives أو المنومات hypnotics على أصناف دوائية متنوعة ومتغايرة التركيب الكيميائي لها

تأثيرات مثبطة للجملة العصبية المركزية مرتبطة بالجرعة وتبدأ بالتركيز وإزالة القلق مروراً بالتنويم لتبلغ التخدير والسبات. تستطب هذه الأدوية في الطب النفسي بوصفها منومات ومزيلات قلق، ولها استخدامات طبية أخرى مضادات للاختلاج ومرخيات عضلية أو أدوية مساعدة في التخدير، ولها تحمل متصالب مع الكحول، كما أنها قد تسبب اعتماداً نفسياً وجسدياً، وهي تشتمل على البنزوديازيبينات والباربيتورات ومواد مشابهة للباربيتورات.

١- البنزوديازيبينات benzodiazepines:

هي أدوية لها خصائص مزيلة للقلق ومركنة ومضادة للاختلاج ومرخية للعضلات وجميعها مفيدة في الممارسة السريرية، وقد حضِّر أول مركب منها عام ١٩٦٠ وعرف باسم كلورديازيبوكسيد، ويتوافر حالياً عدد كبير منها، ويختلف بعضها عن بعض على نحو أساسي بعمرها النصفي وبفاعليتها potency، وتصنف ضمن المجموعات الأربع التالية:

أ- أدوية عالية الفاعلية وقصيرة فترة التأثير: البرازولام alprazolam، ميدازولام midazolam، لورازيبام lorazepam، إستازولام estazolam، تريازولام triazolam.

ب- أدوية عالية الفاعلية وطويلة فترة التأثير: كلونازيبام clonazepam.

ج- أدوية منخفضة الفاعلية وقصيرة فترة التأثير: أوكسازيبام oxazepam، تيمازيبام temazepam.

د- أدوية منخفضة الفاعلية وطويلة فترة التأثير: ديازيبام diazepam، كلورديازيبوكسيد chlordiazepoxide، كلورازيبات clorazepate، فلورازيبام flurazepam، هالازيبام halazepam، كوازيبام quazepam.

للبنزوديازيبينات مزايا واضحة وعديدة قياساً على الأدوية الأقدم منها؛ فبمقارنتها بالباربيتورات مثلاً تتمتع البنزوديازيبينات بـ:

- هامش جرعة أكبر بين حلّ القلق والتركين.
- ميل أقل لإحداث تحمل واعتماد، وكمون إدماني أقل.
- معدل أعلى لمتوسط الجرعة المميتة نسبة الى متوسط الجرعة الفعّالة.

وتستخدم البنزوديازيبينات على نحو أساسي بوصفها أدوية حالّة للقلق ومنومة ومضادة للصرع وأدوية تخدير؛ إلى جانب استخدامها في سحب الكحول، وقد انتشر استخدامها بسرعة وحلّت محل الباربيتورات وأصبحت من أكثر الأدوية التي توصف من قبل الأطباء، ولكن التنبه لخطورة الاعتماد عليها أنقص وصفها وعاد لا يسمح باستعمالها إلا بموجب وصفة طبية رسمية وتحت إشراف طبي بحسب ما جاء في اتفاقية العقاقير النفسيّة عام ١٩٧١.

الوبائيات: ينتشر استخدام البنزوديازيبينات على نحو واسع؛ إذ يقدر أنّ نحو ١٠٪ من الناس في أوربا وأمريكا يستخدمونها أدوية مزيلة للقلق ومنومة، ويستخدم ٦٪ من الناس هذه الأدوية على نحو قانوني، ويقدر مدى انتشار تعاطي البنزوديازيبينات بنحو ٣٪. وأكثر فئة عمرية لهذا التعاطي هي من ٢٦-٣٤ سنة، ويقدر متعاطو البنزوديازيبينات نحو ربع إلى ثلث مراجعي مراكز الإسعاف لمشاكل مرتبطة بتعاطي المواد. وفي حين يتعاطى بعض الأشخاص البنزوديازيبينات وحدها؛ فإن الأشخاص الذين يتعاطون الكوكائين غالباً ما يستخدمون البنزوديازيبينات لتخفيف أعراض الامتناع، كما أن الأشخاص الذين يتعاطون مشتقات الأفيون يستخدمون البنزوديازيبينات لتعزيز التأثيرات الشمقيّة. وبسبب سهولة الحصول عليها؛ يستخدمها أيضاً الأشخاص الذين يتعاطون المنبهات والمهلْسات لتخفيف أعراض القلق التي تحدثها هذه المواد.

الفارماكولوجيا العصبيّة: تنتج التأثيرات السريرية للبنزوديازيبينات من قدرتها على تسهيل عمل الغابا GABA؛ وهو الناقل العصبي الرئيس المثبط في الدماغ، فهي ترتبط بالمستقبلات GABAa في موقع محدد مما يؤدي إلى زيادة أُلفة المستقبل إلى الناقل العصبي داخلي المنشأ، ويؤدي ذلك إلى زيادة جريان شوارد الكلور المشحونة سلبياً إلى داخل العصبون وهي عملية تثبيطية تزيد من استقطاب العصبون. وتضعف التأثيرات في مستقبلات GABAa بعد الاستخدام المديد للبنزوديازيبينات فيصبح جريان شوارد الكلور إلى داخل العصبون أقل مما كان قبل استخدام البنزوديازيبينات، ويبدو أن هذا التنظيم التنازلي للمستقبلات هو نتيجة انخفاض في فعالية المزاوجة بين موقع ربط الغابا وتفعيل قنوات الكلور.

الحرائك الدوائية pharmacokinetics: يمتص معظم البنزوديازيبينات على نحو جيد لدى إعطائها فموياً على معدة فارغة، ويصل كثير منها إلى ذروة مستوياته المصلية في غضون ١-٣ ساعات، ويتأثر امتصاصها تأثراً كبيراً بمضادّات الحموضة. وتستقلب البنزوديازيبينات شائعة الاستخدام (باستثناء لورازيبام وأُوكسازيبام وتيمازيبام) بوساطة الإنزيمات المكروزومية الكبدية لتشكل نواتج فعّالة دوائياً، وتندمج هذه المستقلبات الفعّالة في حمض

غلوكورونيك لتشكل غلوكورونيدات غير فعّالة؛ وهي أكثر انحلالاً بالماء من المركبات الأم لذلك فهي تُطرح بسرعة مع البول.

تختلف البنزوديازيبينات بسرعة بدء تأثيرها العلاجي مما يتيح خيارات واسعة ومهمة لتلبية حاجات المرضى، ويصل ديازيبام - وهو مركب سريع الامتصاص - إلى ذروة مستوياته المصلية في ساعة واحدة بعد جرعة فموية مفردة، أما مدة التأثير فتختلف بحسب العمر النصفي للدواء المستخدم.

طرق التعاطي: يتم التعاطي عن طريق الفم إما على نحو متقطع بالمناسبات للحصول على تأثير معين في فترة محددة على نحو منتظم (للحصول على حالة تسممية متوسطة أو شديدة)؛ ويشاهد التعاطي المتقطع عادة عند شاب يستخدم المادة للحصول على تأثير ما مثل الاسترخاء في المساء أو الشعور بالشمق فترة قصيرة من الوقت، وإما على نحو منتظم وهو غالباً ما يشاهد في الأعمار المتوسطة والطبقات الوسطى الذين غالباً ما يحصلون على المادة من عدة أطباء بوصفات للأرق أو القلق. والتعاطي عن طريق الوريد هو شكل شديد من أشكال سوء استخدام البنزوديازيبينات، ويرافقه تحمل سريع واعتماد ومتلازمة امتناع شديدة، ويكون المتعاطون بهذا الطريق عادة من البالغين الشباب المتورطين على نحو شديد بتعاطي مواد إدمانية غير مشروعة، وينجم عن التعاطي بهذا الطريق مضاعفات ناجمة عن الحقن تشتمل على انتقال فيروس HIV، والإصابة بأخماج وبالتهاب النسيج الخلوي وبتفاعل تحسسي وبعقابيل وعائية بسبب الحقن الخاطئ في الشريان.

الاضطرابات المرتبطة بتعاطي البنزوديازيبينات:

أ- التحمل والاعتماد: المشكلة الدوائية الرئيسية للبنزوديازيبينات سريرياً هي ميلها إلى إحداث التحمل والاعتماد، تظهر حالة التحمل والحاجة إلى جرعة أكبر بعد مرور ١٠-١٤ أسبوعاً من الاستعمال المتواصل والمعتدل. وتفسر ظاهرة التحمل لهذه المركبات بأنها نتيجة تكيّف مستقبلات البنزوديازيبين مع هذه المركبات؛ ونتيجة انخفاض النشاط الوظيفي لمستقبلات GABA المثبطة والمرتبطة بمستقبلات البنزوديازيبين. وكثيراً ما يحدث الاعتماد على البنزوديازيبينات نتيجة استخدامها الطبي؛ إذ قد يصبح نحو ثلث الأشخاص الذين يعالجون بأحد البنزوديازيبينات أكثر من ستة أشهر معتمدين عليه، وتزيد خطورة حدوث الاعتماد باستخدام المركّبات ذات العمر النصفي القصير أكثر مما تحدث عنها باستخدام المركّبات ذات العمر النصفي الطويل. وقد ينجم الاعتماد عن توافر البنزوديازيبينات بوصفها أدوية شوارع بسبب تأثيراتها المحدثة للشمق وتأثيراتها المهدئة، ومع ذلك فإنّها تعد أقل بكثير إحداثاً للاعتماد من الأفيونيات والكحول والكوكائين.

ب- الانسمام: يحدث الانسمام بالبنزوديازيبينات في الذين يتناولون مقادير كبيرة منها؛ أو في بعض الذين يتناولون هذه المركبات على المدى الطويل حتى بجرعات معتدلة وذلك نتيجة تراكم هذه المركبات ومستقلباتها في الجسم. ويرافق الانسمام بالبنزوديزيبينات عدم تثبيط بالسلوك يتظاهر بسلوك هجومي عدواني أو سلوك جنسي غير مناسب؛ ولاسيما حين تستعمل البنزوديازيبينات مع الكحول. وتظهر إضافة إلى ذلك علامات أُخرى أهمها الكلام المتثاقل والرنح وعدم تناسق الحركات والمشية غير المتزنة وخلل الانتباه والتركيز وخلل الذاكرة والذهول stupor أو السبات. وللبنزوديازيبينات بعكس الباربيتورات والأدوية المشابهة للباربيتورات هامش أمان واسع حين تُؤخذ بجرعات عالية أو مفرطة بسبب ضعف التثبيط التنفسي الذي تحدثه البنزوديازيبينات؛ فنسبة الجرعة القاتلة إلى الجرعة الفعّالة هي ٢٠٠-١. ويصبح فرط الجرعة خطيراً حين يشرك استخدام البنزوديازيبينات بمواد مهدئة منومة sedative أُخرى مثل الكحول؛ إذ قد تسبب جرعة صغيرة من البنزوديازيبينات الموت في مثل هذه الحالات. ويعد فلومازينيل flumazenil مضاداً نوعياً للبنزوديازيبين يعكس تأثيرات البنزوديازيبينات وينقص الوفيات الناجمة عن الانسمام بها.

ج- الامتناع: ترافق الاعتماد على البنزوديازيبينات متلازمة امتناع (سحب) withdrawal تعتمد في شدتها على مدى الجرعة التي يتعاطاها الشخص وعلى مدة التعاطي، ولكنّ استخدام البنزوديزيبينات حتى بجرعات خفيفة ومدة قصيرة قد يتبعه متلازمة امتناع متوسطة الشدة فجرعة ١٠-٢٠ ملغ/يوم من الديازيبام المتناولة على مدى شهر مثلاً قد تتبعها متلازمة امتناع حين قطع تناول الدواء. ويدل بدء أعراض الامتناع على العمر النصفي للدواء المستخدم، وتبدأ الأعراض عادةً بعد ١-٢ يوم من آخر جرعة للأدوية قصيرة الأمد و٢-٥ أيام للأدوية طويلة الأمد، وتصل ذروتها بعد عدة أيام من بدئها، وتتلاشى ببطء على مدى ١-٣ أسابيع. وتشتمل أعراض الامتناع على الأرق والقلق ورجفان

اليدين والغثيان والقياء والتعرّق والتشنج العضلي وتعكر المزاج والهياج النفسي الحركي وعدم تحمل الضوء المتوهج أو الأصوات العالية وانخداعات أو هلوسة بصرية أو لمسية أو سمعية عابرة ونوب اختلاجية (بجرعات ٥٠ ملغ/يوم أو أكثر من الديازيبام)، وقد يحدث هذيان يدعى هذيان سحب البنزوديزيبينات.

د- الخرف الدائم: يمكن أن يؤدي تعاطي البنزوديازيبينات إلى حدوث اضطراب ذاكرة دائم، وقد تكون الحالات أحياناً تحت سريرية، وهناك حالات من نوب فقدان ذاكرة ترافق تعاطي بنزوديازيبينات قصيرة الأمد فترة قصيرة. كما قد يحدث خرف دائم ولكن ليس من المؤكد إذا كان هذا الخرف ناجماً عن تعاطي البنزوديازيبينات نفسها أو بسبب صفات خاصة في الشخص مرافقة للتعاطي.

هـ- الاضطراب الذهاني: قد تحدث أعراض ذهانية نتيجة الانسمام بالبنزوديازيبينات أو سحبها، وهي أكثر شيوعاً في الباربيتورات منها في البنزوديازيبينات، وتظهر الأعراض بعد أسبوع تقريباً من الانقطاع عن التعاطي، وهي تشتمل على هياج وضُلَالات وأهلاسات غالباً ما تكون بصرية وتكون في بعض الأحيان لمسية أو سمعية.

و- اضطرابات أخرى: قد يؤدي تعاطي البنزوديازيبينات إلى اضطرابات المزاج واضطرابات قلق واضطرابات النوم وسوء وظيفة جنسية وغيرها من الاضطرابات الأخرى.

المعالجة: تتضمن معالجة الاعتماد على البنزوديازيبينات سحبها التدريجي بمدة ثمانية أسابيع على الأقل بالمشاركة مع الدعم النفسي. وتكون أعراض الامتناع أكثر شدة حين تكون البنزوديازيبينات ذات عمر قصير وقدرة عالية، لذلك يقترح غالباً تحويل هؤلاء المرضى إلى بنزوديازيبينات مديدة التأثير مثل الديازيبام قبل البدء بسحبها، والقاعدة العامة هي خفض جرعة البنزوديازيبينات بمقدار الثُمن كل أسبوعين، ولكن إذا أبدى المريض أعراض سحب مزعجة أمكن المحافظة على الجرعة أو حتى زيادتها مؤقتاً حتى تستقر الأعراض. وقد يصعب تحديد جرعة ابتدائية مناسبة حين تعاطي المريض لجرعات كبيرة من البنزوديازيبينات، ولكن يجب على نحو عام ألا يعطى المريض أكثر من ٤٠-٦٠ ملغ/يوم، على أن يتم إنقاص هذه الجرعة تدريجياً إلى النصف على مدى ستة أسابيع.

قد يعاني بعض المرضى حين خفض جرعة البنزوديازيبينات إلى النهاية أعراض امتناع مزعجة تستقر عادة في الأسابيع القليلة التالية، ولكن قد يستمر القليل من المرضى في معاناة أعراض تشبه أعراض السحب عدة أشهر أو حتى سنوات بعد قطع البنزوديازيبينات (متلازمة الامتناع المديد). وأشارت تقارير عديدة إلى أن الكاريامازيبين قد يكون مفيداً في علاج سحب البنزوديازيبينات.

الوقاية: تقوم الوقاية من إساءة استخدام البنزوديازيبينات والاعتماد عليها على تقييد وصفها؛ فالعلاجات النفسية لمعظم اضطرابات القلق فعالة، كما تفيد المقاربات غير الدوائية في معالجة الأرق، وإذا وصفت البنزوديازيبينات فيجب أن تكون لفترة قصيرة ومن أجل تخفيف الأعراض التي تسبب العجز أو الانزعاج الشديد. وقد تكفي النصائح المقدمة من الطبيب العام لأن تحث ما بين ٢٠-٤٠٪ من متعاطي البنزوديازيبينات على إنقاص الجرعة اليومية أو حتى قطعها.

٢- الباربيتورات barbiturates:

تُشتق البنية الكيميائية للباربيتورات من حمض الباربيتوريك غير الفعّال دوائياً، وتستعمل الباربيتورات إما أدوية مهدئة ومنوِّمة (مثل باربيتال barbital) وإما أدوية مضادّة للصرع (مثل فينوباربيتال phenobarbital) وإما أدوية مخدِّرة (مثل بنتوباربيتال pentobarbital)، وقد تضاءل وصف الباربيتورات كثيراً على مدى العقدين الأخيرين؛ إذ فُضِّلت عليها البنزوديازيبينات ومضادات الاكتئاب الأحدث ولاسيما أن الباربيتورات تُحدث تحمُّلاً واعتماداً ومتلازمة امتناع شديدة؛ كما أنها تسبب الموت بالجرعات المفرطة، وبذلك أصبح استخدام الباربيتورات نادراً بما في ذلك الاستخدام المحظور.

التحمُّل والاعتماد: يحدث تحمُّل الباربيتورات بسرعة أقل من الأفيونيات، لكنه حين يحدث يكون خطراً جداً؛ لأن التحمل للتأثير المهدئ يحدث لمدى أكبر من التأثير المثبّط للمراكز الحياتية، وبذلك يزداد خطر الجرعة العالية غير المقصودة. ويتناول العديد من الأشخاص المعتمدين على الباربيتورات هذه الأدوية فموياً، وهم عادةً متوسطو العمر أو مسنون كانوا قد بدؤوا بتناول هذه الأدوية لأنها وُصِفت لهم لاستخدامها منوِّمات، ويتعاطى بعضهم الباربيتورات وريدياً بحلّ الكبسولات، وهم عادةً يافعون ويتعاطون أدويةً وريديةً أخرى.

متلازمة الامتناع: الإيقاف المفاجئ للباربيتورات في المعتمدين عليها خطيرٌ جداً وقد يؤدي إلى هذيان يشبه الهذيان الارتعاشي الذي يحدث بعد سحب الكحول، وقد يؤدي إلى نوب صرعية وأحياناً تحدث الوفاة بسبب وهط

قلبي وعائي. تبدأ متلازمة الامتناع بقلق وضجر واضطراب نوم وقهم وغثيان ثم تتطور الأعراض إلى قياء وحمى ورجفان وانخفاض ضغط الدم وتوهان وأهلاسات ونوب صرع كبير.

المعالجة: يجب أن تكون معالجة الامتناع دائماً داخل المستشفى إلا إذا كان المريض يتعاطى جرعة خفيفة ولا توجد لديه قصة صرع فيمكن عندها أن تتم المعالجة خارج المستشفى، ويجب تجنّب مضادات الذُهان لأنها قد تخفض عتبة الاختلاج.

خامساً- الكوكائين cocaine:

هو المادة الرئيسة المتوافرة في أوراق نبتة الكوكا، وهي شجيرة تنمو في أمريكا الجنوبية وتسمى علمياً Erythroxylon coca. عُزل الكوكائين أول مرة عام ١٨٦٠، وأول ما استخدم مخدراً موضعياً عام ١٨٨٠، وما يزال يستخدم في التخدير الموضعي ولاسيما في جراحات العين والأنف والحنجرة حيث يستفاد من تأثيراته المسكنة والمقبضة للأوعية، وهو المخدر الموضعي الوحيد الذي له خاصيّة المقبِّض الوعائي. استخدم الكوكائين في ثمانينيات القرن التاسع عشر وتسعينياته لعلاج العديد من الأمراض، وأقدم فرويد شخصياً على تجربة تعاطي الكوكائين وافترض أنَ الكوكائين يستطيع إطفاء التوق الذي يعانيه مدمن المورفين واستطاع أن يشفي زميله من إدمان المورفين ولكنه حوّله إلى إدمان الكوكائين. وكان الكوكائين المادة الفعّالة في شراب "الكوكا كولا" حتى عام ١٩٠٢ حين استبدل به الكافيين مع الإبقاء على النكهة والطعم السابقة للمشروب. وفي عام ١٩١٤ عرفت تأثيراته الجانبية وتأثيراته الإدمانية وصنف مادة مخدرة، ووُضع تحت الرقابة الدوائية استناداً إلى معاهدة الأفيون الدولية الموقّعة في لاهاي عام ١٩١٢.

مستحضرات الكوكائين وطرق تعاطيها:

١- أوراق نبتة الكوكا: تمضغ أوراق الكوكا الطازجة وذلك من قبل السكان الأصليين للبلدان المنتجة لنبتة الكوكا، وهذه الطريقة نادراً ما تؤدي إلى الاعتماد على الكوكائين أو إلى اضطرابات عقلية.

٢- معجون الكوكا: يستخلص من أوراق الكوكا وذلك بإضافة مذيبات عضوية (مثل الغازولين)، ويدخن بالغليون وأحياناً بلفافات بعد مزجه بالتبوغ أو بالقنبيات (الحشيش، الماريغوانا)، وتستعمل أيضاً في البلدان التي تنبت فيها شجرة الكوكا.

٣- مسحوق كوكائين هايدروكلورايد cocaine hydrochloride: هو أكثر المستحضرات المستعملة خارج البلدان المنتجة لنبتة الكوكا، وهو مسحوق ناعم الملمس بلّوري أبيض اللون عديم الرائحة يشبه ندف الثلج، ويستعمل عن طريق الاستنشاق من المنخرين أو عن طريق الحقن الوريدي بعد إذابة المسحوق بالماء.

٤- الكراك crack: هو شكل عالي الفاعلية للكوكائين، يصنع بإضافة كاشف (مثل الأمونيا، كربونات الصودا) إلى مسحوق كوكائين هايدروكلورايد فيتحرر من مركب هايدروكلورايد وينتج الكوكائين القلوي free base أو ما يعرف بالكراك الذي يتصف بأنّ له درجة اشتعال حرارية منخفضة تجعله صالحاً للتدخين، وهو يُحدث تأثيراته في المتعاطي بسرعة كبيرة في عدة ثوان.

الوبائيات:

كان تعاطي الكوكائين في البداية محصوراً في المجتمعات التي تنتج نبتة الكوكا، ولكنّ إنتاج مستحضرات مختلفة من الكوكائين سهّل تصديرها إلى مناطق مختلفة فاتسع تعاطيه على نحو أكبر ولاسيما في الولايات المتحدة وأوربا الغربية وأمريكا الجنوبية؛ ففي الولايات المتحدة استخدم الكوكائين مدة سنة ٥,٩ مليون شخص (نحو ٢,٥٪ من السكان) بأعمار ١٢ سنة وما فوق، واستخدمه مدة أشهر أكثر من ٢,١ مليون شخص (نحو ٠,٩٪). وتدل الدراسات على أن الذكور أكثر تعاطياً من الإناث بمرتين، كما تدل على أن أعلى معدلات تعاطي الكوكائين والكراك والاعتماد عليه تكون في أشخاص بأعمار ١٨-٢٥ سنة.

ينتشر تناول أوراق الكوكائين الخضراء على نحو عام بين مختلف الأعمار في البلدان المنتجة لنبتة الكوكا، أما الكوكائين الصافي فأكثر انتشاراً بين أفراد الطبقة الوسطى والغنيَة في المجتمع، وفي السنوات الأخيرة انتشر الكوكائين بين أفراد الطبقة الفقيرة ولاسيّما بين المراهقين والشباب أيضاً نتيجة رخص ثمن بعض مستحضراته وخاصّة الكراك، ولا تتوافر في بلادنا إحصائيات موثوقة عن نسبة الانتشار ولكنّها من المؤكد أقل بكثير من نسبة الانتشار في العالم الغربي.

الفارماكولوجيا العصبيّة:

الفعل الرئيسي الفارماكوديناميكي pharmacodynamic للكوكائين والمرتبط بتأثيراته السلوكية هو حصر تنافسي لاسترداد الدوبامين إلى النهايات العصبيّة قبل المشبكية، مما يؤدي إلى زيادة تركيز الدوبامين في المشابك synapses العصبيّة وبالتالي زيادة فعّاليته. وقد أظهر التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET في مرضى يتعاطون الكوكائين

اشتداد فعّالية النظام الدوباميني الميزولمبي عند حدوث توق شديد للكوكائين، كما يؤدي الكوكائين إلى نقص الجريان الدموي الدماغي ونقص استهلاك الغلوكوز في بعض مناطق الدماغ. ومع أنَ التأثيرات السلوكية تُعزى على نحو رئيس إلى حصر استرداد الدوبامين، فإنَ الكوكائين يثبط أيضاً استرداد النورأدرينالين والسيروتونين. تحدث تأثيرات الكوكائين مباشرةً بعد التعاطي وتستمر وقتاً قصيراً نسبيّاً (٣٠-٦٠ دقيقة)، لذلك يكرر المتعاطون الجرعات للحفاظ على التأثيرات، أما مستقلبات الكوكائين فيستمر وجودها في البول حتى ١٠ أيام.

التأثيرات السريرية:

يعد الكوكائين من أقوى منبهات الجهاز العصبي المركزي، فبعد تعاطي كمية قليلة من الكوكائين يشعر الفرد بالشمق والابتهاج والثقة بالنفس وفرط تقدير الذات وزيادة الإدراك العقلي واللباقة في الحديث وقوة الذاكرة وتحسن ملحوظ في المهام العقلية والفعالية الحركية واضمحلال التعب، ولكن هذا التأثير المنشط يستمر فترة قصيرة (٤٥ دقيقة - ساعتين) يصاب الفرد بعدها بانهيار مفاجئ ينقله إلى حالة من الاكتئاب الجزئي والإحساس بالحزن والكآبة والخمول والكسل، مع أعراض قلق وارتعاش، وتتلاشى هذه الحالة في ٢٤ ساعة. وغالباً ما يتناول المتعاطي الكوكائين بجرعات متكررة لكي يحافظ على تأثيراته مما يزيد من التأثيرات السمية للكوكائين في النواحي النفسية والعضوية.

التأثيرات الجانبية:

التأثير الجانبي الشائع لتعاطي الكوكائين عن طريق الاستنشاق من المنخرين هو احتقان أنفي دائم وحدوث التهاب في مخاطية الأنف وتورمها ونزفها وتقرحها، وقد يؤدي التعاطي فترة طويلة إلى انثقاب الحاجز الأنفي. ويؤدي تعاطي الكراك عن طريق التدخين إلى ضرر الرئتين، أما تعاطي الكوكائين الوريدي فإنَه يسبب خمجاً في مكان الحقن وانسداداً وعائياً دموياً وانتقال فيروس HIV. وتشتمل المضاعفات العصبية الصغرى لتعاطي الكوكائين على خلل توتر dystonia حاد وعرّات وصداع شبيه بالشقيقة، أما المضاعفات الكبرى فهي وعائية دماغية واختلاجية وقلبية:

١- التأثيرات الوعائية الدماغية: أكثرها شيوعاً الاحتشاءات الدماغية غير النزفية وهجمات نقص تروية عابرة.

٢- الاختلاجات: تحدث الاختلاجات في ٣-٨٪ من الأشخاص الذين يتعاطون الكوكائين ويراجعون مراكز الإسعاف، ويعد الكوكائين أكثر مادة فعّالة نفسيّاً تسبب الاختلاجات، وهي عادة ما تكون نوبة واحدة وأحياناً عدة نوب أو حالة صرعية.

٣- التأثيرات القلبية: الاضطرابات الأكثر شيوعاً احتشاء العضلة القلبية واضطرابات نظم القلب، كما قد يحدث اعتلال عضلة قلبية نتيجة التعاطي فترات طويلة.

٤- الموت: قد يؤدي تعاطي جرعات مفرطة من الكوكائين إلى الموت ويكون ذلك بسبب الاختلاجات أو تثبيط التنفس أو احتشاء العضلة القلبية أو مرض وعائي دماغي، كما قد يحدث الموت نتيجة تعاطي مزيج من الأفيونيات والكوكائين.

الاضطرابات المرتبطة بتعاطي الكوكائين:

١- التحمل والاعتماد: ساد الاعتقاد مدة طويلة أن مستحضرات الكوكائين هي مستحضرات ترفيهية ولا تسبب الإدمان، ولكن تبين فيما بعد أنّ للكوكائين خواص إدمانية قوية بسبب قوته بوصفه معززاً إيجابياً للسلوك والاستمرار بتعاطيه فترات طويلة يؤدي إلى حدوث التحمل ونشوء حالة الاعتماد.

٢- الانسمام: يحدث التسمم بالكوكائين نتيجة تناول جرعات كبيرة منه وأغلب ما يحدث ذلك نتيجة لسوء التقدير لمقادير الجرعات المتناولة وقوتها، وتشتمل أعراض الانسمام وعلاماته على تغيرات سلوكية أو تغيرات نفسية هي: الشمق أو التبلد الوجداني، وفرط التيقظ والحذر، وخلل المحاكمة، وخلل الأداء المهني أو الاجتماعي، والقلق، والتوتر، وسلوكيات نمطية، وهياج نفسي حركي أو تعويق، وأفكار عظمة، وأفكار مرجعية، وشكوك زورية قد تؤدي إلى سلوك عدواني، واضطرابات إدراكية مثل الانخداعات أو الأهلاسات السمعية والبصرية، إضافة إلى تسرع القلب أو تباطئه ، وتوسع الحدقة، وارتفاع الضغط الشرياني أو انخفاضه، والتعرق أو القشعريرة، والغثيان أو القياء، والإحساس بحشرات تزحف تحت الجلد، والضعف العضلي، والألم الصدري أو اللانظميات القلبية، وعسر الحركة أو عسر المقوية، والنوب الاختلاجية، وتثبيط التنفس، والسبات.

وقد يحدث هذيان يدعى هذيان الانسمام بالكوكائين وهو شائع الحدوث في الذين يتعاطون جرعات كبيرة من الكوكائين فترات طويلة أو الذين يتعاطون الكوكائين بعد مزجه بمواد أُخرى فعّالة نفسيّاً، مثل الامفيتامين أو الأفيونيات أو الكحول.

٣- الامتناع: تحدث حالة انهيار بعد التوقف عن تعاطي الكوكائين أو بعد الانسمام الحاد به، تشتمل على الأعراض

التالية: اكتئاب جزئي، وفقد استمتاع، وقلق، واستثارة وأحياناً هياج، وتعب، وفرط نعاس، وتوق شديد للكوكائين، وأفكار انتحارية، تنتهي هذه الأعراض بفترة ١٨ ساعة في الأشخاص الذين يتعاطون كميات قليلة الى متوسطة من الكوكائين، أما في الأشخاص الذين يتعاطون كميات كبيرة فقد تستمر الأعراض أسبوعاً. وذكرت بعض الحالات التي استمرت متلازمات السحب فيها عدة أسابيع أو عدة أشهر. ويحاول الأشخاص الذين يعانون متلازمة السحب عادة معالجة أنفسهم بالكحول أو المهدئات أو المنومات.

٤- اضطراب ذهاني: يحدث اضطراب ذهاني في نحو ٥٠٪ من الأشخاص الذين يتعاطون الكوكائين، ويعتمد ذلك على الجرعة ومدة التعاطي وحساسية المتعاطي للكوكائين، وهو شائع الحدوث في الأشخاص الذين يتعاطون الكوكائين بالوريد والكراك؛ وفي الرجال أكثر من النساء.

الأعراض الأكثر شيوعاً هي التوهمات الزورية والإهلاسات ولاسيما البصرية والحسية، وقد يتظاهر الاضطراب الذهاني بسلوك جنسي بذيء وغريب أو سلوك عدواني عنيف وشديد مرتبط بمحتوى التوهمات الزورية أو الأهلاسات.

٥- اضطراب مزاج واضطراب قلق: قد يحدث اضطراب مزاج نتيجة الانسمام بالكوكائين أو الامتناع عنه، ويكون اضطراب المزاج الناجم عن الانسمام عادة بشكل الهوس أو الهوس الخفيف hypomania، أما اضطراب المزاج الناجم عن الامتناع فيكون على شكل اكتئاب. وفيما يخص الاضطرابات القلقية التي قد تحدث نتيجة الانسمام بالكوكائين أو الامتناع عنه فأكثرها شيوعاً: الهلع، والوسواس القهري، والرهابات.

٦- سوء وظيفة جنسية: يحدث سوء الوظيفة الجنسية نتيجة الانسمام بالكوكائين، وعلى الرغم من أن الكوكائين يستعمل منشطاً جنسياً أو وسيلة لتأخير الرعشة الجنسية فإن استعماله المتكرر قد يؤدي إلى حدوث العنانة.

٧- اضطراب نوم: قد يحدث اضطراب النوم في أثناء الانسمام بالكوكائين ويتظاهر بعدم القدرة على النوم، كما قد يحدث في أثناء السحب ويتظاهر بنوم متقطع أو فرط النوم.

المعالجة:

١- إزالة السمّيّة: إن الأعراض العضوية الناجمة عن سحب الكوكائين أقل شدة من الأعراض الناجمة عن سحب المواد الأخرى مثل الأفيونيات والكحول والمهدئات، لذلك يمكن معالجة متلازمة الامتناع خارج المستشفى. ولا توجد أدوية موثّقة تنقص من شدة السحب، وقد تتطلب التهدئة بالبنزوديازبينات وفي الحالات الشديدة بمضادات الذهان، ويتم تدبير النوب الاختلاجية وارتفاع ضغط الدم بالطرق المعتادة، ويحتاج الشفاء عادة إلى أسبوع حتى أسبوعين.

يستطب الاستشفاء الكلّي أو الجزئي في بعض الحالات من أجل إبعاد المرضى عن المجتمع الذي يحصلون منه على الكوكائين أو يتعاطونه فيه؛ إضافة إلى مراقبة مستمرة بتحليل البول ولاسيما في الأسابيع أو الأشهر الأولى.

٢- الوقاية من النكس: لا توجد معالجة دوائية فعّالة لعلاج اعتماد الكوكائين ومعظم المرضى لا يأتون للمعالجة طوعياً بسبب تجربتهم الممتعة جداً مع المادة، كما أن المعالجة تكون صعبة بسبب التوق الشديد المترافق الذي يرافق الامتناع. ويبدو أن مضاد الاكتئاب ثلاثي الحلقة ديسيبرامين desipramine أو إيميبرامين imipramine قد يخفف من التوق إلى المادة. وتعتمد الوقاية من النكس على نحو رئيس على التدخلات النفسية الاجتماعية، وتشتمل على المعالجة الفردية والجماعية والأسرية.

سادساً- الأمفيتامينات amphetamines:

هي مجموعة كبيرة من المركبات الكيميائية ومشتقاتها، ومشابهاتها بنيةً أو فعلاً، تؤثر مباشرةً في الجهاز العصبي المركزي وتحدث نتيجة لذلك زيادة واضحة في النشاط الجسمي والعقلي. وكان العقار أمفيتامين سلفات (بنزدرين Benzedrine) أول هذه الأدوية، وقد صنع عام ١٨٨٧ وبدأ استخدامه في الممارسة الطبية عام ١٩٣٢ دواءً استنشاقياً يباع من دون وصفة طبية لعلاج الربو والاحتقان الأنفي. وابتداءً من عام ١٩٧٠ بدأ الحد من الانتشار الواسع للأمفيتامينات وأصبحت استطباباتها الحالية محصورة بالنوم الانتيابي وباضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط. والأمفيتامينات الرئيسية المستخدمة حالياً هي: ديكسترو أمفيتامين، ميتأمفيتامين، متيل فينيدات، خليط ملحي من دكسترو أمفيتامين وأمفيتامين. وبعيداً عن الاستخدامات الطبية قد تستخدم الأمفيتامينات لإحداث الشمق ولزيادة الأداء من قبل الطلاب الذين يدرسون للامتحان مثلاً وسائقي الشاحنات على خطوط سفر طويلة ورجال الأعمال والرياضيين في المباريات.

الوبائيات:

تُعد الأمفيتامينات أكثر العقاقير المحظورة استخداماً بعد القنبيات في الولايات المتحدة وبريطانيا وآسيا وأستراليا وعديد من دول غربي أوربا. وتستخدمها الشرائح الاجتماعية

والاقتصادية كافة، وتزداد بين السكان البيض ذوي المهن التخصصية، ويقدر معدل وقوع الاعتماد وسوء الاستخدام مدى الحياة بـ ١,٥٪. وتصنع معظم الأمفيتامينات - على نحو محظور- للاستخدام بوصفها أدوية شارع يتم تناولها عن طريق الفم؛ أو استنشاقاً عن طريق الأنف؛ أو عن طريق الحقن الوريدي، وهناك شكل نقي للأمفيتامينات هو متيأمفيتامين (ويدعى الجليد ice) يستخدم استنشاقاً أو تدخيناً أو حقناً وريدياً، ويوصف بأن له تأثيرات قوية، ويرافق تعاطيه ارتكاب الجرائم على نحو شديد.

الفارماكولوجيا العصبية:

تبدي الأمفيتامينات التقليدية (أي دكسترو أمفيتامين، ميتأمفيتامين، ميتيل فنيدات) تأثيراتها الرئيسية عن طريق تحرير الكاتيكولامينات وبالتحديد الدوبامين من النهايات ما قبل المشبكية (دارة المكافأة الدوبامينية)، كما تؤدي الأمفيتامينات المصممة designer مثل MDMA وMMDA وMDEA إلى تحرير الدوبامين والنورابينفرين والسيروتونين؛ وهي النواقل العصبية التي تتأثر على نحو رئيس بالمهلْسات، لذا فإن التأثيرات السريرية للأمفيتامينات المصممة هي مزيج من تأثير الأمفيتامينات التقليدية وتأثيرات المهلْسات.

التأثيرات السريرية والجانبية:

تمتاز جميع الأمفيتامينات بأنها سريعة الامتصاص فموياً وبأن مفعولها سريع، ويبدأ بمدة ساعة من تناولها فموياً، ومباشرة عندما تؤخذ بالحقن الوريدي، وتؤدي جرعات صغيرة منها في أشخاص لم يستخدموها سابقاً إلى زيادة الإحساس بالحالة الحسنة وحدوث شمق ومودة وتحسين الانتباه وزيادة الأداء في المهام المكتوبة واللفظية والأدائية، مع نقص التعب وحدوث قهم وارتفاع عتبة الألم. أما تعاطي الأمفيتامينات بجرعات عالية وفترات طويلة فإنه يؤدي إلى أعراض جسدية تشتمل على توسع الحدقة والحمى والتعرق والصداع والخفقان وتسرع القلب واضطراب نظم القلب (خوارج انقباض) وارتفاع الضغط الشرياني والغثيان والقياء والألم البطني والرجفان والرنح وصرير الأسنان، وتعد علامات سوء التغذية من مظاهر تعاطي الأمفيتامينات بسبب تثبيط مركز الشهية للطعام. وتتناسب تأثيرات الأمفيتامينات طرداً مع كمية المادة التي يتعاطاها الشخص؛ ففي الجرعات العالية يرتفع ضغط الدم ارتفاعاً شديداً ويحدث خناق الصدر ولانظميات قلبية وحوادث وعائية دماغية وأحياناً وهط قلبي دوراني وتكرّز؛ وفي الجرعات المفرطة تحدث أعراض عصبية كالنوب الصرعية والسبات وقد تحدث الوفاة.

أما التأثيرات النفسية والسلوكية لتعاطي الأمفيتامينات فتشمل فرط النشاط، والاكتئاب الجزئي، والأرق، والاستثارة، والهياج، وسرعة الانفعال، وتحدث بالجرعات العالية استجابات عدوانية وأفكار زورية وفقدان الثقة بالنفس وبالآخرين وهذيان وأعراض ذهانية.

الاضطرابات المرتبطة بالأمفيتامينات:

١- التحمل والاعتماد والامتناع: للأمفيتامينات خاصيّة التحمل؛ فالمتعاطي يزيد الجرعة باستمرار للحصول على التأثير المطلوب، وقد يحدث هذا التحمل بمدة بضعة أسابيع. وللأمفيتامينات قدرة سريعة على إحداث الاعتماد، ويعرف الاعتماد على الأدوية المنبهة من قصة نشاط فائق وحيوية عالية تتبدل إلى همود واكتئاب. وتحدث متلازمة الامتناع بشدات متفاوتة عند الانقطاع عن تعاطي الأمفيتامينات؛ وتتألف على نحو رئيس من انخفاض المزاج، ونقص الطاقة، وتعوق نفسي حركي أو هياج، وأرق أو فرط نوم وكوابيس ليلية، وزيادة الشهية للطعام، وقد يكون الاكتئاب شديداً في بعض الحالات - ولاسيما في الذين يتعاطونها بكثرة - فيرافقه قلق ورجفان وتعب وكوابيس مع توق شديد إلى المادة وسيطرة أفكار انتحارية.

٢- الذهان المحدث بالأمفيتامين: تسبب الجرعات العالية والمطوّلة مظاهر ذهانية أهمها التوهمات الاضطهادية والأهلاسات السمعية والبصرية التي يرافقها أحياناً سلوك عدواني خطير، ويمكن تفريق الاضطراب الذهاني المحدث بالأمفيتامينات عن الفصام الزوري بعدة صفات تفريقية مرافقة للأول تشتمل على بروز الأهلاس البصرية وفرط النشاط وفرط الجنسانية sexuality ووجدان ملائم وتخليط. وأحياناً لا يمكن التمييز سريرياً بين الذهان المحدث بالأمفيتامين والفصام ولكن تراجع الأعراض في أيام قليلة أو اختبار عينة البول يعطي التشخيص الصحيح. والعلاج المختار للذهان المحدث بالأمفيتامين هو الاستخدام القصير الأمد لمضاد ذهان مثل هالوبيريدول.

المعالجة وإعادة التأهيل:

معالجة الاعتماد على الأمفيتامينات صعبة لأن التوق للعقار قد يكون شديداً، ويكون العلاج عادة في المستشفى لتدبير متلازمة الامتناع حيث تستخدم البنزوديازبينات، وقد يكون من الضروري معالجة اضطرابات محددة محدثة بالأمفيتامينات مثل الاضطراب الذهاني واضطراب القلق بأدوية مثل مضادات الذهان ومضادات القلق فترة قصيرة.

ويستعمل بوبروبيون bupropion بعد التوقف عن تعاطي الأمفيتامين للتغلب على حالة عسر المزاج التي تحدث بعد الانقطاع، كما تُستخدم المعالجات النفسية لمنع النكس.

سابعاً- الكافيين:

هو المادة الفعّالة نفسياً الأكثر استخداماً في العالم، ومع أن العديد من الدراسات وثّقت أمان الكافيين حين استخدامه بجرعات يومية نموذجية؛ لكن استخدامه بجرعات كبيرة قد يرافقها أعراض واضطرابات نفسية.

الوبائيات:

يوجد الكافيين في الأطعمة والمشروبات وأدوية الوصفات وأدوية تباع من دون وصفات، ويحتوي فنجان القهوة بشكل عام على ١٠٠-١٥٠ ملغ كافيين، ويحتوي الشاي على نحو ثلث هذا المقدار، ويحتوي العديد من الأدوية التي تباع من دون وصفة على ثلث إلى نصف مقدار الكافيين الموجود في فنجان القهوة، كما يحتوي الكاكاو والشوكولا والمشروبات الغازية على مقادير مختلفة من الكافيين. ويقدر ما يتناوله البالغ يومياً من الكافيين في الولايات المتحدة بنحو ٢٠٠ ملغ؛ لكن ٢٠-٣٠٪ من الأمريكيين يتناولون أكثر من ٥٠٠ ملغ كافيين يومياً، ويقدر معدل التناول اليومي للكافيين لجميع الأعمار بنحو ٢,٢٩ ملغ/كغ من وزن الجسم. ويختلف تناول الكافيين أيضاً بحسب العمر إذ يتناول الأشخاص بأعمار متوسطة مقادير أكبر من الكافيين، وليس هناك دليل يشير إلى أن استخدام الكافيين يختلف بين الرجال والنساء. ويلاحظ أن مدخني السجائر أكثر تناولاً للكافيين من غير المدخنين، كما تشير الدراسات إلى أن تناول الكافيين المنتظم قد يقوي تأثيرات النيكوتين، كما لوحظ تناول مقادير يومية عالية من الكافيين من قبل المرضى النفسيين؛ ولكن يميل المصابون باضطراب قلقي إلى تناول مقادير أقل منه، ولم تحدد الدراسات نمطاً لشخصية مرتبطة بتناول الكافيين ولكن قد يوجد تأهب وراثي لاستخدامه المتواصل.

الفارماكولوجيا العصبية

الكافيين هو ميتيل كزانتين يمتص جيداً في السبيل المعدي المعوي ويصل إلى ذروة التركيز في الدم بفترة ٣٠-٦٠ دقيقة، ويبلغ عمره النصفي في جسم الإنسان ٣-١٠ساعات، ويستقلب في الكبد وتطرح مستقلباته مع البول. ويعمل الكافيين حاصراً لمستقبلات الأدينوزين مما يؤدي إلى زيادة تركيز الأدينوزين الدوري أحادي الفوسفات cAMP داخل العصبونات الدوبامينية والأدرينالينية، وقد يتحرض نشاط الدوبامين.

التأثيرات السريرية:

تسبب الجرعات المنخفضة والخفيفة من الكافيين (٢٠-٢٠٠ ملغ/يوم) في الإنسان تأثيرات تعرف بأنّها تأثيرات مرغوبة، وتشتمل على تأثير منشط للجهاز العصبي المركزي يظهر بصورة وضوح الفكر وصفائه وسرعة الاستجابة وقلة النعاس وزيادة التركيز والطاقة والدافع إلى العمل، وتأثير منشط للقلب وجهاز الدوران فتزداد سرعة القلب وقوة انقباضه ويحدث ارتفاع طفيف في ضغط الدم؛ ولها كذلك تأثير منشط في الجهاز البولي فيزداد إفراز البول وعدد مرات التبول. ويؤدي الكافيين إلى تقبض أوعية الدماغ تقبضاً شاملاً وما ينجم عنه من نقص في الجريان الدموي الدماغي، كما يؤدي إلى زيادة إفراز الحمض المعدي وزيادة الحركات الحويّة (التمعجية) في الأمعاء وزيادة سرعة الاستقلاب في الجسم.

يحدث الانسمام بالكافيين حين تناول جرعات كبيرة منه (أكثر من ٢٥٠ملغ) وتشتمل الأعراض الشائعة على قلق ونزق وضجر وهياج نفسي حركي وغثيان وانزعاج هضمي وتعرق غزير ونفضات عضلية وتنميل في أصابع اليدين والقدمين. وقد يسبب تناول أكثر من (١غ) تلعثماً بالكلام وتشوشاً بالتفكير ومقاومةً للإجهاد وهياجاً ملحوظاً وطنين أذنين وأهلاسات بصرية خفيفة ولانظميات قلبية. أما تناول أكثر من (١٠غ) كافيين فقد يسبب نوباً اختلاجية مقوية رمعية وقصوراً تنفسياً وقد يؤدي إلى الوفاة. والكافيئينية caffeinism هي مجموعة الأعراض والعلامات التي تنجم عن الإفراط الحاد أو المزمن في تعاطي الكافيين (عادة أكثر من ٥٠٠ ملغ/يوم)، ومن أهم مظاهرها النفسية القلق والأرق وتقلبات المزاج، أما أعراضها الجسدية فتشتمل على زيادة معدل ضربات القلب، وارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي ارتفاعاً مؤقتاً، وزيادة إفراز الحمض المعدي مما يسبب آلاماً قرحية الشكل، وارتفاع السكر والشحوم في الدم.

الاعتماد والامتناع:

تشير الدراسات إلى أن الاعتماد على الكافيين قد يحدث مع الاستخدام المزمن ويكون عادة نفسيّاً أكثر منه جسديّاً، كما تشير عدة دراسات إلى أن حالة الامتناع عن الكافيين هي ظاهرة حقيقية ترتبط شدّة أعراضها بمقدار الكافيين المتناول وبفجائية التوقف. تبدأ أعراض الامتناع بعد ١٢-٢٤ ساعة من آخر جرعة وتصل إلى ذروتها في ٢٤-٤٨ ساعة وتتلاشى بمدة أسبوع، والأعراض الأكثر شيوعاً هي الصداع والتعب، وتشتمل الأعراض الأخرى على: القلق، والنزق،

وأعراض اكتئابية خفيفة، وضعف الأداء النفسي الحركي، والغثيان والقياء، وألم عضلي وتوق إلى الكافيين.

المعالجة:

الخطوة الأولى لتخفيف استخدام الكافيين أو إيقافه هي تحديد المريض مقدار الكافيين الذي يتناوله يومياً، ويجب عليه لذلك أن يعرف جميع مصادر الكافيين ويسجل المقادير المتناولة بدقة، ثم على الطبيب والمريض أن يقررا برنامجاً تدريجياً لتناول الكافيين يتضمن الإنقاص بمعدل ١٠٪ كل عدة أيام، ويجب أن يكون برنامج الإنقاص التدريجي فردياً لكل مريض على حده بحيث تنقص أعراض السحب إلى أدنى مستوى لها. يعالج الصداع والآلام العضلية التي قد ترافق الامتناع عن الكافيين بالأسبيرين، ونادراً ما يحتاج إلى البنزوديازيبينات لتخفيف أعراض الامتناع، وإذا استخدمت فيجب أن تكون بجرعات صغيرة وفترة وجيزة ٧-١٠أيام على الأكثر.

ثامناً- المهلِّسات hallucinogens:

هي مواد أو عقاقير طبيعية أو صناعية ليس لها استعمالات طبيّة ولها كمون إدماني عالٍ، تُحدث عند تناولها أهلاسات وتغيُّرات عقلية تشبه الأعراض التي تحدث في المرض العقلي ولذلك تدعى أحياناً مقلدات الذهان psychotomimetics. تشتمل المهلِّسات طبيعية المصدر على المسكالين mescaline (يستخلص من نبات صبيري في بلدان أمريكا الوسطى) والسيلوسايبين psilocybin (يستخلص من نبات فطري ينمو في المكسيك) والدي ميتيل تريبتامين dimethyltryptamine (DMT) (يستخلص من نبات متوافر بكثرة في أمريكا الجنوبية)، إضافة إلى الهارمين harmine، والهارمالين harmaline، والإيبوغايين ibogaine. أما المهلسات المحضَّرة صناعياً فتشتمل على دي إثيل اميد حمض الليزرجيك lysergic acid diethylamide (LSD)، وفنسيكليدين phencyclidine (PCP). و LSD هو أكثر المهلِّسات شهرة وعُرضة للبحث وسوء الاستخدام، وأشدّها قوة على الإطلاق، اكتشف بوصفه مهلساً عام ١٩٣٨ وانتشر تعاطيه في الولايات المتحدة على نحو واسع ولكنّه انحسر في بداية السبعينات، أما PCP فهو مسحوق أبيض يُعرف في الشارع باسم غبار الملائكة angel dust يستعمل فموياً أو بالتدخين أو بالحقن، وقد تمّ تطويره ليستعمل في التخدير ولكن استبُعد استخدامه بسبب تأثيراته السيئة كالهذيان والأهلاسات.

الوبائيات:

يرتبط تعاطي المهلسات مع إمراضية مرافقة أقل مقارنة ببقية المواد الفعالة نفسيّاً، وتشير الإحصاءات في الولايات المتحدة إلى أنّ نحو ١٠٪ من الأشخاص قد استخدموا المهلِّسات مرة واحدة على الأقل، أما معدل سوء الاستخدام مدى الحياة فهو ٠,٦٪، وكان أعلى معدل للتعاطي بعمر ١٨-٢٥ سنة؛ وعند الذكور أكثر من الإناث.

الفارماكولوجيا العصبيّة:

تختلف المهلِّسات في تأثيراتها الفارماكولوجية، وهي تؤثر في نظام السيروتونين، وما يزال تأثير LSD موضع جدل حتى الآن وما إذا كان ناهضاً أو مناهضاً، وترى الدراسات أنّه يعمل ناهضاً جزئياً لمستقبلات السيروتونين ما بعد المشبكية.

التأثيرات السريرية:

تستعمل المهلِّسات عن طريق الفم أو الاستنشاق أو التدخين أو الحقن الوريدي، وتبدأ تأثيرات LSD بفترة ساعة وتصل ذروتها خلال ٢-٤ ساعات وتستمر٨-١٢ ساعة، وتشتمل التأثيرات الجسدية على تأثيرات مقلدة للودي (تسرع قلب، ارتفاع ضغط الدم، رجفان، فرط حرارة، تعرُّق، توسع حدقة). أما التأثيرات النفسيّة فتختلف بحسب مقدار الجرعة وشخصيّة المتعاطي وحالته المزاجية، وتشتمل على تشويهات في الإدراك الحسّي ولاسيما في حاستي السمع والبصر فتصبح أكثر صخباً ووضوحاً وقد يتداخل بعضها ببعض فيصبح الشخص قادراً على رؤية الصوت وسماع اللون، ويضطرب الإحساس بالزمان والمكان فيشعر الشخص أنّ الوقت يمر بطيئاً والأشياء تتحرك على نحو إيقاعي، وقد تحدث أهلاسات بصرية وأحياناً سمعية وحسية ويدرك الشخص أنّها طارئة وناجمة عن تعاطي المهلِّسات ولذلك تعد أهلاسات كاذبة. ويطلق على التجربة التي يمر بها المتعاطي اسم "الرحلة"، وقد تكون الرحلة إيجابية فيشعر الشخص بإثارات حسية صاخبة وفريدة تبعث النشوة في نفسه، وقد تكون سلبية فيعاني الشخص قلقاً وهلعاً واكتئاباً وشكوكاً زورية وسلوكاً عدوانياً وإيذاءً للذات أو للآخرين.

الاضطرابات المتعلقة بتعاطي المهلِّسات:

١- التحمل والاعتماد: يحدث تحمل المهلِّسات بسرعة بعد ٣ أو ٤ أيام من التعاطي المستمر، كما يزول بسرعة بعد الامتناع عن التعاطي. والتعاطي الطويل الأمد للمهلِّسات غير شائع لأنها لا تحدث الشمق الذي يعزز سلوك تكرار التعاطي، وعندما يحدث الاعتماد فإنه يكون اعتماداً نفسياً ولا توجد أعراض امتناع.

٢- الانسمام: يتميز بظهور آثار سريرية جسدية ونفسية بعد التعاطي الحديث للمهلِّسات، ويجب التفريق بينه وبين

الانسمام بمضادات الكولين والانسمام بالأمفيتامينات وأعراض الامتناع عن الكحول. والمعالجة المفضلة هي تطمين المريض بأن هذه الأعراض مؤقتة وستزول سريعاً. ويمكن أن يحدث في بعض الأحيان هذيان يدعى هذيان الانسمام بالمهلسات ولاسيما حين تعاطي مهلِّسات نقيّة أو مختلطة بمواد أُخرى، كما يمكن أن يؤدي تعاطي المهلِّسات إلى الموت في بعض الحالات بسبب قلبي أو بسبب وعائي دماغي ناجم عن ارتفاع الضغط أو فرط الحرارة، وقد يحدث أحياناً بسبب إيذاء النفس عندما تؤدي المهلِّسات إلى إضعاف المحاكمة: عندما يحاول المتعاطي الطيران مثلاً.

٣- اضطراب الإدراك المستديم: تبين الدراسات أن نحو ١٥-٨٠٪ من الذين يتعاطون المهلِّسات يعانون إرجاعات ذهنية flashbacks لأعراض أهلاسية، وهي نوب عفوية عابرة من إعادة عيش عرض أو أكثر من الأعراض الإدراكية التي حدثت في أثناء تعاطي المهلِّسات (مثل حدوث أهلاسات لأشكال هندسية، أو إدراكات حركية زائفة في الحقول البصرية المحيطة، أو ومضات لونية، أو رؤية مصغرة، أو رؤية مكبرة أو غيرها)، وقد يحدث ذلك بعد أيام أو أسابيع أو أشهر من التوقف عن التعاطي، وتستمر النوبة من عدة ثوانٍ إلى عدة دقائق وتستمر أحياناً فترات أطول، وغالباً ما يكون الشخص مستبصراً بطبيعة هذه الأعراض على أنها ناتجة من المهلِّسات، ويمكن أن يؤدي هذا الاضطراب أحياناً إلى مضاعفات مثل الاكتئاب والهلع والسلوك الانتحاري.

٤- وإضافة إلى ما سبق قد يؤدي تعاطي المهلِّسات إلى اضطراب ذهاني (يتظاهر بتوهمات وأهلاسات؛ ولاسيّما في الأشخاص المصابين قبل التعاطي بشخصيّة فصامية أو قلق زائد أو اضطراب مزاج (أعراض هوسية مع توهمات عظمة أو أفكار ومشاعر اكتئابية أو مزيج من هذه الأعراض) أو اضطراب قلقي (مثل الهلع أو رهاب الميادين أو غيرها).

المعالجة:

يعالج الانسمام بالمهلِّسات بالدعم النفسي بتطمين المريض والتأكيد له أنّ الحالة التي يعانيها مؤقتة وناجمة عن المادة التي تعاطاها وسوف تزول سريعاً، وفي الحالات الشديدة يمكن استخدام البنزوديازيبينات (مثل ديازيبام) أو مضادات الذهان (مثل هالوبيريدول). وكذلك فإنّ علاج اضطراب الإدراك المستديم هو علاج ملطف ويشمل العلاج الدوائي بأحد البنزوديازيبينات الطويلة الأمد (مثل كلونازيبام) وبمضادّات الاختلاج (مثل كاربامازيبين). ولا يختلف علاج الاضطراب الذهاني المحدث بالمهلِّسات عن علاج الاضطرابات الذهانية الأُخرى التي تستخدم فيها الأدوية المضادة للذهان.

تاسعاً- النيكوتين:

يشيع استخدام النيكوتين في كل أرجاء العالم، ولا يُعرف تماماً أين بدأ الإنسان يدخن التبغ ومتى، غير أنّ المعروف هو أنّ هذا الاستعمال انتقل من الهنود الحمر في أمريكا إلى أوربا عقب حملة كولومبوس لاكتشاف أمريكا في نهاية القرن الخامس عشر، ومن هذه البداية انتشرت عادة التدخين من أوربا إلى غيرها من القارّات والبلدان حتى أصبحت اليوم أهم العادات وأكثرها انتشاراً في العالم.

الوبائيات:

بحسب إحصاءات منظمة الصحة العالمية ثمة مليار مدخن في العالم يدخنون ٦٠٠٠ مليار سيجارة كل سنة؛ مع زيادة واضحة في نسبة التدخين في البلدان النامية وتناقص في عدد المدخنين في بعض المجتمعات المتقدمة نتيجة الوعي الصحي. وللمستوى التعليمي علاقة وثيقة باستخدام التبغ؛ إذ تُقدر نسبة المدخنين بين البالغين الذين لم يتجاوزوا في تعليمهم المرحلة الثانوية نحو ٣٧٪، في حين تبلغ هذه النسبة ١٧٪ بين الذين أنهوا تعليمهم الجامعي. ويحاول ٤٠٪ من المدخنين في الولايات المتحدة إيقاف التدخين كل عام، وينجح ٥-١٠٪ منهم بالإقلاع عن التدخين بعد محاولة واحدة في حين ينجح ٥٠٪ منهم بعد ٥-١٠ محاولات. ولا تزال مشكلة التدخين من المشاكل الصحيّة الرئيسة في العصر الحديث؛ إذ يُقدَّر عدد الوفيات الناجمة عن تعاطي التبغ في العالم بثلاثة ملايين شخص سنوياً، أمّا أسباب الوفاة فمتنوعة أهمها أمراض القلب وسرطان الرئة والنُفاخ الرئوي emphysema.

الفارماكولوجيا العصبية:

النيكوتين هو المركب الفعّال نفسياً في التبغ، وهو يؤثر في الجهاز العصبي المركزي بوصفه ناهضاً لمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية، ويصل إلى نحو ٢٥٪ من النيكوتين المستنشق بالتدخين إلى الدم ثم إلى الدماغ في ١٥ ثانية، ويبلغ نصف عمر النيكوتين نحو ساعتين، ويعتقد أنّ النيكوتين يُنتج تأثيره المعزز الإيجابي لسلوك التدخين وخواصه الإدمانية بوساطة دارة المكافأة الدوبامينية، كما أنّه يزيد من تركيز الأدرينالين والنورأدرينالين، ويزيد إفراز الفازوبريسين وبيتا أندورفين والكورتيزول والهرمون الحاث لقشر الكظر ACTH.

التأثيرات السريرية:

تؤدي التأثيرات المنبهة للنيكوتين إلى تحسُّن في الانتباه والتعلُّم والقدرة على حلّ المشاكل وزمن رد الفعل، كما أن

تدخين السجائر يؤدي إلى إنقاص التوتر وارتفاع المزاج وخفض المشاعر الاكتئابية. وقد أظهرت الدراسات أن التعرض للنيكوتين فترة قصيرة يؤدي إلى زيادة الجريان الدموي الدماغي من دون تغيير في استقلاب الأكسجين الدماغي، أما التعرض للنيكوتين فترة طويلة فإنه ينقص من هذا الجريان.

التأثيرات الجانبية:

النيكوتين مركب شبه قلوي شديد السمّية: فجرعة ٦٠ ملغ تؤدي في الكهول إلى الشلل التنفسي والموت (يتحرر ٠,٥ ملغ نيكوتين عند تدخين سيجارة واحدة)، وتشتمل أعراض الانسمام بالنيكوتين وعلاماته على: الغثيان، القياء، سيلان اللعاب، الشحوب، الألم البطني، الإسهال، الدوخة، الصداع، تسرع القلب، ارتفاع ضغط الدم، الرجفان، التعرق البارد، اضطراب الحسّ، التخليط، عدم القدرة على التركيز.

الاعتماد على النيكوتين:

يحدث الاعتماد على النيكوتين بسرعة بسبب تأثيراته في نظام الدوبامين في المنطقة السقيفية البطنية، ويتعزز هذا الاعتماد بوساطة العوامل الاجتماعية التي تشجع على التدخين في بعض الأوضاع؛ وبوساطة التأثيرات القوية لإعلانات شركات التبغ، وإضافة إلى ذلك اقترحت دراسات حديثة وجود أساس وراثي يقود نحو الاعتماد على النيكوتين.

الامتناع عن النيكوتين:

تظهر أعراض سحب النيكوتين بعد ساعتين من تدخين آخر سيجارة وتصل ذروتها خلال ٢٤- ٤٨ ساعة وقد تستمر أسابيع أو أشهر، وتشتمل الأعراض الشائعة على: التوق إلى النيكوتين، التوتّر، الهياج، صعوبة التركيز، النعاس اضطراب النوم، نقص معدل ضربات القلب وضغط الدم، زيادة الشهية للطعام وزيادة الوزن، نقص الأداء الحركي، زيادة التوتر العضلي.

المعالجة:

ترتبط التأثيرات الضارة الناجمة عن الاعتماد على النيكوتين فقط بالضرر الذي يسببه تدخين السجائر، لذلك فإن الهدف الرئيسي للعلاج هو قطع التدخين قطعاً تاماً، وإن معظم المدخنين يريدون التوقف عن التدخين ويحاولون ذلك عدة مرات، ويتوافر العديد من العلاجات الدوائية والنفسية الاجتماعية، وتتضمن العلاجات الرئيسية المرخَصة في المملكة المتحدة لقطع التدخين:

١- العلاج بتعويض النيكوتين nicotine replacement therapy: جميع المستحضرات المتوافرة تجارياً فعالة، فقد أظهرت ٣٢ تجربة معشّاة أن العلاج بتعويض النيكوتين ينقص بوضوح من شدة أعراض الامتناع عن النيكوتين ومن الدافع إلى التدخين، ويزيد من أرجحية الامتناع بنحو ١,٥-٢ مثلاً. وتطبّق هذه المعالجة مدة ٨-١٢ أسبوعاً ويمكن الاستمرار بها بعد هذا الوقت من أجل منع النكس، وأهم المستحضرات المستخدمة الأقراص تحت اللسان، والعلكة واللصاقة والبخاخ الأنفي والمنشقة inhaler.

٢- بوبروبيون bupropion: هو مضاد اكتئاب لا نموذجي له تأثيرات دوبامينية ونورأدرينالينية، وقد أظهرت ١٩ تجربة معشّاة أن تأثيره يعادل ضعف تأثير الغفل في قطع التدخين، وينقص من شدة أعراض سحب النيكوتين والرغبة في التدخين. يبدأ العلاج قبل أسبوع إلى أسبوعين من وقت الانقطاع المخطط له بجرعة ١٥٠ ملغ/يوم مدة ٦ أيام، ثم ١٥٠ ملغ مرتين/يوم فترة أقصاها ٧-٩ أسابيع.

٣- فارينكلين varenicline: هو ناهض جزئي لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية تم ترخيصه مؤخراً من وكالة الأدوية الأوربية بوصفه دواء لقطع التدخين، وقد ثبت أنه يخفض أعراض سحب النيكوتين ويخفف الرغبة في التدخين، مثله في ذلك مثل تعويض النيكوتين وبوبروبيون، مما قد يساعد على منع النكس، ومضاد الاستطباب الوحيد له هو فرط الحساسية للدواء. يعطى بجرعة ٠,٥ ملغ/يوم في الثلاثة أيام الأولى، ثم بجرعة ٠,٥ ملغ مرتين باليوم من اليوم الرابع حتى اليوم السابع، ثم بجرعة ١ ملغ مرتين/يوم من اليوم الثامن حتى نهاية الأسبوع ١٢.

عاشراً- المذيبات الطيارة volatile solvents:

المذيبات الطيارة أو النَشوقات inhalants هي مجموعة من المواد الطبيعية أو المصنعة التي لها خاصيّة إذابة بعض المواد الأخرى وإطلاق أبخرة نتيجة لذلك، ومن أهم المواد الغراء والمواد اللاصقة والتنر والبنزين والصمغ وغاز الاشتعال ومزيلات طلاء الأظفار ووقود القداحات وسوائل التنظيف ومنظفات الأحذية وغيرها من المستحضرات. أما المركبات الفعّالة في هذه المواد فإنها تتضمن التولوين toluene والأسيتون و trichloroethane و benzene 1-2- dichloropropane والهدروكاربونات المهدرجة.

تنبعث من جميع المذيبات الطيارة أبخرة يمكن استنشاقها عن طريق الأنف فتحدث تأثيرات آنيّة في الشخص الذي يستنشقها، وقد تحدث تأثيرات طويلة المدى ودائمة في الذين يتعرضون لاستنشاقها على المدى الطويل وبمقادير مفرطة.

الوبائيات:

يشيع تعاطي المذيبات الطيّارة عند الأطفال والمراهقين،

ولاسيما الأطفال المتسربين من المدارس وأطفال الشوارع، فالمذيبات الطيّارة متوافرة بسهولة وعلى نحو قانوني وغير مكلفة، وتسهم هذه العوامل الثلاثة في زيادة تعاطي هذه المواد بين الأشخاص الفقراء وصغار السن، وتشير الإحصاءات في الولايات المتحدة إلى أن نحو ٦٪ من الأشخاص قد استعملوا النَشوقات مرة واحدة على الأقل، ونحو ١٪ كانوا يستعملونها على نحو مستمر، وأن نحو ١١٪ من البالغة أعمارهم ١٨-٢٥ سنة قد استعملوا النَشوقات مرة واحدة على الأقل و٢٪ كانوا يستعملونها على نحو مستمر، أما بالنسبة إلى الأعمار بين ١٢-١٧ سنة فنحو ٧٪ استعملوا النَشوقات مرة واحدة على الأقل؛ و٢٪ كانوا يستعملونها باستمرار، وكان أكثر من ٨٠٪ من متعاطي النَشوقات من الذكور، وقد تبين أن تعاطي النَشوقات أكثر شيوعاً بين المراهقين إذا كان لديهم أشقاء أو آباء يتعاطون مواد غير شرعية، أو كان لديهم اضطراب شخصيّة معادية للمجتمع أو اضطراب في التواصل مع الآخرين.

الفارماكولوجيا العصبية:

يتم تعاطي المذيبات الطيّارة بطريقة واحدة هي استنشاقها المباشر، ولكنّ المتعاطين يتفننون في أسلوب ذلك؛ فمنهم من يستنشقها مباشرة من العبوات، ومنهم من يبلل قطعة من القماش بهذه المواد ويستنشق أبخرتها عن قرب، ومنهم من يضع المواد في كيس من اللدائن ويضيّق فتحة الكيس ثم يقرّبه من الأنف ويستنشق محتواه بعمق، إضافة إلى أساليب أخرى. تمتص النَشوقات سريعاً عبر الرئة وتنتقل إلى الدماغ وتظهر تأثيراتها بمدة ٥ دقائق وتستمر من ٣٠ دقيقة إلى عدة ساعات بحسب طبيعة المادة المستنشقة وجرعتها، ويزداد تركيز كثير من المواد المستنشقة في الدم حين استعمالها بالتشارك مع الكحول بسبب المنافسة على الإنزيمات الكبدية. ويطرح نحو خُمس المواد المستنشقة من دون تغيير عن طريق الرئة بالزفير ويستقلب الباقي في الكبد، ويمكن كشف المواد المستنشقة في الدم بعد ٤-١٠ ساعات من التعاطي، لذلك يجب سحب عيّنات دم في غرف الإسعاف حين الشك بتعاطي النَشوقات.

للنَشوقات تأثيرات دوائية حركية نوعية مشابهة لتأثيرات الكحول ولكنها لم تفهم على نحو كامل بعد، وتكون تأثيرات النَشوقات عادة مشابهة أو مضافة إلى تأثيرات مواد أخرى مثبطة للجهاز العصبي المركزي مثل الكحول والبنزوديازيبينات، لذلك فقد افترضت الدراسات أنّ المواد المستنشقة تعمل بوساطة تنشيط نظام الغابا GABA.

التأثيرات السريرية:

إنّ التأثير الغالب للنَشوقات هو تأثير مثبط يشبه حالة الانسمام بالكحول؛ غير أنه أسرع لأنّ النَشوقات تدخل عن طريق الأنف والرئة، ولا تكون الجرعات الصغيرة الأولية مثبطة؛ بل تحدث الشمق والإثارة والإحساس بالسرور والثقة وتخفف النواهي أو تزيلها؛ وهي التأثيرات التي من أجلها يتعاطى الشخص النَشوقات، أما الجرعات العالية فتحدث أعراض الانسمام بالنَشوقات وهي أعراض عصبيّة تشتمل على كلام متثاقل، وعدم تناسق حركي، ومشية غير متّزنة، وضعف عضلي معمم، إضافة إلى أعراض نفسية تشتمل على الخوف، والانخداعات الحسيّة، والهلوسة البصرية والسمعية، واضطراب شكل الأشياء وحجمها أو تشوهها.

التأثيرات الجانبية:

يرافق تعاطي النَشوقات عادةً تأثيرات جانبية خطيرة وكامنة، فقد يحدث الموت نتيجة التثبيط التنفسي أو اللانظميات القلبية أو الاختناق أو بسبب الحوادث الناجمة عن القيادة في أثناء تعاطي النَشوقات. وتتضمن التأثيرات الناجمة عن الاستعمال المديد أذيّة كبدية وكلوية غير عكوسة، وأذيّة العضلات أذية دائمة، واستثارة، وتقلب المزاج، وضعف الذاكرة. ويرافق تعاطي المذيبات العضوية ارتفاع تراكيز النحاس والزنك والمعادن الثقيلة، ويرتبط ذلك بحدوث ضمور الدماغ وصرع الفص الصدغي ونقص معدل الذكاء وتغيرات في تخطيط الدماغ الكهربائي. وقد أجريت دراسات عديدة على الدهّانين والعمال المعرضين للمذيبات العضوية فترات طويلة فتبين أنهم معرضون للإصابة بضمور الدماغ وبنقص معدل جريان الدم الدماغي، كما أثبتت تقارير عديدة حدوث تأثيرات جانبية خطيرة في تطور الجنين حين تتعاطى الأم الحامل المذيبات الطيارة أو تتعرض لها. وتتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى أعراضاً قلبية وعائية صدرية (مثل ألم الصدر، وتشنج القصبات) وأعراضاً هضميّة (مثل الألم الشرسوفي، والغثيان، والقياء، والتغوط الدموي) وأعراضاً وعلامات عصبيّة (مثل الصداع، والتهاب الأعصاب المحيطية، والأعراض المخيخية).

التحمل والاعتماد والامتناع:

تستمر معظم حالات تعاطي المذيبات الطيارة فترة قصيرة، وتتوقف تلقائياً قبيل بلوغ المتعاطي سن العشرين من العمر، ولكن يستمر تعاطي المذيبات الطيارة في بعض الحالات فترات طويلة مما يؤدي إلى حدوث حالة التحمل وإلى زيادة المقادير المستنشقة، ويكون الاعتماد على المذيبات الطيارة

اعتماداً نفسياً، ولا يرافق التوقف عن التعاطي أعراض امتناع، ولكن تحدث في بعض الأحيان أعراض تشتمل على الغثيان والقياء والتعرق وتسرع القلب واضطراب النوم والهياج، وأحياناً توهمات وأهلاسات.

المعالجة:

مع الانتشار الواسع لتعاطي النَشوقات عالمياً فإن الدراسات لا تزال قليلة فيما يتعلق بطرق التدخل والتدبير، يشبه الانسمام بالنَشوقات - على نحو عام - الانسمام بالكحول، ولا يحتاج معالجة طبية إذ تتراجع أعراض الانسمام تلقائياً، ولا حاجة إلى الاستشفاء إلا حين حدوث مضاعفات مثل تشنج القصبات أو تشنج الحنجرة أو لانظميّات قلبية أو السبات. ويجب أن تركز العناية الأولية على الانتباه للعلامات الحيوية وعلى مراقبة مستوى الوعي وتأمين الدعم الحياتي اللازم، وحين حدوث هياج شديد يمكن السيطرة عليه بالهالوبيريدول، ويجب تجنب المهدئات والمنومات لأنّها قد تفاقم الأعراض.

قد ترافق الاضطرابات القلقية واضطرابات المزاج المحدثة بالنَشوقات أفكار انتحارية، لذلك يجب تقييم هؤلاء المرضى بحذر، ولا تفيد مضادات القلق ومضادات الاكتئاب في الطور الحاد ولكنها قد تفيد إذا استمر القلق أو الاكتئاب، وإضافة إلى ذلك يجب معالجة الاضطرابات النفسيّة المرافقة لتعاطي النَشوقات باستخدام مقاربات دوائية ونفسيّة واجتماعيّة.

الاضطرابات النفسية المرافقة للحيض والحمل والولادة

غسان علي

تتميز المرأة بتوازن دقيق لهُرْمونات أُنْثَوِيَّة ينتجها المبيض أهمها الاستروجين والبروجيستيرون والأندروجين؛ إذ تعمل هذه الهرمونات على تنظيم الحَيْض (الطمث أو الدَّوْرَة الشَّهْرِيَّة) طوال سن الإنجاب. تنجم الدورة الشهرية عن دورية عمل المبيض التي تقسم الدورة الشهرية إلى طورين: طور جريبي وطور لُوتيني تفصل بينهما الإباضة. تبدأ كل دورة مبيضية مع تطور مجموعة من الجريبات التي لا يلبث أن يصبح أحدها جريباً مسيطراً، ويتكون الجريب من خلية بيضية محاطة بخلايا حبيبية تحاط بدورها بخلايا غمدية. يبدأ تطور الجريب بتحرر الهُرْمون المطلق لمُوَجِّهة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة gonadotropin- releasing hormone (GRH) من الوطاء لحث الغدة النخامية على إفراز الهرمون الملوتن luteinizing hormone (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) follicle- stimulating hormone، ومن ثمّ يحث الهرمون الملوتن LH الخلايا الغمدية حول الجريب على تركيب الأندروجين وإفرازه؛ في حين يحث الهرمون المنبه للجريب FSH الخلايا الحبيبية على تحويل الأندروجين المنتج من الخلايا الغمدية إلى إستروجين. ويخضع إفراز كلٍ من هذه الهرمونات للتنظيم من خلال الارتجاع البيولوجي feedback (التلقيم الراجع) للإستراديول عند مستوى الغدة النخامية، فيُثبِّط ارتفاع تركيز الإستراديول الهرمون المنبه للجريب FSH محدداً بذلك عدد الجريبات الناضجة. وتحدث الإباضة (انبثاق البيضة من الكيس الجريبي) عندما يتجاوز تركيز الإستراديول حدود عتبة حرجة مدة لا تقل عن ٣٦ ساعة، وتتحول الخلايا الحبيبية بعد الإباضة إلى خلايا لُوتينِيَّة مفرزة للبروجيستيرون.

تتضمن النسج الهدفية للهرمونات المبيضية نسجاً عديدة أهمها البطانة الرحمية والثدي، وقد اتضح مؤخراً أن لهذه الهرمونات مستقبلات على الخلايا العصبية الدماغية. ويؤدي اختلال التوازن الدقيق للهرمونات المسؤولة عن تَنْظيم الحَيْض إلى اضطراب الدَّوْرَة الشَّهْرِيَّة وإلى حدوث أمراض في الثدي وفي المبيض (مثل مُتَلازِمَة المَبيضِ المُتَعَدِّدِ الكيسات polycystic ovarian syndrome) وفي الرحم (الذي قد يصاب مثلاً بانْتِباذ بِطَانِيّ رَحِمِيّ endometriosis). وقد ترافق الدَّوْرَة الشَّهْرِيَّة أعراضٌ وعلاماتٌ طبية نفسية مثل الاكْتِئاب depression وتأرجح المزاج mood swings والهَيوجِيَّة irritability والعَصَبِيَّة (النَّزَق) nervousness ونقص الشَّبَق libido وضعف التركيز والنسيان واضطراب النوم وزيادة الوزن. كما قد ترافق الحمل والولادة اضطراباتٌ نفسية نوعية، ويُعالج هذا البحث التظاهرات النفسية التي قد ترافق كلاً من الدورة الشهرية والحمل والإجهاض والولادة، كما يُعالج استخدام الأدوية النفسية في أثناء الحمل والإرضاع.

أولاً- الاضطرابات النفسية المتعلقة بالحيض:

يعود الوصف الحي والوصمة الاجتماعية المرتبطة بالتغيرات السلوكية والمزاجية المتعلقة بالدورة الحيضية تاريخياً؛ إلى "أبو قراط" والثقافات القبلية الإفريقية القديمة التي كانت تمارس تقليد عزل النساء في فترة الحيض بسبب الخوف من التلوث بالمرأة الحائض. ولازمت هذه الوصمة الخرافية المرأةَ في عدة قرون قبل أن تتلاشى تدريجياً مع تطور وصف الاضطرابات المتعلقة بالحيض وتحليلها تحليلاً دقيقاً في الوقت الحالي. فقد أدرك الأطباء منذ فترة طويلة الارتباط بين الدورة الحيضية والمرض النفسي؛ فاستخدموا مصطلح اضطراب المزاج الحيضي menstrual mood disorder في العام ١٨٢٧. وتبين من فحص جموعي أجري عام ١٨٥٠ أن نحو٢٠٪-٣٠٪ من النساء يعانين اضطراباً مزاجياً قبل الحيض أو في أثنائه، وقدَّم هنري موزدلي في العام ١٨٧٣ بداية نظرة مستقبلية للربط بين الخلل الجسدي والعقلي في سياق الدورة الشهرية، ووضع روبرت فرانك في عام ١٩٣١ الوصف الأول للتوتر السابِق للحَيض premenstrual tension مفترضاً حدوثه بآلية هرمونية. واستخدمت كاترين دالتون عام ١٩٥٢ مصطلح "المتلازمة السابِقة للحَيض"، وأجمع المعهد الوطني الأمريكي للصحة العقلية في العام ١٩٨٣على معايير تشخيصية لما عُرف حينها باسم "اضطراب الانزعاج في الطور اللُّوتينِيّ المتأخر late luteal phase dysphoric disorder" والذي أعيدت تسميته في العام ١٩٨٨ فأطلقت عليه التسمية المستخدمة حالياً وهي "اضطراب الانزعاج السابق للحيض premenstrual dysphoric disorder".

وفيما يليَ عرض المتلازمة السابقة للحيض والانزعاج السابق للحيض إضافةً إلى الذهان السابِق للحَيض.

١- المتلازمة السابقة للحيض premenstrual syndrome:

تتألف المتلازمة السابقة للحيض (والتي تسمى أيضاً

التوتر السابق للحيض) من مجموعة من الأعراض الجسدية والانفعالية المتعلقة بدورة المرأة الحيضية. تعاني معظم النساء (حتى ٨٥٪ منهن) في سن الإنجاب أعراضاً جسدية تتعلق بوظائف المبيض الطبيعية؛ مثل نفخة البطن وإيلام الثدي، ولكن يقتصر تعريف المتلازمة السابقة للحيض على نموذج محدد من الأعراض الجسدية والانفعالية التي تحدث في الطور اللُوتينِيَ من دورة الحيض والتي تبلغ درجةً من الشدة تكفي للتأثير في معظم نشاطات الحياة اليومية. ويؤكد هذا التعريف ضرورة وجود الأعراض الانفعالية على نحو خاص. ومع أن الأعراض قد تختلف من امرأة إلى أخرى، فإن نموذج الأعراض النوعية لكل امرأة ثابت ويحدث دائماً في الأيام العشرة السابقة للحيض ويختفي مباشرةً قبل بدء جريان دم الحيض أو فور جريانه. ويعاني هذه المتلازمة عددٌ قليل من النساء (٢-٥٪).

الأعراض: تمَ توثيق أكثر من ٢٠٠ عرض مختلف للمتلازمة السابقة للحيض، ولكن أكثر ثلاثة أعراض شيوعاً هي الهَيوجِيَّة والتوتر والانزعاج (عدم السعادة dysphoria). وتشتمل الأعراض غير النوعية الشائعة على الكرب والقلق والأرق والصداع والتعب وتأرجح المزاج وفرط الحساسية الانفعالية وتغير الشَبَق. أما الأعراض الجسدية الشائعة فتتضمن النفخة والمغص البطني والإمساك وتورم الثدي وإيلامه والعُدَ الدوري والآلام المفصلية والعضلية المتعلقة بالدورة الشهرية، ولكن يشترط للتشخيص أن تكون الشكوى الرئيسة من الأعراض الانفعالية. ولتأكيد التشخيص يجب وجود الأعراض النوعية لكل امرأة في الأيام العشرة السابقة للحيض، كما يجب أن تختفي الأعراض مدة أسبوع على الأقل في الفترة الفاصلة بين الحيض والإباضة.

الأسباب: ما زالت أسباب المتلازمة السابقة للطمث غير مفهومة. ومع أن الأعراض تتعلق بالطور اللُوتينِيَ، فإن معايرة الهرمونات الأنثوية تبدي أنها ضمن الحدود الطبيعية. ويعتقد حالياً وجود عامل جيني لأن السوابق العائلية تمثل مشعراً جيداً لاحتمال الإصابة بالمتلازمة السابقة للحيض، كما وجدت دراسات التوائم أن معدل توافق الإصابة أعلى في التوائم الحقيقية مما في التوائم الكاذبة. يضاف إلى ذلك أن حدوث المتلازمة السابقة للحيض يزداد بوجود اضطرابات المزاج مثل الاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب، مما يدعو إلى الاعتقاد أن المتلازمة السابقة للحيض قد تنجم عن تأثر تفاعل الهرمونات التناسلية مع النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية، ولاسيما منها السيروتونين، ولكن لم يتأكد وجود مثل هذه العلاقة السببية. وقد تم توثيق عوامل الخطورة التالية:

- فرط استهلاك الكافئين.
- الكرب.
- التقدم بالعمر.
- سوابق إصابة بالاكتئاب.
- وجود سوابق عائلية للمتلازمة السابقة للحيض.
- عوامل غذائية مثل نقص تناول بعض الفيتامينات والمعادن ولاسيما المغنيزيوم والمنغنيز وفيتامين E وفيتامين D.

التشخيص: لا توجد فحوص مخبرية أو علامات سريرية نوعية للمتلازمة السابقة للحيض، ويعتمد التشخيص على **وجود المظاهر المفتاحية الثلاثة التالية:**

أ- تتكون شكوى المرأة الرئيسة من عرض انفعالي أو أكثر من الأعراض المعروف ترافقها بهذه المتلازمة (عادةً الهيوجية أو التوتر أو الانزعاج أو كلها معاً).

ب- تظهر الأعراض على نحو متوقع في الطور اللُوتينِيَ وتخف أو تختفي على نحو متوقع أيضاً مباشرةً قبل الحيض أو في أثنائه وتبقى غائبةً في الطور الجريبي من الدورة الشهرية.

ج- يجب أن تكون الأعراض من الشدة بحيث تعطل أو تُخلَ بحياة المرأة اليومية.

يفيد في تأكيد التشخيص أن تسجل المرأة الأعراض وعلاقتها بالدورة الشهرية دورتين حيضيتين على الأقل، ويجب استبعاد حالات أخرى قد تكون سبب شكاوى المرأة؛ إذ تشتد أعراض بعض الحالات الطبية عند الحيض بآلية تعرف باسم التضخيم الحيضي menstrual magnification، ومن هذه الحالات فقر الدم وقصور الدرقية واضطرابات الأكل وتعاطي العقاقير واضطرابات المزاج والشقيقة والصرع ومتلازمة القولون المتهيج والربو والأرج. كما يجب استبعاد مشاكل تناسلية أنثوية مثل عسر الطمث dysmenorrhea (ألم في أثناء الحيض وليس قبله) والتأثيرات الجانبية لحبوب منع الحمل، وأمراض الرحم.

التدبير: تستخدم في تدبير المتلازمة السابقة للحيض معالجات عديدة تشتمل على تعديل الحمية ونمط الحياة والمعالجة الداعمة، وعلى وصف معالجات هرمونية واستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRI. وتشتمل المعالجة الداعمة supportive therapy على التقييم والمشاورة النفسية التثقيفية، وهي جزء مهم من المعالجة يساعد

المريضة على استعادة السيطرة على حياتها. ومن المفيد هنا ممارسة الرياضة، وتخفيف استهلاك الكافئين والسكر والملح، وزيادة تناول الأغذية الغنية بالألياف، وتوفير قسط كاف من الراحة والنوم. أما التداخلات الغذائية مثل الفيتامينات D و E و B6 والمعادن مثل المغنيزيوم والمنغنيز، فما زالت بحاجة إلى براهين تدعم فائدتها.

يمكن استخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية لمعالجة الحالات الشديدة من المتلازمة السابقة للحيض. ومن الشائع استخدام مانعات الحمل الفموية ولكن تقتصر فائدتها على تخفيف الأعراض الجسدية من دون التأثير في الأعراض الانفعالية. وقد شاع في أوقات مختلفة استعمال العديد من الوصفات غير المدعومة ببراهين على فائدتها مثل البروجيسترون، وناهضات الهُرْمونُ المُطْلِقُ لمُوَجِّهَةِ الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة gonadotropin-releasing hormone agonists، والمدرات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والكلونيدين والتريتوفان والفنيل آلانين.

الإنذار: المتلازمة السابقة للحيض حالة ثابتة نسبياً، إذ تعاني المرأة المصابة الأعراض ذاتها والشدة ذاتها في أواخر كل دورة شهرية لسنوات عديدة، والمعالجة العرضية فعّالة، وتختفي الأعراض في مطلع كل دورة شهرية حتى من دون علاج، وتزول المتلازمة نهائياً بعد الإياس. والنساء المصابات بهذه المتلازمة أكثر عرضةً للإصابة بالاضطراب الاكتئابي.

٢- الانزعاج السابق للحيض premenstrual dysphoric disorder:

كان هذا الاضطراب يسمى سابقاً "الانزعاج في الطور اللُوتينِيّ المتأخر" وأعطي اسمه الحالي في الطبعة الرابعة من الدليل التشخيصي الإحصائي DSM-IV، ولكنه لا يصنف بوصفه اضطراباً نفسياً معترفاً به؛ بل يصنف ضمن الاضطرابات التي تحتاج إلى دراسات إضافية. والانزعاج السابق للحيض هو نوع شديد من المتلازمة السابقة للحيض يصيب ٣-٨٪ من النساء، ويرافق الطور اللُوتينِيّ من الدورة الشهرية، وتسيطر على الأعراض الانفعالية فيه أعراض مزاجية، إذ **تتألف أعراضه الرئيسة من:**

- حس حزن عميق ويأس وتفكير انتحاري.
- حس توتر أو قلق مكثف.
- فرط حساسية للانتقاد أو للنبذ.
- نوب هلع panic.
- تأرجح مزاج سريع وشديد، وهجمات بكاء غير مضبوط.
- غضب أو هيوجية مستمرة، وخلافات مع الآخرين.
- عدم الاهتمام بالعلاقات وبالنشاطات اليومية.
- صعوبة التركيز.
- التعب المزمن.
- فرط الأكل.
- الأرق أو فرط النوم.
- زيادة الدافع الجنسي أو نقصه.
- زيادة الحاجة إلى الحنان وإلى التقارب العاطفي.
- أعراض جسدية مثل تورم الثديين أو إيلامها، وخَفَقان القلب، والصداع، والآلام المفصلية أو العضلية، وتورم الوجه والأنف، وحس انتفاخ البطن، والبدانة أحياناً.

الأسباب: تم توثيق أول كشف جيني مهم في الانزعاج السابق للحيض في العام ٢٠٠٧ حين وُجِدَ ترابطٌ بين هذا الاضطراب وبين متغيرات في جين مستقبل الإستروجين ألفا، كما وجد أن هذا الترابط يشاهد فقط في نساء لديهن شكل متغير من جين آخر هو جين الإنزيم catechol-O-methyltransferase الذي له شأن مهم في تنظيم وظائف قشرة الدماغ قبل الجبهية ذات الصلة بتنظيم المزاج. ومن الفرضيات في هذا المجال أن الانزعاج السابق للحيض هو نتيجة عوز السيروتونين الناجم عن تموّج الهرمونات التناسلية الأنثوية في الطور اللُوتينِيّ من الدورة الشهرية. وتدعم هذه الفرضية نتائج تجارب سريرية تبين فعالية مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية في معالجة هذا الاضطراب حين تعطى في أثناء طور الانزعاج. كما يزداد في النساء المصابات بهذا الاضطراب احتمال حدوث الاكتئاب وحيد القطب والاضطرابات القلقية.

المعالجة: تهدف المعالجة إلى تخفيف معاناة المرأة وتخفيف اضطراب علاقاتها الاجتماعية، فتستخدم المعالجة الداعمة ذاتها المستخدمة في معالجة المتلازمة السابقة للطمث، ويفيد في تخفيف الأعراض الفيتامين B6 ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، وطليعة السيروتونين تريتوفان.

٣- الذهان السابق للحَيض premenstrual psychosis:

تصاب بعض النساء خلال النصف الثاني من الدورة الحيضية باضطراب ذهاني ما يلبث أن ينتهي فجأةً مع بداية الحيض، وهو مرض نادر وتوحي تقارير مهمة من اليابان والهند والدول الإسلامية أنه قد يكون اضطراباً عالمياً، وتبين تلك التقارير وجود ميل عائلي إلى الإصابة به. سريرياً يشابه الذهان السابق للحيض الذهان التالي للولادة، وأهم مظاهره السريرية هي: البدء الحاد والمدة القصيرة والشفاء السريع للمظاهر الذهانية مثل التوهمات والهلوسة والذهول

والتخليط أو الهوس، تتكرر على نحو دوري مع الدورة الحيضية. يُحَسِّن الحمل من هذا الاضطراب، وهناك من يقول بفائدة المعالجة بمانعات الحمل الفموية وبالبروجيسترون والكلوميفين clomifene والدانازول danazol.

ثانياً- الحمل والاضطرابات النفسية المتعلقة به:

يعد تأخر الحيض مدة أسبوع في امرأة منتظمة الطمث العلامة الاحتمالية الأولى للحمل، وتشتمل العلامات الاحتمالية الأخرى على تضخم الثديين وإيلامهما، وتغير شكل الثديين وحجمهما، والغثيان مع قياء أو من دون ذلك، وتعدد البيلات، والتعب والوهن الصباحي، ويؤكد تشخيص الحمل مخبرياً. يقسم الحمل إلى ثلاثة أثلاث تبدأ من اليوم الأول للدورة الحيضية الأخيرة وتنتهي بالولادة. يجب على الحامل أن تتكيف خلال الثلث الأول مع تغيرات جسمها ومع التقلبات المزاجية. أما الثلث الثاني فإنه يعد الأكثر راحة للحامل لأنها تكون قد انتهت من الغثيان والقياء وبدأت تستعيد طاقتها، مما يشعرها بتحسن يجعلها أكثر شوقاً لرؤية مولودها. ويرافق الثلث الثالث للحمل انزعاج جسدي في العديد من الحوامل، إذ تقع أجهزة الحامل القلبية الوعائية والكلوية والرئوية والهضمية والغدية تحت عبء تغيرات عميقة قد تؤدي إلى خفقان القلب وزيادة الوزن وضيق النفس وحرقة الفؤاد، وتتطلب بعض الحوامل تطميناً بأن هذه الأعراض سوف تتراجع بعد ٤-٦ أسابيع من الولادة.

تخضع النساء في أثناء الحمل إلى تغيرات نفسية مميزة، وتعكس مواقفهن من الحمل معتقدات عميقة تتعلق بمفهوم التناسل وما إذا كان الحمل مخططاً له أو غير مخطط أو إذا كان الطفل مرغوباً به أو لا. ويتأثر ذلك بنوع العلاقة مع الزوج، وبعمر الحامل، وبإحساسها بهويتها كأمّ مستقبلية. وغالباً ما تجد النساء السليمات نفسياً أن الحمل عملٌ خلاق وإشباعٌ لحاجات أساسية. وتستخدم بعض النساء الحمل لتأكيد أنوثتهن أو للحصول على السلام والاطمئنان الذاتي بأنهن يؤدين وظائفهن بوصفهن إناثاً، في حين تنظر بعض النساء إلى الحمل نظرةً تشمل التخوف من الولادة والشعور بعدم الكفاءة لتكون أماً. وتتأثر نظرة المرأة إلى الحمل واحتمال نجاحها لاحقاً كأمّ بتجارب طفولتها الباكرة وبتجربة انفصالها عن أمها وتكوينها لهويتها المستقلة؛ فإذا كانت والدة المرأة الحامل مثالاً سيئاً للأمومة فإن إحساس هذه المرأة بمدى كفاءتها لتكون أماً سيكون ضعيفاً، وقد تفتقر إلى الثقة بنفسها قبل الولادة أو بعدها، وغالباً ما تتركز المخاوف والتخيلات غير الواعية للنساء خلال الحمل الباكر على فكرة الانشطار عن أمهاتهن.

يبدأ التعلق النفسي للأم بالجنين وهو في رحمها، وتكون لدى معظم الحوامل مع بداية الثلث الثاني من الحمل صورةٌ عقلية متخيلة لمواليدهن، فينظرن إلى الجنين على أنه كائن منفصل عنهن حتى قبل ولادته، لذلك فإن الكثير من الحوامل يتكلمن مع أجنتهن، ولا يرتبط التحدث العاطفي مع الجنين بالإحساس المبكر بالأمومة فحسب، بل يرتبط أيضاً بجهود الأم للمحافظة على حمل صحي عن طريق الامتناع عن التدخين والكافئين مثلاً. وطبقاً لعلماء التحليل النفسي فإن الطفل المقبل هو صفحة بيضاء تسقط الأم عليها كل أمنياتها ومخاوفها، وتعزى في حالات نادرة بعض الحالات النفسية المرضية التي تعانيها الأم بعد الولادة إلى مثل هذه الإسقاطات مثل رغبة الأم في أذية وليدها الذي تنظر إليه على أنه جزء مكروه من نفسها.

الاضطرابات النفسية في أثناء الحمل:

١- **القلق:** يعد الحمل ذاته حالة مُقلقة للعديد من النساء. ففي الثلث الأول من الحمل يسيطر على الحامل قرارٌ مقلقٌ نحو الاستمرار بالحمل أو إنهائه، ويبلغ القلق ذروته في النساء اللواتي لديهن إجهاضات سابقة في الوقت الذي كن فقدن فيه الحمل السابق. ويتركز القلق المتصاعد في الثلث الثالث من الحمل على ثلاثة أمور أساسية هي الخوف من المخاض، والخوف من احتمال أن يكون الجنين مشوهاً، والخوف من الإخفاق في تحمل أعباء الأمومة. وتُدبَّر هذه المخاوف عادة بالمعالجة الداعمة، وإذا اضطر إلى المداواة عُدّت مشتقات الفينوتيازين أدوية آمنة نسبياً، أما البنزوديازيبينات فهي مضاد استطباب ولاسيما في المراحل الأخيرة من الحمل لأنها تسبب متلازمة الطفل الرخو، ويفضل تجنب البروبرانولول لأنه قد يؤخر نمو الجنين وأعراضاً قلبية وتنفسية في الوليد.

٢- **الاكتئاب:** على الرغم من من أن الاهتمام بالاكتئاب قبل الولادة أقل على نحو عام من الاكتئاب التالي للولادة فإنه ليس أقل شيوعاً منه؛ فالاكتئاب شائع في مختلف الفئات العمرية للنساء في سن النشاط التناسلي، ولا يقل معدل حدوثه في أثناء الحمل عنه في بقية مراحل عمر المرأة، بل قد يعدّ الحمل عامل خطورة للانتحار عندما يكون غير مرغوب أوغير شرعي ومتسماً بوصمة عار.

٣- **الكحولية:** يؤدي تناول كميات كبيرة من الكحول في أثناء الحمل إلى تأثيرات ضارة على الجنين؛ فللإيتانول

تأثيرات مشوهة للجنين، ويسبب متلازمة الكحولية الجنينية التي تتضمن تشوهات وجهية ناجمة عن عسر تصنع الفكين، إضافةً إلى إعاقة نمو الجنين داخل الرحم، وتقصير مدة الحمل، وولادة مولود ناقص الوزن ليس بسبب الخداج بل بسبب إعاقة الإيتانول للنمو داخل الرحم.

ثالثاً- الإجهاض وعواقبه النفسية:

يعرف الإجهاض المحرض بأنه الإنهاء القصدي للحمل، ويبلغ معدل الإجهاضات في الولايات المتحدة ٢٤٦ إجهاضاً لكل ١٠٠٠ ولادة لمولود حيّ، ويشيع الإجهاض في الغرب بين الشابات العازبات. وتُظْهِر الدراسات الحديثة أن معظم النساء اللواتي قمن بالإجهاض المحرض كُنَّ مقتنعات بالقرار الذي اتَّخَذْنَه، وأنه قليلاً ما يكون للإجهاض فيهن عواقب نفسية سلبية. أما النساء اللواتي عانين إجهاضاً تلقائياً فيتعرضن لمعدلات عالية من الاكتئاب الارتكاسي، وسبب هذا الفارق هو أن النساء اللواتي قمن بالإجهاض القصدي لا يردن الطفل أصلاً على عكس النساء اللواتي حدث لديهن الإجهاض التلقائي. ولكن تختلف الصورة على المدى البعيد فتصبح المرأة التي قامت بالإجهاض القصدي أكثر كرباً وانزعاجاً من المرأة التي حدث لديها إجهاض تلقائي. والإجهاض في الثلث الثاني من الحمل أكثر رضاً من الناحية النفسية من الإجهاض في الثلث الأول. والسبب الأكثر شيوعاً للإجهاض المتأخر هو اكتشاف تشوه الجنين، وهكذا فإن الإجهاض القصدي المتأخر يكون لجنين مرغوب فيه كانت الأم قد كوّنت معه رابطة جيدة خلال الفترة الأطول من الحمل. وقد تلجأ المرأة التي لا يُسمح لها بالإجهاض أحياناً إلى الانتحار مفضلةً ذلك على استمرار الحمل المرفوض، أما عند إجبار المرأة على الاستمرار بالحمل حتى وضع المولود فقد يتزايد خطر قتل ذلك الوليد أو هجره أو إهماله أو سوء معاملته بكلّ الطرائق المحتملة لسوء المعاملة.

رابعاً- الولادة وتأثيراتها النفسية:

التأثيرات النفسية للمخاض:

قد تكون الولادة إحدى أكثر المحن الإنسانية شدّةً: ففيها من الألم والعذاب ما يكفي لتسبب شعوراً بالإحباط واليأس والتعاسة أحياناً، ولاسيما في الولادات التقليدية البدائية التي ما تزال موجودة في بعض المناطق حتى هذا اليوم. وهناك حوادث من انتحار بعض الحوامل أو إصابتهن بنوب من الغضب الشديد التي قد تكون خطرة على الجنين وقد تكون عامل خطورة لقتل الوليد. ويحدث الهذيان في حالات نادرة، يبدأ قبل الولادة بوقت قصير ويدوم بضع ساعات فقط ويتراجع بعد الولادة مع نساوة لكل ما حدث في الساعات السابقة. ومازال سبب حدوث الهذيان غير معروف حتى الآن، ولكنه عُزي إلى الألم الشديد المُبرّح.

العواقب النفسية لفقدان الطفل:

قد تفقد الأم طفلها لعدة أسباب منها رغبة الأم في إنهاء الحمل، والإجهاض، وأسباب طبية، وموت الجنين داخل الرحم، وموت الوليد المفاجئ، والتخلي عن الوليد بقصد التبني. وتصاب الأم عقب فقدان ابنها بتفاعل حداد يشبه تفاعل الحداد التالي لفقدان شخص عزيز بالغ ولكن مع بعض السمات الخاصة.

يتظاهر تفاعل الحداد في الأم بسبب فقدان الطفل بالمظاهر التالية: الصدمة، ثم خدر عاطفي وشعور بالفراغ تليه الإصابة بحزن مؤلم طويل الأمد وبهلوسة (الشعور بحركات الجنين، رؤية وجه الطفل، سماع بكاء الطفل، رؤية الطفل وهو يتحرك في سريره، وسماع هدهدته)، وقد يرافق ذلك شعور بالذنب والغضب، وأحياناً بتوجيه التهم للآخرين. كما قد تحدث نوب من الهياج يرافقها رمي ألعاب الطفل وألبسته وتدميرها، يليها شعور بالخزي والعار والنبذ من المجتمع وبالتالي الشعور بالحقد على الناس وحسد الأمهات الناجحات وربما التفكير بسرقة أطفالهن.

يتطلب تدبير فقدان الطفل التواصل مع الأبوين تواصلاً مبنياً على الأمانة والصدق، وتجنّب تعزيز الشعور بالذنب لديهما. ويجب على الفريق الطبي تقبل غضب الأهل وحسبانه ارتكاساً طبيعياً وعدم محاولة الوقوف موقف المدافع عن النفس.

تفضل معظم النساء اللواتي فقدن أطفالهن وهنّ في المستشفى النأي بأنفسهن عن الآخرين والانفراد بأزواجهن، ويطالبن عادةً بالخروج من المستشفى بأسرع ما يمكن. ويجب قبل مغادرتهن أن يقابلهن استشاري التوليد عدة مرات، كما يجب أن يوصف لهن بروموكريبتين من أجل إيقاف إدرار الحليب، وقد توصف المنومات للمريضات المصابات بالأرق، والأهم هو التنبه للاكتئاب الثانوي. ومن المفيد السماح للوالدة برؤية ابنها الميت وملامسته وبالتقاط صورة تذكارية معه والاحتفاظ بها، كما قد ترغب بعض الأمهات بالاحتفاظ بتذكار من نوع آخر مثل خصلة من شعر الطفل. ومن الضروري والمفيد أيضاً إطلاق اسم على الطفل الميت والقيام بكل مراسم الدفن المعتادة.

تحتاج الأم المفجوعة إلى من يشاركها همومها ويخفف من كربها ويساعدها على تقبل مصيبتها، وغالباً ما يقوم

بهذا الدور الداعم الزوج والعائلة والأصدقاء. أو الأطباء والاختصاصيون النفسيّون.

خامساً- فترة النفاس والاضطرابات المتعلقة بها:

الارتكاسات النفسية الطبيعية ما بعد الولادة:

تعد الولادة عند معظم النساء اللحظة الأسمى والأكثر سعادةً ونشوةً في حياتهن. وتساعد هذه المشاعر من الطمأنينة والسلام والإحساس بالعمل الخلاق؛ الأمَّ في الأسابيع التالية للولادة على تجاوز الإجهاد الذي عانته في الفترة السابقة وفي أثناء المخاض. وقد تتعرض الأم لفترة من الفرح الغامر يدوم أسبوعاً أو أكثر (الهوس الخفيف في فترة النفاس) وغالباً ما يليه اكتئاب. وتواجه الأم في فترة النفاس مجموعة من التحديات التالية:

١- الإعياء الجسدي الذي يتضافر مع الألم الناتج من الرض الحوضي بسبب الولادة.

٢- الرضاعة الطبيعية.

٣- الأرق، ويعد الحرمان من النوم أحد أسباب النزق وسرعة الغضب.

٤- المحافظة على الجمال والجاذبية التي قد تهدد بزيادة الوزن.

٥- فقدان الرغبة الجنسية وعسر الجماع الناتج من الرض المهبلي الولادي أو الجراحي، وتستأنف العلاقة الجنسية خلال ٣ أشهر عادةً.

٦- الشعور بالسأم نتيجة التعب وملازمة المنزل والعزلة الاجتماعية والتوقف المؤقت عن العمل.

تتضافر جميع هذه التغيرات لتصبح عوامل تؤثر في الحالة النفسية للأم الجديدة. وقد تتعرض الأم لبعض الاضطرابات النفسية في سياق هذه التغيرات الاجتماعية والعاطفية والبيولوجية السريعة. ومن الارتكاسات النفسية الطبيعية ما يعرف باسم أحزان الولادة baby blues أو أحزان الأمومة maternity blues؛ إذ تمر نحو نصف الأمهات بفترة قصيرة من اكتئاب جزئي يحدث ما بين اليومين الثالث والخامس من الولادة ويدوم من بضع ساعات إلى أيام، تعاني الأم في أثنائها حساسية مفرطة تجاه أبسط الأمور، وتفاجئ مَن حولها ببكاء شديد غير مبرر وغير متوقع، وهكذا فإن أساس هذا الاضطراب ليس الاكتئاب، بل تغير مزاجي مفاجئ وعابر وغير متوقع. تشاهد "أحزان الولادة" في كل أنحاء العالم، وترتبط إحصائياً بالسمات الشخصية القلقية، وبالتنبه العصبي، وبالاكتئاب في أواخر الحمل. وقد تمت دراسة هذا الموضوع من الناحية المخبرية ولكن من دون إجماع عام على الموجودات المخبرية في تلك الدراسات؛ فقد وجد في إحدى الدراسات هبوط كبير في البروجيسترون، ولكن النتيجة المخبرية الأكثر تواراداً هي نقص النورأدرينالين في البول والمصل.

سادساً- الاضطرابات النفسية التالية للولادة:

تشتمل الاضطرابات النفسية التالية للولادة على الاضطراب الذهاني التالي للولادة، والاضطراب الاكتئابي التالي للولادة، والاضطرابات القلقية التالية للولادة.

١- الاضطراب الذهاني التالي للولادة:

قد يبدأ عديد من الاضطرابات الذهانية على نحو مبكر بعد الولادة؛ مثل الهذيان المشابه للهذيان المشاهد في أثناء المخاض، والذهول الناجم عن الإعياء الشديد، والهذيان الارتعاشي، والهذيان التالي للارتعاج post eclamptic. كما قد تشاهد اضطرابات ذهانية ارتكاسية نفسية المنشأ مثل الغيرة المرضية التي تتطور على نحو يمكن تفسيره في ضوء التغير الحادث في العلاقة الزوجية والبرودة الحادثة في الحياة الجنسية بين الزوجين. ولكن يتظاهر القسم الأكبر من الاضطرابات الذهانية الوظيفية التالية للولادة بمظهر "الاضطراب الذهاني التالي للولادة".

لا يعدّ الذهان التالي للولادة اضطراباً خاصاً بذاته؛ فليست له أعراض نوعية ولا سير محدد، لذلك مازال تصنيفه مثار جدل منذ وصفه للمرة الأولى أوسياندر عام ١٧٩٧، وما تلاه من أعمال لأسكيرول عام ١٨١٨ ومارسيه عام ١٨٥٨. ولكن هناك ما يوحي وجود علاقة وثيقة بين الاضطراب الذهاني التالي للولادة واضطراب المزاج ثنائي القطب؛ إذ يحقق نحو ثلث هجمات الذهان التالي للولادة المعايير التشخيصية للهجمة الهوسية أو لهجمة هوسية في سياق اضطراب الفصام الوجداني، وغالباً ما يتبع الذهانُ التالي للولادة سيرَ اضطراب المزاج ثنائي القطب في أثناء الهجمات أو في الانتكاسات، وقد توجد سوابق اضطراب ثنائي القطب في العائلة، ويزداد معدل الإصابة بالاضطراب الذهاني التالي للولادة (نحو٢٠٪) في النساء اللواتي في سوابقهن اضطراب مزاج ثنائي القطب.

والاضطراب الذهاني التالي للولادة هو متلازمة تحدث بعد الولادة وغالباً في أثناء مدة النفاس (٦ أسابيع) بمعدل ١-٢ من كل ١٠٠٠ ولادة؛ تتميز باضطراب مزاجي ترافقه أعراض ذهانية مثل الأهلاسات واضطراب التفكير والضُلالات delusions واضطراب السلوك.

الأسباب: ينتمي الاضطراب الذهاني التالي للولادة إلى

مجموعة من الاضطرابات البيولوجية الدماغية ثنائية القطب، مع قابلية عالية للتوريث، أو ميل وراثي إلى الإصابة بهجمات ذهانية في أثناء الحياة. وحين التفكير بالأسباب الحقيقية لهذا الاضطراب تجب الإجابة عن ثلاثة أسئلة أساسية هي: أ- ما طبيعة العوامل المؤهبة، ب- ما هي العوامل التي لها شأن في تحديد قطبية هذا الاضطراب (اكتئاب أو هوس، أو أعراض دورية)، ج- ما الذي يثير بدء الأعراض؟ تشتق الإجابة عن كل من السؤالين الأول والثاني من دراسة اضطراب المزاج ثنائي القطب، في حين يعود السؤال الثالث إلى دراسة الاضطراب الذهاني التالي للولادة على نحو خاص. وتدل الحقائق السريرية على أن العوامل المثيرة تتعلق بالحوادث التناسلية لدى المرأة وهي الإجهاض، والحمل ذاته ولاسيما في ثلثه الثالث، ومرحلة النفاس المبكرة ولاسيما أيامها العشرة الأولى، والحيض التالي للولادة، والحيض عموماً (الذهان الحيضي) والفطام. وقد تنضم هذه العوامل إلى قائمة من العوامل البيولوجية الأخرى التي تتضافر لتثير الهجمات المزاجية - الذهانية. وتتضمن هذه العوامل البيولوجية التغيرات المناخية الفصلية، والجراحة، والمعالجة بالستيروئيدات القشرية.

الوبائيات: يصيب الاضطراب الذهاني التالي للولادة نحو ١-٢ من كل ١٠٠٠ ولادة، ويحدث نحو٥٠٪-٦٠٪ منها عقب الحمل الأول، وترافق نحو ٥٠٪ من الحالات مضاعفات غير نفسية حول الولادة، وتوجد في نحو ٥٠٪ من الحالات سوابق قصة عائلية لاضطراب مزاجي. وتدل الدراسات على عدم وجود علاقة بين الإصابة بالاضطراب الذهاني التالي للولادة وبين كل من الحمل التوءمي، أو الرضاعة الطبيعية، أو الحمل من دون زواج، أو موت الجنين.

الأعراض والمظاهر السريرية: يبدأ الاضطراب الذهاني التالي للولادة على نحو حاد، ويصل بسرعة إلى ذروة شدته؛ تبدأ الأعراض بين اليوم الثاني واليوم الرابع عشر بعد الولادة، ويتميز هذا الاضطراب بالأعراض التالية: الاكتئاب والضُلالات (التوهمات) وأفكار عن إيذاء المريضة لطفلها أو لنفسها، مما يوجب مراقبة مثل هذه الأفكار الانتحارية أو العدوانية على نحو لصيق مع ندرة تحول هذه الأفكار إلى أفعال.

يبدأ الاضطراب على نحو وصفي بشكوى المريضة التعب والأرق وعدم الارتياح، ثم قد تعاني نوباً من البكاء والتقلقل العاطفي، ثم تعاني الشكوك والتخليط والكلام غير المترابط ووساوس حول صحة الطفل أو توهمات بأن الطفل قد مات أو سيموت أو سيتعرض لأذية ما. وقد تُنكر المريضة صلتها بالطفل، أو تقول إنها غير متزوجة، أو إنها ما زالت عذراء، أو إنها مضطهدة، أو إنها تخضع لسيطرة الآخرين. وقد تعاني المريضة أهلاسات لها المحتوى ذاته، مثل سماع أصوات تخبرها بأن الطفل ليس ابنها وتأمرها بقتله أو بقتل نفسها. كما يشيع معاناة المريضة عدم قدرتها على المشي أو الحركة أو الوقوف.

يلاحظ مما سبق أن الاضطراب الذهاني التالي للولادة يبدأ بأعراض بادرية تلحقها الأعراض الذهانية التي تصبح المريضة حين حدوثها خطرة على نفسها وعلى طفلها، وتعتمد خطورتها على نحو أساسي على محتوى أوهامها وشدة اهتياجها، وقد بلغ معدل انتحار الوالدات في إحدى الدراسات ٥٪ ومعدل قتل الوليد ٤٪.

السير والإنذار: تستمر أعراض الاضطراب الذهاني التالي للولادة نحو ٦ أشهر إذا لم تعالج، ولكن الأعراض تتراجع بمدة أسابيع حين استخدام العلاجات الحديثة مثل مضادات الذهان والتخليج الكهربائي ومعدلات المزاج، مع وجود ميل إلى النكس يرافق أيام الحيض لدى عدد قليل من المريضات. ومن النادر في هذا الاضطراب حدوث الموت بسبب الجامود catatonia (شكل من الفصام) أو الانتحار أوقتل الوليد ويحدث النكس في ٢٠٪-٢٥٪ من الحمول اللاحقة، كما قد تنكس الأعراض الذهانية في أوقات ليست مقتصرة على مرحلة ما بعد الولادة فقط بل في أي وقت من مراحل الحمل وبنسبة احتمال حدوثها بعد الولادة تقريباً. وقد يصاب نحو ثلثي المصابات باضطراب مزاجي غير محدد خلال سنة من الولادة. **ولعوامل الخطورة التالية شأن في تطور الاضطراب الذهاني التالي للولادة:**

أ- سوابق إصابة باضطراب ذهاني تالٍ للولادة.

ب- سوابق إصابة باضطراب مزاجي ذهاني استدعت شدته دخول المستشفى (ولاسيما الفصام الوجداني).

ج- سوابق عائلية لاضطراب مزاجي ذهاني (ولاسيما أقرباء الدرجة الأولى والثانية).

ويجب توثيق عوامل الخطورة السابقة في سجل الحامل خلال المراجعات المتوالية ومراجعتها خلال الفترة السابقة للولادة، وتزويد الحامل وزوجها بمعلومات عن الاضطراب الذهاني التالي للولادة قبل الولادة.

علاج الاضطراب الذهاني التالي للولادة: لا توجد معالجة نوعية للاضطراب الذهاني التالي للولادة، بل يعالج كأي اضطراب ذهاني آخر مع الانتباه لما يتعلق بالأمان الدوائي بالنسبة إلى الرضاعة، ويمكن لهذه المعالجات أن تتضمن واحداً أو أكثر من الأدوية التالية: مضادات الاكتئاب أو

معدلات المزاج أو مضادات الذهان. أو المعالجة بالتخليج الكهربائي.

الوقاية من الاضطراب الذهاني التالي للولادة: يبدو من البراهين المتوافرة أن الليثيوم فعال بوصفه دواءً وقائياً من الإصابة بالاضطراب الذهاني التالي للولادة في مجموعات النساء عاليات الخطورة؛ إذ يخفض إعطاء الليثيوم الوقائي - إما في أواخر الحمل أو في الفترة التالية للولادة مباشرةً - وقوع الاضطراب الذهاني التالي للولادة في النساء العاليات الخطورة من نحو ٢٠٪ إلى أقل من ١٠٪. وتدعم هذا الرأي دراسة أظهرت معدلات نكس عالية من الذهان التالي للولادة من نساء مصابات سابقاً باضطراب مزاج ثنائي القطب وانقطعن عن العلاج بالليثيوم في أثناء الحمل.

٢- الاكتئاب التالي للولادة:

تعد **السوداوية** التالية للولادة puerperal melancholia من أول الاضطرابات النفسية التي تم وصفها. ففي العهود التي كان شائعاً فيها البيمارستان كانت السوداوية التالية للولادة إحدى أهم الحالات النفسية الشديدة والمديدة التي تحتاج إلى القبول، وكانت الأمهات المصابات بالاكتئاب التالي للولادة دائماً تحت الدراسة في المسوحات التي تجرى في المستشفى. ومن المعروف بأن السوداوية التالية للولادة تبدأ على نحو متأخر أكثر من الهوس التالي للولادة، وهي أكثر علاقة بمرحلة الإرضاع منها بمرحلة النفاس بعد الولادة.

الاكتئاب التالي للولادة هو مرض اكتئابي من دون أعراض ذهانية، تتدرج شدته بين الاكتئاب الخفيف إلى الاكتئاب

المواصفات	أحزان الولادة baby blues	الاكتئاب التالي للولادة
زمن البدء	٣- ٥ أيام بعد الولادة	غالبا ٣-٦ أشهر بعد الولادة
المدة	أيام إلى أسابيع	أشهر إلى سنوات (إن لم يعالج)
العلاقة مع العوامل المسببة للكرب	لا يوجد علاقة	توجد علاقة ولاسيما غياب الدعم العائلي
التأثير الثقافي الاجتماعي	لا يوجد، تصاب النساء من كل الثقافات ومن كل الطبقات الاقتصادية والاجتماعية	ترابط قوي مع البنية الثقافية والاجتماعية
قصة سابقة لاضطراب مزاجي	ترابط ضعيف	ترابط قوي
قصة عائلية لاضطراب مزاجي	ترابط ضعيف	بعض الترابط
البكاء	موجود	موجود
تقلقل مزاجي	موجود	غالباً موجود، و لكن المزاج المسيطر هو الاكتئابي
انِعدَامُ التَّلَذُّذِ	غير موجود	غالباً موجود
اضطراب النوم	أحياناً	شائع
أفكار انتحارية	لا يوجد	أحياناً
أفكار عن أذية الوليد	نادرة	شائعة
مشاعر ذنب وإحساس بعدم الكفاءة	غائبة أو خفيفة	غالباً موجودة و شديدة

الجدول (١) أهم الفروق بين الاكتئاب التالي للولادة وأحزان الولادة

معتدل الشدة، يحدث خلال السنة الأولى بعد الولادة. ومن المهم تمييز الاكتئاب التالي للولادة من الأعراض المزاجية التي تعانيها السيدة بعد الولادة والتي يطلق عليها "أحزان الولادة"، والتي هي فترة عابرة من الحزن والبكاء والشعور بالبؤس. والجدول يظهر أهم الفروق ما بين الاكتئاب التالي للولادة و أحزان الولادة.

الأسباب: تشابه أسباب الاكتئاب التالي للولادة أسباب الإصابة بالاضطراب الاكتئابي على نحو عام، وتشتمل على الوراثة، ووجود سوابق اكتئابية، والضغوط الاجتماعية، ومشاكل العلاقات مع الآخرين، والعزلة الاجتماعية. والنساء الولودات أقل تعرضاً من النساء العاقرات للإصابة بالاكتئاب على نحو عام، ويبدو أن للأعباء الناجمة عن تربية الطفل شأناً أكبر في أحداث الاكتئاب من الولادة ذاتها. ويزداد حدوث الاكتئاب التالي للولادة عقب العملية القيصرية، والإجهاض الباكر، وبوجود اضطراب الانزعاج السابِق للحَيض. ويؤهب الحمل غير المخطط له أو غير المرغوب للإصابة بالاكتئاب على نحوعام وبالاكتئاب التالي للولادة. وقد أظهرت الدراسات ألا ترابط بين الاكتئاب التالي للولادة والإنجاب أو المضاعفات حول الولادة أو الرضاعة الطبيعية أو انخفاض دخل العائلة أو الخروج المبكر من المستشفى بعد الولادة. ولا دليل قاطعاً على أن التغيرات الهرمونية حول الولادة عامل خطورة لحدوث الاكتئاب التالي للولادة. وتشير بعض دِراسَات الأَتْراب cohort studies إلى ارتفاع احتمال حدوث الاكتئاب التالي للولادة بتأثير عوامل خطورة متعلقة بالوليد هي ولادة جنين ميت وموت الوليد بعد الولادة وانخفاض وزن الوليد (أقل من ١٥٠٠ غرام).

الوبائيات: الاكتئاب التالي للولادة من أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً بين عامة السكان، إذ يصل معدل حدوثه إلى ١٠٪-٢٠٪ في الولادات كافة في مختلف أرجاء العالم، بما في ذلك سورية وغيرها من الدول العربية. ولكن لا تزيد نسبة اللواتي يراجعن طبيباً بسبب الإصابة بالاكتئاب التالي للولادة على ٥٪ من الأمهات، وقد يكون ذلك بسبب عدم تمييز هذا الاضطراب من اضطرابات أخرى أو بسبب وصمة العار التي قد تلحق بالأم المصابة، وعدم فهم أنها تمر بمرحلة مرضية تحتاج معها إلى الدعم والمعالجة.

المظاهر السريرية: تصبح الأعراض واضحةً عادةً بمدة ٣-٦ أشهر من الولادة، وقد تبدأ الأعراض قبل الولادة في نسبة كبيرة من الحوامل، ويمكن كشفها باكراً بالفحص المتوالي في أثناء الحمل وفي الأسابيع الأولى التالية للوضع عن طريق سؤال المرأة عن مشاعرها، باستخدام مقياس أدنبرة للاكتئاب التالي للولادة مثلاً [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي]. وتشابه أعراض الاكتئاب التالي للولادة أعراض الاكتئاب الذي يحدث في فترات أخرى من الحياة. وتنص المعايير التشخيصية على وجوب وجود اثنين مما يلي على الأقل لمدة أسبوعين على الأقل: أ- انخفاض المزاج، ب- فقد اللذة، ج- التعب ونقص الحيوية. إضافة إلى وجود أربعة مما يلي: أ- نوم مضطرب، ب- تبدلات في الشهية، ج- هياج أو بطء نفسي حركي، د- صعوبة تركيز، هـ- فقدان الثقة واحترام الذات، و- مشاعر الذنب، ز- أفكار مترددة عن الموت والانتحار. وقد تتضمن الأعراض أيضاً انخفاض الرغبة الجنسية وتبدلات يومية في المزاج وسرعة الغضب.

مضاعفات الاكتئاب التالي للولادة: يؤدي اكتئاب الأم عقب الولادة إلى خلل تفاعل الطفل والأم، وإلى نقص احتمال حدوث التعلق الآمن للطفل بأمه، إضافةً إلى خلل تطور الطفل العاطفي والمعرفي ولاسيما الأطفال الذين يعيشون في مناطق محرومة من الناحية الاقتصادية والاجتماعية. تخف شدة هذه التأثيرات حين يهتم الزوج برعاية الطفل، ولكن قد يؤدي الاكتئاب التالي للولادة أيضاً إلى تدهور العلاقة الزوجية، وقد يُعرِّض الزوج للإصابة بالاكتئاب ولاسيما إذا كان لديه سوابق اكتئابية.

السير والإنذار: تشير الدراسات إلى أن معظم الهجمات الاكتئابية التالية للولادة تزول تلقائياً خلال ٣-٦ أشهر، ولكن يستمر الاكتئاب عند نحو ربع الأمهات المصابات حتى عيد الميلاد الأول للطفل. ويعد الانتحار أحد أهم أسباب موت الأم في السنة الأولى بعد الوضع. وقد يستمر التأثير السلبي للاكتئاب التالي للولادة في تطور الطفل وفي علاقته بأمه حتى بعد ضبط هجمة الاكتئاب عند الأم. وتشير معظم الدراسات الحديثة إلى أن الاكتئاب التالي للولادة يزيد خطر الإصابة بالاضطراب الاكتئابي في بقية أوقات الحياة، ويزداد احتمال معاودة الاكتئاب في المستقبل وبعد الولادات اللاحقة عند **وجود عوامل الخطورة التالية:**

أ- سوابق عائلية لاضطراب اكتئابي.

ب- كثرة التعرض لحوادث حياتية [ر. المعالجات في الطب النفسي].

ج- الكروب ما قبل الحمل وصعوبات التكيف معها.

د- وجود أكثر من طفلين في العائلة.

هـ- سوابق اضطراب نفسي في أثناء الحمل.

و- الحمل غير المخطط له.

ز- طول مدة انتظار حصول الحمل المرغوب فيه.

ح- الإصابة بأحزان الولادة.

ط- إحساس الأم بعدم الكفاءة في تربية الأطفال.

ي- خيبة أمل الزوج بجنس الطفل.

ك- سوء العلاقة الزوجية.

ل- الأم المراهقة وغير المتزوجة.

م- قلة العلاقات الاجتماعية وانخفاض مصادر الدعم الاجتماعي.

يسمح تعرف عوامل الخطورة هذه بالتشخيص وبالعلاج المبكرين، لذلك يجب توثيق هذه العوامل في سجل الحامل خلال المراجعات المنوالية (الروتينية) ومراجعتها خلال الفترة السابقة للولادة، وتزويد الحامل وزوجها بمعلومات عن الاضطرابات المزاجية التالية للولادة (أحزان الولادة والاضطراب الاكتئابي التالي للولادة) في الفترة السابقة للولادة.

استطبابات الاستشفاء: يستطب علاج الاكتئاب التالي للولادة في المستشفى حين يكون الاكتئاب شديداً، وحين تُصرّح المريضة بأفكار انتحارية أو بأفكار عن إيذاء طفلها، وحين تتدهور الحالة العقلية للمريضة. وينصح في هذه الأحوال بقبول الأم مع طفلها لأن هذا القبول المشترك للأم والطفل يحسن من النتائج بالنسبة إلى الطفل والأم. وتُوفَر المستشفيات في بعض الدول وحدات خاصة لهذه الحالات تسمى "وحدات الأم والطفل".

معالجة الاضطراب الاكتئابي التالي للولادة:

قد تطول مدة الاضطراب الاكتئابي التالي للولادة إن لم يعالج وقد يؤدي إلى عقابيل تؤثر في العلاقة مع الطفل وفي تطوره المعرفي والعاطفي، لذلك يجب علاج كل النساء المصابات بالاكتئاب التالي للولادة، ولا سيما بوجود تداخلات علاجية دوائية ونفسية فعالة في علاج هذا الاضطراب.

ترفض العديد من النساء تناول أي دواء نفسي في أثناء الحمل والفترة التالية للحمل. وعند البدء بعلاج الاضطراب الاكتئابي التالي للولادة يجب أن تؤخذ بالحسبان خيارات المريضة والمطاوعة العلاجية وفعالية التداخل الذي سيطبق والتأثيرات الجانبية والأمان الدوائي حين استخدام المعالجة الدوائية. ويجب الانتباه لبعض الحالات النادرة ولكنها خطرة على الأم نفسها وعلى وليدها مثل قتل الأم وليدها أو قتل نفسها. وهنا يجب اتخاذ إجراءات احترازية لحماية الوليد ولحماية الأم، مع التأكيد على تقييم عوامل الخطورة المتعددة، والتعامل معها، مما يُظهِر أهمية التواصل السريع والدائم مع الطبيب النفسي المعالج.

أ- المعالجة الدوائية: مضادات الاكتئاب من زمرة مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية هي الخيار الدوائي الأول في علاج الاكتئاب التالي للولادة، ولكن يجب استخدامها بحذر والتنبه لتأثيراتها الجانبية المحتملة على كل من الأم ووليدها. لا ينصح بإعطاء الأم المرضع فلوكسيتين fluoxetine وسيتالوبرام citalopram لأنهما يظهران بتراكيز عالية في حليب الثدي، ولكن يمكن وصفهما للمصابة بالاكتئاب التالي للولادة إذا كانت لاترضع. أما المرضع فيوصف لها سيرترالين sertraline أو باروكسيتين paroxetine. كما يمكن استخدام الأدوية الأقدم مثل ثلاثيات الحلقة في أثناء الإرضاع الطبيعي باستثناء دوكسيبين الذي يسبب تركين الرضيع واضطراب تنفسه. ويفضل تجنب الأدوية الحديثة مثل فينلافاكسين venlafaxine بسبب قلة المعلومات عن أمان استخدامها في أثناء الإرضاع الطبيعي. والمعلومات عن الأمان الدوائي بالنسبة إلى الرضيع عندما تعطى الأم مضادات الاكتئاب محدودة على نحو عام، ولكن توحي المعلومات المتوافرة أنه لا يوجد تأثيرات سمية قصيرة الأمد في الطفل الذي تتناول أمه مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو فلوكسيتين أو سيرترالين أو باروكسيتين. ولكن لا تتوافر معلومات عن المخاطر بعيدة الأمد على الطفل، لذلك فإنه من الأفضل عملياً إعطاء المرأة المرضع مضادات الاكتئاب بأدنى جرعة ممكنة.

ب- المعالجة النفسية: يمكن في تدبير الاضطراب الاكتئابي التالي للولادة اللجوء إلى المشورة أو إلى بعض أشكال المعالجة النفسية، إضافةً إلى تداخلات علاجية أخرى:

(١)- **المشورة counseling**: المشورة عملية منهجية تعطي للشخص فرصة البوح لاكتشاف الحياة وفهمها على نحو أكثر مرونة وبإحساس أكبر بالمعافاة [ر. المعالجات في الطب النفسي]. كما قد تهتم المشورة بمواجهة المشاكل الخاصة بالمريضة وحلّها فتساعدها على اتخاذ القرارات وحل الصراعات والتكيف مع الأزمات وتحسين العلاقات. تشير البراهين وعلى نحو راسخ إلى أن التداخلات المنهجية المعتمدة على المشورة غير الموجّهة (الاستماع الداعم من دون إعطاء النصائح والآراء) ٦-٨ جلسات فعّالة في إنقاص الاكتئاب الأمومي في الفترة التالية للولادة.

(٢)- **المعالجة السلوكية المعرفية cognitive behavior therapy (CBT):** تعتمد المعالجة السلوكية المعرفية على دمج مفاهيم وتقنيات كل من المعالجة السلوكية والمعالجة المعرفية

[ر. المعالجات في الطب النفسي]. وتهدف هذه المعالجة إلى حل المشاكل وإنقاص الأعراض الاكتئابية بتغيير الأفكار والمعتقدات والتصرفات. والتداخلات قصيرة الأمد باستخدام المعالجة السلوكية المعرفية ومقاربات حل المشكلات فعالة في تخفيف الأعراض الاكتئابية عند النساء بعد الولادة، وتعادل فعاليتها فعالية الأدوية المضادة للاكتئاب في تخفيف الأعراض الاكتئابية الخفيفة والمعتدلة.

(٣)- المعالجة بين الأشخاص interpersonal therapy: تتميز المعالجة بين الأشخاص من أشكال المعالجة النفسية الأخرى بتركيزها على الحدثيات بين الأشخاص وليس على الحدثيات النفسية. وهي مبنية على الاعتقاد أن الاكتئاب يحدث في سياق التفاعل مع الآخرين، وأنه يمكن مساعدة المريضات عن طريق توضيح صلة علاقاتهن القديمة والحالية بالأعراض الاكتئابية الحالية، وبناء مهارات التفاعل مع الآخرين. وقد أظهرت الدراسات بأن هذه المعالجة تحسن على نحو مهم الأعراض الاكتئابية في النساء المصابات بالاكتئاب التالي للولادة.

(٤)- الدعم الاجتماعي: إن العلاقة بين الاكتئاب التالي للولادة والظروف الاجتماعية المعوقة والمكربة مشابهة للعلاقة مع الاكتئاب على نحو عام، وتقدم مراجعة منهجية بعض البراهين على فعالية الدعم الاجتماعي في معالجة الاكتئاب التالي للولادة. ويجب أن يقدم هذا الدعم للأم بعناية وانتباه لتجنب زيادة اتكالها على مقدمي الدعم ولتجنب إضعاف ثقتها بقدرتها على تجاوز المرحلة التالية للولادة وبدورها الأساسي في العائلة. وقد أوضح العديد من الدراسات أن إحساس الأم بقلة الدعم قد يكون عامل خطورة قد يجعلها عرضة للإصابة بالاكتئاب التالي للولادة، وأن استخدام الدعم الاجتماعي بدقة من قبل الأم كمساعدتها على رعاية الطفل وأعمال المنزل قد تؤثر تأثيراً مفيداً في الأعراض الاكتئابية التي قد تعانيها، وهذا ما يسهل حصول التعلق الآمن بين الطفل والأم.

(٥)- المعالجة العائلية: أظهر العديد من الدراسات التي ركزت على التداخلات العائلية التي تضمنت الأم المصابة بالاكتئاب التالي للولادة وزوجها ووليدها العديد من الفوائد في تخفيف الأعراض الاكتئابية. كما قد يفيد العلاج الزوجي الذي يركز على الشراكة الزوجية وتفاعلاتها.

ج- معالجات أخرى: من المعالجات الأخرى التي قد تستخدم في تدبير الاكتئاب التالي للولادة تدليك الوليد infant massage من قبل أمه، فقد وجدت تجربة سريرية معشاة أنه يؤدي إلى تحسن مهم في التفاعل ما بين الأم والطفل. كما قد تفيد التمارين الرياضية في تراجع الاكتئاب على نحو عام، على الرغم من عدم وجود براهين على فعاليتها في الاكتئاب التالي للولادة على نحو خاص. وينطبق هذا القول أيضاً على المعالجة بالتخليج الكهربائي التي قد تستخدم في الحالات التي تتطلب تحسيناً سريعاً للاكتئاب، كوجود خطر انتحار شديد أو الامتناع عن تناول الطعام على نحو يهدد الحياة. ولا يوصى باستخدام الهرمونات الأنثوية الأستروجين والبروجيسترون في علاج الاكتئاب التالي للولادة، كما لا يوصى بعقاقير الطب البديل مثل عشبة القديس جون.

الوقاية من الإصابة بالاضطراب الاكتئابي التالي للولادة:

ما زال البرهان على فعالية العلاج الوقائي من الإصابة بالاضطراب الاكتئابي التالي للولادة لدى المجموعات عالية الخطورة موضع جدل. فقد أنتج عدد من التجارب السريرية المعشاة جيدة التصميم بيانات غير حاسمة عن فعالية العلاج الوقائي للاضطراب الاكتئابي التالي للولادة. كما بينت الدراسات السريرية المعشاة بأنه لا برهان على استفادة المرأة - التي لم تتعرض لأي مضاعفات في أثناء الحمل والولادة - من المساعدة بتقديم الدعم المنزلي من قبل عمال مدربين لهذا الغرض، أو بتقديم رعاية من قبل قابلة. كما وجدت دراسات أخرى أنه لا تأثير للتداخلات العلاجية المعتمدة على تحضير الأبوين قبل الولادة للأبوة والأمومة المنتظرتين على الاكتئاب أو على عوامل الخطورة النفسية الاجتماعية في الأشهر الثلاثة الأولى من الولادة. وجدت دراسة صغيرة أن التداخلات العلاجية المعتمدة على العائلة قد حسنت من العوامل النفسية الاجتماعية لدى الأم، ووجدت دراسة صغيرة أخرى أن المعالجة بين الشخصية التي قدمت للنساء اللواتي لديهن عامل خطر واحد على الأقل للإصابة بالاضطراب الاكتئابي التالي للولادة قد أحدثت تراجعاً في مقاييس الاكتئاب لديهن مقارنة بمجموعة لم تخضع لهذه المعالجة، وحدث فيها الاكتئاب التالي للولادة بمعدل ٣٣٪. وفي دراسة أتراب cohort على الحوامل اللواتي لديهن عوامل مؤهبة للمرض، تحسن حاصل مقاييس الاكتئاب عقب تطبيق برامج التدريب الأمومي. أما التجارب السريرية المعشاة المقارنة ما بين أميتريبتلين والدواء الغفل فلم تجد أي اختلاف بينهما في النساء اللواتي لديهن سوابق إصابة بالاكتئاب التالي للولادة بالنسبة إلى معدل حدوث النكس. باختصار قد يستفاد من العلاجات المعتمدة على التحضير

والتهيئة الأبوية والعلاج بين الأشخاص والزيارات الصحية بعد الولادة للنساء اللواتي لديهن عوامل خطورة.

٣- الاضطرابات القلقية التالية للولادة:

أ- اضطراب الكرب التالي للرضح: تعاني بعض النساء بعد المخاض المؤلم والشديد أرقاً وكوابيس وذكريات وصوراً مُقْحَمَة متكررة عن المخاض، على نحو يشبه ما يختبره الشخص المعرض للكوارث والتجارب المهددة للحياة. وتتجدد الأعراض عند المريضة مرةً أخرى عند حصول الحمل التالي، ولاسيما في الثلث الأخير من الحمل، فيحدث لديها ما يسمى "رهاب المخاض". ويعالج هذا الاضطراب بالمعالجة السلوكية المعرفية، وقد يصبح استطباباً للعملية القيصرية.

ب- الهلع: تستحوذ على تفكير بعض النساء مخاوف بأنهن لن يكن قادرات على التأقلم مع متطلبات رعاية الطفل الجديد، وقد تؤدي معاناة المرأة قلقاً مفرطاً بخصوص مواجهة مسؤوليات جسيمة؛ إلى إصابتها بالهلع والهياج والتوتر الشديد. وهذا الاضطراب غير محصور بالولادة الأولى، بل قد يحدث في الولادات التالية، وقد يصل الهلع إلى درجة تظن فيها المرأة بأنها ستفقد طفلها إذا لم تتم السيطرة على هذا الاضطراب بالمعالجة المناسبة.

يتم التعامل مع هذا الاضطراب عادة من قبل أفراد العائلة من دون الحاجة إلى علاج اختصاصي، وقد يكفي الدعم العائلي وخاصة من قبل أم المرأة المصابة. أما في بعض العائلات التي تكون بعيدة عن الأهل فيجب على الزوج التفرغ من أجل مساعدة زوجته على المتطلبات والصعوبات المستجدة، وقد تحتاج الأم إلى المهدئات خاصةً في الليل. وتُشَجَّع في أوقات اليقظة في الليل على أن تبقى مع وليدها مع تقديم ما يلزم من مساعدة ودعم، فيقدم أحد أفراد العائلة في البداية الرعاية للوليد بالتعاون مع الأم، وتتولى الأم المسؤوليات على نحو تدريجي مع مرور الوقت وشيئاً فشيئاً تستلم زمام الأمور لمختلف متطلبات رعاية الطفل، وهكذا تكون قد تغلبت على مخاوفها. ولكن في الحالات الشديدة قد يستطب الاستشفاء من أجل العلاج. يرتبط الإنذار بالتشخيص والعلاج الصحيحين والباكرين.

ج- الخوف من الموت المفاجئ للوليد: العرض الرئيسي في هذا الاضطراب هو الأرق الناتج من سهر الأم لمراقبة تنفس وليدها، وقد تنام الأم وهي واضعة يدها على صدر الوليد، وتستيقظ عدة مرات خلال الليلة الواحدة أو قد يتطور الأمر إلى إيقاظ الطفل عدة مرات للاطمئنان على أنه ما زال على قيد الحياة. ويؤدي ذلك إلى إعياء وتوتر شديد. ويمكن مساعدة الأم بمناقشة هذه المخاوف معها ومحاولة تبديدها على نحو منطقي وعلمي. كما يمكن معالجة الأم بالعلاج السلوكي المعرفي.

د- القلق المعمم: قد تعاني المرأة - حتى عند عدم وجود المكونات الخاصة بالمخاوف المتعلقة بموت الطفل - قلقاً غامراً مستمراً من رعاية الطفل، ومخاوف مفرطة من أدائها الأمومي ما يسبب فرط استثارة مستمرة، واعتناء مبالغ به بالطفل، وحساسية مفرطة نحو أقل الأشياء التي قد تسبب المرض. وتبلغ هذه الأعراض أشدها عند النساء اللواتي عانين سابقاً العقم أو صعوبات في الحمل، أو الإجهاضات المتكررة. تستفيد المرأة المصابة بالقلق المعمم من برامج تدبير القلق التي تعلم المرأة طرائق الاسترخاء الفعالة، كما تستفيد من برامج المستشفى النهاري التي تتضمن العلاج بالاسترخاء ومجموعات الدعم. وقد يكون من الضروري أحياناً استخدام البنزوديازيبينات ولكن بحذر ومع تجنب إعطائها للأم المرضع، فهي سهلة الامتصاص من أمعاء الطفل ولكنها تستقلب ببطء في كبده وتسبب له الخمول ونقص الوزن.

هـ- التجنب الرهابي للطفل: تعاني الأم القلق والوساوس التي يمكن أن تتطور إلى رهاب من الطفل وتصبح غير قادرة على الاقتراب منه نهائياً. تعدّ المعالجة السلوكية بإزالة التحسس التدريجي مناسبة لهؤلاء الأمهات.

و- وساوس أذية الوليد: يمكن لاضطراب الوسواس القهري أن يتظاهر بأفكار وصور عقلية وسلوكيات قهرية تتركز جميعها حول أذية الوليد، مثل الأفكار الوسواسية المتعلقة بقتل الوليد بطرق وحشية كالطعن أو قطع الرأس أو الخنق. وتخشى هؤلاء الأمهات البقاء وحيدات مع أطفالهن مما يدفعهن لاتخاذ تدابير احترازية مسبقة في مثل هذه الحالات. وقد تتركز هذه الوساوس حول القيام بسوء المعاملة الجنسي للطفل.

تعد مناقشة هذه الأفكار مع المريضة وإيضاحها لها جزءاً من العلاج، ولكن يحتاج هذا الاضطراب إلى المعالجة الدوائية بمضادات الاكتئاب أو حتى بمضادات الذهان في بعض الحالات، وتفيد المعالجة السلوكية المعرفية في علاج الأفعال القهرية ذات الصلة.

سابعاً- وصف الأدوية النفسية في أثناء الحمل والولادة والإرضاع:

تقسم النساء اللواتي يتناولن الأدوية النفسية في أثناء الحمل إلى مجموعتين: مجموعة تخضع للمعالجة بسبب اضطراب نفسي سابق للحمل، ومجموعة تحدث لديها

أعراض اضطراب نفسي في أثناء الحمل، للمرة الأولى أو نتيجة نكس اضطراب نفسي سابق.

يُنْصَح - كلما كان ذلك ممكناً - بأن يكون الخيار الأول في علاج الحالات الخفيفة إلى المتوسطة بالتداخل النفسي الاجتماعي والعلاجات النفسية (العلاج النفسي الداعم، والعلاج السلوكي المعرفي، والعلاج بين الأشخاص). ويجب أن تكون عتبة المعالجة باستخدام الأدوية النفسية مرتفعة نسبياً، وينصح بها فقط حين لا تنجح المعالجة النفسية في تخفيف الأعراض. أما الحالات الشديدة - ولاسيما التي تشتمل على أعراض ذهانية - فقد يكون لأساليب المعالجة النفسية شأن إيجابي في معالجتها، ولكن المعالجة الأساسية والأهم فيها هي المعالجة الدوائية.

يجب تثقيف كل النساء في سن الحمل عن استخدام موانع الحمل لأن لهذه الأدوية تأثيراً ضاراً في الجنين. كما يجب تثقيفهن في تأثير الاضطرابات النفسية غير المعالجة لدى الأم فيها وفي جنينها أو مولودها، وفي الأدوية النفسية والتأثيرات الجانبية المحتملة في الجنين أو المولود حديثاً. ويجب مساعدة المصابات باضطرابات نفسية على التخطيط للحمل خلال فترة هجوع المرض حتى تكون فترة الحمل خالية من العلاج الدوائي النفسي، كلما كان ذلك ممكناً، إذ يجب في الحالات المثالية معالجة هؤلاء النساء من دون إعطاء أدوية نفسية في الثلث الأول من الحمل على الأقل. أما إذا كان ذلك غير ممكن فيجب استعمال أقل جرعة ممكنة من الأدوية اللازمة للسيطرة على الأعراض.

لا تهدف المداواة النفسية فقط إلى تخفيف المعاناة في فترة الحمل، بل تهدف أيضاً إلى منع التدهور والنكس بعد الولادة؛ فمع كل التقدم الطبي في تحسين صحة الأم والطفل، مازالت الاضطرابات النفسية تشغل المركز الثاني بين أسباب موت الأمهات الحوامل في بريطانيا، إذ يبرز الانتحار بوصفه السبب الرئيس لوفيات الأمومة بنسبة ١٥٪، وتسهم الحالات النفسية في ٢٥٪ من مجموع وفيات الأمومة.

يجب بذل كل الجهود لمراقبة الأم الحامل في الفترة المبكرة من الحمل بغية تحديد النساء ذوات الخطورة العالية للإصابة باضطراب نفسي جدّي في أثناء الحمل أو بعد الوضع، نتيجة نكس حالة سابقة أو بدء مرض جديد، أو وجود قصة عائلية قوية لمرض خطر. عندها يمكن تنسيق العناية بين الرعاية الطبية الأولية وأطباء التوليد، وبين المستوى الثاني للخدمات الصحية للأمراض النسائية والنفسية للبالغين، إضافةً إلى الخدمات الاجتماعية المتوافرة.

في الأحوال المثالية يجب على النساء أن يحددن فترة الحمل في الفترة التي يَكُنّ فيها سليمات نفسياً، ولا يتناولن أي أدوية نفسية، ولكن لا يتم ضبط موعد الحمل في ٥٠٪ من الحمول، وتتناول النساء أدوية موصوفة سابقاً في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل في نحو ٣٣٪ من الحمول، وتشتمل الأدوية المستخدمة على أدوية نفسية في كثير من الحالات. تقوم معظم النساء بإيقاف الدواء حين يكتشفن أنهن حوامل خوفاً من تأثيره في الجنين، وينبغي على الأطباء أن يحذّروهن من إيقاف الدواء المفاجئ. ويجب نصح النساء اللواتي يعانين اضطراباً نفسياً خفيفاً إلى متوسط عندما يحملن في أثناء تناول الأدوية المضادة للاكتئاب بقطع العلاج تدريجياً لأن قطع العلاج المفاجئ قد يسبب أعراض امتناع غير مرغوبة تضاف إلى القلق والتوتر الحاصلين لدى الحامل من احتمال تعرض الجنين لعوامل مشوهة.

أما إذا كانت الحامل تتعاطى أدوية لمعالجة اضطراب نفسي شديد، فيجب إجراء تقييم شامل ودقيق لمخاطر أخذ الدواء مقابل فوائده ، فهناك خطر كامن كبير على الجنين من التأثيرات الجانبية للأدوية النفسية في مراحل متعددة في أثناء الحمل، وليس فقط في مرحلة تكوين الأعضاء التي تكون قد انتهت عند اكتشاف وجود الحمل. ولكن هناك خطورة على الجنين أيضاً إذا حدث نكس مرض عقلي خطر لدى الأم، مما يسيء إلى الرعاية التوليدية والنفسية، وسلامة الأم وجنينها، لذلك فقد تدفع الموازنة بين الفوائد والأضرار إلى متابعة المداواة النفسية في أثناء الحمل مع احتمال تغيير المستحضر الدوائي إلى أسلم مستحضر معروف. وإذا حملت المرأة خطأً في أثناء تعاطيها أدوية ذات خطر كامن على الجنين يجب أن تخضع مبكراً إلى فحص مفصل بجهاز تخطيط الصدى (الإيكو) لتحديد آثار التعرض لهذه الأدوية، كي لا يتم التخلص من حمل مرغوب فيه ما لم يكن ذلك ضرورياً .

لما كانت جميع الأدوية النفسية تعبر المشيمة عملياً، فإن أي دواء يوصف للحامل سيصل إلى الجنين. وإن لزمن تعرض الجنين للأدوية النفسية أهمية خاصة في تطور الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي (إذ يبدأ تطور الجهاز العصبي المركزي بين اليوم السادس عشر واليوم الثامن عشر، ويتم إغلاق الأنبوب العصبي cerebromedullary tube في اليوم الثلاثين، أي بعد أسبوعين من انقطاع الحيض، ويتم تكوّن القلب بين اليوم ٢٢ واليوم ٣٥ ، أي بعد ٥ أسابيع

من آخر دورة شهرية). ولما كان الجهاز العصبي المركزي يتابع تطوره طوال حياة الجنين وفي مراحل الطفولة المبكرة، فإن نموه البنيوي والوظيفي يبقى حساساً تجاه التأثيرات الجانبية للأدوية النفسية (وكل المواد ذات الأذية الكامنة) حتى نهاية مرحلة الحمل وما بعدها.

مبادئ عامة أساسية:

١- يجب أن يكون التدخل النفسي الاجتماعي والمعالجة النفسية الخيار الأول في علاج الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من الأمراض النفسية (غير الذهانية).

٢- تحتاج الاضطرابات النفسية الشديدة، ولاسيما التي ترافقها أعراض ذهانية إلى معالجة صارمة؛ إذ إن عواقبها على الأم والجنين خطرة إن لم تعالج.

٣- إذا كانت هناك ضرورة للمعالجة الدوائية إضافة إلى المعالجة النفسية، يجب مناقشة ذلك مع المرأة الحامل.

٤- تتغير القواعد العلاجية المسندة ببراهين باستمرار. وعلى نحو عام فإن المعطيات المتوافرة تدل على فوائد المستحضرات الدوائية القديمة وتأثيراتها الجانبية الكامنة؛ لذا من الأفضل تجنب الأدوية الحديثة.

٥- يتأثر استقلاب الأدوية بالتغيرات الفيزيولوجية المرافقة للحمل، لذلك فقد يجب تعديل الجرعة.

٦- ينصح باستخدام أقل جرعة فعالة، مع تقسيمها إلى عدة جرعات في أثناء النهار إذا كان ذلك عملياً بالنسبة إلى التزام المريضة.

٧- يفضل استخدام دواء وحيد وتجنب استخدام أكثر من دواء قدر الإمكان.

٨- ينصح بإنقاص جرعة الدواء مع تقدم الحمل، ويقطع الدواء عند الأسبوع ٣٦ إلى ٣٨ من الحمل إذا كان ذلك ممكناً (مادام تدهور الصحة النفسية للحامل أقل من خطر التأثيرات الجانبية للدواء في الجنين).

● مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة:

استخدمت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومازالت تستخدم منذ أكثر من ٤٠ سنة، ولا يوجد أي برهان على أنها قد تسبب تشوهات جنينية أو تأثيرات سيئة في الحمل. ومع ذلك يجب أخذ الحيطة في أواخر الحمل؛ إذ سجلت حالات قليلة من أعراض امتناع قصيرة الأمد في ولدان بعمر أيام وفي خدّج؛ مثل فرط الاستثارة، وفرط الهياج، والرمع العضلي، والاختلاجات، وصعوبة المص.

لا تتوافر براهين على أن استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة خلال الحمل يسبب تأثيرات جانبية في تطور الجهاز العصبي للأطفال، كالتأثير مثلاً على نسبة الذكاء واللغة والسلوك، في حين تتوافر براهين على أن الاكتئاب الشديد غير المعالج عند الأم يرافقه ضعف التطور المعرفي واضطراب سلوكي عند أطفالها ولاسيما الذكور.

لقد انخفض استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة في الأعوام الأخيرة؛ بسبب خطورة التسمم الحاد عند تناولها بجرعات عالية في محاولات الانتحار، وبسبب كثرة تأثيراتها الجانبية المضادة للكولين. ولكن لا يوجد ما يمنع استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة في حالات الاكتئاب الشديدة والمسببة للعجز إذا كان هناك تقييم شامل لإمكانية إيذاء المريضة نفسها، وإذا أعطي الدواء بكميات صغيرة.

يعد كلٌ من إيميبرامين imipramine وأميتريبتلين amitriptyline حالياً الخيار الأول في معالجة حالات الاكتئاب المتوسطة إلى الشديدة في أثناء الحمل. ويمكن استخدامهما أيضاً لضبط أعراض القلق والهلع الشديدة والمسببة للعجز والتي لم تتحسن بالمعالجة النفسية. من مزايا مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أنها تفرز بتراكيز قليلة في حليب الأم المرضع، ولم يظهر أنها تسبب أذى للوليد والرضيع، لذلك يمكن متابعة استخدامها للأمهات المرضعات بعد الولادة وفي أثناء الإرضاع.

● مضادات الاكتئاب المثبطة لاسترداد السيروتونين الانتقائية SSRIs:

زاد استخدام مضادات الاكتئاب المثبطة لاسترداد السيروتونين الانتقائية مثل باروكسيتين وسيرترالين وفلوكسيتين وفلوفوكسامين وسيتالوبرام في العقد الأخير خياراً أول في الاكتئاب الخفيف إلى المتوسط. وقد ثبت أنها أكثر تحملاً من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وأكثر أماناً في الجرعات المفرطة. وقد عرف سابقاً أنها آمنة نسبياً في أثناء الحمل والإرضاع، ولكنها تقدم مثالاً حياً على تغير الإرشادات العلاجية المسندة بالبراهين نتيجة توافر براهين جديدة على تأثيرات الأدوية الحديثة. فقد عرف في السنوات الأخيرة في عدد من الدراسات والحالات السريرية بأن استخدام فينلافاكسين ومضادات الاكتئاب المثبطة لاسترداد السيروتونين الانتقائية قد ترافقها مضاعفات ولادية متنوعة مثل الخداج ونقص وزن الولادة وصعوبات تنفسية وسلوكية عصبية وزيادة قبول الولدان في الحواضن.

قد ترافق استخدام مضادات الاكتئاب المثبطة لاسترداد السيروتونين الانتقائية في أثناء الحمل أعراض امتناع مزعجة لدى حديثي الولادة، وباضطرابات نزفية تشبه التي

تشاهد لدى البالغين بتأثير هذه الأدوية. وما زال سيرترالين حتى الآن الدواء الأكثر أماناً في أثناء الإرضاع.

• **مثبتات المزاج mood stabilizers:**

تستخدم الأدوية المثبتة للمزاج مثل الليثيوم والأدوية المضادة للصرع - كاربامازبين وفالبروات الصوديوم ولاموتريجين - في علاج الهوس الحاد، ويوصفها جرعة صيانة في الاضطراب ثنائي القطب، وعلاجاً داعماً في معالجة الاكتئاب المعند المزمن. ولجميع الأدوية المثبتة للمزاج تأثيرات ماسخة وسامة للأجنة، وللأدوية المضادة للصرع المستخدمة في الاضطرابات النفسية التأثيرات الجانبية ذاتها المشاهدة عند معالجة النساء المصابات بالصرع بهذه الأدوية.

تستخدم النساء المصابات باضطراب مزاج ثنائي القطب فعال الأدوية المثبتة للمزاج طوال جزء كبير من حياتهن المخصبة، لذلك يجب توعيتهن بمخاطر استمرار المعالجة أو إيقافها على الحمل. ويُنصح بإعطاء جرعة صغيرة من دواء مضاد للذهان بدلاً من الأدوية المثبتة للمزاج، إذا كانت المرأة المصابة بالاضطراب ثنائي القطب الفعال تخطط للحمل، أو صارت حاملاً وذلك لعلاج هجمات الهوس الحادة وعلاجاً وقائياً في الحالات العقلية المستقرة.

• **الليثيوم lithium:**

من المعروف منذ زمن بعيد أن لليثيوم علاقة بالتشوهات القلبية الولادية الخلقية، ولاسيما شذوذ إيبشتاين Ebstein's anomaly الذي تحدث فيه تشوهات في الصمام مثلث الشرف. وقد تبين أن التعرض لليثيوم يزيد الخطورة المتوقعة لشذوذ إبشتاين عند الأطفال، ولكن تبقى هذه الزيادة صغيرة بالأرقام المطلقة.

هناك مخاطر أخرى مرتبطة بالليثيوم مثل استسقاء السائل الأمنيوسي، وداء السكري عند الوليد، واضطرابات نظم القلب، واليرقان، وقصور الدرقية. وقد يرافق التغيير السريع في حجم البلازما عند الأم حول فترة الولادة ارتفاع المستويات المصلية لليثيوم إلى مستويات سمية لكلٍ من الأم والوليد، وقد تنجم عن ذلك إصابة الوليد بمتلازمة الطفل الرخو floppy infant التي تتميز بالميل إلى النوم وبضعف المقوية والزرقة وتسرع التنفس وتسرع القلب وضعف الرضاعة (المص).

يجب ألا يوقف العلاج فجأة عند النساء اللواتي يحملن وهن يتعالجن بالليثيوم لخطورة نكس المرض لديهن. ويجب إجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية باكراً لكشف إصابة الأجنة بعيوب خلقية في القلب للسماح للحامل باتخاذ القرار بإكمال الحمل أو إنهائه.

أظهرت مراجعة عدة مصادر أن الليثيوم هو الخيار الأول حين الحاجة إلى أدوية معدلة للمزاج في أثناء الحمل، ولكن كثيراً من النساء لن يقبلن ذلك، مما يوجب معالجتهن بجرعات صغيرة من الأدوية المضادة للذهان النموذجية مثل هالوبيريدول أو ترايفلوبيرازين عند الضرورة.

• **فالبروات valproate:**

لم يدرس فالبروات جيداً في أثناء الحمل، لكن رافقت استعماله تشوهات ولادية كبيرة بما فيها الشوك المشقوق، إذ شوهدت عيوب الأنبوب العصبي عند مواليد ٥٪ من النساء اللواتي استخدمن الفالبروات في الثلث الأول من الحمل، ولذلك فإن اختياره ليس مفضلاً على الليثيوم، لكن إذا استمرت الحامل على استخدامه فلابد من إضافة الفولات الذي قد يخفف من خطورة حدوث التشوهات. قد يسبب فالبروات تغيرات في وظيفة التخثر تمثل خطورة على الأم وعلى الجنين في أثناء الحمل وفي نهايته، وقد تكون المعالجة البديلة الأكثر أماناً هي التخليج الكهربائي أو مضادات الذهان عالية القدرة.

يفرز فالبروات في حليب الثدي بتراكيز قد تصل إلى ١٠٪ من التراكيز المصلية لدى الأم. وقد سجلت علامات نقص صفيحات دموية وفقر دم عند أطفال بعمر ٣ أشهر تعرضوا لفالبروات في أثناء الحياة الرحمية وفي أثناء الإرضاع الوالدي، وقد تتراجع هذه العلامات بعد إيقاف الإرضاع.

• **كاربامازبين carbamazepine:**

يعبر كاربامازبين المشيمة، وقد وثقت العديد من التقارير احتمال إحداثه تشوهات في الجنين. وفي دراسة استتباقية على ٣٥ طفلاً تعرضوا لكاربامازبين في أثناء الحياة الرحمية تبين أن معدل حدوث العيوب الوجهية القحفية ١١٪، ونقص تصنع الأظافر ٢٦٪، وتأخر التطور ٢٠٪. لذلك يجب تجنب استخدام كاربامازبين في أثناء الحمل.

يفرز كاربامازبين في حليب الثدي، وقد سجلت بعض التأثيرات العابرة لدى الأطفال الذين تعرضوا لكاربامازبين بسبب الرضاعة وشملت التهاب الكبد الركودي، واضطراب وظائف الكبد على نحو عابر، والنزق، والوسن، وصعوبة الرضاعة.

• **لاموتريجين:**

لا يعرف الكثير عن هذا الدواء الجديد نسبياً، ولكن تبين المعلومات المتوافرة أن استخدامه منفرداً ترافقه خطورة

احتمال إحداث تشوهات جنينية قد تصل إلى ٣٪، وأكثر هذه التشوهات الجنينية حدوثاً هو شق سقف الحنك. يفرز لاموتريجين في حليب الثدي، وينصح بتجنب وصفه في أثناء الإرضاع الوالدي إلى حين توافر معلومات أكثر عن تأثيراته.

- **الأدوية المضادة للذهان antipsychotic drugs:**

توصف الأدوية المضادة للذهان لمعالجة الاضطرابات النفسية الحادة والمزمنة، مثل اضطراب المزاج ثنائي القطب والفصام والأمراض المشابهة للفصام. قد تستمر المريضات في أثناء هجوع المرض بتناول المستحضرات الفموية أو المستحضرات مديدة التأثير للأدوية المضادة للذهان. وعلى الرغم من إضعاف الخصوبة بزيادة مستويات البرولاكتين المصلية، فإن معظم الأدوية المضادة للذهان الأحدث "اللانموذجية" ليس لها هذا التأثير، وقد تحمل نساء يتناولن الأدوية المضادة للذهان، وقد يرغبن في إكمال الحمل فيجب عندها معالجتهن بحزم لأن تأثير الذهان يفوق مخاطر الأدوية المضادة للذهان في الجنين.

- **الأدوية المضادة للذهان النموذجية:**

ليس لمضادات الذهان النموذجية خطورة مهمة في تشويه الجنين، ويمكن عند الحاجة إلى التهدئة في أثناء معالجة ذهان حاد استخدام كلوربرومازين، وإلا فإن ترايفلوبيرازين وهالوبيريدول هما الخيار العلاجي الأول. يفضل سريرياً وصف الأدوية المضادة للذهان على شكل مستحضرات فموية للحامل للسماح بمرونة أكبر في تعديل الجرعات، ولا يُنصح بالاستخدام المنوالي لمضادات الذهان مديدة التأثير في الحمل، بسبب احتمال حدوث تأثيرات جانبية خارج هرمية في الوليد أو الرضيع لعدة أشهر بعد تناول العلاج. وقد يسبب كل من الفينوتيازينات وهالوبيريدول أعراض امتناع أو أعراضاً خارج هرمية عابرة في الوليد، ولذلك يجب سحب العلاج في الأسبوع ٣٦-٣٨ من الحمل إن كان ذلك ممكناً.

- **الأدوية المضادة للذهان اللانموذجية:**

يتزايد استخدام الأدوية المضادة للذهان اللانموذجية الجديدة لأنها أفضل تحملاً من ناحية التركين والتأثيرات الجانبية خارج الهرمية كما أنها لا تنقص الخصوبة. وقد يحدث الحمل في أوقات تغيير الأدوية من النموذجية إلى اللانموذجية. ولكن مازالت المعلومات المتعلقة باستخدامها وبتأثيراتها في أثناء الحمل شحيحة.

- **مشتقات البنزوديازبين:**

يجب تجنب استخدام مشتقات البنزوديازبين في أثناء الحمل ولاسيما في الثلث الأول منه. وإذا ما فوجئت المريضة بحمل لم تكن تخطط له في أثناء علاجها بالبنزوديازبينات يجب إيقافها. كما يجب تجنب وصفها للأم المرضع.

الاضطرابات المعرفية

نهلة الحاج حسن

تُعدّ الاضطرابات المعرفية صلة الوصل بين الطب النفسي وطب الجهاز العصبي وتأثيرات الأدوية، ويتطلب تشخيصها وعلاجها إجراء فحص طبي نفسي دقيق يشمل أخذ قصة مرضية مفصلة وفحص الحالة العقلية. تتظاهر الاضطرابات المعرفية بأعراض سلوكية وبخلل في واحدة أو أكثر من الوظائف المعرفية التي تتضمن كلاً من الذاكرة واللغة والتوجه والمحاكمة والعلاقات الاجتماعية وتنفيذ الأفعال وحل المشكلات.

صنفت هذه الاضطرابات قبل نحو قرن من الزمن تحت عنوان الاضطرابات النفسية العضوية أو الاضطرابات الدماغية العضوية؛ لأنها تنجم عن حالات مرضية يمكن كشفها مثل أورام الدماغ أو التسمم أو غيرها، في حين أطلق على الاضطرابات الدماغية التي لم يتوافر لها تفسير عضوي في الماضي كالاكتئاب اسم الاضطرابات الوظيفية، وقد عُدل عن هذه التصنيفات القديمة بعدما بينت الدراسات أن لكل اضطراب نفسي مركّباً عضوياً، وأن استخدام مصطلح (وظيفي) بمعنى (غير عضوي) قد يكون مضللاً، وأنه لا بد دائماً من تأكيد أثر خلل الوظائف الدماغية، والبنى الجسدية التي تشكل مراكز العواطف والعمليات العقلية، في حدوث الاضطرابات النفسية.

التصنيف:

لكل من الاضطرابات المعرفية الأساسية الثلاثة (الخرف والهذيان والنساوة) تصنيفات فرعية تعتمد على السببيات المرضية، وسيُناقش كل منها حين الحديث عن الاضطراب بعينه.

التقييم السريري

يسعى الطبيب حين الاستماع إلى القصة المرضية إلى الحصول على صورة واضحة عن تطور المرض؛ إذ يجب تقصي الاضطرابات المعرفية الخفية وتقلب الأعراض وسير المرض، وينبغي على الطبيب استخراج تصور كامل لتبدلات البرنامج اليومي للمريض كاهتمامه بنظافته وبعمله وبهواياته ومقدرته على القيام بالمهام اليومية كالتسوق وتحضير الطعام وغيرها، ومن المهم أيضاً أن يركز الطبيب على الشكوى الرئيسة وفق ما يراه المريض أو المريضة لربطها بالوضع الطبي الذي أدى إلى ظهورها.

فحص الحالة العقلية:

بعد أخذ قصة مرضية كاملة؛ تُقيّم الحالة العقلية بهدف فحص أداء المريض وقدراته وتحديد مواطن الضعف والقوة عنده، وكذلك تأسيس قاعدة للمقارنات المستقبلية الأساسية لتوثيق فعالية المعالجة وللسماح بمقارنة مرضى مختلفين. ويجب على الطبيب حين اختبار الأداء المعرفي أن يُقيِّم الذاكرة والقدرات البصرية الفراغية وقدرات القراءة والكتابة والرياضيات والمقدرة على التجريد.

تخطيط الدماغ الكهربائي:

تخطيط الدماغ الكهربائي اختبار سهل وغير غازٍ لتقييم فعالية الدماغ وله حساسية عالية لكثير من الاضطرابات؛ لكن نوعيته منخفضة نسبياً. وإضافةً إلى استخدامه الفعال في الصرع؛ فإن له أهمية كبيرة في كشف تغيرات النظم الكهربائي المرافقة للهذيان الخفيف والآفات الدماغية الشاغلة لحيز، والنوب الجزئية المعقدة المستمرة، كما أنه حساس للحالات السمية والاستقلابية.

التصوير بالرنين المغنطيسي والتصوير المقطعي المحوسب:

أثبت كل من التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي أنهما يشكلان أدوات استقصاء مفيدة في الأمراض النفسية العصبية؛ إذ تسمح أجهزة الرنين الحديثة بإجراء قياسات مباشرة للبنى الدماغية كالحصين واللوزة وغيرها، وقد حل الرنين محل التصوير المقطعي المحوسب على نحو كبير عند الاستقصاء العصبي النفسي بوصفه طريقة أكثر فائدة وأفضل مردوداً.

أولاً- الخَرَف:

يُعَرَّفُ الخرف بأنه اختلال مُتَقَدِّم في الأداءِ المعرفيّ لا يرافقه اضطراب الوعي؛ إذ يبقى المريض واعياً، ولكن يظهر عليه عدد من الأعراض التي تشير إلى خلل في الأداء مزمن ومنتشر. ويُعدّ الخللُ العامُّ في الذكاء الملمحَ الأساسي، ويتظاهر بصعوبات في الذاكرة والانتباه والتفكير والإدراك، وغالباً ما يتأثر أيضاً المزاج والشخصية والمحاكمة والسلوك الاجتماعي. ومع وجود معايير تشخيصية نوعية لأنماط خرف متعددة، كداء ألزهايمر والخرف وعائي المنشأ؛ فإنَّ كلَّ أنماط الخرف تشترك بعوامل شائعة محددة تؤدي إلى تراجع مميزٍ في الأداءِ الاجتماعي أو الوظيفي إضافةً إلى تراجع ملحوظ عن مستوى سابق للأداء، وتشكل هذه العوامل المشتركة متلازمةً يُعدُّ تَعرُّفها سريرياً أمراً حاسماً في تشخيص الخرف، وقد تكون هذه المتلازمة مترقية أو ثابتة،

دائمة أو عكوسة. ومع أن تحديد سبب محدد قد يكون مستحيلاً؛ فإنه يجب دائماً عدم الاكتفاء بتشخيص الخرف بصفته متلازمة، بل افتراض وجود سببٍ كامنٍ للمرض وتقصيه؛ إذ يعاني قُرابة ١٥٪ من المصابين بالخرف حالات عكوسة إذا طُبِّقت المعالجة قبل حدوث أضرار دائمة، وتعود عكوسية بعض حالات الخرف إلى السببيات المرضية الكامنة وإلى توافر العلاج الفعال وتطبيقه في الوقت المناسب.

الوبائيات:

يتزايد معدلُ انتشار الخرف مع التقدم بالعمر؛ إذ يبلغ معدل انتشاره نحو ٥٪ تقريباً في الأعمار التي تزيد على ٦٥ سنة و٢٠-٤٠٪ في الأعمار فوق ٨٥ سنة، ويبلغ انتشار الخرف نحو ١٥-٢٠٪ في العيادات الخارجية العامة للمسنين و٥٠٪

الجدول (١) الأسباب المرضية المحتملة للخرف	
١- الخرف التنكسي	- داء ألزهايمر. - الخرف الصدغي الجبهي(داء بيك). - داء باركنسون. - خرف جسم ليوي.
٢- منوعات	- داء هنتنغتون. - داء ويلسون. - حثل الكريات البيض متعدد الصباغ.
٣- أسباب نفسية	- الخرف الكاذب في الاكتئاب. - التراجع المعرفي في الفصام.
٤- أسباب دماغية	- استسقاء الدماغ طبيعي الضغط. - أورام الدماغ الأولية والانتقالية.
٥- أسباب استقلابية	- عوز الفيتامين ب١٢. - أمراض الغدد الصم. - الاضطرابات الاستقلابية المزمنة.
٦- الرضوض	- الخرف بعد الرض. - الورم الدموي تحت الجافية.
٧- أمراض معدية	- أمراض البريون prion، مثل داء كروتزفيلد جاكوب. - متلازمة عوز المناعة المكتسب. - الزهري.
٨- أسباب قلبية وعائية	- احتشاء الدماغ. - داء بينسفانغر (اعتلال الدماغ بالتصلب الشرياني تحت القشر). - قصور الديناميكيات الدموية (فرط التهوية أو نقص الأكسجة).
٩- أمراض نزع الميلانين demyelination	- التصلب المتعدد.
١٠- الأدوية والسموم	- الكحول. - المعادن الثقيلة. - الإشعاع. - الخرف الكاذب الناجم عن الأدوية (مثل مضادات الكولين). - أول أكسيد الكربون.

في دور رعاية المسنين. والخرف من نمط ألزهايمر هو النمط الأكثر شيوعاً؛ إذ يشكل ٥٠-٦٠٪ من مجمل الحالات، ويزداد انتشاره مع تقدم العمر، فيبلغ ٦٪ من الرجال بعمر ٦٥ و٨٪ من النساء بالعمر نفسه، ويصل معدل انتشار الخرف من نمط ألزهايمر إلى ٢١٪ في عمر ٩٠ سنة، منها ٤٠-٦٠٪ حالات خفيفة، ويشغل مرضى ألزهايمر أكثر من ٥٠٪ من أسرة دور الرعاية.

أما النمط التالي في الشيوع فهو الخرف وعائي المنشأ الذي يرتبط سببياً بالأمراض الدماغية الوعائية، ويبلغ ١٥-٣٠٪ من كل حالات الخرف. ويكثر حدوث هذا النوع في الأشخاص بأعمار ٦٠-٧٠ سنة، وهو يصيب الرجال أكثر من النساء، ويعاني قرابة ١٠-١٥٪ من المرضى ترافق الخرف الوعائي والخرف من نمط ألزهايمر في الوقت نفسه.

وتتضمن الأسباب الشائعة الأخرى للخرف - والتي يشكل كل منها ١-٥٪ من الحالات - رض الرأس، والخرف المرتبط بتعاطي الكحول، وأنماط خرف متنوعة مرتبطة باضطرابات الحركة كداء هنتنغتون وداء باركنسون.

السببيات المرضية:

تتضمن الأسباب الأكثر شيوعاً للإصابة بالخرف عند الأفراد بعمر أكبر من ٦٥ سنة:

١- داء ألزهايمر.

٢- الخرف الوعائي.

٣- ترافق خرف ألزهايمر والخرف الوعائي.

أما الأمراض الأخرى التي تؤلف نحو ١٠٪ من الأسباب؛ فتتضمن خرف أجسام ليوي Lewy body dementia وداء بيك Pick's disease وخرف الفص الجبهي ومَوَه الرأس طبيعي الضغط normal pressure hydrocephalus والخرف الكحولي والخرف المرافق لداء باركنسون والخرف في سياق الأمراض المعدية مثل الزهري وعوز المناعة البشري. وينجم العديد من أنماط الخرف المشخص سريرياً عن أسباب عكوسة مثل الاضطرابات الاستقلابية (مثل قصور الدرقية)، والعوز الغذائي (مثل عوز فيتامين ب ١٢ أو عوز الفولات)، ومتلازمة الخرف الكاذب الناجمة عن الاكتئاب.

وفيما يلي تفصيل أكثر هذه الأشكال أهمية:

١- الخرف من نمط الزهايمر dementia of the Alzheimer's type: وصف لويس ألزهايمر عام ١٩٠٧ حالة مرضية أخذت اسمه لاحقاً؛ وهي حالة امرأة عمرها ٥١ سنة مصابة بخرف مترقٍ منذ أربع سنوات ونصف، يتطلب تأكيد

الجدول (٢) المعايير التشخيصية للخرف من نمط ألزهايمر بحسب DSM-IV-TR
١- تدهور معرفي يتظاهر بكل من: أ- خلل الذاكرة (خلل القدرة على تعلم معلومات جديدة أو تذكر ما تم تعلمه سابقاً). ب- واحد أو أكثر من الاضطرابات المعرفية التالية: ● حبسة كلامية aphasia ● لا أدائية (أو تعذر الأداء) apraxia ● عسر البلع ● اضطراب الأداء التنفيذي ٢- يسبب هذا التدهور خللاً نوعياً في الأداء المهني أو الاجتماعي وتراجعاً نوعياً عن مستوى أداء سابق. ٣- يتميز السير ببدء تدريجي وبتدهور معرفي مستمر. ٤- لا يمكن عزو هذا التدهور إلى أي مما يلي: أ- حالات عصبية مركزية أخرى تسبب تراجعاً مترقياً في الذاكرة والمعرفة، مثل أمراض الأوعية الدماغية أو داء باركنسون أو داء هنتنغتون أو استسقاء الدماغ طبيعي الضغط أو أورام الدماغ أو الورم الدموي تحت الأم الجافية. ب- حالات جهازية معروف أنها تسبب الخرف، مثل قصور الدرقية، أو عوز فيتامين ب ١٢ أو حمض الفوليك أو النياسين، أو فرط الكلسيوم أو الزهري العصبي أو عدوى فيروس عوز المناعة البشري. ج- الحالات الناجمة عن تعاطي المواد الفعالة نفسياً. ٥- لا يحدث الخلل حصرياً خلال سير الهذيان. ٦- لا يمكن تفسير الاضطراب على نحو أفضل باضطراب آخر، مثل الاكتئاب أو الفصام.

تشخيص داء ألزهايمر فحصاً تشريحياً مرضياً للدماغ، ولكن من المعتاد تشخيص الخرف من نمط ألزهايمر اعتماداً على الموجودات السريرية بعد استبعاد الأسباب الأخرى للخرف.

العوامل الجينية: مع أن سبب خرف ألزهايمر لا يزال مجهولاً؛ فقد حدث تطور في فهم الأساس الجزيئي لحدوث الترسبات النشوانية التي تشكل معلماً رئيساً في السببيات المرضية العصبية للاضطراب. كما يفترض أن العوامل الوراثية تؤثر في تطور الاضطراب في بعض الحالات على الأقل؛ إذ توجد قصة عائلية لخرف ألزهايمر في ٤٠٪ من المرضى بحسب بعض الدراسات، ويدعم التأثير الجيني أيضاً أن توافق معدلات الإصابة لدى التوائم وحيدة البيضة أعلى منها عند التوائم ثنائية البيضة (٤٣٪ مقابل ٨٪). وتبين دراسات جيدة النوعية إمكان انتقال المرض في بعض العائلات بوساطة جين جسدي سائد مع أن هذا الانتقال نادر عادة، ويبدو أن للخرف من نمط ألزهايمر صلة بالصبغيات ١ و٤ و٢١.

الإمراضية العصبية: ظهر في الدراسات بعد الموت أن دماغ المصابين بداء ألزهايمر أخف مما في غير المصابين، ويبين الفحص المجهري الآفات الأكثر بروزاً التي وصفها ألزهايمر، وهي اللُوَيْحات plaques خارج الخلوية والتَّشابُكات اللُيَيْفِيَّة العَصَبِيَّة neurofibrillary tangles داخل الخلوية. ولم يتحدد حتى الآن أي من هذه الآفات هو المسؤول عن الخلل المعرفي.

تتضمن اللويحات مركزاً نشوانياً محاطاً بحثل dystrophy مملوء ببروتينات تاو Tau proteins مُخَرَّبَة بفرط الفَسْفَرَة hyperphosphorylation. أما التَّشابُكات اللُيَيفِيَّة العَصَبِيَّة فتتركب من خيوط حلزونية مزدوجة وخيوط مستقيمة وبنى مماثلة للبنى الموجودة في المادة الحثلية حول اللويحات.

الفرضية الكولينية: تم تحديد توضع التغيرات المرضية في داء ألزهايمر على كلا المستويين البنيوي والوظيفي. تحدث اللويحات والتَّشابُكات أولاً في الحصين hippocampus قبل أن تنتشر إلى المناطق الأخرى. وتكون بعض أجزاء الدماغ مصونة نسبياً؛ إذ لا يصاب الفص القذالي حتى مراحل متأخرة من المرض. ويبدو أن المخيخ لا يصاب بالآفات العصبية. وأظهرت الدراسات براهين قوية على فقد نوعي للعصبونات الكولينية في النواة القاعدية لمينرت basal nucleus of Meynert؛ مما قاد إلى الفرضية الكولينية القائلة بأن الخلل المعرفي في داء ألزهايمر يرجع إلى تأثر العصبونات الكولينية. وكانت هذه الفرضية هي التي قادت إلى تطوير الطرق الدوائية لتصحيح الفقد الكوليني؛ مما أدى بالتالي إلى تقديم المركّبات الأولى المصممة لداء ألزهايمر خصوصاً.

طليعة البروتين النشواني amyloid precursor protein: يتوضع جين طليعة البروتين النشواني على الذراع الطويلة للصبغي ٢١، ويؤدي تحطم طليعة البروتين النشواني إلى تشكل البروتين A4 وهو المكون الأساسي للويحات الشيخية. وما زالت البحوث لدراسة استقلاب هذا البروتين في الأصحاء وفي المصابين بداء ألزهايمر مستمرةً للإجابة عن هذا السؤال.

الجينات E4 المتعددة: يصاب الناس الذين يمتلكون نسخة واحدة من الجين E4 بداء ألزهايمر أكثر بثلاث مرات ممن لا يوجد لديهم هذا الجين، ويصاب من توجد عنده نسختان من هذا الجين أكثر بثماني مرات. ولا ينصح مع ذلك حالياً تحري هذا الجين؛ لأنه قد يوجد عند أشخاص غير مصابين بالخرف كما لا يوجد عند كل الأشخاص المصابين.

النواقل العصبية: يُعدّ كل من الأستيل كولين والنورأدرينالين الناقلين العصبيين الأكثر تداخلاً في سببيات داء ألزهايمر؛ إذ يفترض انخفاض فعاليتهما في المصابين، وبدت في دراسات عديدة نتائج تتفق مع نظرية حدوث تنكس نوعي في العصبونات الكولينية في النواة القاعدية لمينرت في الأشخاص المصابين بداء ألزهايمر، وهناك دراسات أخرى تظهر نقصاً في تركيز الأستيل كولين والكولين أستيل ترانسفيراز في الدماغ؛ مما يدعم النقص الكوليني في داء ألزهايمر. فالكولين أستيل ترانسفيراز هو الإنزيم الأساسي في تصنيع الأستيل كولين، ويوحي نقصُ هذا الإنزيم نقصَ عدد العصبونات الكولينية الموجودة في الدماغ. أما خلل النورأدرينالين فقد استُنتج من ملاحظة تناقص العصبونات المحتوية على النورأدرينالين في بعض الدراسات على أدمغة الأشخاص المصابين بداء ألزهايمر. ومن النواقل الأخرى التي قد تسهم في حدوث هذا المرض الكورتيكوتروبين والسوماتوستاتين؛ إذ لوحظ نقص هذين الناقلين العصبيين في أشخاص مصابين بداء ألزهايمر.

أسباب أخرى: من النظريات الأخرى التي وضعت لتفسير مرض ألزهايمر نظرية خلل تنظيم عملية التمثيل الغذائي للفوسفولبيد الموجود في أغشية العصبونات؛ مما يؤدي إلى أغشية أكثر صلابة من الحالة الطبيعية. كما قيل بسمية الألمنيوم عاملاً مسبباً للمرض، فقد وجدت مستويات عالية من الألمنيوم في أدمغة بعض المرضى الذين يعانون مرض ألزهايمر، ولكن هذا لا يُعدّ عاملاً مسبباً نوعياً.

٢- الخرف الوعائي vascular dementia: يُعدّ اعتلال الأوعية السبب الثاني للخرف من حيث الانتشار. ولما كانت

المسببات الوعائية للاختلالات المعرفية شائعة وقابلة للوقاية والاستجابة للعلاج؛ فإن للتشخيص الباكر أهمية في هذا المرض. والخرف الوعائي ليس مرضاً، بل هو متلازمة، ويعتقد أن السبب الأساسي فيها اعتلال الأوعية في مناطق متعددة من الدماغ وإصابتها باحتشاءات. وغالباً ما يشيع حدوث الخرف الوعائي في الرجال؛ ولاسيما الذين يعانون وجود عوامل خطورة قلبية وعائية أخرى، ويؤثر الاضطراب أولاً في الأوعية المخية الصغيرة والمتوسطة مسبباً احتشاءات بؤرية متنية (برانشيمية) عديدة تنتشر في مناطق واسعة من الدماغ، وقد تنجم هذه الاحتشاءات عن سد الأوعية بوساطة لويحات تصلبية أو صمات من مناطق بعيدة مثل الدسامات القلبية.

أما الملامح السريرية للخرف الوعائي فتشمل المتلازمة المعرفية والموجودات العصبية؛ تتميز المتلازمة المعرفية بقصور الذاكرة ومتلازمة عسر التنفيذ وبطء معالجة المعلومات وتغيرات في المزاج والشخصية. يكون قصور الذاكرة هنا أخف منه في داء ألزهايمر، أما متلازمة عسر التنفيذ فتنطوي على خلل في رسم الهدف والمبادرة والتخطيط والتنظيم والتتالي والتنفيذ إضافة إلى التجريد. في حين تبقى الشخصية والبصيرة محفوظتين في الحالات الخفيفة والمتوسطة من الخرف الوعائي.

أما الموجودات العصبية فهي آفات بؤرية في الدماغ تظهر باكراً خلال سير المرض، وتتضمن قصوراً حسياً أو حركياً وانخفاضاً في القدرة على التنسيق وعلامة بابنسكي وتضيق الساحة البصرية وعلامات بصلية وعلامات خارج هرمية مع مشية غير ثابتة وسقوط غير محرض.

ومدرسياً يتميز الخرف الوعائي بالبدء المفاجئ نسبياً (خلال أيام أو أسابيع) والتدهور التدريجي (تحسن بسيط بعد التراجع) والسير المتبدل (مختلف بتغير الأيام).

٣- مرض بينزفانغر Binswanger's disease: يعرف أيضاً باعتلال الدماغ تحت القشري بتصلب الشرايين subcortical arteriosclerotic encephalopathy، ويتميز باحتشاءات صغيرة متعددة في المادة البيضاء تؤدي إلى تبدلات في المناطق القشرية، كان هذا الداء يُعدّ سابقاً حالة نادرة، ولكن تطور تقنيات تصوير الدماغ أظهرت أنه أكثر شيوعاً مما كان يعتقد سابقاً.

٤- داء بيك Pick's disease: يتميز داء بيك برجحان انتشار الضمور في المناطق الصدغية الجبهية، حيث تفقد من هذه المناطق العصبونات وخلايا الدبق العصبي، وتتشكل فيها كتل من هياكل الخلايا تدعى أجسام بيك العصبونية التي تشاهد في بعض العينات بعد الوفاة؛ ولكنها غير ضرورية للتشخيص. لا يعرف سبب داء بيك حتى الآن، وهو يشكل قرابة ٥٪ من جميع أشكال الخرف غير العكوس، وهو أكثر شيوعاً في الرجال؛ ولاسيما في أقرباء المصابين به قرابة من الدرجة الأولى. وقد يصعب التمييز بين داء بيك والخرف من نمط ألزهايمر، ولكن المراحل الأولى لداء بيك تتميز بتغيرات في الشخصية والسلوك، مع احتفاظ نسبي بالوظائف المعرفية الأخرى، كما أنه يبدأ قبل بلوغ الخامسة والسبعين من العمر. أما الحالات العائلية فقد تحدث بعمر أقل، وأظهرت بعض الدراسات أن نحو نصف حالات داء بيك هي من النمط العائلي. وتشيع في داء بيك ملامح متلازمة كلوفر بوسي Klüver-Bucy syndrome (فرط النشاط الجنسي، وفرط فموية hyperorality، ولامبالاة) أكثر من شيوعها في داء ألزهايمر.

٥- داء أجسام ليوي Lewy Body disease: يمتاز هذا المرض بوجود أجسام ليوي الاشتمالية في قشرة المخ، وهو خرف مشابه سريرياً لخرف ألزهايمر، وغالباً ما يتميز منه بوجود الهلوسة (تلاحظ الهلاوس البصرية المتكررة في نحو ثلثي المرضى) والعلامات خارج الهرمية التي تشاهد في أقل من نصف المرضى حين حضورهم للفحص، وقد لا توجد أبداً في ربع المرضى. كما تشيع أعراض الاكتئاب الذي يعانيه نحو ٤٠٪ من المرضى، ومن الملاحظ أن المصابين بداء أجسام ليوي يبدون تأثيرات جانبية ملحوظة حين معالجتهم بالأدوية المضادة للذهان.

ومن المهم الإشارة إلى أن سير داء أجسام ليوي سريع نسبياً مقارنة بداء ألزهايمر؛ إذ يتطلب ١-٥ سنوات لدخوله في المراحل النهائية للمرض التي يصبح فيها الخرف عميقاً، وترافقه باركنسونية شديدة.

٦- داء هنتنغتون Huntington's disease: يرافق داء هنتنغتون نموذجياً تطور الخرف، ويكون الخرف المشاهد في هذا المرض من نمط الخرف تحت القشري الذي يتميز من النمط القشري للخرف بزيادة حدوث الاضطرابات الحركية وبقلة حدوث الاضطرابات اللغوية، فيبدي المصاب بالخرف في داء هنتنغتون في المراحل المبكرة والمتوسطة من المرض أعراضاً من البطء الحركي النفسي وصعوبة في تنفيذ المهمات المعقدة، مع بقاء الذاكرة واللغة والبصيرة بقاءً نسبياً، ولكن يصبح الخرف كاملاً بتقدم الحالة مع المحافظة على الملامح التي تفرقه عن داء ألزهايمر؛ وهي ارتفاع حدوث

الاكتئاب والذهان، إضافة إلى اضطراب الحركة الكنعي الرقصي choreoathetoid التقليدي.

٧- داء باركنسون Parkinson disease: الباركنسونية هي مرض يصيب النوى القاعدية في الدماغ، مثلها في ذلك مثل داء هنتنغتون، ويشيع ترافقها والخرف والاكتئاب؛ إذ يعاني نحو ٢٠-٣٠٪ من المصابين بداء باركنسون الخرفَ، إضافة إلى أنه يمكن كشف خلل معرفي تحت سريري في ٣٠-٤٠٪ منهم. ويرافق البطءَ الحركي في داء باركنسون بطءُ التفكير عند بعض المرضى المصابين؛ وهو ما قد يشير إليه الأطباء بمصطلح تبلد الذهن bradyphrenia.

٨- الخرف المرتبط بفيروس عوز المناعة البشري HIV-related dementia: يرافق العدوى بفيروس عوز المناعة خرف يسمى "مُرَكَّب الخرف المرتبط بالإيدز" أو "خرف فيروس عوز المناعة البشري"، ويحدث الخرف في المصابين بعوز المناعة بمعدل سنوي يقارب ١٤٪، ويتوازى تطور الخرف في هؤلاء المرضى مع ظهور شذوذات بالتصوير بالرنين المغنطيسي. ويتم التشخيص بتأكيد الإصابة بفيروس عوز المناعة مع استبعاد أي أسباب مرضية أخرى قد تفسر الخلل المعرفي، وتتطلب المعايير التشخيصية لهذا المُرَكَّب برهاناً مخبرياً على الإصابة الجهازية بالفيروس، واختلالين على الأقل في المعرفة، ووجود شذوذات حركية أو تغيرات في الشخصية.

تتضمن الأعراض المعرفية الباكرة النسيان وفقدان التركيز والبطء العقلي والانخفاض في أداء المهمات المتسلسلة المعقدة. أما الأعراض السلوكية الأولية فتتضمن الفتور ونقص المبادرة والاستجابة العاطفية والانسحاب من المجتمع؛ إضافة إلى الأعراض الحركية الباكرة، وهي فقدان التوازن والتوافق وصعوبة المشي ونقص دقة حركات اليد.

غالباً ما تتطور الحالة سريعاً وصولاً إلى التدهور الشديد والموت؛ ولاسيما في المرضى المصابين باضطرابات جسدية عميقة.

٩- الخرف المرتبط برضح الرأس head trauma-related dementia: قد يكون الخرف أحد عواقب رض الرأس؛ ولاسيما المتكرر؛ إذ تحدث متلازمة خرف اللكام punch-drunk syndrome (أو خَرَف ارْتِجاج الدِّماغ dementia pugilistica) في الملاكمين المعرضين لتكرر رض الرأس لسنوات عديدة، وتتميز هذه المتلازمة بالتقلقل العاطفي والرنح ataxia والسلوك الاندفاعي.

التشخيص والمعالم السريرية:

يعتمد تشخيص الخرف على الفحص السريري بما يتضمنه من فحص الحالة العقلية والنفسية، ومعلومات من أهل المريض وأصدقائه وزملائه. ويجب وضع تشخيص الخرف بالحسبان في كل شخص يبدو عليه تغير في الشخصية بعد عمر الأربعين عاماً؛ إذ ينبغي على الأطباء الانتباه لما قد يبديه المرضى من خلل فكري ونسيان، إضافةً إلى البراهين على محاولة المرضى إخفاء العجز المعرفي من خلال الإنكار أو المراوغة أو التسويغ. وقد تشاهد علامات مميزة في مظهر المريض وسلوكه مثل الانسحاب الاجتماعي أو فرط الترتيب والتنظيم المفرط أو الميل إلى الدقة الشديدة في ربط الأحداث؛ إضافة إلى نوب مفاجئة من الغضب أو السخرية أحياناً، أو تغير المزاج، أو الكلام غير المناسب اجتماعياً، أو النكات السخيفة أو تعبيرات اللامبالاة أو البلادة؛ مما يوحي وجود الخرف؛ ولاسيما إذا ترافقت مع اضطراب الذاكرة.

يُعدّ خلل الذاكرة معلماً باكراً ومستمراً في الخرف؛ ولاسيما في أنماط الخرف القشرية كداء ألزهايمر، ويكون خلل الذاكرة خفيفاً ومركزاً على الحوادث الجديدة في المراحل المبكرة، فينسى الأشخاص الذين قابلهم خلال اليوم وأحداث اليوم نفسه، ويصبح خلل الذاكرة شديداً مع تقدم سير المرض، فلا تبقى إلا المعلومات الراسخة التي تعلمها الشخص أولاً مثل مكان ولادته. ولما كانت الذاكرة مهمة في التوجه للأشخاص والزمان والمكان؛ فإن التوجه قد يتأثر لاحقاً خلال سير الخرف، فينسى المرضى مثلاً كيفية العودة إلى غرفهم بعد الذهاب إلى الحمام؛ ولكن دون اضطراب مستوى الوعي. وقد تؤثر الإصابات القشرية في الخرف في القدرات اللغوية للمرضى، فيصاب المريض بالحبسة اللفظية مثلاً.

التغيرات العصبية والنفسية:

١- الاختلال المعرفي: يُعدّ الخرف تراجعاً معرفياً مكتسباً ومترقياً في وظائف متعددة، ويتظاهر التراجع المعرفي بالنساوة والحبسة والعمه وتعذر الأداء.

- **النساوة amnesia:** تحدث النساوة في داء ألزهايمر باكراً، وهي غير عكوسة، وتفقد الذكريات الحديثة قبل الذكريات البعيدة، ويوحي التناقض في فقد الذكريات الحديثة والبعيدة أن المشكلة الأولية تكمن في اكتساب الذكريات أو استرجاعها أكثر منها في تخرب الذاكرة، وهذا ثابت في المراحل المبكرة من داء ألزهايمر، ولكن مع تقدم المرض تختل كل عمليات الذاكرة.
- **الحبسة:** تُكشف المشكلاتُ اللغويةُ عند الكثير من مرضى

داء ألزهايمر منذ الفحص الأول، وقد يتطلب كشفها أحياناً فحصاً تفصيلياً ودقيقاً، وتتكون الظواهر المبكرة للمشكلات اللغوية من صعوبة إيجاد الكلمات والإطناب ومظاهر أخرى كالتكرار واستخدام كلمات بديلة.

● **العمه agnosia:** قد يعاني المصابون بداء ألزهايمر صعوبات في تمييز الأشياء وتسميتها، ومن أنواع العمه النوعية لداء ألزهايمر فقدان القدرة على تمييز الشخص لوجهه بالمرآة، فيعتقد أنه يرى شخصاً آخر، ويأخذ بمحادثته.

● **تعذر الأداء (اللاأدائية) apraxia:** تصبح صعوبة تنفيذ المهمات المعقدة دون خلل حركي واضحةً في المراحل المتوسطة من المرض، فتلاحظ أولاً صعوبات في ارتداء الملابس وفي العمل في المطبخ، يتبعها اختفاء القدرة على القيام بالعديد من المهمات الأكثر صعوبة؛ ويضع المرضى عادة خططاً لتجنب القيام بتلك المهمات، ويظهر تعذر الأداء فقط حين تختفي تماماً القدرة على استخدام هذه الخطط.

● **اختلالات معرفية أخرى:** لا تتم في داء ألزهايمر المحافظة على سلامة أي من الوظائف المعرفية، فيشيع حدوث صعوبة إدراك أبعاد البيئة المحيطة في المراحل المتوسطة من الاضطراب؛ مما قد يؤدي إلى توهان طبغرافي وتجول وضياع، كما تبرز الصعوبات في كل من العمليات الحسابية والانتباه والتخطيط.

٢- **الاختلال الوظيفي:** مع أن التراجع المعرفي في داء ألزهايمر يُعدّ العرض المهم للمرض؛ فإن التدهور الوظيفي هو الذي له التأثير الأكبر في حياة المصابين أنفسهم، ويستدعي الجزء الأكبر من الرعاية التي يحتاج إليها المريض. وعلى نحو عام فإن القدرات الوظيفية تتراجع بالترافق مع القدرات المعرفية.

تقسم نشاطات الحياة اليومية إلى نشاطات تتعلق بالاهتمام بالذات ونشاطات تتعلق باستخدام الأدوات، والأخيرة هي التي تتأثر أولاً في داء ألزهايمر.

الأعراض النفسية العصبية:

١- **المزاج:** العلاقة بين داء ألزهايمر والاكتئاب علاقة معقدة؛ إذ يُعدّ الاكتئاب عامل خطورة لداء ألزهايمر، ويمكن الخلط بين الاكتئاب والخرف (الخرف الكاذب)؛ إذ يحدث الاكتئاب كجزء من الخرف إضافة إلى وجود الخلل المعرفي في اضطرابات الاكتئاب. ويُوجّه الاهتمام في هذا القسم إلى حدوث الاكتئاب كعرض من أعراض الخرف. يصعب تقييم المزاج عند شخص مصاب بالخرف؛ إلا أنه يمكن تمييز الاكتئاب بوجود البطء النفسي الحركي والفتور والبكاء وضعف الشهية واضطراب النوم والتعبير عن عدم السعادة، ويعتقد عموماً أن حدوث الاكتئاب أكثر شيوعاً في المراحل الباكرة من داء ألزهايمر منه في المراحل المتأخرة. ولا يعرف السبب الكامن خلف اضطرابات المزاج في المصابين بداء ألزهايمر، بيد أن النقص الكوليني في داء الزهايمر يرافقه عادة تناقص في السيروتونين والنورأدرينالين.

٢- **الذهان:** قد تحدث في سياق الخرف أعراض ذهانية، أكثرها شيوعاً الضُّلالات الزورانية، وتحدث الهلوسة على نحو أقل؛ وخاصة منها الهلوسة البصرية. وكما في الاكتئاب تؤدي صعوبة كشف الذهان في المراحل المتوسطة والشديدة من المرض إلى اختلاف واسع في معدلات الحدوث من دراسة إلى أخرى.

٣- **الشخصية:** التغيرات في الشخصية مكون ثابت تقريباً في داء ألزهايمر، ويصف أفراد العائلة هذا التغير بأن الشخص الذي عرفوه سابقاً قد ذهب. ويتميز التغير في الشخصية بتغير في الإدراك وفي الاستجابة للعوامل البيئية؛ إذ قد يصبح الأشخاص أكثر قلقاً أو خوفاً؛ مع تسطح في الوجدان وعدم التفاعل في المواقف التي تتطلب التحدي، وقد تحدث الاستجابة الكارثية، وهي تفاعل عاطفي عنيف وقصير الأمد يحدث حين يواجه المريض بموقف صعب لا يستطيع تجنبه.

٤- **تظاهرات سلوكية أخرى:** تحولت المضاعفات السلوكية لداء ألزهايمر إلى هدف علاجي، وتتضمن هذه المضاعفات مجالاً واسعاً من السلوكيات يشتمل على التجول، وتغير عادات الأكل، وتبدلات نظام النوم، وعدم استمساك المصرات، وترتبط هذه السلوكيات كثيراً بشدة المرض، وتحدث في معظم المصابين بداء ألزهايمر.

٥- **التفاعل الكارثي catastrophic reaction:** يبدو في المصابين بالخرف تناقص القدرة على تطبيق ما سماه "كرت غولدشتاين" بالموقف المجرد abstract attitude؛ فيعاني المرضى صعوبات في التعميم بعد حادث مفرد، وفي تشكيل المفاهيم وفي إدراك أوجه التشابه والاختلاف بين المفاهيم. علاوة على ذلك؛ تختل لديهم القدرة على حل المشكلات المنطقية وإصدار الأحكام السليمة. ويحدث التفاعل الكارثي عقب إدراك المريض الخلل الفكري الشخصي تحت ظروف ضاغطة، ويحاول التعويض عن الخلل باستخدام آليات لتجنب ظهور الفشل في الأداء الفكري؛ فقد يقوم بتغيير الموضوع أو

بإطلاق النكات أو تغيير اتجاه المقابلة، ويظهر عليه الغضب والهياج، كما يشيع حدوث ضعف السيطرة على الدافع والحكم الناقص؛ ولاسيما في الخرف الذي يصيب الفص الجبهي. ومن الأمثلة على هذه الاضطرابات خشونة اللغة والنكات غير المناسبة وإهمال المظهر الشخصي والنظافة وتجاهل قواعد السلوك الاجتماعي.

٦- **متلازمة غروب الشمس sundown syndrome**: تتميز هذه المتلازمة بالنعاس والتخليط والرنح والسقوط المفاجئ، وتحدث في المرضى المسنين الخاضعين لتركين شديد وفي المصابين بالخرف الذين يبدون رد فعل معاكس عند إعطائهم جرعات قليلة من الأدوية المنشطة نفسياً، كما تحدث في المصابين بالخرف مع زوال منبه خارجي كالضوء الذي يعمل كدليل للتوجه.

التشخيص:

تقسم حالات الخرف عموماً إلى خرف قشري وخرف تحت قشري. تتركز الإصابة في الخرف القشري cortical dementia في قشرة الدماغ كما في داء ألزهايمر وداء بيك ومرض بينزفانغر وداء كروتزفيلد جاكوب. أما في الخرف تحت القشري subcortical dementia فتتركز الإصابة في بنى تقع تحت قشرة الدماغ كما في داء باركنسون وداء هنتنغتون ومُرَكّب الخرف المرتبط بالإيدز. تتأثر الذاكرة ووظائف اللغة باكراً في الخرف القشري، ويتأخر تأثرها في الخرف تحت القشري حيث تطغى أولاً مظاهر بطء التفكير وتغير الشخصية كما هو مبين في الجدول (٣):

	الخرف تحت القشري	الخرف القشري
اللغة	لا يوجد حبسة (فقد التسمية في المرض الشديد)	حبسة مبكرة
الذاكرة	خلل التذكر (الاسترجاع) أشد من خلل الحفظ (الترميز)	خلل مبكر في التذكر والحفظ
الانتباه والتذكر الفوري	مضطرب	مضطرب
المهارات البصرية الفراغية	مضطربة	مضطربة
العمليات الحسابية	سليمة حتى وقت متأخر	تختل باكراً
الوظائف الجبهية (الأداء التنفيذي)	تتأثر على نحو غير متكافئ	تتوافق درجة الخلل مع درجة الإصابة
سرعة العمليات المعرفية	تتباطأ مبكراً	طبيعية حتى مراحل متأخرة
الشخصية	لامبالاة وخمول	غير مهتم
المزاج	مكتئب	سوي
الكلام	رتة	واضح حتى مراحل متأخرة
الحركات العارضة	رقص، عرّات رعشية، خلل التوتر	غائبة
التجريد	مضطرب	مضطرب

الجدول (٣)

يشخص داء ألزهايمر حين وجود اعتلال ذاكرة يرافقه واحد على الأقل من أعراض التراجع المعرفي (وهي الحبسة واللاأدائية والعمه وسوء تنفيذ الأعمال)، ويتطلب التشخيص أيضاً وجود تناقص الأداء تناقصاً مستمراً ومترقياً، وخلل في الأداء الوظيفي أو الاجتماعي، مع استبعاد الأسباب الأخرى للخرف. والعمر حين بدء الخرف قد يكون مبكراً (يبدأ بعمر ٦٥ سنة أو أقل) أو متأخراً (يبدأ بعد عمر ٦٥ سنة). يُعدّ داء ألزهايمر الشكل الأكثر انتشاراً من أشكال الخرف، ويشكل ٦٠-٧٠٪ من مجمل الحالات.

يشخص الخرف الوعائي حين تحقق المعايير التشخيصية للخرف من نمط ألزهايمر نفسها إضافةً إلى توافر براهين مخبرية أو سريرية على السبب الوعائي للمرض. ويشخص الخرف بسبب حالات طبية عامة أخرى حين وجود براهين تشخيصية لواحد من ستة مسببات محددة للخرف؛ هي مرض عوز المناعة البشري ورض الرأس وداء باركنسون وداء هنتنغتون وداء بيك وداء كروتزفيلد جاكوب. أما الخرف الدائم الناجم عن تعاطي المواد الفعالة نفسياً؛ فيشخص بوجود قصة تعاطي الكحول أو المواد المستنشقة أو المهدئات والمنومات. يجب أن توجد المعايير التشخيصية للخرف من أجل تشخيص الخرف الدائم الناجم عن الكحول، وذلك مهم للتفريق عن النساوة التي تحدث في سياق متلازمة كورساكوف نتيجة عوز التيامين؛ وعن اضطرابات معرفية أخرى، مثل خلل الانتباه والتركيز، قد تحدث أيضاً في متلازمة فيرنكه- كورساكوف. يضاف إلى هذا أن سوء استخدام الكحول ترافقه عادةً تغيرات مزاجية ونقص شديد في التركيز وأعراض معرفية أخرى غالباً ما تلاحظ في سياق الاكتئاب؛ مما يوجب استبعادها. وتختلف معدلات انتشار الخرف الناجم عن الكحول اختلافاً كبيراً وفقاً لدراسات السكان والمعايير التشخيصية المعتمدة، ولكن يقدر أنه يشكل نحو ٤٪ من مجمل حالات الخرف.

الاستقصاءات المخبرية والشعاعية:

يجب إجراء مسح تشخيصي شامل عند تقييم مريض مصاب بالخرف بهدف الكشف عن مسببات قابلة للعكس وتزويد المريض وعائلته بتشخيص محدد. ويتطلب اتساع مجال مسببات المرض العمل على انتقاء الفحوص المخبرية اعتماداً على موجودات القصة المرضية والفحص الفيزيائي والعقلي للمريض. وقد أتاح التقدم الملحوظ في طرق تصوير الدماغ إمكانية التفريق بين الخرف من نمط ألزهايمر والخرف الوعائي أحياناً، ويؤمل أن تساعد دراسة الاستقلاب الدماغي في أشكال متنوعة من الخرف بالتصوير المقطعي لإصدار فوتون وحيد (SPECT) على التشخيص التفريقي لأسباب الخرف.

لا بد من الفحص الجسدي العام حين تشخيص الخرف فقد يميط اللثام عن مرض جهازي يؤثر في الجملة العصبية المركزية، فاكتشاف ساركوما كابوزي مثلاً يجب أن ينبه الطبيب على احتمال وجود متلازمة عوز المناعة المكتسب. ويجب أن ترجح العلامات العصبية البؤرية - كفرط المنعكسات أو ضعفها على نحو غير متناظر - الشك بمرض وعائي على الشك بمرض تنكسي، ويشير وجود علامات الفص الجبهي والمنعكسات الأولية إلى بلوغ المرض مرحلة متقدمة.

إن تشخيص مرض ألزهايمر هو تشخيص إيجابي يعتمد أساساً على أخذ قصة مرضية جيدة وشاملة مع الانتباه إلى نموذج الأعراض ووقت البدء والتطور.

التشخيص التفريقي:

يكثر ترافق الخرف الوعائي علامات عصبية بؤرية تفيد في تفريقه عن الخرف من نمط ألزهايمر. ويفرق الخرف الوعائي عن النوب الإقفارية العابرة بأنها نوب قصيرة من الخلل العصبي تستمر أقل من ٢٤ ساعة (٥-١٥ دقيقة) تنجم عن انصمامات مجهرية، أو آفات شريانية داخل القحف، تؤدي إلى إقفار دماغي عابر، وتنتهي النوبة من دون تغيرات نوعية في النسيج الدماغي، ويعاني قرابة ثلث المصابين بالنوب الإقفارية العابرة غير المعالجين احتشاء دماغياً لاحقاً؛ ولهذا فإن تمييز هذه الحالات يُعدّ خطة لمنع احتشاء الدماغ.

قد يكون تفريق الهذيان عن الخرف أصعب مما يعتقد، ويعتمد في هذا التفريق على أن الهذيان يتميز بالبدء السريع وبقصر المدة ويتقلب الخلل المعرفي في أثناء النهار ويتفاقم الأعراض ليلاً وبخلل واضح في دورة النوم واليقظة وباضطرابات بارزة في الانتباه والإدراك.

يعاني بعض المرضى المصابين بالاكتئاب خللاً معرفياً يصعب تمييزه من أعراض الخرف، لذلك يطلق عليه أحياناً اسم الخرف الكاذب، ويتم تمييزه اعتماداً على انتقائية سوء الأداء المعرفي ووجود أعراض اكتئابية واضحة وبصيرة أفضل مما يشاهد في المصابين بالخرف، وغالباً بوجود سوابق مرضية للإصابة بالاكتئاب.

قد يقوم الأشخاص في الاضطراب المفتعل بتقليد فقدان الذاكرة بطريقة مشوشة وغير متناسقة مع ما هو معروف في الخرف الحقيقي؛ إذ تفقد في الخرف الذاكرة للوقت

الجدول (٤) المظاهر السريرية الكبيرة التي تميز الخرف من الخرف الكاذب	
الخرف الكاذب	**الخرف**
السير السريري والتاريخ	
- تكون العائلة دوماً منتبهة لسوء الأداء وشدته. - يمكن وصف تاريخ البدء ببعض الدقة. - يطلب العون الطبي بعد وقت قصير من بدء الأعراض. - تترقى الأعراض بسرعة. - توجد عادةً سوابق مرضية نفسية.	- تكون العائلة غالباً غير مدركة لسوء الأداء وشدته. - يمكن تحديد تاريخ البدء على نحو مبهم. - يطلب العون الطبي بعد وقت طويل من بدء الأعراض. - تترقى الأعراض ببطء. - لا توجد عادةً سوابق مرضية نفسية.
الشكايات والسلوك السريري	
- كثيراً ما يشكو المرضى خللاً معرفياً. - تكون شكايات المرضى الخلل المعرفي مفصلة. - يؤكد المرضى العجز. - يؤكد المرضى الفشل. - يبدي المرضى جهداً قليلاً لأداء حتى المهمات البسيطة. - يعطي المرضى شعوراً قوياً بالإحباط، - غالباً ما يكون تغير الوجدان شاملاً. - غالباً ما يكون نقص المهارات الاجتماعية مبكراً ودائماً. - لا يتوافق السلوك عادة مع شدة الخلل المعرفي. - تفاقم المرض ليلاً غير شائع.	- قليلاً ما يشكو المرضى خللاً معرفياً. - تكون شكايات المرضى الخلل المعرفي غامضة. - يخفي المرضى العجز. - يبتهج المرضى بالإنجازات مع أنها بديهية. - يعتمد المرضى على الملاحظات والمفكرات وغيرها. - غالباً ما يبدو المرضى غير مهتمين. - الوجدان ضحل وغير مستقر. - تبقى المهارات الاجتماعية. - يتوافق السلوك عادة مع شدة الخلل المعرفي. - تفاقم المرض ليلاً شائع.
المظاهر السريرية المرتبطة بالذاكرة والمعرفة وسوء الأداء الفكري	
- سلامة الانتباه والتركيز غالباً. - أجوبة من نمط لا أعرف. - في اختبارات التوجه غالباً ما يجيب المرضى: لا أعرف. - يكون الخلل في الذاكرة الحديثة والبعيدة شديداً. - تشيع الفجوات في الذاكرة للأحداث لفترات محددة. - تنوع ملحوظ في الأداء لمهام صعوبتها متماثلة.	- خلل في الانتباه والتركيز. - أجوبة تقريبية متكررة. - في اختبارات التوجه غالباً ما يخطئ المرضى. - يكون الخلل في الذاكرة الحديثة أكثر منه للبعيدة. - لا تشيع الفجوات في الذاكرة للأحداث لفترات محددة. - أداء فقير متوافق في الأداء لمهام صعوبتها متماثلة.

والمكان قبل الذاكرة للأشخاص، وتفقد كذلك الذاكرة الحديثة قبل الذاكرة القديمة.

ومع أن الفصام قد ترافقه بعض الاضطرابات المعرفية المكتسبة؛ فإن أعراضه تكون أقل شدة بكثير من الأعراض الذهانية واضطراب التفكير الموجود في الخرف.

ليس من الضروري أن ترافق الشيخوخة الطبيعية تراجعاً نوعياً في المعرفة، ولكن قد تحدث مشكلات صغيرة في الذاكرة، ويشار إلى هذا عادة بالنسيان الشيخوخي الحميد أو خلل الذاكرة المرتبط بالعمر، ويتميز من الخرف بأنه ضعيف الشدة، ولا يؤثر نوعياً في السلوك الوظيفي أو الاجتماعي للشخص.

السير والإنذار:

للخرف نموذج سير تقليدي يتلخص بالبدء في الخمسينيات أو الستينيات من عمر المريض، وبالترقي التدريجي على مدى ٥-١٠ سنوات؛ مما يقود في النهاية إلى الموت. يختلف عمر البدء وسرعة التدهور بين الأنماط المختلفة من الخرف وضمن فئات التشخيص الفردية. أما متوسط البقيا لمرضى الخرف فيقدر بنحو ٨ سنوات، ضمن مجال ١-٢٠ سنة، ويرجح أن يكون سير الحالة سريعاً في المصابين بألزهايمر ويبدأ المرض فيهم باكراً مع قصة عائلية. منذ وضع تشخيص الخرف؛ يجب أن يخضع المريض لفحوص عصبية وطبية كاملة، وذلك لأن نسبة ١٠-١٥٪ من

جميع المصابين بالخرف لديهم حالات عكوسة؛ إذا بدئ بالمعالجة قبل حدوث الأذى الدماغي الدائم.

يبدأ السير الأكثر شيوعاً للخرف بعدد من العلامات الخفية التي قد تهمل في البداية من قبل المريض والأشخاص المقربين منه. وكثيراً ما يتشابه البدء التدريجي للأعراض في الخرف من نمط ألزهايمر والخرف الوعائي والخرف الناجم عن الأمراض داخل القحف أو الأورام الدماغية أو الاضطرابات الاستقلابية. وبالمقابل يبدأ الخرف الناجم عن رض الرأس أو عن السكتة stroke أو عن نقص أكسجة الدماغ أو التهاب الدماغ على نحو مفاجئ. ومع أن الأعراض تكون خفية في المرحلة الأولى من الخرف؛ فإنها سرعان ما تصبح واضحة مع تقدم المرض مما يدفع العائلة بعد ذلك للإتيان بالمريض إلى الطبيب. قد يكون المصابون بالخرف حساسين للبنزوديازيبينات أو الكحول، التي قد تثير عندهم سلوكاً عدوانياً أو هياجاً أو ذهاناً. أما في المراحل النهائية من الخرف؛ فإن المرضى يصبحون كالصدفة الخالية من محتواها السابق، فيبدون توهاناً عميقاً وعدم تناسق ونساوة وعدم استمساك البول والبراز.

المحددات النفسية الاجتماعية

قد يتأثر سير الخرف وشدته بالعوامل النفسية الاجتماعية، فكلما كان الشخص أكثر ذكاء وتعلماً قبل المرض؛ زادت قدرته على التعويض عن الاعتلال الفكري، ويستخدم الأشخاص الذين يبدأ المرض عندهم فجأة دفاعات أقل من الذين يكون البدء لديهم مخاتلاً، وقد يرفع القلق والاكتئاب من حدة الأعراض. يحدث الخرف الكاذب في الأشخاص المصابين بالاكتئاب الذين يشتكون خلل الذاكرة؛ لكنهم - في الواقع - يعانون الاضطراب الاكتئابي، ويزول الخلل المعرفي عند علاج الاكتئاب.

معالجة الخرف:

الخطوة الأولى في علاج الخرف هي التحقق من التشخيص، والتشخيص الدقيق ضروري؛ إذ من الممكن وقف المرض أو حتى تحسين الحالة إذا قدم العلاج المناسب لبعض الحالات، كما تكون التدابير الوقائية ضرورية في الخرف الوعائي خاصة، ويتضمن هذا تغيير الغذاء والرياضة وضبط السكري وارتفاع ضغط الدم، كما يتضمن عوامل دوائية مثل خافضات ضغط الدم ومضادات التخثر ومضادات تجمع الصفيحات، ويجب عند علاج ارتفاع ضغط الدم استهداف النهاية العليا للمجال الطبيعي؛ إذ ثبت أن ذلك يحسن الوظيفة الإدراكية في المصابين بالخرف الوعائي. كما ثبت من ناحية أخرى أن ضغط الدم الذي يكون تحت المعدل الطبيعي يؤدي إلى المزيد من الضرر في الوظيفة الإدراكية في المصابين بالخرف. ويكون اختيار مضادات ارتفاع الضغط نوعياً؛ إذ إن مناهضات المستقبلات الأدرينالية ترافقها زيادة الخلل المعرفي، أما مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والمدرات؛ فلم ترتبط بزيادة الخلل المعرفي، وهي تخفض ضغط الدم دون التأثير في تدفق الدم الدماغي الذي يفترض ارتباطه بالوظيفة المعرفية. قد يمنع استئصال اللويحات السباتيه الأحداث الوعائية اللاحقة في المرضى الذين يتم اختيارهم بعناية. وخلاصة القول أن المقاربة العلاجية العامة للمصابين بالخرف هي تزويدهم بالرعاية الطبية الداعمة، والدعم العاطفي للمرضى وأسرهم، والعلاج الدوائي للأعراض المحددة؛ بما في ذلك السلوك المضطرب.

المعالجات النفسية الاجتماعية: لتدهور القدرات العقلية والنفسية تأثير كبير في المصابين بالخرف؛ إذ تزول الذاكرة الحديثة قبل الذاكرة البعيدة في معظم الحالات، ويشعر العديد من المرضى بالإحباط وهم يتذكرون بوضوح كيف كان أداؤهم في حين يراقبون التدهور الواضح لديهم. فالذات (الهوية) هي ناتج للعمل الدماغي، وتبدأ هويات المرضى بالتلاشي مع تقدم المرض، وتقل قدرتهم على تذكر الماضي، وينجم عن إدراك المرضى بتلاشي إحساسهم بذواتهم ردود فعل عاطفية تراوح من الاكتئاب إلى القلق الشديد إلى الرعب الكارثي.

يستفيد المرضى من المعالجة النفسية التثقيفية التي يطلعون من خلالها على طبيعة مرضهم وسيره بوضوح. كما يمكن مساعدتهم على تقبل مدى عجزهم وتضخيم إظهارهم للآراء السليمة عن طريق تحديد الفعاليات التي يحتمل نجاحهم فيها. يساعد الأطباء المرضى على تجاوز مشاكل التوجه من خلال إرشادهم إلى استخدام المفكرات، ووضع جدول للمساعدة على تنظيم النشاطات، وتدوين ملاحظاتهم حول مشكلات الذاكرة.

تؤلف التداخلات النفسية الديناميكية مع أفراد أسرة المرضى عوناً كبيراً لهم؛ إذ يمر الأشخاص الذين يقومون على رعاية المصابين بالخرف بصراع مع مشاعر الذنب والحزن والغضب والإرهاق وهم يراقبون التدهور التدريجي لفرد من العائلة. يضاف إلى ذلك ما تنطوي عليه إحدى المشكلات الشائعة عند أسر المرضى من التضحية بالذات في سبيل رعاية المريض، لذا كان على الأطباء مساعدة مقدمي الرعاية بأن يشرحوا لهم مركَب المشاعر التي تخالج الإنسان حين

رؤية التراجع لدى شخص محبوب، كما أن عليهم من الجهة الأخرى منحهم الفرصة للتعبير عن هذه المشاعر.

المعالجة الدوائية: يوصف البنزوديازيبينات للأرق والقلق، ومضادات الاكتئاب للاكتئاب، ومضادات الذهان للأهلاسات والضُلالات delusions، ولكن يجب الانتباه إلى التأثيرات التحسسية الذاتية المحتملة لهذه الأدوية في المرضى المسنين (كالهياج التناقضي paradoxical agitation، والتخليط، والتركين الزائد). وعلى العموم يجب تجنب الأدوية مرتفعة التأثير المضاد للكولين.

تستخدم مثبطات كوليناستيراز مثل دونبيزيل donepezil وريفاستيغمين rivastigmine وغالانتامين galantamine وتاكرين tacrine لعلاج الخلل الضعيف والمتوسط في داء ألزهايمر، وهي تخفض من تعطيل عمل الأستيل كولين، ولهذا فإنها تنشط النقل العصبي الكوليني محدثةً بذلك تحسناً معتدلاً في الذاكرة والتفكير المتوجه للهدف. ويحمي الميمانتين memantine العصبونات من فرط كمية الغلوتامات التي يحتمل أن تكون سامة عصبياً، فيوصف أحياناً مع دونبيزيل بهدف تحسين أعراض الخرف.

مقاربات علاجية أخرى: اختبرت أدوية أخرى لتحسين الفعالية المعرفية تضمنت محسنات الاستقلاب الدماغي، ومثبطات قنوات الكلسيوم والعوامل السروتونينية، وأظهرت بعض الدراسات أن السيلجيلين selegiline قد يبطئ تقدم الخرف، وأبدت بعض التقارير أن مستخدمي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أقل عرضة لتطور داء ألزهايمر، في حين لم تظهر للفيتامين E أي قيمة في الوقاية من المرض.

ثانياً- الهذيان:

لمصطلح الهذيان تاريخ طويل جداً، وقد استخدم بمعانٍ مختلفة عامية وطبية؛ فهو يعني في الطب النفسي الحديث متلازمة سريرية تتضمن تراجعاً في مستوى الوعي واختلالاً معرفياً وشذوذاً في الإدراك يتضمن كلاً من الأهلاسات والضُلالات، إضافة إلى اضطراب في السلوك بشكل هياج نمطي. يظهر الهذيان خلال فترة زمنية صغيرة تراوح بين ساعات وأيام، وتتبدل شدة المرض على نحو وصفي، فتكون أسوأ خلال الليل حين تؤدي الظلمة إلى ارتفاع احتمال حدوث أسواء التفسير البصرية؛ مما يؤدي إلى زيادة شدة الاضطرابات السلوكية.

الهذيان في التاريخ:

استخدم مصطلح الهذيان حتى القرن التاسع عشر للإشارة إلى اضطراب في التفكير، وظهر لاحقاً أنه كان يستخدم بأكثر من معنى، وقد تغير مفهوم الهذيان في الدليل الإحصائي والتصنيفي بنسخته الثالثة DSM III حيث استخدم الهذيان للإشارة إلى جميع أنماط اضطراب الوعي الحاد المصحوب باختلال عام في المعرفة، سواء أكان المريض مفرط الفعالية ومضطرباً أم لا، وهذا وفق الوضع السريري؛ إذ قد يكون المريض مضطرباً ومصاباً بالهلوسة في لحظة فيصبح مثبطاً ومصاباً بالنعاس خلال اللحظة التالية مباشرة. وقد وجد هذا التغيير قبولاً عاماً، فمصطلح الهذيان يستخدم الآن بهذا المجال الواسع في كل من الدليل الإحصائي والتشخيصي بنسخته الرابعة والتصنيف الدولي للأمراض بنسخته العاشرة.

الوبائيات:

الهذيان اضطراب شائع نسبياً يصيب ٤,٠٪ من الأشخاص بعمر ١٨ سنة أو أكبر، و١,١٪ من الأشخاص بعمر ٥٥ سنة أو أكبر، ويصاب به قرابة ١٠-٣٠٪ من المرضى المقبولين في المستشفيات و٣٠٪ من المقبولين في وحدات العناية المركزة، و٤٠-٥٠٪ من المرضى الذين يتعافون من جراحة كسور الحوض، بيد أن النسبة العليا تشاهد في المرضى بعد جراحة القلب؛ إذ تقول بعض الدراسات: إنها تزيد على ٩٠٪، ويقدر أن ٢٠٪ من المرضى المصابين بحروق و٣٠-٤٠٪ من المصابين بعوز المناعة المكتسب يصابون بنوب من الهذيان عند قبولهم في المستشفيات.

أما المسنون الذين تزيد أعمارهم على ٦٥ سنة والمقبولون في المستشفيات؛ فإن قرابة ٣٠-٤٠٪ منهم يصابون بنوبة من الهذيان، ويبدي ١٠-١٥٪ من المرضى الأكبر سناً هذياناً عند إدخالهم المستشفى، ويصاب بنوب متكررة من الهذيان ٦٠٪ من المقيمين في دور الرعاية الذين تزيد أعمارهم على ٧٥ سنة. ومن العوامل المهيئة للإصابة بالهذيان وجود أذيات دماغية (خرف، ورم، مرض دماغي وعائي) وكثرة الأدوية الموصوفة، وسوابق إصابة بالهذيان، والاعتماد على الكحول، والسكري، والأورام، والعمى، وسوء التغذية، إضافة إلى أن الجنس المذكر يُعدّ عامل خطورة مستقلاً للإصابة بالهذيان.

ويسيء الهذيان إلى إنذار المرض؛ إذ تراوح نسبة الوفيات للمصابين بنوبة هذيان واحدة بين ٢٣-٣٣٪ خلال ثلاثة أشهر من الإصابة، أما خلال سنة فقد تصل النسبة إلى ٥٠٪.

الهذيان في الأطفال: يتعرض الأطفال للهذيان أكثر من البالغين، فقد يحدث الهذيان لديهم مع أي مرض حاد شديد، ومع الحمى الناجمة عن أي مرض معدٍ حاد، وقد يكون المرض

الجدول (٥) وقوع الهذيان وانتشاره في ظروف متعددة		
المجموعة	معدل الانتشار ٪	معدل الوقوع ٪
مرضى المستشفيات على نحوعام	١٠-٣٠	٣-١٦
مرضى المستشفيات المصابون بمرض سريري	٥-١٥	١٠-٥٥
مرضى المستشفيات الجراحيون على نحو عام	غير معروف	٩-١٥ بعد الجراحة
مرضى الجراحة العظمية	٣٣	١٨-٥٠
مرضى قسم الإسعاف	٧-١٠	غير معروف
مرضى السرطان بمراحله النهائية	٢٣-٢٨	٨٣
المسنون في دور الرعاية	٤٤	٣٣

المسبب عدوى بسيطة في الجهاز التنفسي العلوي أو اضطراباً خطراً كالالتهاب الرئوي.

الهذيان في المسنين: يتعرض المسنون للإصابة بالهذيان أكثر من غيرهم بكثير، فقد يظهر الهذيان لديهم بعد إصابة خفيفة كالإمساك أو التهاب المجاري البولية، ومن العوامل التي تسهم في حدوث الهذيان لديهم تعدد الأدوية الموصوفة والتجفاف والحالات الطبية المزمنة. كما يكون المسنون المصابون بالخرف على نحو خاص أكثر قابلية لحدوث الهذيان، ويغلب أن تكون نوبة الهذيان السبب الأول الذي يستدعي حضور المريض المصاب بالخرف للفحص الطبي.

الهذيان في المستشفى العمومي: قد يرى الهذيان في أي قسم من أقسام المستشفى؛ إذ يحدث بنسبة ١٥٪ من كل المرضى المقبولين لمرض عام أو للجراحة، وترتفع هذه النسبة عند المسنين، كما يشيع حدوث الهذيان في المصابين بأمراض شديدة وبعد الجراحة وفي العناية المشددة. لذلك ينبغي أن يكون الهذيان جزءاً من التشخيص التفريقي لأي تغير حاد في السلوك أو انخفاض في الوعي.

الهذيان في المرضى النفسيين: من المهم ألا يُغفل عن التظاهرات غير الشائعة للهذيان في المرضى النفسيين؛ ولاسيما المسنين منهم؛ إذ يرتفع معدل انتشار الهذيان في المرضى النفسيين الداخليين كبار السن.

والهذيان الارتعاشي هو أكثر أشكال الهذيان مشاهدة في الطب النفسي عند البالغين، وتتضمن المتلازمة الكاملة للهذيان الارتعاشي أهلاسات وانخداعات وضُلالات واختلالاً واضحاً في الوعي، ورعاشاً وهياجاً وفرط فعالية عصبية مستقلة. كما قد يحدث القلق حتى الرعب، ويكون التشخيص واضحاً من العلامات السريرية ومن وجود سوابق معروفة لمعاقرة الكحول.

والمتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان سبب مهم؛ ولكنه غير شائع للهذيان. كما يلاحظ الهذيان الناجم عن أمراض معدية كفيروس عوز المناعة البشري والسل والزهري.

السببيات:

الأسباب الأساسية للهذيان هي أمراض الجهاز العصبي المركزي (مثل الصرع)، والأمراض الجهازية (مثل فشل القلب)، وكل من التسمم أو الامتناع عن الأدوية، وعلى الطبيب عند تقييم المرضى المصابين بالهذيان افتراض احتمال تدخل أي دواء تناوله المريض في السببيات المرضية.

ومن العوامل المهيئة للإصابة كذلك: ضعف النظر وارتفاع ضغط الدم واستخدام القثطرة المثانية والداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD والتدخين وزيادة العمر على ٧٠ سنة واستخدام البنزوديازيبينات وارتفاع نسبة اليورية الدموية.

الملامح السريرية والتشخيص:

١- **تغيم الوعي** clouding of consciousness: هو المعلم الأساسي الذي يميز الهذيان من معظم الاضطرابات النفسية الأخرى، وهناك استمرارية بين تغيم الوعي الخفيف وفقد الوعي على نحو تام تقريباً؛ إذ يلاحظ تموج في شدة تغيم الوعي مع ميل لسوء الأعراض ليلاً. قد يبدو المريض ناعساً؛ فلا تلاحظ أعراض الهذيان الخفيفة إلا إذا كان

الشخص الذي يقوم بتقييم الحالة على دراية بحالة المريض الطبيعية من الأداء الفكري.

٢- المظهر والسلوك: لا يبدو المريض أنه بصحة جيدة، وقد يمتاز سلوكه بالهياج على نحو واضح، أو يكون ناقص الفعالية مع تبدلات بين هاتين الحالتين، أو مع خليط منهما معاً.

٣- المزاج: يكون مقلقلاً مع ارتباك وفترات متقطعة من القلق أو الاكتئاب، ومع المرور بفترات عابرة يكون فيها المزاج طبيعياً.

٤- الكلام: قد يتمتم المريض، ويكون كلامه غير مترابط.

٥- المعرفة: هناك شذوذات في كل مناطق الأداء المعرفي؛ فقد يتأثر كل من تسجيل الذاكرة والاسترجاع والتذكر، وقد

الجدول (٦) الأسباب الشائعة للهذيان

اضطراب الجهاز العصبي المركزي	النوب الصرعية والشقيقة وإصابات الرأس والورم الدماغي والنزف تحت الجافية والورم الدموي فوق الجافية والخراجات والنزف داخل نصفي الكرة المخية والسكتة والإقفار العابر.
اضطراب استقلابي	اضطرابات الشوارد والسكري ونقص السكر ومقاومة الإنسولين.
مرض جهازي	العدوى (بالفيروسات والطاعون ومرض ليم والزهري والخراجات). والرض والتجفاف وسوء التغذية والحروق والألم غير المسيطر عليه، وضربة الشمس والمرتفعات العالية جداً (أكثر من ٥٠٠٠ متر).
الأدوية	مسكنات الألم ومضادات الالتهاب ومضادات الفيروسات ومضادات الفطور والستيرويدات والأدوية القلبية وخافضات ضغط الدم والعوامل المضادة للكولين ومتلازمة الحالات العصبية الخبيثة ومتلازمة السيروتونين [ر. المعالجات في الطب النفسي].
المستحضرات غير الموصوفة	الأعشاب والشاي، والمواد المغذية.
النباتات	الدفلى وكف الثعلب والشوكران وغيرها.
سبب قلبي	قصور القلب واضطراب النظم واحتشاء العضلة القلبية وجراحة القلب.
سبب رئوي	الداء الرئوي المسد المزمن COPD، ونقص الأكسجة ومتلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار.
سبب قلبي	قصور القلب واضطراب النظم واحتشاء العضلة القلبية وجراحة القلب.
سبب غدي	أزمة أدرينالية، أو عوز الأدرينالين، وأمراض الدرقية والدريقات.
سبب دموي	فقر الدم وسرطان الدم واعتلال الدم وزرع الخلية الجذعية.
سبب كلوي	القصور الكلوي ومتلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار.
سبب كبدي	التهاب الكبد والتشمع وقصور الكبد.
الأورام	أورام أولية في الدماغ وانتقالات.
تعاطي العقاقير	التسمم أو الامتناع.
السموم	المعادن الثقيلة والألمنيوم.

تتظاهر الحالات الخفيفة ببطء الأداء في المهمات، أو بتشتت الانتباه بعيداً عن المهمة التي يقوم المريض بأدائها.

٦- **الإدراك:** أكثر الحواس تأثراً الإدراك البصري؛ إذ يشيع حدوث الانخداع وسوء التفسير؛ قد يصبح المريض مثلاً هائجاً أو خائفاً معتقداً أن الظل في غرفة مظلمة هو شخص يهاجمه، وتشاهد أيضاً الهلوسة البصرية إضافة إلى الهلوسة السمعية والحسية.

٧- **التوجه:** يتأثر كل من التوجه للأشخاص والزمان والمكان في الحالات الواضحة، أما الحالات الخفيفة فيجب تفسير اضطراب التوجه فيها ضمن الصورة السريرية الكاملة لحالة كل مريض.

٨- **التركيز:** يكون مضطرباً.

٩- **الذاكرة:** قد ترى اضطرابات الذاكرة مع اختلال التسجيل والتذكر قصير الأمد والتذكر طويل الأمد، ويفقد المريض الذاكرة لفترة الهذيان وبعد الشفاء منه في معظم الحالات؛ ولكن ليس فيها كلها.

١٠- **البصيرة:** تضطرب عادة، فلا يفهم المريض سبب طلب التقييم النفسي.

تتضمن المميزات الأساسية للهذيان تغيم الوعي، وتشتت الانتباه الذي قد يتضمن زوال القدرة على التركيز، وخللاً في مناطق أخرى من الفعالية المعرفية التي قد تتظاهر بالتوهان (ولاسيما للوقت والمكان)، وانخفاض القدرة على التذكر. كما يتميز الهذيان بسرعة ظهور المرض (خلال ساعات أو أيام) ويقصر مدة الإصابة به (أيام لأسابيع) وبتبدلات ملحوظة وغير متوقعة في الشدة والتظاهرات السريرية الأخرى خلال النهار؛ إذ يشتد مع غروب الشمس، وتراوح هذه التبدلات بين فترات من الوضاحة وفترات من التوهان والخلل المعرفي الشديد. وغالباً ما توجد مظاهر سريرية مشتركة تتضمن عدم انتظام عمليات التفكير، واضطرابات الإدراك، وخلل دورة النوم واليقظة، وتبدل المزاج، وتظاهرات أخرى لتبدلات الفعالية العصبية. ويُظهر التخطيط الكهربائي للدماغ بطئاً منتشراً في النشاط؛ إلا في المرضى المصابين بالهذيان الناجم عن الامتناع عن الكحول أو المنومات، فيظهر تخطيط الدماغ فيهم نشاطاً سريعاً منخفض الفولتاج.

يعتقد أن الناقل العصبي الأساسي في الهذيان هو الأستيل كولين، والمنطقة العصبية التشريحية الأساسية هي التشكل الشبكي reticular formation الموجود في جذع الدماغ والمسؤول عن تنظيم الانتباه واليقظة. فقد سجلت دراسات مختلفة أن العديد من العوامل المؤدية إلى الهذيان تتسبب في خفض فعالية الأستيل كولين في الدماغ، وأن أحد العوامل الأكثر شيوعاً هو التسمم بالأدوية الموصوفة ذات الفعالية المضادة للأستيل كولين؛ بما فيها العديد من الأدوية المستخدمة في الطب النفسي مثل الأتروبين، وأميتريبتيلين، ودوكسيبين، ونورتريبتيلين.

الفحص السريري والمخبري:

يشخص الهذيان عادة عند سرير المريض، ويتميز ببدء الأعراض المفاجئ، ويمكن استخدام اختبارات الحالة العقلية للمريض مثل فحص الحالة العقلية الوجيز (MMSE) [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي] لتوثيق الخلل المعرفي ولتوفير خط أساس يقاس عليه السير السريري للمرض، وغالباً ما يشير الفحص الجسدي إلى مؤشرات حول سبب الهذيان، ومما يزيد احتمال التشخيص وجود مرض عضوي معروف أو سوابق رض رأس أو قصة اعتماد على الكحول أو غيره من المواد.

ويتضمن الفحص المخبري للمصاب بالهذيان اختبارات معيارية ودراسات أخرى يفرضها الوضع السريري. ويظهر تخطيط الدماغ الكهربائي في الهذيان بطئاً عاماً مميزاً في الفعالية، وقد يكون مفيداً في تفريق الهذيان عن الاكتئاب أو الذهان، ويظهر هذا التخطيط أحياناً بؤراً من فرط الفعالية، ولكن قد يكون من الصعب في حالات نادرة تفريق الهذيان المرتبط بالصرع عن الهذيان المرتبط بأسباب أخرى.

وتشمل الاستقصاءات المتوالية في حالات الهذيان:

- كيميائيات الدم (الشوارد، ووظائف الكبد والكلية، وسكر الدم).
- تعداداً دموياً كاملاً.
- اختبارات وظائف الدرقية.
- الاختبارات المصلية للزهري.
- اختبار مضاد فيروس عوز المناعة البشري.
- تحليل البول.
- تخطيط القلب الكهربائي.
- تخطيط الدماغ الكهربائي.
- تصوير الصدر الشعاعي.
- مسحاً للأدوية في الدم والبول.

وتجرى حين الحاجة اختبارات أخرى مثل:

- زرع البول أو الدم.
- معايرة فيتامين ب ١٢ وحمض الفوليك.
- تصوير الدماغ المقطعي المحوسب.

● البزل القطني وفحص السائل الدماغي الشوكي وزرعه.

التشخيص التفريقي:

يفرق الهذيان عن الخرف بعدد من المظاهر السريرية التي تدور أساساً حول سرعة تطور المرض وتبدلات مستوى الوعي في الهذيان مقارنة بالمحافظة على الوعي في الخرف. كما يجب تفريق الهذيان عن الفصام واضطراب الاكتئاب؛ إذ إن بعض المصابين بالاضطرابات الذهانية - ولاسيما الفصام أو النوب الهوسية - قد يصابون بحالات مؤقتة من السلوك غير المنتظم بشدة يصعب تمييزه من الهذيان، ولكن الضّلالات والهلوسة في الفصام تكون أكثر تماسكاً وتنظيماً منها في الهذيان. وعلى نحو عام فإن المصابين بالفصام لا يعانون تغير مستوى الوعي أو اضطراب التوجه. ولكن المصابين بالهذيان منخفض الفعالية قد يشابهون المرضى المصابين باكتئاب شديد؛ مع القدرة على تمييزهم بتخطيط الدماغ الكهربائي.

من التشخيصات النفسية الأخرى التي يجب الانتباه إليها: الاضطراب الذهاني الوجيز، والاضطراب فصامي الشكل، والاضطرابات الانشقاقية dissociative disorders [ر. الطب النفسي الجسدي]. كما قد يحاول مفتعلو الاضطراب تقليد أعراض الهذيان، لكن طبيعة الاضطراب المفتعل تظهر بعدم ثبات فحص الحالة العقلية لديهم، ويمكن لتخطيط الدماغ الكهربائي تفريق التشخيصين بسهولة.

سير الاضطراب:

مع الظهور المفاجئ للهذيان؛ فإن الأعراض البادرية (كالتململ والخوف) قد تحدث في الأيام السابقة لظهور الأعراض، وتستمر أعراض الهذيان عادة باستمرار العوامل المسببة ذات الصلة. بعد تحديد العوامل المسببة وإزالتها، تنحسر أعراض الهذيان في ٣-٧ أيام، وقد يستغرق زوال بعض الأعراض زوالاً تاماً فترة تصل إلى أسبوعين.

وكلما كبر المريض سناً وكانت مدة هذيانه أطول؛ كان الوقت اللازم لزوال الأعراض أطول، كذلك يكون تذكر ما حدث خلال نوبة الهذيان بعد زوالها متقطعاً؛ إذ قد يشير إليها المريض على أنها حلم سيئ أو كابوس غامض. وكما ورد آنفاً فإن حدوث الهذيان يرتبط به ارتفاع معدل الوفيات في السنة التالية، وذلك في المقام الأول بسبب خطورة الظروف الطبية المؤدية أساساً إلى الهذيان. أما تطور الهذيان إلى الخرف؛ فلا تؤكده الدراسات ولو أن العديد من الأطباء يعتقدون احتمال حدوث هذا التطور. والملاحظة السريرية التي اتفقت مع بعض الدراسات هي أن فترات الهذيان قد تعقبها فترات من الاكتئاب أو اضطراب الكرب التالي للرضح.

معالجة الهذيان:

الهدف الأساسي في علاج الهذيان هو معالجة السبب الكامن للمرض، وحين يكون السبب التسمم بمضادات الكولين؛ قد يوصى باستخدام الفيزوستيغمين ساليسيلات physostigmine salicylate، بجرعة ١-٢ ملغ وريدياً أو عضلياً تكرر بفاصل ١٥-٣٠ دقيقة.

والهدف المهم الآخر للعلاج هو توفير دعم جسدي وحسي وبيئي؛ وتأتي أهمية الدعم الجسدي من الحرص على ألاّ يمر المصابون بالهذيان بظروف قد تؤدي إلى تعرضهم لحوادث، وينبغي ألاّ يعرَّض المصابون بالهذيان للحرمان من المنبهات الحسية (مثل العزل التام) أو لفرط التنبيه الحسي (مثل كثرة الزوار)؛ إذ تتطلب رعايتهم وجود صديق أو قريب أو جليس في غرفة المريض، ومن العوامل المريحة للمصاب بالهذيان وجود صور وأثاث مألوف وتكرار إعلامه عن الوقت والأشخاص والأماكن.

المعالجة الدوائية:

عرضا الهذيان الأساسيان اللذان يتطلبان المعالجة الدوائية هما الذهان والأرق، والهالوبيريدول دواء شائع الاستخدام لعلاج الذهان، ويعطى بحسب العمر والوزن والحالة الصحية العامة، وتراوح الجرعة الابتدائية بين ٢ و ٦ ملغ عضلياً تكرر خلال ساعة؛ إذا بقي المريض هائجاً، وحين يهدأ المريض يجب البدء بالدواء الفموي بشكل محلول أو حبوب، وتكفي عادةً جرعتان يومياً مع إعطاء ثلثي الجرعة وقت النوم. وما زالت الدراسات السريرية محدودة باستخدام الأدوية المضادة للذهان من الجيل الثاني. ينصح استعمال الكلوزابين clozapine أو الكويتيابين quetiapine للمصابين بالهذيان وداء باركنسون؛ لأنهما أقل احتمالاً في إثارة أعراض باركنسون.

أما الأرق؛ فإن البنزوديازبينات ذات نصف العمر القصير أو المتوسط (مثل لورازيبام) هي العلاج الأفضل وقت النوم.

ثالثاً- اضطرابات النساوة amnestic disorders:

تحدث النساوة في فئة واسعة من الأمراض والحالات المتنوعة، وتتظاهر على نحو أولي بخلل في القدرة على خلق ذكريات جديدة. وتقسم اضطرابات النساوة بحسب السببيات المرضية إلى ثلاث فئات هي النساوة الدائمة الناجمة عن حالة طبية عامة (مثل إصابة الرأس)، والنساوة الدائمة الناجمة عن بعض المواد (مثل التسمم بأول أكسيد الكربون)، والنساوة غير المصنفة في مكان آخر. وتوصف النساوة بالعابرة

إذا استمرت أقل من شهر، وبالمزمنة إذا استمرت مدة تتجاوز الشهر.

يمكن تصنيف اضطرابات النساوة على بعدين متعامدين؛ قد تحدث النساوة على طول البعد الأول بشكل نوبات عابرة أو منفصلة أو تأخذ شكل خلل ثابت في الذاكرة. وتنجم النساوة على طول البعد الثاني عن ضرر عصبي أو سبب نفسي رغم احتمال اختلاط الأسباب العصبية والنفسية معاً. ومع تطور الأدوية التي تستهدف التأثير في الذاكرة فقد ازداد الاهتمام بالعلاج الدوائي النفسي لاضطرابات الذاكرة.

الوبائيات:

لا تتوافر دراسات كافية حول وقوع اضطرابات النساوة أو انتشارها، ولكن يبدو أن النساوة الناجمة عن الكحول تتناقص في حين يتزايد تواتر النساوة الناجمة عن إصابات الرأس في الممارسة العامة وفي المستشفيات.

السببيات:

التشكيلات التشريحية العصبية الأكثر تداخلاً في الذاكرة وفي حدوث النساوة هي بنى محددة في الدماغ البيني diencephalon كنوى الخط المتوسط والنوى المهادية الظهرية الإنسية إضافة إلى بنى الفص الصدغي المتوسط. ومع أن النساوة تحدث نتيجة تأذي هذه البنى في الجانبين؛ فإن بعض الحالات من الأذى أحادي الجانب قد تؤدي كذلك إلى النساوة، وهناك ما يدل على أن نصف الكرة المخية الأيسر قد يكون أكثر تداخلاً في إحداث اضطرابات الذاكرة. كما افترضت دراسات عديدة عن الذاكرة والنساوة في الحيوانات تداخل مناطق أخرى من الدماغ في الأعراض التي ترافق النساوة. أما تداخل الفص الجبهي؛ فقد يكون في اللامبالاة والموارية التي قد ترى عند المرضى.

وهناك أسباب عديدة للنساوة؛ إذ قد يؤدي كل من نقص التيامين (فيتامين B1) وفرط السكر ونقص الأكسجة والتهاب الدماغ بالحلأ البسيط إلى الإضرار بالفصوص الصدغية - ولاسيما الحصين - مما قد يسبب نساوة. وقد تؤدي الأورام، وأمراض الدماغ الوعائية، والتصلب المتعدد إلى ظهور أعراض النساوة حين تصيب المناطق الصدغية، كما قد تؤدي أذيات الدماغ على نحو عام كالرض والتخليج الكهربائي والنوب الصرعية إلى خلل في الذاكرة. وقد رافقت النساوة استعمال أدوية كثيرة؛ مما يوجب على الأطباء معرفة كلّ الأدوية التي يأخذها المريض، والبنزوديازيبينات من أكثر الأدوية التي ترافق النساوة؛ ولاسيما مدمني الكحول.

التشخيص:

يتطلب تشخيص النساوة وجود خلل في المقدرة على تعلم معلومات جديدة أو في المقدرة على تذكر معلومات تعلمها المريض سابقاً، كما يجب أن يؤدي اضطراب الذاكرة إلى خلل واضح في الأداء الوظيفي أو الاجتماعي.

المظاهر السريرية:

العرض الرئيس للنساوة هو حدوث خلل الذاكرة الذي يتميز باضطراب القدرة على تعلم الجديد (نساوة تقدمية anterograde) وعدم القدرة على تذكر القديم (نساوة رجوعية retrograde)، وتبدأ من فور التعرض لحالة مرضية ما مثل الرض، أو بعد فترة من التعرض، وقد تنحصر فترة النساوة بزمن التعرض للإصابة. تضطرب عادةً الذاكرة قصيرة الأمد والذاكرة الحديثة، فلا يتمكن المرضى من تذكر وجبة الفطور أو الغداء، أو اسم المستشفى أو الطبيب، وتكون النساوة شديدةً جداً في بعض المرضى، فيضطرب التوجه للمكان والزمان؛ ولكن نادراً ما يضطرب التوجه للأشخاص. كما يمكن تذكر المعلومات التي تعلمها المريض في الماضي البعيد؛ في أثناء الطفولة مثلاً، في حين يضطرب تذكر المعلومات الأقرب التي تم تعلمها خلال العقد الماضي مثلاً، ولا تتأثر الذاكرة الفورية كأن يطلب من المريض أن يكرر ستة أرقام.

يمكن أن يكون بدء الأعراض مفاجئاً كما في الرض والحوادث الوعائية الدماغية وأذى المواد الكيميائية السامة عصبياً، وقد يكون تدريجياً كما في سوء التغذية وأورام الدماغ. وقد ترافق النساوة أعراض متنوعة أخرى مثل تغيرات الشخصية الواضحة أو الخفية، فيصبح المرضى بليدي الوجدان، وضعيفي المبادرة، ويبدون نوباً غير محرضة من الهياج أو يظهرون وداً وموافقة مفرطة، ولا يملك المصابون بصيرةً جيدة للوضع النفسي العصبي الذي يمرون به. وحين يعاني المصابون بالنساوة اضطرابات معرفية أخرى؛ فإن تشخيص الخرف أو الهذيان أكثر مناسبةً لحالهم من تشخيص النساوة.

يرافق الأمراض الوعائية الدماغية التي تصيب المهاد - ولاسيما أجزاءه الأمامية - حدوث النساوة غالباً، كما تحدث النساوة في سياق التصلب المتعدد حين تتشكل اللويحات في الفص الصدغي ومناطق الدماغ البيني، ويشكل خلل الذاكرة أكثر شكوى شيوعاً في المصابين بالتصلب المتعدد؛ إذ يُشاهد في ٤٠-٦٠٪ منهم اختلال القدرة على التذكر المباشر أو المتأخر.

ومن أهم متلازمات النساوة المزمنة:

متلازمة كورساكوف التي تحدث نتيجة عوز التيامين، وهو

ما تغلب رؤيته في الأشخاص ضعيفي التغذية ممن يدمنون معاقرة الكحول. ويرافق متلازمة كورساكوف عادةً اعتلال الدماغ لفيرنيكه Wernicke الذي يتظاهر بمتلازمة الهذيان والرنح والشلول العينية؛ يزول منها الهذيان خلال شهر تقريباً في حين ترافق النساوة أو تتبع الاعتلال غير المعالج في ما يقرب من ٨٥٪ من كل الحالات.

ومن الملاحظ أن المصابين بمتلازمة كورساكوف يبدو فيهم تغير في الشخصية كتناقص العفوية spontaneity والمبادرة وفقر الاهتمام، وتماثل هذه التغيرات ما يحدث في إصابات الفص الجبهي؛ التي يعاني المصابون بها مشكلات حقيقية في الأداء التنفيذي، وفي التخطيط، وفي المنطق الاستنتاجي بما يتوافق مع نمط آفات الفص الجبهي، لذا فإن متلازمة كورساكوف ليست اضطراباً صرفاً في الذاكرة؛ على الرغم من أنها بلا شك مثال جيد عن أكثر التظاهرات المرضية لمتلازمة النساوة شيوعاً.

أما النساوات العابرة فتشمل:

• **النساوة الشاملة العابرة:** غالباً ما يحدث فقد الذاكرة العابر الشامل في متوسط العمر أو في المسنين، ونسبة إصابة الرجال به أعلى من نسبة إصابة النساء، يستمر عادةً عدة ساعات، ويتميز بتكرار الأسئلة، كما قد يحدث بعض التخليط، لكن المريض لا يبدي فقد سمات الشخصية. قد تُسبق نوبة النساوة العابرة أحياناً بالصداع أو الغثيان، أو حدث صادم، أو تداخلٍ طبي، أو رياضة منهكة، وقد وجدت إحدى الدراسات أن متوسط مدة النساوة أربع ساعات؛ وأطولها ١٢ ساعة. وفي الحالات التي أُجري الفحص العصبي النفسي في أثناء النوبة الحادة من النساوة العابرة أظهر المرضى فقد ذاكرة تقدمياً anterograde عميقاً. أما الشفاء الكامل أو شبه الكامل للنساوة؛ فيتم خلال عدة أسابيع أو عدة أشهر بعد النوبة الحادة.

• **النساوة الصرعية العابرة:** يشير هذا المصطلح إلى عدد قليل من المصابين بالنساوة الشاملة العابرة التي يبدو أنها ناجمة عن الصرع، وقد يبقى لدى المصابين بهذا النوع من النساوة قصور بين النوب.

• **رضوح الرأس:** من المهم في رضوح الرأس التمييز بين النساوة الرجوعية التي قد تستمر عدة ثوانٍ أو دقائق، وبين فترات أطول من النساوة التالية للرضح، وبين جزر من الذاكرة المحفوظة ضمن فجوة الذاكرة المفقودة. قد تحدث النساوة التالية للرضح دون فقد ذاكرة رجوعي، ويفترض على نحو عام أن النساوة التالية للرضح تعكس درجة انتشار الأذية داخل الدماغ، كما تُعدَ مدة النساوة التالية للرضح مؤشراً للناتج المعرفي النهائي. يجب تفريق النساوة التالية للرضح عن النساوة التقدمية المستمرة لفترة طويلة بعد الرضح والتي يتم تحديدها بالتقييم السريري أو المعرفي. وكذلك قد يكون النسيان شكوى شائعة ضمن نطاق متلازمة ما بعد الرضح التي قد تشتمل أيضاً على القلق والتململ restlessness وضعف التركيز وتعدد الشكاوى الجسدية الأخرى.

• **الغشيات الكحولية alcoholic blackouts:** الغشيات الكحولية نوبات منعزلة من النساوة لأحداث بعينها، ولا يجب الخلط بينها وبين نوب الامتناع أو أي ظواهر أخرى متعلقة بالنشبات strokes. ترافق الغشيات الكحولية التسمم الشديد بالكحول الذي يحدث في سياق تاريخ مطول من معاقرة الكحول لا يستطيع المصاب فيها تذكر شيء من نوبة التسمم.

• **النساوة بعد المعالجة بالتخليج الكهربائي:** ترافق المعالجة بالتخليج الكهربائي نساوة راجعة عدة دقائق قبل التخليج ونساوة تقدمية لما بعد المعالجة، وتزول هذه النساوة في خمس ساعات، وقد تبقى تأثيرات خفيفة في الذاكرة شهراً أو شهرين بعد إنهاء دورة المعالجة بالتخليج، وتزداد شدتها بفعل البنزوديازيبينات والعوامل المضادة للكولين.

• **اضطراب الكرب التالي للرضح post-traumatic stress disorder (PTSD):** قد تتظاهر في هذا الاضطراب حالات من النساوة قصيرة الأمد وتشوهات الذاكرة حتى تخريفات صريحة. ومن المثير للاهتمام أن أعراض الكرب التالي للرض قد تتظاهر حتى عندما يكون المريض فاقداً تماماً للذاكرة المتعلقة بالحادث.

يتصف اضطراب الكرب التالي للرضح بتداخل الأفكار والذكريات المتعلقة بالحادث، ويصاب المريض في بعض الحالات بفقد الذاكرة قصير الأمد، وقد يبدي خللاً في الذاكرة التقدمية للمهمات الرسمية لسنوات بعد الحادث. ومما يثير الاهتمام أن المريض قد ينسى فترة الحادث نسياناً تاماً؛ لكنه يستمر في إظهار كامل أعراض اضطراب الكرب التالي للرضح.

• **الشرود نفسي المنشأ psychogenic fugue:** هو حالة من فقد كل الذكريات الذاتية بما فيها الهوية فقداً مفاجئاً يستمر بضع ساعات أو أياماً، وترافقه فترات من التجوال، تنقلب إلى فجوات في الذاكرة بعد الشفاء. وتتميز حالات الشرود نفسي المنشأ من النساوة الشاملة العابرة أو النساوة الصرعية بأن الشخص في الأولى لا يعرف من هو، ولا يكون

تكرار الأسئلة ملمحاً مميزاً للحالة.

- تشاهد **نساوة الاعتداء** amnesia of offences في ٢٥-٤٥٪ من المعتدين في جرائم القتل الذين يزعمون عدم تذكرهم لما حدث، ويجب في هذه الحالات نفي الأسباب العضوية الكامنة كالصرع ورض الرأس ونقص السكر والمشي في أثناء النوم.

التشخيص التفريقي:

تفرق النساوة عن **الهذيان** بأنها تحدث من دون اضطراب الوعي، وتتميز بالحفاظ على بقية الوظائف المعرفية، أما بالنسبة إلى الخرف من نمط ألزهايمر؛ فإن الجدول (٧) يبين الفرق بينه وبين النساوة:

السير والإنذار:

يعتمد سير اضطراب النساوة على السببيات والعلاج؛ ولاسيما العلاج المبكر. على نحو عام: إن النساوة هي اضطراب ساكن لا يتطور للأسوأ، وقد يلاحظ تحسن طفيف مع الوقت، والاستثناءات لهذه القاعدة هي حالات النساوة الحادة، كالنساوة الشاملة العابرة، التي تنحل على نحو كامل خلال ساعات أو أيام، والنساوة الناجمة عن رضح الرأس التي تتحسن على نحو ثابت خلال الأشهر التالية للإصابة.

المعالجة:

المقاربة الأولية لعلاج النساوة هي علاج السبب. ومع أن المريض في حالة من النساوة؛ فإن تزويده بمعلومات داعمة عن الوقت والتاريخ والمكان والأشخاص قد يكون مفيداً وقد يساعد على التقليل من قلق المريض.

رابعاً- الطب النفسي لرضوح الرأس:

الباثولوجيا العصبية:

قد تسبب رضوح الرأس إصابات مفتوحة تنطوي على اقتحام الجمجمة وتخريب نسج الدماغ، أو تسبب إصابات مغلقة تنجم عن قوى تسارع الدماغ وتباطئه؛ إذ يتحرك الدماغ اللين مصطدماً بمحيطه العظمي القاسي، فيصاب بأذيات تتدرج من النزف الوعائي الخفيف إلى ضرر الدماغ شبه الكامل. يحدث النزف داخل الدماغ عادة في السطوح الفاصلة بين المادتين البيضاء والرمادية، كما قد يحدث خارج الجافية وتحتها، فيعمل كآفة شاغلة لحيز تسهم في رفع الضغط داخل القحف. قد تؤدي رضوح الرأس أيضاً إلى إصابة محوارية منتشرة تحدث في مسارات المادة البيضاء الموجودة ضمن نصفي الكرة المخية، كما قد تؤدي إلى حدوث الوذمات وإقفار المخ.

لرضوح الرأس تأثيرات فورية وتأثيرات متأخرة، فقد يؤدي النزف الذي يرافقه ارتفاع ضغط شديد داخل القحف إلى حدوث السبات والموت السريع، في حين يميل النزف تحت الجافية إلى السير سيراً تحت حاد، وقد يتظاهر بأعراض تتطلب عناية الأطباء النفسيين. أما التأثيرات المتأخرة فتشمل ضمور الدماغ الذي قد يحدث على مدى الأسابيع أو الأشهر التالية للإصابة، ويظهر بشكل استسقاء الدماغ وتوسع البطينات المنتشر، ويرافقه عادة ضمور الجسم الثفني

	الخرف من نمط ألزهايمر	النساوة
البدء	مخاتل	مفاجئ
السير	تدهور تقدمي	ثابت أو متحسن
الذاكرة التقدمية anterograde	تختل	تختل
الذاكرة الرجوعية retrograde	تختل	يطغى خلل تسمية الأشخاص والأشياء
الذاكرة لمعاني الكلمات	تختل	سليمة
اللغة	تختل	سليمة
الأداء	يختل	سليم

الجدول (٧)

corpus callosum، ومن المهم جداً تفريق استسقاء الدماغ عن التأثيرات المتبقية للدماء النازفة تحت العنكبوت. يضاف إلى ذلك ما قد تسببه الكسور في أرضية الجمجمة من وصول العدوى إلى الحيز تحت العنكبوت مؤدية إلى التهاب السحايا. أما الخراجات الدماغية فقد تتطلب أشهراً؛ كي تصبح واضحة سريرياً.

وآلية فقد الوعي التالي لإصابات الرأس الخفيفة ما زالت مجهولة؛ ويرى بعض الباحثين بالاعتماد على دراسات على الحيوانات أنها تنجم عن تفعيل النوى الكولينية ضمن الجسر pons، ويحتمل أن ينجم فقد الوعي الذي يستمر أكثر من عدة دقائق عن تأذي المناطق القشرية الأساسية للوعي أو تأذي نظام اليقظة تحت القشري، بيد أن تصوير الدماغ قد يكون طبيعياً عند بعض المرضى المصابين بغيبوبة طويلة الأمد.

العقابيل النفسية لإصابات الدماغ:

من المهم لفهم الأعراض النفسية التالية للإصابة أن يُعرف الشخص المصاب نفسه:

١- **الاختلال المعرفي:** يرتبط الاختلال المعرفي بشدة الإصابة الدماغية أكثر من أي من الأعراض النفسية الأخرى. وتلاحظ اختلالات الكلام إضافة إلى تأثر التواصل الاجتماعي والصعوبة في إيجاد الكلمات.

٢- **التركيز والانتباه:** تتضمن الاختلالات المعرفية غير النوعية بطء التركيز وانخفاضه.

٣- **خلل الذاكرة:** قد يكون خلل الذاكرة الشكل الأكثر شيوعاً من أشكال اختلال المعرفة؛ إذ يصاب المرضى بنساوة تقدمية، وهو ما يجب تفريقه عن النساوة التراجعية والنساوة التالية للرضح.

٤- **تغير الشخصية:** يُعدّ تغير الشخصية سبب المعاناة الأكبر. وقد يكون لموضع الضرر الدماغي شأن في تغير الشخصية. فقد تسبب الآفات الجبهية الحجاجية مثلاً تغيرات في الشخصية أكثر إزعاجاً مع اختلالات في السلوك الاجتماعي، كما يحتمل أن يتعلم بعض المرضى نماذج مشوهة من السلوك.

٥- تتضمن تغيرات الشخصية **اللامبالاة واضطراب الدافع والطموح**. يوصف المرضى غالباً بالطفوليين بما يندرج تحت هذا التعبير من الاندفاعية والتحمل المنخفض للحرمان والتحول إلى شخص متطلب، وعلى نحو عام يفتقر هؤلاء الأشخاص إلى القدرة على القيام بدور البالغ في عملية اتخاذ القرارات المهمة.

الشفاء: يشفى بعض الوظائف المعرفية على نحو كبير في السنة الأولى. وينجم التحسن بعد سنتين من تحسن طرائق التأقلم. أما متابعة التحسن والعودة للمساهمة في الحياة الاجتماعية فيتم في السنوات ٥-١٠ بعد الإصابة.

المتلازمة التالية للارتجاج post-concussion syndrome:

هناك غموض في تعريف هذه المتلازمة، وقد يكون من المضل الاحتفاظ بهذا المصطلح لوصف معقد الأعراض التي قد تنتهي على نحو مفاجئ بإعاقة شديدة بعد إصابة الرأس إصابة خفيفة. ولا توجد علاقة توافق بين انتشار الأعراض التالية للارتجاج وشدة الإصابة. تميل الأعراض الباكرة إلى أن تكون ذات طابع عصبي كالصداع والغثيان وازدواج الرؤية أحياناً. وتؤدي الإصابات المتوسطة إلى خلل في عمليات معالجة المعلومات. كما يشكو المرضى التعب في المراحل المبكرة، وتشيع لديهم أعراض القلق والاكتئاب والهيوجية، وقد يكون ذلك بعد فترة كمون.

إصابات الرأس عند الأطفال:

من المحتمل أن تخفف اللدونة plasticity العصبية عند الأطفال من عواقب رضوح الرأس، وهو ما تم إثباته في سياق الإصابات المتوسطة والخفيفة، بيد أن الإصابات الشديدة غالباً ما تسبب للأطفال قصوراً معرفياً دائماً إضافة إلى المشكلات السلوكية، ولعناية الأهل تأثير قوي في النتائج هنا. وتشمل أكثر الاضطرابات السلوكية التالية لإصابة الرأس عند الأطفال شيوعاً: تغيرات الشخصية، واضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، واضطراب الوسواس القهري. وعلى المدى الطويل يكون الأطفال الذين تعرضوا لإصابة في الرأس أكثر عرضة للإصابة بالفصام؛ إضافة إلى ارتفاع احتمال إصابتهم بالصرع التالي للرضح على نحو أكبر مما يشاهد عند البالغين.

الملاكمة: يصاب قرابة ١٠-٢٠٪ من الملاكمين المحترفين بأذيات دماغية تالية للرضح المتكرر تشمل تأذي الجملة خارج الهرمية إضافة إلى السبل الهرمية والمخيخية، وترافق هذه الأذيات عادة اختلالات معرفية ولاسيما الذاكرة، إضافة إلى حدوث الخرف بنسبة ٥٠٪ من هذه الحالات.

خامساً- طب نفس الشيخوخة geriatric psychiatry:

التقدم بالسن ليس مرضاً، بل هو مرحلة من مراحل حياة الإنسان تتميز بمسائلها التطورية الخاصة، التي يتصف كثير منها بفقدان الحيوية الجسدية والدقة العقلية والأصدقاء والقوة والمنزلة، ولكن في الوقت نفسه يرافق الشيخوخة تراكم الحكمة والقدرة على نقلها إلى الأجيال القادمة، وهذا ما

دعا إريك إريكسون أن يعدّ الشيخوخة الطبيعية وقت بلوغ الطمأنينة؛ وليس اليأس. ولكن - وعلى عكس هذه المجموعة من الشيوخ السليمين - هناك مجموعة المسنين المرضى الذين يعانون أمراضاً جسدية أو عقلية أو المرضين معاً تعطل قدرتهم على الأداء أو حتى على النجاة، وتشكل هذه المجموعة الأخيرة بؤرة اهتمام طب نفس الشيخوخة الذي يتعامل مع تشخيص الاضطرابات النفسية عند المسنين وعلاجها والوقاية منها.

شهد العالم في العقود القليلة الماضية - ويتوقع أن يشهد خلال العقود القادمة - ارتفاعاً في معدلات أعمار سكان العالم، وقد أصبح ارتفاع نسبة المسنين واضحاً بين سكان الدول المتقدمة، ويتوقع أن ترتفع هذه النسبة في الدول النامية أيضاً. إن تعمير سكان العالم يعني بالضرورة زيادة أهمية الأمراض التي يرتبط انتشارها بتقدم العمر، ولمعرفة كيفية اختلاف انتشار الأمراض النفسية مع العمر يُحتاج إلى مسوحات كبيرة للسكان، وهذا ما قامت به إحدى الدراسات في الولايات المتحدة الأمريكية خلال ثمانينيات القرن الماضي، فوجدت أن الاضطرابات المعرفية الشديدة - ولاسيما الناتجة عن الخرف - تتزايد مع التقدم بالعمر، في حين ينخفض كل من القلق والاكتئاب وتعاطي المواد الفعالة نفسياً.

لقد ساهم تقدم التقنيات الطبية كثيراً فيما يطلق عليه اسم الثورة العمرية، التي تمثل على نحو أساسي نمواً سريعاً لشريحة السكان العمرية العليا؛ إذ يشكل الأشخاص في عمر الـ ٨٥ سنة أسرع شريحة عمرية نمواً في الولايات المتحدة الأمريكية، وهم أكثر شريحة عمرية تعرضاً للمراضة وللتشارك المرضي النفسي- الجسدي.

يتعرض المسنون لكروب عديدة أشدها الأمراض الطبية المزمنة والحادة، واستخدام الأدوية العلاجية، والتداخلات المعقدة بين الأدوية و الأمراض، لذا كان على الأطباء النفسيين تمييز كل من المرض الجسدي والمرض النفسي عند مرضاهم؛ إضافة إلى امتلاك المهارات اللازمة في العلوم الاجتماعية، والمعرفة بنظام تقديم الرعاية الصحية وبطرق تمويل الدعم الاجتماعي؛ ولاسيما بيوت العجزة. كما أن توقف المريض عن العمل سواء بالتقاعد الطوعي أم غير الطوعي يؤدي إلى خفض المدخول المادي والمنزلة الاجتماعية، ويضيق شبكة الشخص الاجتماعية، إضافة إلى فقد الأقرباء والأصدقاء لموتهم أو لمرضهم؛ مما يصل بالمسن إلى حالة من الحرمان النفسي والفراغ الذي قد يصعب إعادة ملئه؛ إذ يصعب على المسنين خلق صلات اجتماعية جديدة كالزواج مثلاً. ويقود الضعف الجسدي وفقد الأصدقاء إلى تحديد حركة المسن مما يؤدي بدوره إلى اشتداد العزلة وتزايد صعوبة متابعة النشاطات الحياتية اليومية، كتحصيل الطعام والثياب والحفاظ على المسكن. وبانتقال المسنين إلى دور الرعاية؛ فإنهم لا يفقدون فقط معظم ممتلكاتهم ومعارفهم، بل إن الأمر يتعدى ذلك إلى فقدهم خصوصيتهم وإحساسهم بقيمة الذات. وتزداد الأمراض النفسية والجسدية عند المسنين بسبب الفقر.

الفحص النفسي للمرضى المسنين:

يماثل فحص المرضى المسنين النفسي الفحص المتبع للمرضى البالغين، ولكن- بسبب ارتفاع معدل انتشار الاضطرابات المعرفية عند المسنين- يجب التأكد أولاً ما إذا كان الشخص يفهم طبيعة الفحص وهدفه. ويتم أخذ قصة مستقلة من العائلة أو مقدمي الرعاية حين يكون الشخص مصاباً باضطراب معرفي، ولكن يبقى الطبيب ملزماً بمقابلة المريض على انفراد للحفاظ على خصوصية العلاقة بين الطبيب والمريض ولنفي أي أفكار انتحارية أو زورانية قد لا يكون المريض راغباً في الإفصاح عنها بوجود قريب أو ممرضة في غرفة الفحص.

القصة المرضية النفسية:

تتضمن التعريف بالشخص، ثم تسجيل الشكاية الرئيسة وتاريخ المرض الحالي والسوابق المرضية والتاريخ الشخصي والتاريخ العائلي، مع الإحاطة بالأدوية (الموصوفة أو من دون وصفة) التي يأخذها المريض أو التي تناولها في الماضي القريب.

فحص الحالة العقلية: ويتضمن:

- المظهر العام (المظهر، الفعالية الحركية، الموقف من الفاحص، فعالية الكلام).
- تقييم الأداء (الوظائف اليومية العادية التي يجب التأكد من أن الأشخاص فوق عمر الـ ٦٥ سنة قادرون على القيام بها).
- المزاج والوجدان (يكون الانتحار سبباً مهماً للموت عند المسنين، ويعدّ تحمل مشاعر الوحدة والعجز وقلة القيمة للذات خطورة كبرى للتفكير بالانتحار، وقد تتدخل حالة المزاج في الأداء المعرفي).
- اضطرابات الإدراك (الأهلاسات (الانخداعات) التي تشكل عرضاً عابراً عند المسنين بسبب انخفاض حدة الإحساس).

● الناتج اللغوي (الحبسات).
● الأداء البصري الفراغي (نسخ الأشكال، الرسم).
● التفكير (السَلَطة الكلامية، اللغة الجديدة، الضلالات).
● الحس والمعرفة (الحواس، الذكاء).
● الوعي، والتوجه، والذاكرة (المباشرة والحديثة والبعيدة).
● الذكاء والمهمات الفكرية (العد والحساب، القراءة والكتابة).
● المحاكمة (ما هو تصرّف المريض إذا شم رائحة دخان).

التقييم النفسي العصبي:

من أكثر الاختبارات المستخدمة هنا اختبار الحالة العقلية المصغر MMSE الذي يقيُم التوجه والانتباه والحساب والتذكر المباشر وقصير الأمد، والقدرة على تنفيذ تعليمات بسيطة [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي]. يستخدم هذا الاختبار لاكتشاف الاضطرابات ولمتابعة سير المرض ومراقبة استجابة المريض للعلاج؛ لكنه لا يستخدم للحصول على تشخيص رسمي. ويتم تقييم قدرات الذكاء عند المرضى باختبار ويشلر للذكاء عند البالغين Wechsler Adult Intelligence Scale الذي يعطي علامات للفظ وللأداء وللذكاء.

الكشف المبكر والوقاية:

يتطور العديد من الأمراض المرتبطة بالعمر على نحو مخاتل وتدريجي على مدى السنين، ويمثل داء ألزهايمر السبب الأكثر شيوعاً للخلل المعرفي في السن المتأخرة؛ إذ يلاحظ ترقي التراجع المعرفي الذي يبدأ بفقد خفيف للذاكرة، وينتهي بتدهور سلوكي ومعرفي شديد. ولأن منع حدوث الضرر العصبي أسهل من إصلاحه بعد حدوثه؛ فإن الباحثين يعملون على تطوير آليات للكشف المبكر والوقاية من الأمراض المرتبطة بالعمر، كداء ألزهايمر. وقد أحرز الباحثون تقدماً ملحوظاً في تطوير الجزء الاستكشافي من هذه الآلية؛ باستخدام طرق تصوير الدماغ، كالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET والتصوير بالرنين المغنطيسي الوظيفي fMRI، وتدابير الخطورة الوراثية. وتمكن هذه المقاربات من كشف التغيرات الصغيرة في الدماغ و متابعة تطورها مع الوقت، كما تسمح بمراقبة تقدم المرض وباختبار العلاجات الجديدة المصممة لإبطاء الشيخوخة. وقد أثبتت المقاربات الحديثة - في قياس البراهين المادية لداء ألزهايمر من اللُوَيْحات plaques والتَّشابُكات tangles في قشر المخ- نجاحها في الدراسات الأولية، ويرجح أنها ستسهل اختبار علاجات مبتكرة لتخليص الدماغ من هذه الآفات. قد لا يكون العلماء قادرين على شفاء داء ألزهايمر حين حدوثه إلا أنهم قد يتمكنون من تأخير بدئه؛ مما يساعد المرضى على العيش فترة أطول من دون المظاهر المنهكة للمرض بما في ذلك التدهور المعرفي.

الاضطرابات النفسية عند المسنين:

وجد المعهد الوطني للصحة العقلية أن أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً مع تقدم العمر هي الاضطرابات الاكتئابية والاضطرابات المعرفية والرهابات وتعاطي الكحول، ويعاني كبار السن أيضاً خطورة عالية للانتحار وتعاطي المواد الفعالة نفسياً. هذا ومن الممكن الوقاية من الكثير من الأمراض النفسية في العمر المتقدم، إضافة إلى تحسنها أو حتى عكسها، وللأسباب العكوسة للخرف والهذيان أهمية خاصة؛ إذ إنها إن لم تشخص بدقة وتعالج في الوقت المناسب قد تتطور إلى حالات غير عكوسة.

هناك العديد من عوامل الخطورة النفسية الاجتماعية التي قد تهيئ للإصابة بالأمراض النفسية عند المسنين، مثل فقدان الدور الاجتماعي، وفقدان الاستقلالية، وموت الأصدقاء والأقارب، وتدهور الصحة، وزيادة العزلة، والقيود المالية، وانخفاض الأداء المعرفي. كما قد يسبب العديد من الأدوية أعراضاً نفسية عند كبار السن، وقد تكون هذه الأعراض نتيجة تغيرات في امتصاص الدواء، أو وصف جرعات عالية من الأدوية، أو عدم اتباع التعليمات في تناول الجرعة، أو الحساسية للدواء، أو تضارب الأدوية الموصوفة من قبل أطباء مختلفين.

١- **الخرف:** يُعدّ الخرف ثاني سبب للعجز - بعد داء الروماتويد- عند من يبلغ عمرهم ٦٥ سنة أو أكثر. ويعاني قرابة ٥٪ من المسنين فوق ٦٥ من العمر في الولايات المتحدة الأمريكية الخرف الشديد، في حين يبدي ١٥٪ منهم أعراض خرف خفيف، ويرتفع انتشار الإصابة بالخرف الشديد إلى ٢٠٪ عند الذين تتجاوز أعمارهم سن الثمانين سنة، وتتضمن عوامل الخطورة المعروفة للخرف: العمر والسوابق العائلية والجنس المؤنث.

على عكس التخلف العقلي؛ فإن الخلل الفكري في الخرف يتطور مع الوقت، ويتمثل بفقدان تدريجي للوظائف العقلية التي تم تحقيقها سابقاً في حياة الفرد. تحتوي التغيرات المميزة في الخرف على تدهور المعرفة والذاكرة واللغة والمهارات البصرية الفراغية visuospatial skills، ولكن يشيع أيضاً حدوث اضطرابات سلوكية تتضمن الهياج والتململ والتجول والغضب والاندفاعية والعنف والصراخ وفقدان التثبيط

الاجتماعي والجنسي واضطراب النوم، كما تشاهد الضُلالات والأهلاسات خلال سير الخرف عند قرابة ٧٥٪ من المرضى.

إن العامل المسبب للخرف قابل للشفاء في ١٠-١٥٪ من كل المرضى الذين يبدون أعراض الخرف، وتتضمن الحالات القابلة للشفاء الأمراض الجهازية كأمراض القلب، وأمراض الكلية، وقصور القلب الاحتقاني، والاضطرابات الغدية كقصور الدرقية، وعوز الفيتامينات، وسوء استخدام الأدوية، والاضطرابات النفسية الأولية؛ ولاسيما الاضطراب الاكتئابي.

٢- الاضطرابات الاكتئابية: تشاهد أعراض اكتئابية في قرابة ١٥٪ من المسنين، ولا يُعدَ التقدم بالعمر وحده عامل خطورة للإصابة بالاكتئاب، لكن ترمل المسن وإصابته بمرض مزمن يزيدان من احتمال إصابته باضطراب اكتئابي، ويتميز الاكتئاب ذو البدء المتأخر بمعدلات تكرر عالية.

تتضمن العلامات الشائعة للاضطراب الاكتئابي انخفاض الطاقة والتركيز، ومشكلات في النوم (تقطع النوم والاستيقاظ الصباحي المبكر خاصة)، وانخفاض الشهية، وفقد الوزن، وشكايات جسدية؛ وقد تختلف الأعراض في المسنين المكتئبين عنها في البالغين الأصغر عمراً بسبب ازدياد التشديد على الأعراض الجسدية عند المسنين، ويتميز المسنون المكتئبون بتعرضهم للإصابة بالسوداوية melancholia وبالمراق hypochondriasis وبانخفاض تقدير الذات والشعور بعدم الأهمية، والميل للوم الذات (خاصة فيما يتعلق بالجنس والخطيئة) مع أفكار انتحارية وزورانية، وقد يبلغ الخلل المعرفي في الاكتئاب عند المسنين درجة الخرف الكاذب الذي يتميز من الخرف الحقيقي بأن المصابين بالخرف الكاذب أقل عرضة للإصابة باضطراب اللغة وبأنهم يميلون إلى أن يقولوا: "لا أعرف" عندما لا يكونون متأكدين من الإجابة، ويحدث الخرف الكاذب عند نحو ١٥٪ من كبار السن المكتئبين، في حين يصاب ٢٥-٥٠٪ من المصابين بالخرف بالاكتئاب.

٣- الفصام: يبدأ الفصام عادةً في مرحلة المراهقة المتأخرة أو بداية البلوغ، ولكن هناك حالات قليلة تبدأ بعد سن الخامسة والأربعين وحالات أقل تبدأ بعد سن الخامسة والستين، ويرجح أن إصابة النساء تفوق إصابة الرجال في العمر المتأخر. ومن الفروق الأخرى بين الفصام متأخر البدء ومبكر البدء زيادة انتشار الفصام الزوراني في نمط البدء المتأخر.

يستجيب الفصام عند المسنين على نحو جيد للأدوية المضادة للذهان، ولكن قد يقل تحملهم لتأثيراتها الجانبية، وقد تتداخل مع أدوية أخرى يتناولونها لعلاج مشاكل صحية أخرى؛ لذلك يجب وصف الأدوية المضادة للذهان بحذر، وكثيراً ما تكون فعالة بجرعات أقل من الجرعات الموصوفة للمرضى الأصغر سناً.

٤- الاضطراب الضُلالي (أو التوهمي) delusional disorder: يراوح عمر بدء الاضطراب الضُلالي عادة بين ٤٠-٥٥ سنة، لكنه قد يحدث في أي وقت من فترة الشيخوخة، وللضُلالات **عدة أشكال**؛ والشكل الأكثر شيوعاً هو الضُلال الاضطهادي حيث يضلل المريض بأنه عرضة للتجسس أو للملاحقة أو للتسميم أو للتحرش بطريقة ما؛ ما قد يجعله عنيفاً تجاه الأشخاص الذين يضلل أنهم يضطهدونه، أو يدفعه إلى أن يحبس نفسه في غرفته؛ ليعيش حياة منعزلة. وقد تحدث عند المسنين ضُلالات جسدية يعتقد المريض فيها أنه مصاب بمرض قاتل.

قد يظهر الاضطراب الضُلالي عند الأشخاص المهيئين عقب التعرض لكرب جسدي أو نفسي مثل وفاة الزوج أو فقدان الوظيفة أو العزلة الاجتماعية أو تدهور الظروف المادية أو ضعف النظر أو السمع أو الإصابة بمرض جسدي، ولما كانت الضُلالات قد تحدث في سياق العديد من الاضطرابات النفسية؛ فإن تشخيص الاضطراب الضُلالي يستوجب استبعاد تشخيص داء ألزهايمر، واضطرابات استخدام الكحول، والاضطرابات الاكتئابية، والاضطراب ثنائي القطب؛ مع التنبه أيضاً إلى أن الاضطراب الضُلالي قد ينجم عن الأدوية كما قد يُعدّ علامة باكرة لأورام الدماغ.

٥- القلق: يتضمن القلق الهلع والرهابات والوسواس القهري والقلق المعمم والكرب الحاد والكرب التالي للرضح. تبدأ الاضطرابات القلقية عادةً في بداية الكهولة أو وسطها ، لكن بعض الحالات تبدأ بعد عمر الستين، وسجلت إحدى الدراسات أن معدل انتشار القلق خلال مدة شهر بعد عمر الـ ٦٥ أو أكثر تعادل ٥,٥٪، ويبدو أن الأكثر شيوعاً هو الرهابات (٤-٨٪) في حين يشكل الهلع ١٪. وتقل شدة علامات الرهاب وأعراضه عند كبار السن عنها عند البالغين الأصغر سناً، لكن تبقى لها التأثيرات نفسها؛ مما يعدّ عاملاً موهناً للمسنين.

قد يوجد مثير نوعي للشعور المزمن بالقلق عند المصاب؛ مما يمكن من عزو القلق عند المسنين إلى هشاشة النظام العصبي الذاتي لديهم بعد التعرض لكروب شديدة؛ فبوجود العجز الجسدي المرافق يتفاعل المسنون مع الكرب التالي للرضح - مثلاً- تفاعلاً أشد مما يشاهد عند الأشخاص

الأصغر سناً. أما عند عدم وجود مثير نوعي للشعور المزمن بالقلق، فقد تساعد النظريات الوجودية على تفسير القلق عند المسنين؛ إذ يتوجب على كبار السن الالتفات لفكرة الموت، وقد يتعامل الشخص معها بأحاسيس من اليأس والقلق بدل التعامل برصانة وطمأنينة.

وقد تظهر الوساوس والسلوكيات القهرية عند المسنين للمرة الأولى، مع وجود ما يدل عندهم على ظهور الاضطراب في سن مبكرة (مثلاً: فرط التنظيم والكمال والدقة)، وعند ظهور الأعراض تتعاظم رغبة المريض بالترتيب والتماثل واتباع الطقوس، وربما أصبح صلباً وغير مرن على نحو عام مع سلوكيات قهرية تدفعه لتفقد الأشياء مراراً وتكراراً.

٦- الاضطرابات جسدية الشكل: تتميز هذه الاضطرابات بأعراض جسدية تماثل الأمراض الطبية الجسدية، وهي ترتبط بطب نفس الشيخوخة؛ لأن الشكايات الجسدية شائعة أكثر بين المسنين، إذ يعاني أكثر من ٨٠٪ ممن تتجاوز أعمارهم الـ ٦٥ مرضاً مزمناً واحداً على الأقل عادة ما يكون الداء الروماتويد أو المشكلات القلبية الوعائية، في حين يعاني ٢٠٪ ممن هم فوق الـ ٧٥ من العمر الداء السكري إضافة إلى ما يقارب أربعة أمراض مزمنة قابلة للتشخيص، وتتطلب الرعاية الطبية.

يشيع حدوث داء المُراق hypochondriasis في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم على ٦٠ سنة؛ مع أن ذروة حدوثه تكون عند من كانت أعمارهم بين ٤٠-٥٠ سنة، ويكون هذا الاضطراب عادة مزمناً، وإنذاره محتفظ به. يساعد الفحص الجسدي المتكرر على تطمين المرضى بعدم إصابتهم بمرض قاتل، لكن يجب تجنب الإجراءات التشخيصية الغازية ومرتفعة الخطورة إلا في حال الضرورة الطبية. ومن الضروري تجنب إخبار المريض بأن أعراضه خيالية؛ لأن ذلك غالباً ما يولد الاستياء لدى المريض منتجاً تأثيراً عكسياً، بل يجب على الأطباء إعلام المرضى بأن شكايتهم حقيقية؛ لأن الألم موجود فعلاً، ويشعر به المريض، وبأن المقاربات العلاجية الدوائية والنفسية هي المنصوح بها.

٧- اضطرابات تعاطي الكحول والمواد الأخرى: يشكل اضطراب تعاطي الكحول والمواد الأخرى نحو ١٠٪ من مجموع الاضطرابات النفسية عند المسنين، ويكون لدى المسنين الذين يستهلكون كميات كبيرة من الكحول عادةً تاريخ طويل من استهلاك الكحول بكميات هائلة خلال مراحل عمرهم السابقة، وقد تكون لديهم مشاكل اجتماعية مثل العزوبة أو الطلاق أو الترمل أو التشرد ودخول السجون، كما قد يعاني الكثير منهم أمراضاً كبدية.

يحدث الاعتماد dependence على بعض المواد كالمنومات وحالات القلق عند هذه الفئة العمرية بمعدلات أعلى من بقية الفئات العمرية، وذلك بسبب زيادة استخدام المسنين لهذه المواد بهدف تخفيف القلق المزمن أو تحسين النوم. كما أن وصف المسكنات للمصابين المزمنين بالسرطان قد يؤدي إلى الاعتماد عليها، ولكن الحاجة إلى تخفيف الألم تأخذ الأسبقية على إمكانية حدوث الاعتماد على المسكنات عند هؤلاء المرضى.

تتضمن المظاهر السريرية للاعتماد عند المسنين الهذيان وعدم الاهتمام بالنظافة الشخصية والاكتئاب وسوء التغذية وتكرر السقوط، وقد يلاحظ هذيان مفاجئ بعد القبول في المستشفى بسبب الامتناع عن الكحول، كما يجب التفكير بسوء استخدام الكحول عند المسنين المصابين بمشكلات هضمية مزمنة.

هذا وقد يسيء المسنون استخدام المواد غير الموصوفة طبياً كالنيكوتين والكافيين، ويستخدم ٣٥٪ منهم المسكنات غير الموصوفة، في حين يقوم ٣٠٪ باستخدام المسهلات، وينبغي أن ينتبه الطبيب لاحتمال استخدام الأدوية من دون وصفة عند تكرر الشكايات غير القابلة للتفسير من الناحية الهضمية أو النفسية أو الاستقلابية.

٨- اضطرابات النوم: يُعدّ التقدم بالعمر العامل الأكثر أهمية الذي ترافقه زيادة انتشار اضطرابات النوم. فإضافة إلى التغيرات النفسية وتغير النشاطات اليومية؛ تشتمل أسباب اضطرابات النوم عند المسنين على اضطرابات النوم الأولية والاضطرابات النفسية الأخرى وعوامل اجتماعية وبيئية.

يُعدّ اخْتِلاَلُ النَّوم dyssomnia الاضطراب الأكثر تواتراً بين اضطرابات النوم الأولية، وأهم أشكاله الأرق الأولي، والرمع العضلي الليلي nocturnal myoclonus، ومتلازمة الساق غير المرتاحة، وانقطاع النفس في أثناء النوم. أما بالنسبة إلى أشكال الخَطَل النَّوميّ parasomnia؛ فإن اضطراب السلوك خلال نوم حركات العين السريعة REM sleep behavior disorder يحدث حصرياً عند المسنين؛ ولاسيما الرجال، ويتميز بالصراخ وبالشتائم التي قد تكون لها صلة بالأحلام؛ وبفعالية حركية بسيطة أو معقدة قد تسبب الأذى لشريك الفراش. ومن الحالات الأخرى التي تسبب عادة اضطراب النوم عند المسنين: الألم وضيق التنفس وحُرْقَةُ الفُؤاد، تضاف إلى ذلك مساهمة الفقر والمسؤوليات

الاجتماعية والمهنية. وكنتيجة لقصر مدة دورة النوم - اليقظة لدى المسنين؛ فإن الأشخاص الذين لا يملكون برنامج نشاطات يومياً - ولاسيما أولئك المقيمون في دور الرعاية - قد يعانون مرحلة نوم متقدم، فينامون باكراً، ويستيقظون ليلاً. كما أن تناول الكحول بكميات صغيرة قد يؤثر في نوعية النوم، فيؤدي إلى تقطع النوم وإلى الاستيقاظ الصباحي المبكر، كما يحتمل أن يفاقم الكحول من توقف التنفس في أثناء النوم. ومن أكثر أسباب تدهور نوعية النوم عند المسنين شيوعاً تغيير وقته وتوحيد وقت النوم في دور الرعاية.

وتشمل تغيرات بنية النوم عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم على الخامسة والستين تغيرات في كل من نَوم الريم (نوم الحَرَكات العَينيَّة السَّريعَة) والنَّوْم اللاريمي؛ حيث يتضمن اضطراب نَوم الريم إعادة توزيعه خلال الليل، فيزداد تواتر نوباته، وتقصر فترة كل نوبة، وتقل مدته إجمالاً، أما بالنسبة إلى النَّوْم اللاريمي؛ فتنقص فيه سعة موجات دلتا، وينخفض فولتاج المرحلة الثالثة والرابعة من النوم، وتزداد نسبة المرحلتين الأولى والثانية فيه.

٩- **خطر الانتحار:** يعاني المسنون ارتفاع خطر الانتحار مقارنة بأي مجموعة عمرية أخرى؛ إذ يزيد معدل انتحار الرجال البيض فوق عمر الـ ٦٥ خمس مرات عنه لدى عامة الناس، ويقول ثلث المسنين: إن السبب الأساسي وراء تفكيرهم بالانتحار هو الوحدة، كما يشير نحو ١٠٪ من المسنين الذين فكروا بالانتحار إلى المشكلات المادية أو ضعف الصحة أو الاكتئاب كأسباب للأفكار الانتحارية. ويختلف عدد ضحايا الانتحار عمن يحاولون الانتحار؛ إذ يشكل الرجال نحو ٦٠٪ ممن ينتحرون فعلاً؛ في حين تشكل النساء ٧٥٪ من الذين يحاولون الانتحار. وكقاعدة: يقوم ضحايا الانتحار باستخدام المسدسات أو بشنق أنفسهم، بينما يتناول ٧٠٪ من محاولي الانتحار الأدوية، ويجرح ٢٠٪ منهم أنفسهم. وتظهر دراسات تشريح الجثة النفسي psychological autopsy أن معظم المسنين المنتحرين قد عانوا فعلاً اضطراباً نفسياً؛ الاكتئاب خاصة. ويكون أغلب المسنين المنتحرين ممن فقدوا أزواجهم، وأقل منهم العازبون والمطلقون والمنفصلون. وتشيع عند المسنين الطرق العنيفة للانتحار. وتُعدّ الأمراض الجسدية وخسارة الأحبة السبب الأكثر شيوعاً للانتحار عند المسنين، ويُخبر معظم المسنين الذين ينتحرون عائلاتهم أو أصدقاءهم عن أفكارهم الانتحارية قبل تنفيذها.

لذلك ينبغي تقييم الاكتئاب والأفكار أو الخطط الانتحارية عند المسنين الذين تعرضوا لخسارة حديثة أو المصابين بأمراض مزمنة، ويستفاد في هذا التقييم عند الأشخاص الذين لا يستطيعون إيصال أفكارهم مباشرة من استطلاع نظرتهم للحياة بعد الموت.

حالات أخرى تتعلق بالشيخوخة:

١- **الدوار vertigo:** يشكل الشعور بالدوار أو الدوخة شكوى شائعة عند المسنين، وتخفض من فعاليتهم عادةً بسبب خوفهم من السقوط. وتتنوع أسباب الدوار، وتتضمن فقر الدم وانخفاض الضغط وعدم انتظام القلب وأمراض الأوعية الدماغية وقصور الشريان القاعدي وأمراض الأذن الوسطى وورم العصب السمعي وداء مينير، وتنطوي أغلب حالات الدوار على مكون نفسي قوي، ويجب على الطبيب التأكد من وجود أي مكسب ثانوي من العَرَض.

٢- **الغَشْي syncope:** ينتج الفقدان المفاجئ للوعي الذي يميز الغَشْي من انخفاض تدفق الدم الدماغي ونقص أكسجة الدماغ؛ مما يوجب إجراء استقصاءات شاملة لنفي الأسباب المحتملة التالية:

أ- الاضطرابات القلبية:

(١)- تشريحية/ دسامية:

- تضيق الأبهر.
- تدلي التاجي وقلسه.
- اعتلال عضلة القلب الضخامي.
- الورم المخاطي.

(٢)- كهربائية:

- اضطراب النظم التسرعي.
- اضطراب النظم البطيء.
- حصار القلب.
- متلازمة العقدة المريضة.

(٣)- وظيفية: نقص التروية والاحتشاء.

(٤)- انخفاض الضغط الطرفي:

- التجفاف.
- انخفاض الضغط الانتصابي.
- انخفاض الضغط بعد الأكل.

(٥)- المنعكسات القلبية غير الطبيعية:

- متلازمة الجيب السباتي.
- الغشي المبهمي.

(٦)- الأدوية:

- الموسعات الوعائية.
- حاصرات قنوات الكلسيوم.
- المدرات.

- حاصرات بيتا.

ب- شذوذات الجهاز العصبي المركزي:

- قصور الأوعية الدماغية.
- النوب الصرعية.

ج- الشذوذات الاستقلابية:

- نقص الأكسجة.
- نقص سكر الدم أو فرطه.
- فقر الدم.

د- الاضطرابات الرئوية:

- الداء الرئوي الانسدادي المزمن.
- التهاب الرئة.
- الصمات الرئوية.

٣- نقص السمع: يعاني قرابة ٣٪ ممن تتجاوز أعمارهم الـ ٦٥ سنة نقص سمع نوعياً (صمم شيخوخي)، ويرتفع هذا الرقم بعد عمر الـ ٧٥ إلى ٥٠٪، ويجب على الأطباء الانتباه لنقص السمع عند المرضى الذين يطلبون تكرار السؤال.

٤- إساءة معاملة المسنين elder abuse: يتعرض ما يقرب من ١٠٪ من الأشخاص فوق عمر ٦٥ سنة لسوء المعاملة، وقد عرفت الرابطة الأمريكية الطبية إساءة معاملة المسنين على أنه أي فعل أو تقصير يسبب أو يهدد بحدوث أذى لصحة المسن أو لرفاهته. ولإساءة المعاملة **أربعة أنواع**، هي الإهمال وسوء المعاملة الجسدي والنفسي والجنسي. أما أفعال التقصير فتتضمن حجب الطعام أو الدواء أو اللباس أو غيرها من الضروريات. هذا وتكمن النزاعات العائلية وغيرها من المشكلات وراء الإساءة للمسنين، ويميل الضحايا إلى أن يكونوا مسنين جداً ومدنفين، كما يميل كل من الضحية والمعتدي إلى إنكار حدوث الإساءة أو التقليل من أهميتها. ويتطلب التعامل مع هذه الحالات تداخلات وخدمات قانونية ونفسية واجتماعية.

٥- وفاة الزوج: تبين البيانات الديموغرافية أن نسبة ٥١٪ من النساء و ١٤٪ من الرجال فوق عمر ٦٥ سنة يترملون مرّة واحدة على الأقل، ويشكل فقدان الزوج إحدى أكثر التجارب إثارة للكرب على الإطلاق، ويبلغ الاكتئاب ذروته في الأشهر القليلة الأولى التالية للوفاة؛ لكنه يتراجع على نحو واضح خلال سنة.

المداواة النفسية لاضطرابات الشيخوخة:

ينبغي اتباع الإرشادات العلاجية المسندة بالبراهين عند وصف أي دواء للمرضى المسنين، ومن الأساسي إجراء تقييم طبي كامل قبل البدء بالمعالجة؛ بما فيه تخطيط الدماغ الكهربائي. ومن المفيد على نحو خاص الحصول من قبل المريض أو أفراد العائلة على كل الأدوية التي يتناولها المريض في وقت التقييم، لأن تعدد الأدوية قد يسهم في حدوث الأعراض. ويجب تجزئة الأدوية النفسية إلى ثلاث جرعات متساوية أو أربع خلال ٢٤ ساعة؛ فقد لا يتحمل المرضى المسنون الزيادة المفاجئة في تركيز الدواء في المصل؛ إذا أعطي بجرعة وحيدة، إضافة إلى ضرورة رصد أي تغيرات في النبض أو ضغط الدم أو أي تأثيرات جانبية أخرى. يستثنى من ذلك المرضى المصابون بالأرق الذين قد يعطون الجزء الأكبر من جرعة مضاد الاكتئاب أو مضاد الذهان وقت النوم؛ لما لهذه الأدوية من تأثير مركن ومنوم. وتنفع المستحضرات السائلة من الدواء المسنين الذين لا يستطيعون أو لا يرغبون ببلع الأقراص. ويتوجب على الأطباء إجراء تقييم دوري للمرضى للتأكد من الحاجة إلى جرعات صيانة من الدواء، ولتغيير الجرعات ولرصد التأثيرات الجانبية.

يستخدم المرضى من الفئة العمرية فوق ٦٥ سنة العدد الأعظم من الأدوية مقارنة بأي فئة عمرية أخرى؛ إذ تكتب ٢٥٪ من الوصفات الطبية لهم، وتصنف الأدوية النفسية مع أكثر الأدوية وصفاً جنباً إلى جنب مع الأدوية القلبية والمدرات؛ إذ يذهب ٤٠٪ من كل المنومات الموصوفة في الولايات المتحدة الأمريكية إلى مواطنين تتجاوز أعمارهم الـ ٧٥ سنة. يضاف إلى ذلك أن ٧٪ من الأشخاص الأكبر سناً يتناولون الأدوية من دون وصفات.

مبادئ مداواة المسنين:

تنطوي الأهداف الرئيسة للعلاج الدوائي للمسنين على تحسين نوعية الحياة، والحفاظ على بقاء الأشخاص في المجتمع، وتأخير التحاقهم بدور الرعاية أو تجنب ذلك. ويتطلب العلاج تغيير الجرعات الدوائية بسبب التغيرات الجسدية التي تحدث في الشيخوخة؛ إذ يترافق المرض الكلوي بانخفاض التصفية الكلوية، ويؤدي المرض الكبدي إلى انخفاض القدرة على استقلاب الدواء، ويمكن للمرض القلبي الوعائي ونقص الناتج القلبي أن يؤثرا في كل من التصفية الكلوية والكبدية للدواء؛ إضافة إلى أن المرض الهضمي وانخفاض إنتاج الحمض المعدي قد يؤديان إلى اختلاف الامتصاص الدوائي. وتنقص مع الشيخوخة الطبيعية كتلة الجسم مع زيادة الكتلة الدهنية؛ مما يؤثر في توزع الدواء في الجسم؛ إذ يزداد تخزين الأدوية النفسية المنحلة مما قد يؤدي إلى زيادة مدة التأثير الدوائي على نحو غير متوقع. ترافق ذلك تغييرات في حساسية الأعضاء

الطرفية أو المستقبلات، ومن المهم هنا الانتباه إلى أن نقص فعالية الآليات المنظمة لضغط الدم عند المسنين يزيد من خطورة إحداث الأدوية النفسية لهبوط الضغط الانتصابي.

كقاعدة عامة: ينبغي استخدام أقل جرعة ممكنة لتحقيق الاستجابة العلاجية المطلوبة، ويجب أن يعرف الأطباء الديناميكيات الدوائية pharmacodynamics والحراك الدوائي pharmacokinetic واستقلاب كل دواء موصوف؛ إضافة إلى التداخلات الدوائية مع الأدوية الأخرى التي يأخذها المريض.

المعالجة النفسية للمرضى المسنين:

يجب أن تتوافر المعالجات النفسية المعيارية standard psychotherapies للمسنين، وهي المعالجة النفسية الموجهة للبصيرة، والمعالجة النفسية الداعمة، والمُعالَجَة المَعْرِفِيَّة، والمعالجة الجماعية، والمعالجة العائلية [ر. المعالجات في الطب النفسي]. ولكن - وفقاً لسيغموند فرويد- يعدّ الأشخاص الذين تتجاوز أعمارهم سن الخمسين غير مناسبين للعلاج التحليلي النفسي؛ لأن عملياتهم العقلية تفتقر إلى المرونة.

تساعد المعالجة الموجهة للبصيرة insight-oriented psychotherapy على إزالة عرض محدد، ولها أكبر قدر من الفائدة عندما تُشبع نرجسية المريض، لكنها غير مستحبة إذا كانت ستؤدي فقط إلى بصيرة أن حياة الشخص كانت إخفاقاً مطبقاً وأن التعويض لم يعد ممكناً. تشترك كل المعالجات النفسية بأمور متعلقة بالعمر مثل الحاجة إلى التكيف مع الفقد المتكرر والمتنوع (مثل موت الأصدقاء)، والحاجة إلى الاضطلاع بأدوار جديدة (مثل التأقلم مع التقاعد ومع الانسحاب من أدوار اجتماعية ومهنية)، والحاجة إلى تقبل الموت؛ حيث تعمل المعالجة النفسية على مساعدة المرضى على التعامل مع هذه القضايا وما يحيط بها من مشكلات انفعالية؛ مع مساعدتهم على إدراك التأثير الذي يتركه سلوكهم في الآخرين. وإضافة إلى تحسين العلاقات بين الأشخاص؛ فإن المعالجة النفسية ترفع من احترام الذات والثقة بالنفس، وتقلل مشاعر العجز والغضب، وتحسن نوعية الحياة. فالغاية الرئيسة للعلاج النفسي للمسنين هي مساعدتهم على أن يكون لديهم أقل قدر ممكن من الشكايات، ومساعدتهم على الاحتفاظ بأصدقاء من الجنسين، وعلى إقامة علاقات جنسية عندما يكون لديهم الاهتمام والقدرة. تساعد المعالجة النفسية على تخفيف التوتر؛ ثقافياً كان منشؤه أو بيولوجياً، وتساعد المسنين على العمل واللهو ضمن حدود قدراتهم الحالية، أما عند الأشخاص الذين يعانون خللاً معرفياً؛ فإن المعالجة النفسية تفضي إلى تحسن ملحوظ على المستوى العقلي والجسدي، ويجب أن يكون المعالج أكثر نشاطاً ومرونةً في التعامل مع المسنين منه في التعامل مع الأشخاص الأصغر سناً، كما يجب أن يكون حاسماً بطلب مساعدة طبيب آخر، كطبيب داخلي، أو أفراد العائلة من فور الشعور بأن جهوده عادت غير كافية.

مراجعة الحياة أو المعالجة بذكريات الماضي:

لاحظ روبرت بتلر ميلاً عاماً عند المسنين إلى التفكير بالماضي واسترجاع الذكريات؛ ولاسيما تلك التي يعطونها معاني وأهمية؛ إذ يتذكر المسنون الماضي بدرجات مختلفة باحثين عن معنى لحياة كل منهم وساعين لتسوية صراعات نفسية داخلية ونزاعات في علاقاتهم الشخصية. وتعمل المعالجة بمراجعة الماضي على تعزيز هذه العملية وجعلها مقصودة وأكثر وعياً. وقد يتمكن المعالج من توجيه المعالجة عن طريق تشجيع المريض على كتابة سيرته الذاتية مع مراجعة الأحداث الخاصة ونقاط التحول. وتشمل التقنيات لمّ شمل العائلة والأصدقاء والبحث في التذكارات كألبومات الصور. وقد تم تسجيل فائدة هذه الآلية في حل المشكلات القديمة، وفي رفع القدرة على تحمل الصراع، وفي التخفيف من مشاعر الذنب والخطأ؛ إضافة إلى تعزيز احترام الذات والإبداع وقبول الحاضر.

اضطرابات الشخصية

عبد الرحمن إبراهيم

تُعَرّف الشخصية personality بأنها تركيبة من نماذج الاستجابة الانفعالية والفكرية والسلوكية تميز الشخص وتُمَكّن من التنبؤ بكيفية قوبه coping مع مختلف الكروب الداخلية والخارجية المؤثرة في حياته [ر. المعالجات في الطب النفسي]. وتعرّف الجمعية الأمريكية للطب النفسي الشخصية بأنها "الطريق المميزة التي يفكر وفقها الشخص، ويشعر ويتصرف على أساسها، أي إنها النمط المتأصل للسلوك الذي يظهره كل شخص على نحو واعٍ أو غير واعٍ بوصفه أسلوباً لحياته أو طريقة لتكيفه مع المحيط". وللشخصية سمات (خلاّت) traits هي نماذج من التفكير والانفعال والسلوك ثابتة نسبياً مع مرور الزمن، وتختلف من شخص إلى آخر، وتؤثر في التصرفات الشخصية والاجتماعية. إذ يتطور تدريجياً عند كل إنسان نموذج خاص من الاهتمامات والتفاعلات. فإذا علم أحد طلاب الطب مثلاً أن أحد الأساتذة الأطباء - وهو أستاذ كثير الأسئلة - سيقوم بجولة سريرية لتفقد المرضى فإن هذا الطالب يستطيع التنبؤ (على نحو تقريبي): أيٌّ من زملائه سيتصدر المجموعة عند بدء الجولة، وأيٌّ سيتراجع قليلاً إلى الوراء، وأي سيدّعي أنه مضطر إلى التغيب وهكذا. وبكلمات أخرى تمكن معرفة سمات شخصية إنسان ما من التنبؤ بسلوكه.

تمثل الشخصية المجموع الكلي لأنماط تفاعل الشخص في الحياة، أي إنها حل وسط بين حاجات الشخص ودوافعه وبين الضوابط التي تنظم تحقيق تلك الحاجات. وقد تكون هذه الضوابط داخلية (مثل الضمير أو الأنا العليا) [ر. المعالجات في الطب النفسي] أو خارجية (مثل القوانين والمتطلبات الواقعية)، ووظيفة الشخصية هي التوفيق بين ضغوط الدوافع الغريزية وقيود الأنا العليا والواقع بغية الحفاظ على علاقة ثابتة ومتبادلة بين الشخص ومحيطه باستخدام ما اكتسبه في أثناء نموه وتطوره من آليات دفاع نفسية ومن أساليب حل المشكلات. وهكذا فإن الشخصية تعكس عادة أساليب انسجام الشخص مع الآخرين، والتي تنشأ من العوامل التي يتأثر بها الشخص في باكورة حياته وتطوره، وتتضمن هذه العوامل تأثيرات المجتمع والثقافة ونمط تربية الطفل.

الشخصية الطبيعية:

لا يوجد اتفاق عام على قائمة لخصائص وسمات تميز الشخصية الطبيعية الناضجة والمتكاملة نفسياً، ولكن يمكن القول إن الشخصية السوية تتصف بوجود إحساس متميز بالهوية والذاتية وتقبل المرء لذاته، والمقدرة على التعلم واكتساب الخبرات وتنمية القدرات العقلية وتوظيفها في التطور والنمو وفق الحاجات الشخصية من دون الإخلال بمتطلبات التكامل والتوافق مع الآخرين، والمقدرة على ضبط النفس في مختلف الظروف والمواقف الحياتية، وعلى التعبير عن المشاعر الإيجابية كالحب والحنان والعطف، وضبط الانفعالات السلبية من عدوانية وقلق وغضب ومخاوف. إضافةً إلى المقدرة على التصرف بتناسق ومرونة واتخاذ المواقف والقرارات على نحو مستقل، ومقاومة الكرب وتعديل الأخطاء، والقيام بأدوار الحياة كابن وأخ وزوج وأب لأسرة وصديق وزميل ضمن مجموعة، وإقامة علاقات اجتماعية دافئة وإيجابية.

اضطراب الشخصية:

يقال بوجود اضطراب شخصية حين تكون سمات الشخصية صلبة وعنيدة وسيئة التكيف وتسبب ضعفاً وظيفياً مهماً أو كرباً ذاتياً. ويغلب أن تبدأ مظاهر اضطراب الشخصية بالظهور في فترة المراهقة أو أبكر من ذلك، وتستمر تلك المظاهر معظم فترة حياة البالغ. وقد تؤدي معالم الشخصية الصارمة وغير المرنة وصعبة التكيف؛ إلى تعطّل واضح في الفعالية الاجتماعية والمهنية، وإلى تضييق مجال استجابة الشخص لمواقف الحياة.

قد لا يشكو المصابون باضطراب الشخصية من أي أعراض؛ بل يكونون عادةً مقتنعين بدوافعهم وبأفكارهم، لذلك فإنهم نادراً ما يلتمسون المساعدة والمعالجة بمبادرتهم الشخصية. ولما كانت مشكلات هؤلاء الأشخاص تتظاهر بسوء التكيف أكثر من تظاهرها بأعراض مرضية نفسية، فإن الكثير من تلك الصعوبات يعزى إلى الضغوط الاجتماعية التي تسفر عن سوء تلاؤم الشخص وتكيفه مع من حوله. أما حين يكون الشخص مقبولاً في محيطه فقد يكون ناجحاً على الرغم من وجود اضطراب الشخصية، فقد يكون المصاب باضطراب الشخصية الوسواسية القهرية مثلاً أمين مكتبة ممتاز. ولكن تدل بعض الوقائع على أن المصابين ببعض اضطرابات الشخصية قد يكونوا معرضين أكثر من غيرهم للإصابة ببعض الاضطرابات النفسية.

السببيات:

المعروف عن مسببات اضطرابات الشخصية وآلياتها الإمراضية قليل، على الرغم من قدم المعرفة بها وتاريخها الطويل، ومن السببيات الممكنة:

- الاستعداد الوراثي.
- التأثر بالوالدين أو بغيرهم من رموز السلطة المصابين باضطراب الشخصية.
- الظروف التي لا تسمح للسلوك الطبيعي بالتطور، ومثال ذلك: "طفل لأبوين صارمين، غير متعقلين، يرفضان بحزم وإصرار وعناد أي سبب لعدم طاعتهما".
- تعلم الطفل للسلوك المنحرف نتيجة مكافأته على سلوك معيب (كنوب الغضب أو السلوك العدواني)، أو عدم مكافأته عندما يكون مبدعاً.

تصنيف اضطرابات الشخصية:

يشتمل التصنيف العالمي للأمراض في طبعته العاشرة ICD-10 اضطرابات الشخصية في قسم "اضطرابات شخصية البالغين وسلوكهم" (F60- F69)، وهو يتضمن حالات ونماذج سلوكية متنوعة ذات أهمية سريرية وميل إلى الاستمرار، وتظهر تعبيراً عن نمط الحياة المميز للفرد ولطريقة تعامله مع نفسه ومع الآخرين. يبرز بعض هذه الحالات والنماذج السلوكية باكراً في مسار حياة الشخص، نتيجة لاجتماع عوامل بنيوية وخبرات اجتماعية، في حين يكتسب غيرها لاحقاً في الحياة، وتمتاز بأنها نماذج سلوكية متأصلة وثابتة تتظاهر باستجابات صلبة غير مرنة لطَيْف واسع من الظروف الشخصية والاجتماعية. تشذ هذه النماذج السلوكية على نحو مهم عن طرق تفكير شخص عادي وإدراكه وتعامله في البيئة الثقافية نفسها، وتميل إلى أن تكون ثابتة وأن تؤثر في الأداء في مجالات سلوكية ونفسية متعددة، وأن يرافقها غالباً درجة ما من الضيق الشخصي ومن سوء الأداء الاجتماعي. تُجمع هذه الحالات في ثلاث مجموعات هي: اضطرابات الشخصية النوعية (F60.-)، واضطرابات الشخصية المختلطة وغيرها (F61.-))، وتغيرات الشخصية الثابتة (F62.-). ويقتصر هذا البحث على المجموعة الأولى من هذه المجموعات الثلاث، تختلف اضطرابات الشخصية عن تغيرات الشخصية في توقيت ظهور كل منهما وطريقة ظهوره، إذ إن اضطرابات الشخصية هي حالات نمائية تظهر في سن الطفولة أو المراهقة وتستمر في مرحلة الكهولة، وهي ليست ثانوية لاضطراب نفسي آخر أو مرض دماغي، أما تغير الشخصية فيكتسب عادةً بعد التعرض لكرب شديد ومديد، أو يكون تالياً لحرمان بيئي شديد أو لاضطراب نفسي خطير أو لإصابة دماغية.

وقد فرّق التصنيف العالمي للأمراض بين اضطرابات الشخصية والاضطرابات النفسية على نحو يسمح بتشخيص كل منهما عندما يتزامن حدوث اضطراب شخصية ما مع حدوث أي اضطراب نفسي، فيشخص اضطراب الشخصية على المحور الأول والاضطراب النفسي على المحور الثاني في نظام التشخيص متعدد المحاور [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي].

اضطرابات الشخصية النوعية:

تمتاز اضطرابات الشخصية النوعية بخلل في الميول الشخصية والسلوكية للفرد لا ينجم مباشرةً عن أذية أو مرض دماغي ولا عن اضطراب طبي نفسي آخر، ويشمل عدة مظاهر للشخصية يرافقه غالباً انزعاج شخصي مهم ومشاكل اجتماعية، ويظهر منذ الطفولة أو المراهقة ويستمر طوال الحياة. وتشتمل اضطرابات الشخصية النوعية على:

أولاً- اضطراب الشخصية الزورية paranoid personality disorder.

ثانياً- اضطراب الشَخْصِيَّة الفُصامانِيَّة schizoid personality disorder.

ثالثاً- اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع antisocial personality disorder.

رابعاً- اضطراب الشخصية غير المستقرة انفعالياً emotionally unstable personality disorder.

خامساً- اضْطِراب الشَّخْصِيَّةِ التَمْثيلِيّ histrionic personality disorder.

سادساً- اضطراب الشَخْصِيَّة الوَسْواسِيَّة القَهْرِيَّة anankastic personality disorder.

سابعاً- اضطراب الشخصية القلقة (الاجتنابية) anxious (avoidant) personality disorder.

ثامناً- اضطراب الشخصية الاتكالية dependent personality disorder.

ويختلف التصنيف الوارد في النسخة الرابعة من الدليل الإحصائي والتشخيصي DSM-IV قليلاً عن التصنيف العالمي للأمراض إذ يجمع اضطرابات الشخصية في ثلاث مجموعات هي:

١- **مجموعة الشخصيات الغريبة:** وتضم اضطراب الشخصية الزوري واضطراب الشخصية الفصامانية. وفي حين يشتمل DSM-IV على اضطراب شَخْصِية فُصامِيَّة، فإن

التصنيف العالمي للأمراض بطبعته العاشرة يضم الشخصية الفصامية إلى مجموعة الاضطرابات الذهانية.

٢- مجموعة الشخصيات الانفعالية: وتضم اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع واضطراب الشخصية الحدية واضطراب الشخصية التمثيلية واضطراب الشخصية النرجسية.

٣- مجموعة الشخصيات القلقة: وتضم اضطراب الشخصية الاجتنابية واضطراب الشخصية الاتكالية واضطراب الشخصية الوسواسية القهرية واضطراب الشخصية غير المحدد. ويستخدم تشخيص "اضطراب الشخصية غير المحدد" لوصف اضطرابات الشخصية التي لا تحقق المعايير التشخيصية لأي من اضطرابات الشخصية النوعي، كما في وجود مظاهر لأكثر من اضطراب شخصية نوعي واحد لا تحقق المعايير الكاملة لأي اضطراب شخصية نوعي لكنها تسبب ضائقةً أو اضطراباً مهماً سريرياً في واحد أو أكثر من مجالات الأداء المهمة مثل الأداء الاجتماعي أو المهني.

وتضع النسخة الرابعة من الدليل الإحصائي والتشخيصي DSM-IV المعايير التشخيصية التالية التي يشترط توافرها لتشخيص اضطراب الشخصية:

- نمط ثابت من الخبرة الداخلية والسلوك يشذ على نحو واضح عما هو متوقع بناءً على ثقافة الفرد، ويتظاهر هذا النمط في اثنين (أو أكثر) من المجالات التالية:

● الإدراك (أي طرائق فهم الذات والأشخاص الآخرين والأحداث وتفسيرهم).

● الانفعالات (أي ملائمة الاستجابة العاطفية وامتدادها وشدتها وثباتها).

● الأداء الاجتماعي.

● التحكم بالدوافع والنزوات.

- يكون هذا النمط الثابت صلباً وسائداً في مجال واسع من المواضع الشخصية والاجتماعية.

- يقود هذا النمط الثابت إلى ضائقة أو اضطراب مهم سريرياً في المجالات الاجتماعية أو المهنية أو غيرها من المجالات الضرورية للأداء.

- يمتاز هذا النمط الثابت بأنه راسخ ومستمر لفترة طويلة قد ترجع بدايتها إلى المراهقة أو أوائل مرحلة البلوغ، وهو ليس مفسراً كتظاهرة أو اختلاط لاضطراب عقلي آخر، كما أنه ليس ناجماً عن تأثيرات فيزيولوجية لدواء أو لمادة فعالة نفسياً ولا عن حالة طبية عامة مثل رض الرأس.

ويُعرض فيما يلي لأنواع اضطرابات الشخصية النوعية كما وردت في التصنيف العالمي:

أولاً- اضطراب الشخصية الزورية:

السمة الرئيسة التي تسود حياة المصاب بهذا الاضطراب هي نمط من الميل غير المبرر إلى تفسير تصرفات الناس على أنها تحط من قدره أو تهدده عن قصد، ويبدأ هذا الاضطراب في بداية البلوغ ويتظاهر في سياق العديد من التصرفات، من دون أن يصل إلى درجة تحقيق معايير تشخيص الفصام أو الاضطراب التوهمي (أو الزوري). ويشترط لتشخيص اضطراب الشخصية الزورية ألا يكون حدوثه محصوراً بفترة الإصابة باضطراب توهمي أو بالفصام أو باضطراب مزاج أو بتأخر نمائي شامل، وألا يكون مثاراً بمادة مخدرة أو دوائية أو بمرض جسدي. ويشخص اضطراب الشخصية الزورية عند توافر أربعة مما يلي على الأقل:

١- يتوقع المصاب أن يُسْتَغَلَ أو يُلْحَقَ به الضرر من الآخرين، من دون وجود أساس يبرر ذلك.

٢- يتساءل عن إخلاص أصدقائه ومرافقيه، وعن كونهم أهلاً للثقة، من دون وجود أساس يبرر ذلك.

٣- يستنبط من الحوادث والإشارات البريئة إهانات وتهديدات خفية (مثال: يعتقد أن جاره يرمي النفايات باكراً ليزعجه).

٤- يحمل الضغينة و الحقد أو لا يصفح عن إهانته أو الاستخفاف به حتى لو كانت زلة لسان.

٥- من الصعب أن يأتمن الناس على أسراره بسبب الخوف غير المبرر من استخدامها ضده.

٦- يشعر باستخفاف الآخرين وتجاهلهم له بسهولة، وهو سريع في إظهار رد فعله الغاضب أو هجومه المضاد.

٧- يتساءل عن إخلاص الزوج أو الشريك الجنسي من دون وجود أساس يبرر ذلك.

الانتشار والسير: اشتملت كل تصانيف الاضطرابات النفسية التي نُشرت في القرنين الماضيين على بعض أنواع الاضطرابات الزورية، ومع ذلك ما زالت الاضطرابات الزورية غير مفهومة على نحو جيد، وما زال مدى انتشارها غير معروف لأن المصابين بها نادراً ما يلفتون الانتباه السريري.

هذا الاضطراب أكثر شيوعاً عند الرجال، ونادراً ما يلتمس الشخص ذو الشخصية الزورية المعالجة من تلقاء نفسه، بل إنه يتجنب الصداقات الحميمة، وقد يكون مشاكساً ومتزمتاً ومحباً للخصام، وغالباً ما يعتقد أن ما يصادفه من حوادث

موجهة ضده شخصياً، ولكنه قليلاً ما يصبح عنيفاً أو مؤذياً لأنه يعد من الحكمة الاحتفاظ بأفكاره غير العادية لنفسه. والإسقاط projection والإنكار denial هما الآليتان الأساسيتان للدفاع النفسي في هذا الاضطراب.

يكون الشخص المصاب باضطراب الشخصية الزورية مفرط الحذر على نحو مستمر متوقعاً دائماً أن يستغله الآخرون، ويصعب عليه طوال حياته الثقة بالآخرين؛ بل يبدي شكاً شاملاً نحو الناس بما في ذلك الغيرة المرضية، وهو شديد الحساسية لأي حدث بسيط، (حقيقي أو متخيل)، وسريع في اتخاذ مواقف دفاعية وفي القيام بهجوم مضاد، ويميل إلى تجريم الآخرين ولاسيما الأطباء في كل ما يتعرض له في حياته، لذلك فهو دائماً في المحاكم لحماية حقوقه.

السببيات: ما زالت الأسباب النوعية لهذا الاضطراب غير معروفة، وقد تحدث الشخصية الزورية نتيجة ترافق الاستعداد الوراثي وسوء المعاملة والإهمال في الطفولة المبكرة.

ثانياً- اضطراب الشَخْصِيَّة الفُصامانِيَّة:

السمة الرئيسة في هذا الاضطراب هي اللامبالاة تجاه العلاقات الاجتماعية، وضيق مجال التجارب العاطفية والتعبير عنها. يبدأ هذا الاضطراب في أوائل مرحلة البلوغ، ويتظاهر في سياق العديد من التصرفات، ويشترط لتشخيصه ألا يكون حدوثه محصوراً بفترة الإصابة باضطراب توهمي أو بالفصام أو باضطراب مزاج أو بتأخر نمائي شامل، وألا يكون مثاراً بمادة مخدرة أو دوائية أو بمرض جسدي. ويشخص اضطراب الشخصية الفُصامانِيَّة عند توافر أربعة مما يلي على الأقل:

١- عدم الرغبة بالعلاقات الحميمة وعدم الاستمتاع بها، بما فيها العلاقات العائلية.

٢- الميل إلى الانشغال بأنشطة فردية لا تتطلب التفاعل مع آخرين.

٣- ندرة أو انعدام الشعور بانفعالات شديدة مثل الغضب أو السرور.

٤- نقص أو انعدام الرغبة في إنشاء علاقة جنسية مع الجنس الآخر (مع أخذ العمر بالحسبان).

٥- عدم المبالاة بإطراء الآخرين أو بانتقاداتهم.

٦- عدم وجود أصدقاء مقربين أو مؤتمنين (أو ربما الاقتصار على صديق واحد) من غير أقارب الدرجة الأولى.

٧- إبداء انفعالات عاطفية محدودة متحفظة وباردة، وعدم إظهار الاهتمام والعطف، وندرة تبادل الإيماءات أو التعابير الوجهية مثل الابتسامات.

الانتشار والسير: يعتقد أن هذا الاضطراب قليل الانتشار في الممارسة السريرية. ويفتقر المصاب به للمهارات الاجتماعية اللازمة للتعبير عن النفس، مما يجعله محدود الفعالية الاجتماعية ويسبب له عجزاً في الوظيفة المهنية.

السببيات: لا يعرف إن كان للاستعداد الوراثي شأن في حدوث هذا الاضطراب، وقد يكون للإهمال والحرمان العاطفي في الطفولة شأن في ذلك.

ثالثاً- اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع:

تمتاز الشخصية المعادية للمجتمع (والتي تسمى أيضاً الشخصية السيكوباتية أو الشخصية المعتلة أخلاقياً أو الشخصية المستهينة بالمجتمع أو الشخصية المعتلة اجتماعياً) بعدم احترام الأعراف والقوانين الاجتماعية، فيشكل المصابون بها مشكلة لأنفسهم وللمجتمع منذ نعومة أظافرهم. فهم غير متوازنين، لا يتحملون المسؤولية، ويواجهون صعوبة في التعامل مع الفشل، وينتقلون من مهنة إلى أخرى لأن المثابرة تنقصهم، ولا يشعرون بالذنب أو بالندم على أخطائهم. كما أنهم لا يقدرون مشاعر الآخرين ولا يتعاطفون معهم، لكنهم قد يكونون شديدي الجاذبية والتأثير في أول لقاء، لذلك فإنه يسهل عليهم إنشاء علاقات اجتماعية وجنسية بسرعة ولكنهم غير قادرين على الاحتفاظ بتلك العلاقات بسبب عدم احترامهم القاسي للآخرين. وهم سريعو الانفعال والاستثارة على نحو قد يقودهم إلى صراعات وصدامات متكررة تشمل الإساءة للزوج وللأولاد جسدياً وعاطفياً.

السمة الرئيسة لهذا الاضطراب هي السلوك اللامسؤول والمعادي للمجتمع. ويبدأ هذا الاضطراب في الطفولة والمراهقة الباكرة ويستمر في الكهولة، ويجب لوضع تشخيص هذا الاضطراب أن يكون عمر الشخص ثمانية عشر عاماً على الأقل ولديه قصة اضطراب تصرف قبل عمر ١٥ سنة. ومع اختلاف التعريفات التي ظهرت عبر قرنين من الزمن، فإن هناك صفات مشتركة تربط فيما بينها. من ذلك أن السلوك المعادي للمجتمع يظهر في سن مبكرة وينزع إلى التكرار والتواتر، إضافة إلى أنه اندفاع لا اجتماعي يجذب الانتباه له عادة من خلال التناقض الكبير بين سلوك صاحب هذا الاضطراب وبين القيم والأعراف الاجتماعية السائدة.

الانتشار والسير: تقدر الدراسات المعاصرة أن نسبة انتشار هذا الاضطراب في الولايات المتحدة الأمريكية هي ٣٪ في الرجال و١٪ في النساء. ويبدو أنه أكثر حدوثاً في الجماعات

ذات المستوى الاجتماعي والاقتصادي المتدني، والمنبوذة من المجتمع والمهملة، والتي تعيش في فقر وحرمان، وتعاني سوء المعاملة. ومن العوامل المؤهبة لحدوثه إصابة الطفل بفرط الحركة مع نقص الانتباه أو باضطراب التصرف في سنوات ما قبل البلوغ، وكثيراً ما يكون لدى آباء المصابين الاضطراب نفسه.

لا يتعلم الأفراد المصابون باضطراب الشخصية المعادية للمجتمع من أخطائهم، ويبدون غير قادرين على الاستفادة من تجاربهم ومن محاولات علاجهم أو عقابهم. ولكن قد ينضج بعضهم في الثلاثينات أو الأربعينات. كما أن عدم اهتمامهم وعدم مسؤوليتهم لا يظهر بالدرجة نفسها في كل المواقف، فليست كل الالتزامات الشخصية والمالية منكرة وليست كل الوعود غير منجزة، ولا يرافق عدم احترام الحقيقة كل المواقف الحياتية.

لا يشكو أصحاب الشخصية المعادية للمجتمع من انزعاج ذاتي، بل يظهر اضطرابهم بصورة اعتداء مستمر طوال الحياة على قوانين وعادات وأعراف المجتمع. ويشترط لتشخيص اضطراب الشخصية المعادية توافر الشروط الثلاثة التالية:

١- لا يشخص اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع قبل عمر ١٨ عاماً.

٢- يجب وجود سوابق اضطِراب تصَرُّف conduct disorder واضح قبل عمر ١٥ عاماً، يتجلى بثلاثة على الأقل مما يلي:

أ- الغياب غير المشروع عن المدرسة.

ب- الهروب من البيت طوال الليل.

ج- المبادرة بالمشاجرة على نحو متكرر.

د- استخدام السلاح في أكثر من مشاجرة واحدة.

هـ- إجبار أحد ما على الدخول في نشاط جنسي معه.

و- التعامل مع الحيوانات بوحشية وقسوة.

ز- التعامل مع الناس بوحشية وقسوة.

ح- التدمير المتعمد لأملاك الآخرين.

ط- إشعال الحرائق تعمُداً.

ي- الكذب.

ك- السرقة (مع مواجهة الضحية أو من دون ذلك).

٣- يجب وجود أربعة على الأقل مما يلي بعد عمر ١٥ سنة:

أ- عدم المقدرة على البقاء في عمل ثابت (البطالة أو تكرر التغيب عن العمل من دون مبرر أو ترك العمل على نحو متكرر من دون وجود خطط للالتحاق بعمل آخر).

ب- عدم الالتزام بالمبادئ والمعايير الاجتماعية إضافة إلى عدم احترام القانون والانصياع له.

ج- الهياج والعدوانية التي يُستدل عليها بتكرار المشاجرات ومحاولات الاعتداء.

د- الإخفاق في التخطيط للمستقبل أو التهور، وهذا ما يُستدل عليه بأحد الأمرين التاليين أو كليهما:

- التنقل من مسكن إلى آخر دون تدبير عمل مسبق أو دون هدف واضح.
- عدم وجود عنوان ثابت لمدة شهر أو أكثر.

هـ- لامبالاة وعدم اكتراث بالحقيقة.

و- الاستهتار في العناية بالسلامة الشخصية وسلامة الآخرين.

ز- عدم القدرة على التصرف كوالد مسؤول (عدم الاهتمام بحاجات الطفل الأساسية).

ح- عدم القدرة على الحفاظ على علاقة جنسية واحدة لأكثر من سنة.

ط- الافتقار إلى الضمير أو الشعور بالندم.

السببيات: ما زالت أسباب اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع غير مفهومة على نحو واضح، ولكن يبدو أن كلا التأثيرين البيئي والوراثي مهمان، فغالباً ما توجد قصة اضطراب شخصية معادية للمجتمع عند آباء المصابين ذكوراً أو إناثاً، وأيدت نتائج الدراسات التي أجريت على التوائم وعلى أطفال التبني فرضية الشأن الوراثي في هذا الاضطراب، ولكن لا يوجد أي إثبات يدلّ على أذية دماغية تسهم في حدوث اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع، في حين يعد بعض المؤلفين أن العوامل النفسية والاجتماعية مسؤولة على نحو رئيسي عن تطور اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع. تُستنتج أهمية العوامل الاجتماعية من كثرة انتشار اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع في المجتمعات ذات المستوى الاقتصادي والاجتماعي المتدني، والتي تتصف بتفكك الروابط الأسرية وبشيوع تعاطي الكحول وبالإجرام. أما بالنسبة إلى العوامل النفسية فهناك ارتباط بالحرمان من الأم في السنوات الخمس الأولى من الحياة ، وخلل في تكوّن الأنا العليا نتيجة لتعزيز الوالدين للسلوك المعادي للمجتمع عند طفلهما خلال سني تطوره.

رابعاً- اضطراب الشخصية غير المستقرة انفعالياً:

هو اضطراب في الشخصية يتضمن ميلاً شديداً نحو التصرف المندفع من دون مراعاة العواقب، إضافة إلى مزاج متقلب وغير مستقر، وإلى ضعف القدرة على التخطيط

للمستقبل، وانفجارات غضب شديدة كثيراً ما تؤدي إلى العنف أو إلى "انفجارات سلوكية"، ويسهل وقوع هذه الانفجارات إذا ما تعرضت أفعال المريض الاندفاعية إلى نقد أو اعتراض من الآخرين.

هناك نمطان متباينان لهذا الاضطراب في الشخصية، يشترك كلاهما في سمة عامة هي الاندفاع وفقد القدرة على ضبط النفس.

١- النمط الاندفاعي impulsive type:

الخصائص البارزة هي عدم الاستقرار الانفعالي وفقد القدرة على الضبط في النزوات، ومن الشائع حدوث السلوك التهديدي أو انفجارات العنف استجابةً للنقد من الآخرين.

٢- النمط الحدي borderline type:

يمتاز بالعديد من خصائص عدم الاستقرار الانفعالي إضافةً إلى عدم وضوح أو اضطراب تصور الشخص لنفسه ولأهدافه ولميوله الداخلية (بما فيها الجنسية)، كذلك فإن الاستعداد للدخول طرفاً في علاقات عنيفة وغير مستقرة قد يؤدي إلى أزمات عاطفية متكررة، وقد تصاحبه جهود مكثفة لتجنب الإبعاد وسلسلة من التهديدات بالانتحار أو الإقدام على إيذاء النفس (وإن كانت هذه الظواهر قد تحدث أيضاً من دون عوامل مؤهبة واضحة).

السمة الرئيسة في هذا الاضطراب سيادة التقلقل في حياة المصابين به وعدم استقرار المزاج وصورة الذات والعلاقات مع الأشخاص، ويظهر عدم الاستقرار في عدد من النواحي كتقلب الرأي السريع بين المثالية وبين الاستهانة بالآخرين، وتقلب المزاج بين المزاج الطبيعي وبين مشاعر شديدة من الاكتئاب أو الغضب أو القلق. ويبدو عدم استقرار السلوك بشكل أفعال نزقة غير متوقعة يغلب أن تكون مسيئة للذات (كثرة الأكل، تعاطي العقاقير، طيش جنسي) وقد تكون مؤذية للجسد (كثرة التعرض للحوادث والشجارات، تجريح الجسد بأدوات حادة، محاولات الانتحار). ويبدو عدم ثبات الهوية الذاتية على شكل عدم تأكد الفرد من صورة جسمه ومن هويته الجنسية وأهدافه الشخصية والمهنية طويلة الأمد، مع عدم تحمل البقاء وحيداً، وشعورٍ مزمن بالفراغ والملل.

يبدأ هذا الاضطراب في أوائل مرحلة البلوغ ويتظاهر في سياق العديد من التصرفات، ويشخص عند توافر خمسة مما يلي على الأقل:

أ- نموذج من العلاقات الانفعالية الشديدة وغير المستقرة مع الآخرين يتميز بالتبدل من المثالية الزائدة إلى انحطاط القيم.

ب- التهور في ممارسة أمرين على الأقل في الأمور التالية المؤذية للنفس مثل: التبذير، وممارسة الجنس، وسوء استخدام المواد الفعالة نفسياً، وسرقة السلع من المتاجر، والقيادة المتهورة، وتناول الطعام بطريقة معيبة شرهة، والسلوك الانتحاري المشوه للذات.

ج- عدم استقرار وجداني affective instability يتظاهر بتقلبات واضحة في المزاج نحو الاكتئاب أو الهيوجية أو القلق تستمر عادة بضع ساعات ومن النادر أن تستمر أكثر من بضعة أيام.

د- الغضب الشديد وغير الملائم للموقف أو عدم ضبط النفس، وإبداء انفعالات متكررة، وغضباً مستديماً وحدة في الطباع والتورط في مشاجرات متكررة.

هـ- اضطراب واضح ومستمر في الهوية الذاتية يتظاهر بالريبة والشك باثنين على الأقل مما يلي: صورة الذات، والتوجه الجنسي، والأهداف المستقبلية أو اختيار المهنة، ونوع الأصدقاء المرغوب بهم، والقيم المفضلة.

و- أحاسيس مزمنة بالفراغ emptiness والضجر.

ز- محاولات مسعورة لتجنب الهجر الحقيقي أو المتخيل.

ح- سلوك انتحاري أو تهديدات متكررة بالانتحار وإيماءات وتصرفات موحية به، أو أفعال مشوهة للذات.

الانتشار والسير: يبدو أن هذا الاضطراب شائع الانتشار، وأكثر ما يشخَّص عند النساء. وقد يرافقه تظاهرات لاضطرابات الشخصية الأخرى مثل الشخصية التمثيلية أو الشخصية المعادية للمجتمع. كما يشيع الاكتئاب ويرتفع معدل الانتحار. وتشير الدلائل المعاصرة إلى احتمال حدوث تحسن تدريجي مع التقدم بالعمر.

خامساً- اضْطِرابُ الشَّخْصيَّةِ التَّمْثيليِّ:

يتسم المصابون بهذا الاضطراب بالحيوية والتمثيلية، ويحاولون دوماً جذب الانتباه لهم ويميلون إلى المبالغة في علاقاتهم مع الآخرين فغالباً ما يؤدون دور الضحية أو الأميرة مثلاً من دون وجود وعي لذلك، ويستطيعون تأسيس صداقات بسرعة ولكن ما إن تبنى العلاقة حتى تظهر تصرفاتهم متمركزة حول لذاتهم ومن دون مراعاة لحقوق الآخرين، فهم توّاقون إلى البدع والإثارة ولكن سرعان ما يشعرون بالملل من الحياة المنوالية العادية. وهم بحاجة دائمة إلى الطمأنينة بسبب شعورهم بالضعف والاعتمادية كما أن أفعالهم غير ملائمة وقد يساء تفسيرها من قبل الآخرين، ويحاولون في علاقاتهم السيطرة على الجنس الآخر أو الشروع في علاقة اعتمادية معه، وكثيراً ما تراهم يحلقون في خيال رومانسي

خصب، ولكن سرعان ما يدرك الآخرون أن جاذبية هؤلاء الأشخاص سطحية وغير ثابتة.

يبدي هؤلاء الأشخاص عادة اهتماماً قليلاً بالتعلم وبالتفكير التحليلي، وهم ذوو خيالٍ خصب، وحساسون يتأثرون بسرعة وسهولة بالآخرين أو بالبدع، وقابلون للإيحاء، ويثقون بالآخرين ثقة زائدة، ويبدون استجابة مبدئية إيجابية لأي صورة من صور السلطة القوية، إذ يظنون أن هذه السلطة ستقدم لهم حلاً سحرياً لمشكلاتهم، وهكذا فهم يتبنون قناعاتهم بحزم وسرعة، كما أن محاكمتهم العقلية للأمور ليست متأصلة أو راسخة.

السمة الرئيسة في هذا الاضطراب هي نمط من الانفعالية الزائدة والمغالية إلى درجة الإفراط مع طلب انتباه الآخرين يسود حياة المصابين به. لهؤلاء المرضى طلبات كثيرة ممن حولهم، وهم يبدون انفعالات عاطفية اندفاعية شديدة بحثاً عن الحب والاهتمام، ويعتنقون بسرعة الأفكار الجديدة بهدف كسب تعاطف الآخرين الذي قد يأتي مديحاً رقيقاً أو إعجاباً صريحاً. أما الإخفاق في الوصول إلى صداقة أو استلطاف الآخرين فقد يثير ارتكاساً أقل لطفاً مثل ثورة الغضب وغيرها من صور السلوك التمثيلي الذي يجلب الانتباه، والدموع التي تجلب التعاطف، ولكن تبقى هذه المشاعر سطحية وسريعة الزوال. فمع أنهم قد يهددون بالانتحار حين لا تُشبع حاجاتهم العاطفية، نادراً ما تكون تلك التهديدات - أو حتى المحاولات - جدية، والغاية منها عادةً جلب الانتباه والتعاطف، أو إرغام الآخرين على الإذعان لمطالبهم. والكبت هو آلية الدفاع النفسية الكبرى في الشخصية التمثيلية، لذلك فقد تشاهد أيضاً أعراض تحويلية [ر. الطب النفسي الجسدي].

يبدأ هذا الاضطراب في بداية البلوغ ويتظاهر في سياق العديد من التصرفات ويشخص حين توافر أربعة مما يلي على الأقل:

١- ينشد المصاب بهذا الاضطراب باستمرار الطمأنة والاستحسان والمديح من الآخرين.

٢- يتصف سلوك المصاب ومظهره بإغواء جنسي غير ملائم.

٣- يتركز اهتمام المصاب على نحو كبير على جاذبيته الجسدية.

٤- يعبّر المصاب عن انفعالاته بصورة مبالغ فيها وغير ملائمة للموقف، مثال ذلك أن المصاب بهذا الاضطراب يعانق بحرارة شخصاً يعرفه معرفة شخصية عارضة، ويعاني بكاءً شديداً عند التعرض لمواقف عاطفية بسيطة، ويبدي ثوراتٍ من الغضب غير مبررة.

٥- تزعج المصاب المواقف التي لا يكون فيها محور اهتمام الآخرين.

٦- يبدي المصاب تبدلاً سريعاً وسطحياً في التعبير عن انفعالاته.

٧- يتصف بأنه أناني، وتهدف أفعاله إلى الإشباع الفوري لمتطلباته، ولا يتحمل الإحباط الناجم عن تأخير إشباع رغباته.

٨- يتسم أسلوب كلام المريض بميله إلى أن يكون انطباعياً ووصفياً ومفتقراً إلى التفاصيل، فلو طُلب منه أن يصف والدته قد لا يستطيع وصفها بأكثر من قوله "لقد كانت امرأة جميلة".

٩- يتأثر بالإيحاء، ويتأثر بسهولة وسرعة بالآخرين أو بالظروف.

الانتشار والسير: هذا الاضطراب شائع على نحو واضح وأكثر ما يشخَّص عند الإناث. وكثيراً ما يشتكي المصابون بهذا الاضطراب من مشكلات صحية (مثل الضعف أو الصداع) أو من مشاعر ذاتية من تبدد الشخصية، وقد يعاني هؤلاء أعراضاً ذهانية عابرة حين التعرض للكروب.

يميل صاحب الشخصية الهستريائية إلى المبالغة في شكواه الجسمية ويصفها ببراعة، فصداعه لا يُحتمل وأعصابه محطَّمة وأمله بالمستقبل معدوم ولابد له من إنهاء حياته، ولكنه مع كل ذلك مقتنع بأنّ طبيبه سيساعده، وأن طبيبه هو الشخص الوحيد الذي يفهمه. يولد هؤلاء الأشخاص عند الطبيب شعوراً بالغبطة بادئ ذي بدء؛ ولكن سرعان ما يزول ذلك الشعور لأن المريض يقدم كل ما عنده في المقابلة الأولى. وقد يقوم أصحاب هذه الشخصية بسلوك مغناج ومغوٍ يوجب على الطبيب الحذر والتنبه لأن هؤلاء الأشخاص نادراً ما يبحثون عن علاقات مستقرة ذات مغزى، بل إنهم يتغلبون على المشاعر الحزينة - كالوحدة والقلق والشعور بالذنب - عبر ايماءات تلفت نظر الآخرين.

سادساً- اضطراب الشَخْصيِّة الوَسْواسيِّة القَهْرِيَّة:

أصحاب الشخصية الوسواسية القهرية هم أشخاص محبون للنظام والترتيب وينشدون الكمال في عملهم. وهم دقيقون وصارمون وذوو ضمير حي ويمكن الاعتماد عليهم، ولكن يصعب عليهم التعامل مع التغيرات الفجائية، ويبدون للآخرين كمحبين للشغب، متصلبين ومفرطي الصرامة والاستقامة. وهم كثيرو الاهتمام بالترتيب والنظافة والأناقة،

وشديدو الالتزام بالقوانين والتعليمات، ويعيشون حياةً رتيبة ويحبون أن يجدوا كل الأشياء في أماكنها وأن يجدوا أماكن لكل شيء، فلوحة جدارية منحرفة قليلاً يجب أن تعاد إلى وضعها السليم. هم عنيدون ومقتصدون إلى درجة البخل وأكثر اهتماماً بالحقائق والأرقام من المشاعر، لذلك قد يبدون باردين عاطفياً.

على الرغم من نشاط صاحب الشخصية الوسواسية القهرية فإن حاجته إلى الكمال تجعله متردداً وتسبب له إعاقة وتحرمه من الرضى عن أدائه المهني مهما كانت جودة ذلك الأداء، وقد تمنعه من الاستفادة من إجازة مرضية حتى عقب الإصابة بأزمة قلبية. وهو لا يطلب الكمال من نفسه فقط، بل من الآخرين أيضاً، لذلك فقد يطلب أموراً غير منطقية من أفراد العائلة ومن زملاء العمل. وتدخل كل هذه الميول الكمالية في العلاقة بين المريض والطبيب فيصل المريض إلى عيادة الطبيب قبل الموعد، ويصر على عرض قصة مرضه بتفاصيل مملة، ويكثر من الأسئلة للتأكد من أمور قليلة الأهمية.

وبذلك فإن السمة الرئيسة في هذا الاضطراب هي نمط من الكمالية والتصلب يبدأ في بداية البلوغ ويسود حياة المصابين به، ويتميز بطغيان الانشغال بالترتيب وبإتمام العمل وبضبط النفس على حساب المرونة والانفتاح والإنتاج. ويشخص اضطراب الشخصية الوسواسية القهرية عند توافر خمسة على الأقل مما يلي:

١- سعي الكمال يعوق إتمام الشخص لواجباته، مثل العجز عن إنهاء مشروع ما بسبب نزعة لإتقان العمل بمعايير دقيقة جداً لا يمكن تحقيقها.

٢- الاستغراق والانشغال بالتفاصيل والقوانين واللوائح والترتيب والتنظيم والجداول أو البرامج إلى درجة يضيع معها الموضوع الرئيس للعمل أو النشاط الذي يقوم به.

٣- الإصرار غير المنطقي على خضوع الآخرين التام لطريقة المريض في تنفيذ الأشياء، أو المعارضة غير المنطقية التي لا تسمح للآخرين بتنفيذ الأشياء بسبب اقتناعه المسبق بأنهم لن يؤدّوها بإتقان وعلى نحو صحيح.

٤- التفاني الزائد في العمل والإنتاجية إلى درجة التخلي عن الصداقات وأوقات الراحة.

٥- عدم اتخاذ القرارات أو تأجيلها بسبب التردد وكثرة التفكير بالأولويات.

٦- فرط محاسبة الذات في العمل، والدقة وكثرة الشك والتصلب فيما يخص المسائل الأخلاقية والمثل والقيم.

٧- ضيق مجال التعبير عن العواطف، وعناد غير مبرر في التشبث بالمواقف.

٨- الاقتصاد في بذل الوقت أو المال أو الهدايا حين لا يعود ذلك بفائدة شخصية، والاعتقاد بأنه لا بدّ من ادّخار المال كله لمواجهة مصائب المستقبل.

٩- العجز عن التخلي عن أشياء بالية أو قديمة حتى لو كانت معدومة القيمة مادياً ومعنوياً.

الانتشار والسير: يبدو أن اضطراب الشخصية الوسواسية القهرية شائع، وأكثر حدوثاً عند الذكور منه عند الإناث. ويتصف المصابون به بالتشاؤم وبعدم إدراك أن سلوكهم هو المسؤول عن الصعوبات التي يواجهونها، وقد يصاب بعضهم بالاضطراب الوسواسي القهري أو بداء المراق أو باضطراب اكتئابي. ويبدو الكثير من ملامح الشخصية الوسواسية القهرية واضحاً عند من يصاب باحتشاء العضلة القلبية وخاصة المرضى الذين يتصفون بسمات الشخصية من النمط آ [ر. المعالجات في الطب النفسي]. ولكن الإنذار متغير ولا يمكن التنبؤ به، فقد ينجح الأشخاص ذوو الشخصية الوسواسية القهرية إذا أتيح لهم العمل في مواقع تتطلب الدقة والترتيب والتفرغ.

السببيات: يعتقد بعض الباحثين أن الشخصية الوسواسية القهرية هي نتيجة مواجهة انضباط مفرط وقسوة وحزم كبيرين في أثناء الطفولة، إذ تتميز الحياة العائلية بكبت العواطف وبانتقاد أعضاء الأسرة الذين يعبرون عن غضبهم. وتقول نظرية التحليل النفسي بأن صفات الشخصية الوسواسية القهرية تتطور عند الطفل في أثناء فترات التدريب على استخدام المرحاض (المرحلة الشرجية من التطور النفسي الجنسي)، في حين يعد أريكسون أن هذه الصفات هي نتيجة إخفاق في تجاوز مرحلة "الاستقلالية أو الشك بالنفس" من مراحل التطور النفسي الاجتماعي.

سابعاً- اضطراب الشخصية القلقة (الاجتنابية):

يمتاز صاحب اضطراب الشخصية القلقة أو الاجتنابية بحساسية مفرطة لاحتمال النبذ أو الإذلال أو التخجيل من قبل الآخرين، وينهار لأخف انتقاد بسبب انخفاض تقييمه لنفسه. وعلى الرغم من رغبته بالتفاعل الاجتماعي وبالحصول على تقبل الآخرين له، فإنه يميل إلى الانسحاب من العلاقات الاجتماعية والعلاقات الشخصية الحميمة، وقد يُظهِر أعراضاً رهابية صريحة تزيد عزلته الاجتماعية.

السمة الرئيسة في هذا الاضطراب الجبن والخوف والشعور بالقصور وبعدم الكفاية، والخشية من التقييم

السلبي في المواقف الاجتماعية على نحو يُثبّط النشاطات الاجتماعية. يبدأ هذا الاضطراب في فترة البلوغ ويستمر طوال الحياة **ويُشخص بتوافر أربعة على الأقل مما يلي:**

١- يتأذى المصاب بهذا الاضطراب بسهولة من انتقاد الآخرين له أو من عدم استحسانهم لتصرفاته.

٢- ليس لديه أصدقاء مؤتمنون أو مقربون (ربما صديق واحد) من غير أقارب الدرجة الأولى. فهو يبدي تحفظاً ضمن العلاقات الودية بسبب الخوف من أن يكون موضع استهزاء وخجل.

٣- لا يرغب بإقامة علاقات مع الآخرين ما لم يكن متأكداً من أنه سيكون محبوباً.

٤- يتجنب النشاطات الاجتماعية أو المهنية التي تتطلب احتكاكاً مهماً مع الآخرين، فقد يرفض الترقية الوظيفية التي تزيد واجباته الاجتماعية.

٥- يتصف بكونه كتوماً لخوفه من التفوه بأشياء غير ملائمة أو تتسم بالحماقة أو لخوفه من العجز عن الإجابة عن سؤال يوجه إليه، لذلك فهو مثبط في العلاقات الاجتماعية.

٦- يخاف عند مواجهة الآخرين من أن يرتبك على نحو يؤدي به إلى البكاء والخجل وظهور علامات القلق. فهو ينظر إلى ذاته على أنه غير كفء أو ناقص في أعين الآخرين ولا يسترعي الانتباه.

٧- يضخم الصعوبات والمخاطر الجسدية والمتاعب التي قد يلاقيها حين تأدية عمل عادي خارج نطاق الأعمال المتوالية المعتادة، فقد يلغي خططاً اجتماعية لأنه يتوقع أن يصاب بالإعياء إذا بذل الجهد لتأديتها.

الانتشار والسير: هذا الاضطراب شائع الحدوث، وفيه يتوق المصاب إلى نيل محبة الآخرين وقبولهم، ولكنه يعاني اكتئاباً وقلقاً وغضباً من نفسه لإخفاقه في إقامة علاقات اجتماعية، وقد تحدث رهابات محددة.

ثامناً- اضطراب الشخصية الاتكالية:

السمة الرئيسة في هذا الاضطراب، هي حاجة الشخص الزائدة والسائدة إلى عناية الآخرين به، مما يؤدي إلى خضوع مذعن لمن يرعاه، وإلى خوف من الانفصال عنه على نحو يسود حياته. يبدأ هذا الاضطراب في أوائل مرحلة البلوغ، ويوجد في مختلف البيئات، ويتظاهر في سياق العديد من التصرفات، ويُشخص بتوافر خمسة على الأقل مما يلي:

١- يعجز المصاب عن اتخاذ قراراته اليومية من دون النصح والطمأنة الزائدة من الآخرين.

٢- يسمح للآخرين باتخاذ أغلب قراراته المهمة (مثل: مكان عيشه، ونوع عمله).

٣- يوافق المصاب الآخرين على آرائهم على الرغم من اعتقاده أنهم مخطئون وذلك خوفاً من أن يرفضوه.

٤- يجد صعوبة في البدء بمشاريع خاصة أو القيام منفرداً بعمل ما بسبب فقد الثقة الذاتية بالمحاكمة والقدرات وليس بسبب فقد الحافز والنشاط.

٥- يبالغ في طلب الرعاية والدعم من الآخرين إلى درجة التطوع للقيام بأعمال مزعجة أو مزرية بهدف كسب ودّهم ومحبتهم.

٦- يشعر بالانزعاج وعدم الراحة أو العجز حين يكون وحيداً، ويسعى بأقصى استطاعته إلى تجنب الوحدة بسبب مخاوفه المتفاقمة من عدم القدرة على رعاية نفسه.

٧- يشعر بالعجز وتتحطم معنوياته عندما تنقطع علاقاته الحميمة؛ لذلك يسعى بإلحاح إلى إقامة علاقة صداقة أخرى كمصدر للرعاية والدعم حالما تنتهي علاقة حميمة.

٨- غالباً ما تستحوذ على تفكيره مخاوف هجر الآخرين له؛ فينشغل انشغالاً وهمياً وغير واقعي بالخوف من أن يترك للعناية بنفسه.

٩- يتأذى بسهولة من انتقاد الآخرين له أو عدم استحسانهم لتصرفاته.

الانتشار والسير: هذا الاضطراب شائعٌ وأكثر ما يُشخّص عند النساء، وقد يؤهب لحدوثه كلٌ من اضطراب قلق الانفصال والمرض الجسدي المزمن.

معالجة اضطرابات الشخصية:

تتميز معالجة اضطرابات الشخصية بأنها صعبة بسبب افتقار المرضى إلى الدافع الأساسي للتغيير، إذ قد تطغى مكافأة المريض على سلوكه على شعوره بالاضطراب، كما في حصول الشخص المصاب باضطراب الشخصية التمثيلية على الاهتمام المرغوب من الآخرين، أو حصول المصاب باضطراب الشخصية المعادية للمجتمع على مكاسب نتيجة خرقه للقوانين. ويلتمس هؤلاء المرضى المعالجة عادةً إما بسبب القلق الذي يظهر على نحو ثانوي استجابة للمضاعفات الاجتماعية لسلوكهم، أو تحت ضغط شخص آخر مثل أحد الوالدين أو الزوج أو رب العمل، أو بسبب عدم رضاهم عن بطء تطور نمط حياتهم. ويغلب أن يطلب المصابون باضطراب الشخصية القلقة (التجنبية) المعالجة حين تتطلب حياتهم أداءً مستقلاً أو بعض الاستقلالية الذاتية، ويجب على المعالج أن يتذكر ميل المريض إلى إلقاء

المسؤولية على الآخرين بما فيهم المعالج.

اتُّبعت في معالجة اضطرابات الشخصية طرائق المعالجة النفسية الديناميكية والمعالجة السلوكية المعرفية والمعالجة الدوائية [ر. المعالجات في الطب النفسي]. ويجب دائماً الانتباه لظاهرتي الإنقال والإنقال المعاكس عند التعامل مع المصابين باضطرابات الشخصية، كما يجب الانتباه لما يثيره هؤلاء الأشخاص عند المعالج من مشاعر غيظ وامتعاض قد تعوق خلق التحالف العلاجي المرغوب به لتسهيل التغيير. ويجب على المعالج تذكر أن هؤلاء الأشخاص يحتاجون إلى قدوة تثقفهم في تأثيرهم العاطفي في الآخرين. وعلى نحو عام يجب على المعالج أن يبقى مرناً وأن يكون مستعداً للقيام بأي دورٍ فعالٍ في إطار المعالجة، فقد تقتصر المعالجة على تدبير السلوك السيء بدلاً من مناقشة حياة المريض الخاصة.

تتطلب معالجة **اضطراب الشخصية الزورية** بناء علاقة علاجية موثوقة مع المريض ومشاركته في اتخاذ القرارات العلاجية، ويفضل تجنب المعالجة النفسية الجماعية لأنها قد تثير حساسية الشخص الزوري، وتفيد الأدوية المضادة للذهان والأدوية المضادة للاكتئاب لعلاج الخوف أو القلق أو الاكتئاب.

كذلك يجب على المعالج محاولة بناء الثقة مع المريض المصاب **باضطراب الشخصية الفصامية** عن طريق تأسيس علاقة علاجية موجهة دينمياً نفسياً، وقد تفيد الأدوية النفسية فتستخدم الأدوية المضادة للذهان عند ظهور أعراض ذهانية، والأدوية المضادة للاكتئاب إذا ظهرت أعراض الاكتئاب أو القلق.

وتمتاز معالجة **اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع** بالصعوبة لأن المصابين به ينقصهم الحافز للعلاج، وقد تم تجريب الكثير من المعالجات النفسية الفردية والجماعية والعائلية، كما أظهرت المحاولات العلاجية الدوائية نتائج متضاربة.

ويصعب التعامل مع الأشخاص المصابين **باضطراب الشخصية غير المستقرة انفعالياً** ولاسيما من النمط الحدي؛ فقد يبدون إعجاباً شديداً بالطبيب في اليوم الأول ليتصرفوا معه بغضب وإساءة في اليوم التالي. ويتضمن سلوكهم المحطم لذاتهم ميلاً إلى معاكسة الآخرين واستفزازهم ولاسيما الأطباء؛ مع أنهم لا يتحملون النبذ وقد يصبحون انتحاريين إذا لم يتجاوب الطبيب معهم بالطريقة التي يريدون؛ فقد يطلب أحدهم الطبيب في أي وقت في النهار أو الليل ثم يدّعي أن الطبيب لم يهتم به، مما قد يدفعه إلى رفض أخذ الأدوية أو إلى تناول الأدوية بجرعات ضخمة للانتحار. وقد يكون سلوكهم مسيئاً للطبيب الذي يجب ألاّ ينسى أن ذلك السلوك هو نتيجة اضطراب عقلي مهم، وأن هؤلاء المرضى بحاجة ماسة إلى علاقة علاجية متزنة. وتعتمد معالجة هؤلاء الأشخاص على مشاركة المعالجة الدوائية مع المعالجة النفسية في سياق تطوير علاقة داعمة مع المعالج الذي يجب أن يكون متيقظاً باستمرار لمواضيع الإنقال المعاكس. ومن المهم عند معالجة هؤلاء المرضى وضع أهداف واقعية للعلاج، وإظهار حساسية نحو الكروب التي تزعج المريض مع وضع حدود سلوكية صارمة، وتجنب استعمال الأدوية غير الضرورية والأدوية التي قد تسبب الإدمان. تعتمد المعالجة النفسية على توفير علاقة علاجية واضحة بهدف مساعدة الشخص على التكيف الاجتماعي التدريجي، وترتكز طرائق المعالجة النفسية المعاصرة على نحو أساسي على التقنيات السلوكية المعرفية للتشجيع والتثقيف وإيجاد البدائل، فيطلب إلى المريض التعهد بإنقاص تصرفاته المؤذية للذات، مع تثقيفه عن الطبيعة سيئة التكيف لمثل تلك التصرفات. أما عند استخدام المعالجة بالأدوية النفسية فقد تفيد الأدوية المضادة للذهان بجرعات صغيرة في حالات الغضب والعدائية والريبة والشك. قد تفيد مضادات الاكتئاب في أثناء نوبات الاكتئاب، وقد يستفيد المرضى ذوو تقلبات المزاج ثنائية القطب من الليثيوم، ولكن يجب تجنب مثبتات المزاج المضادة للصرع مثل كاربامازيين carbamazepine لأنها قد تزيد التهور.

تتطلب **معالجة اضطراب الشخصية الوسواسية القهرية** وقتاً طويلاً وجهداً مكثفاً. وقد اتبعت في هذا المجال طرائق المعالجة النفسية الديناميكية والمعالجة السلوكية المعرفية والمعالجة الدوائية. كما استخدمت في معالجة اضطراب الشخصية القلقة عدة طرائق؛ إذ تعمل المعالجة النفسية الديناميكية على تلطيف حدة الخوف المرتبط بصراعات لا واعية، وتعتمد المعالجة السلوكية على التدريب على المهارات الاجتماعية لزيادة ثقة المريض بنفسه، وعلى إزالة التحسس التدريجية للمواقف الاجتماعية، وقد تفيد أساليب المعالجة المعرفية في تقليص الأفكار التلقائية التي تنقص ثقة المريض بنفسه أو تزيل هذه الأفكار.

المعالجات في الطب النفسي

محمد أديب العسالي

لكلمة "معالجة" في الطب النفسي معنى أوسع من معناها في الطب الجسدي؛ ذلك لأن عدم معرفة أسباب نوعية للاضطرابات النفسية يضع الطبيب النفسي في موقف يشبه موقف الطبيب الجسدي قبل نحو مئة سنة، ويوسع مفهوم المعالجة؛ ليشمل جميع التداخلات التي قد تُحسِّن حالة المريض النفسية والعقلية، وتساهم في إعادة تأهيله وفي عودته إلى المجتمع. فهناك تداخلات تستخدم في الاضطرابات النفسية الحادة (مثل الأدوية)، وتداخلات تستخدم بعد انتهاء الاضطراب الحاد (مثل المعالجات النفسية)، وتُشارك بعض التداخلات تداخلات أخرى بغية تحسين استجابة المريض (مثل الأدوية التي تساهم في إعادة ربط المريض بالواقع، فتساعده على الاستفادة من العلاج النفسي ومن برامج إعادة التأهيل). ويُقصد بالتداخل هنا كل الأعمال والإجراءات المستخدمة من قبل مقدمي الرعاية الطبية النفسية لتقديم أفضل ما يمكن من الخدمات المجدية والفعالة لأي شخص يطلب الرعاية الطبية النفسية. وتشتمل التداخلات على كل الأفعال التي قد تفيد الشخص مثل العلاج الدوائي والعلاج النفسي وغيرها من التداخلات التي قد تساعد المريض على استعادة صحته؛ إذ يُعاني طالبو الرعاية الطبية النفسية عادةً مشكلات عيش تفاقم ضائقتهم النفسية، ويجب التعامل مع مشكلات العيش هذه، ولكن طرائق التعامل معها قد تختلف عما هو دارج في الرعاية الصحية؛ فمثلاً، قد تراجع مريضة؛ لأنها "تُفَكِّر كثيراً"، وبعد المقابلة والفحص يجد الطبيب أنها مصابة بالاكتئاب، ويرى أنه من المناسب وصف دواء مضاد للاكتئاب، ولكن المشكلة التي أثارت الاكتئاب عندها هي التعرض للضرب على نحو متكرر في المنزل؛ مما يوجب التعامل مع مشكلة الضرب إضافةً إلى العلاج المضاد للاكتئاب من أجل مساعدتها على استعادة عافيتها. يُستنتج من ذلك أن التداخل الطبي النفسي هو أكثر من مجرد وصف الأدوية، فلكل شخص مجموعة نوعية من الخواص والقيم الشخصية والعائلية والاجتماعية والثقافية والبيولوجية والروحية، ومن الضروري تقييم كل ذلك قبل تحديد التداخلات اللازمة. ورغم أن الاكتفاء بكتابة وصفة دواء قد يبدو أسرع وأسهل؛ فإن التداخل الخاطئ أو الناقص هو إضاعة لجهد الطبيب ووقته وإطالة لا مسوّغ لها لأمد معاناة المريض. كذلك، يجب عدم التسرع بوصف تداخلات غير لازمة تحت أي ضغط، فقد يتعرض الطبيب لضغوط شديدة من قبل عائلة مراهق؛ لكي يصف له دواءً مضاداً للذهان بهدف جعله أكثر تعاوناً حتى لو لم يكن مصاباً باضطراب يتطلب دواءً مضاداً للذهان. يجب على الطبيب في مثل هذه الحالة مساعدة الأسرة على إيجاد طرائق بديلة للتواصل والتعامل مع ابنها؛ فمن المبادئ الأساسية لأي معالجة أن يُعامل أي شخص على أساس أنه فرد يستحق الاحترام.

أسس تقديم الرعاية الطبية النفسية:

يتطلب تقديم الرعاية الطبية النفسية لمن يطلبها في سورية وغيرها من الدول العربية اتباع الأصول المتبعة في أرجاء العالم كافة. فالطبيب (وغيره من المعالجين) يعالج مراجعيه؛ لأنه قد حصل على ثقة أولئك المراجعين وعلى ترخيص من المجتمع بأنه مؤهل وقادر على تقديم تداخلات الرعاية الصحية. ومن الضروري بذل كل جهد ممكن لتأسيس علاقة مع المراجع، بما في ذلك الأشخاص المضطربون نفسياً؛ إذ يمكن غالباً إيجاد قاسم مشترك بين الطبيب والمراجع يعدّ نقطة بداية لتعاون لابد منه لنجاح التداخل، حتى لو كانت شكوى المريض غريبة؛ فقد يعتقد المراجع أنه تحت تأثير الجن أو السحر، ولكنه يقدّر في الوقت نفسه عادةً أنه يواجه مشكلة، ويدرك أنه يعاني تلك المشكلة مهما كانت غريبة، وتعدّ تلك المعاناة نقطة بداية يمكن العمل عليها؛ لتصبح ببساطة اتفاقية بين الطبيب والشخص طالب الرعاية على التداخلات المناسبة. وأهم سبب لفشل الرعاية الصحية هو ميل طالب الرعاية لأن يهمل العلاج، والطريقة المثلى لزيادة التزام الشخص خطة التداخل العلاجي هي بناء شراكة مع الشخص في بدء التداخل والاستمرار باستخدام تلك الشراكة طوال فترة التداخل. ورغم ذلك؛ فإنه من الشائع ألا يلتزم المرضى الخطط العلاجية. وأسباب عدم الالتزام هي نفسها في معظم الحالات، فقد يعاني الشخص - مثلاً- تأثيرات جانبية مزعجة أو يشعر بالتحسن، فيعتقد أن العلاج عاد غير ضروري؛ ويجب في هذه الحالات ألا يتسرع الطبيب فيغضب من المريض، لأنه لم يلتزم الخطة العلاجية، بل عليه أن يحاول تفهم سبب قطع العلاج وتعديل التداخل العلاجي بناءً على ذلك.

يلاحظ في المجتمع أن المرضى يلجؤون إلى المعالجين

الشعبيين والمشعوذين، ويلتزمون تعليماتهم أكثر من لجوئهم إلى الأطباء، ويبدو أن سبب ذلك يكمن في أن المريض يرى أن المعالجين الشعبيين يفهمون مشكلاته على نحو أفضل من طبيب لا يقدم للمريض أكثر من مقابلة لمدة دقيقتين ووصفة دوائية. لذلك من الضروري أن يمنح الطبيب مراجعيه شعوراً بأنه يفهم وجهة نظرهم المتعلقة بسبب ما يعانونه، وأن يوضح خيارات الرعاية الممكنة ويناقشها مع المريض مشجعاً المريض على الاستفسار عنها قبل التوصل إلى وضع توصيات نوعية وخطة تداخل نهائية تحظى بموافقة المريض. فهناك عادةً أكثر من خطة مجدية لتدبير أي مشكلة، ومن الأمثلة البسيطة على ذلك أن شخصاً ما قد يجد أن دواء "كلوربرومازين" مثلاً يسبب له أحاسيس مزعجة، فيطلب تبديله، فلا يجد الطبيب غضاضةً في أن يفسح له المجال لانتقاء مضاد ذهان آخر من بين كل مضادات الذهان المتوافرة؛ المهم هو أن ينظر الطبيب إلى الشخص على أنه شريك يلتزم خطة تداخل متفقاً عليها، وليس مجرد منفذ لتعليمات الطبيب، وفي ذلك ما يدعم التزام الخطة العلاجية وتحقيق نتيجة جيدة.

من الضروري محاولة تأسيس الشراكة العلاجية حتى في الحالات الصعبة، فلو أحضرت الشرطة شخصاً إلى قسم الإسعاف؛ لأنه كان عدوانياً في الشارع، حتى لو كان يصرخ، ويطالب غاضباً بإطلاق سراحه؛ يحتمل أنه يتجاوب مع طبيب يحاول بإخلاص مساعدته على تحديد برنامج يؤدي إلى إطلاق سراحه. أما إذا كان الشخص عاجزاً تماماً عن التعاون؛ فعلى الطبيب محاولة البحث عن قريب للمريض يمكنه تأسيس الشراكة معه، وقد يتطلب الأمر أحياناً استخدام قوة القانون لتعيين وصي يصبح شريك الطبيب في الرعاية الصحية لعلاج الشخص. ومن البديهي أن الحالات الإسعافية - أي حين يكون المريض خطراً جسيماً على نفسه أو على غيره - هي استثناء للقاعدة؛ إذ يجب تفضيل تقديم الحاجة للعلاج الفوري على محاولة الدخول في علاقة شراكة مع المريض؛ كما في أي حالة إسعافية طبية.

على الطبيب تجنب القيام بأي فعل لا يريده المريض؛ إلا إذا كان هناك سبب جوهري للاعتقاد أنه - من دون التداخل- سيؤذي نفسه أو غيره بسبب اضطرابه الطبي النفسي، وقد يكون التزام وجهة النظر هذه غير مريح أحياناً؛ فالطبيب يريد إخبار المريض بما ينوي فعله لمصلحته، والمريض طالب الرعاية مستعد لتقبل نصيحة الطبيب؛ ولكنه قد يرفض بعض التداخلات المقترحة، ولا مانع من أن يرفض المريض بعض التداخلات إذا كان ذلك لا يؤدي إلى إخفاق خطة العلاج، أما إذا رفض الشخص كل ما يقترحه عليه الطبيب؛ فقد يتولد لدى الطبيب ميل إلى ترهيبه وإرغامه على التعاون، ولكن يجب مقاومة نزعة السيطرة على القرار هذه؛ إلا إذا كانت ضرورية لمنع الأذى عن الأشخاص أو الممتلكات. فمن المهم دائماً الحصول على موافقة المريض على ما سيقدم له من رعاية طبية نفسية، ولا تكون الموافقة المستنيرة informed consent ممكنة إلا إذا كان المريض مؤهلاً competent لاتخاذ قرارات علاجية؛ وإذا كان قد أُعطي معلومات معقولة عن الخيارات البديلة الممكنة للرعاية؛ وإذا كان حراً من أي ترهيب غير ملائم. ويُعدّ كل البالغين - ومنهم المرضى النفسيون - مؤهلين لاتخاذ قراراتهم العلاجية إلا إذا تم تقييمهم على نحو نوعي، وحكمت المحكمة بأنهم فاقدو الأهلية.

عند اقتراح أي تداخل يجب أن يكون تطبيقه ممكناً، فلا مسوّغ لتصميم تداخل محوره دواء غير متوافر محليا؛ أو لا يمكن للمريض توفير ثمنه، ولا فائدة من اقتراح أحد أنماط المعالجة النفسية؛ إذا لم يتوافر محلياً معالج مختص بها. كذلك يجب التفكير بكل المعوّقات التي قد تمنع التزام المريض الخطة العلاجية بغية تجنبها أو تخفيفها.

توثيق التداخل:

قد يعتقد بعضهم أن توثيق التداخلات مضيعة للوقت؛ لأن تحسن حالة المريض أو تدهورها سيكون واضحاً للعيان حين يراجع المريض في المستقبل، ولكن يصعب في الواقع تذكر سيرة مرض كل مريض واحتياجاته من دون توثيق جيد، وتبين الدراسات أن احتفاظ المعالج بسجل واضح لكل التداخلات يُحسّن الرعاية المقدمة للمريض، ويسهّل على معالجين آخرين مراجعة التداخلات التي ثبتت فعاليتها أو عدم فائدتها لذلك المريض، ويساعد على نحو خاص الأطباء المناوبين غير المطلعين على حالة المريض في الحالات الإسعافية؛ ولاسيما في المستشفيات المزدحمة التي يتناوب على العمل فيها أطباء مختلفون ومجموعات تمريضية وعلاجية متعددة.

تضمن البحث الأول من بحوث هذا الجزء نموذجاً للمشاهدة الطبية النفسية ينتهي بجدول لتوثيق المشكلات والمداخلات والمتابعة، ويمكن إضافة هذا الجدول إلى ملف المريض واستخدامه لتوثيق التداخلات ولمتابعة تطور الحالة؛ فإذا أُخذت مثلاً حالة شاب أحضرته أمه بسبب غرابة سلوكه وتكرر تورطه بشجارات، وبعد إنهاء التقييم الطبي النفسي

والجسدي الشامل؛ يصبح الطبيب جاهزاً لإشراك الشاب بتعريف المشكلات، ومن السهل عادةً إيجاد مشكلتين أو ثلاث مشكلات تشغل بال الشاب. تتضح مثل هذه المشكلات إذا منح الشاب أو والدته الفرصة للتعبير بحرية عن الشكوى الرئيسة؛ فإذا كان المريض يشعر بأنه مسحور مثلاً؛ فليس من الضروري - على الأقل في البداية - إنكار هذا التفسير، بل يجب تحديد مشكلات مشتقة من السلوك (علامات) أو من الشكاوى (أعراض)؛ وليس من التفسير الذي يعطيه أي شخص للأسباب، ويجب أن تكون تلك المشكلات قابلةً للملاحظة وللقياس، فقد يتفق الطبيب مع هذا الشاب على وجود ثلاث مشكلات، هي مثلاً: الشعور بالتهديد من قبل أشخاص مجهولين، وسماع أصوات مُحَقِّرة، والتورط تكراراً بشجارات (الجدول ١).

خطة التدبير والعلاج:

بعد تعريف المشكلات يصبح من الضروري تحديد أهداف التداخلات؛ ويجب مناقشة المريض بكل الاستفاضة الممكنة لتحديد أهداف واقعية؛ فلا قيمة بالنسبة إلى الطبيب ولا المريض لاختيار أهداف مستحيلة، كأن يكون الهدف مثلاً عودة طالب إلى دراسته الجامعية خلال شهر؛ وهو ما كاد يخرج من هجمة ذهانية شديدة استمرت بضعة أسابيع. ويفضل دائماً تحديد أهداف يمكن تحقيقها خلال فترة وجيزة لاستخدامها مقياساً لجدوى التداخلات المتفق عليها؛ إذ يهنأ المريض حين تحقيق هدف ما بإنجازه وجهوده وتقدمه، ثم توضع أهداف جديدة، وبالعودة لمثال الشاب المذكور آنفاً؛ يمكن للأهداف الواقعية المتعلقة بالمشكلات الثلاث المتفق عليها أن تكون: الشعور بالطمأنينة مع الغرباء، وتخفيف سماع الأصوات إلى نوبة واحدة كل أسبوع، وتخفيف الشجارات إلى أقل من شجار واحد كل شهر.

بعد مناقشة المشكلات والأهداف مع الشخص؛ يصبح الطبيب جاهزاً لاقتراح التداخلات الممكنة وخطة تنفيذها، فبالنسبة إلى مشكلات الشاب الثلاث المذكورة في المثال؛ تشتمل التداخلات المعقولة على المشاورة النفسية، والمداواة النفسية والنقاش مع العائلة حول ما يمكن إدخاله من تعديلات على ظروف المنزل. توضع بعد ذلك خطة لتطبيق كل تداخل ومراجعته وتعديله؛ مع أخذ المعوّقات المحتملة لتنفيذ تلك الخطط بالحسبان، ومن المهم مراجعة جدوى كل تداخل وكل تطبيق للخطط وتصحيح المسار إن لزم؛ فلا مسوّغ لجعل المريض يتناول أدوية باهظة الثمن، وقد تكون مؤذية إذا لم يكن من الممكن توثيق التقدم باتجاه الأهداف المتفق عليها، ويجب تعديل كل تداخل لا يقود إلى تحقيق الهدف المرجو منه. وبالعودة مرة أخرى إلى المثال أعلاه، يمكن أن توضع لمشكلات الشاب الثلاث ثلاث خطط؛ تتعلق الخطة الأولى بالمشورة النفسية (وسيأتي ذكرها)، والثانية بوصف دواء مضاد للذهان، والثالثة بالتثقيف النفسي، ولكن ذلك لا يعني الاستفاضة بالشرح ولا الدخول بنقاش شامل، بل تخصيص بضع دقائق فقط لها قيمة لا تقدر بثمن في العلاج؛ إذ يكفي مثلاً أن يؤكد الطبيب تأثيرات الكحول السيئة والآثار المرغوبة للأدوية وتأثيراتها الجانبية، ثم يشار على المريض بتخفيف احتكاكه بالآخرين مبدئياً، ويشجع العائلة على القيام بدور إيجابي في مساعدة المريض تاركاً له ولأهله بعض الوقت لطرح الأسئلة قبل أن يتفق معهم على موعد دقيق للمراجعة. تساعد هذه الملاحظات - إذا نفذت كما يجب - المريض وأهله، وتجعل جهود الطبيب أكثر جدوى.

يمكن توثيق هذه المداخلة المؤلفة من مشكلة وهدف وخطط نوعية (تداخل، تطبيق، مراجعة، تعديل) في جدول (الجدول ١). ويمكن لهذا التوثيق - إذا أجري على نحو جيد في المقابلة الأولى للمريض- أن يخفف على نحو ملحوظ من حجم ملف متابعة المريض وأن يجعل الملف أوضح وأسهل

التاريخ	هدف التداخل	التداخل العلاجي	المتابعة
٢٠١١/٨/٢٠	تخفيف الأصوات إلى مرة بالأسبوع.	كلوربرومازين ٤٠٠ملغ باليوم	٢٠١١/٩/٤
٢٠١١/٨/٢٠	تخفيف الشجار إلى أقل من مرة بالشهر.	تثقيف حول تأثير الكحول والاضطرابات النفسية	٢٠١١/٩/٤
٢٠١١/٨/٢٠	الشعور بالراحة مع الآخرين.	مناقشة كيفية وضع الحدود مع العائلة	٢٠١١/٩/٤

الجدول (١) تحديد المشكلات والتداخلات بالاتفاق مع المريض.

فهماً وأسهل استخداماً في المستقبل؛ إذ لن يتطلب إلا تسجيل ملاحظة وجيزة في كل مراجعة سريرية في المستقبل. وبالمتابعة مع المثال المذكور آنفاً، يُلاحظ أن موعد مراجعة الشاب كان في ٤ أيلول، وقد حضر في الموعد مع أمه، فقام الطبيب بالاستفسار عن مدى تحقق الأهداف النوعية بسؤال المريض وأمه عما إذا كانت الأصوات قد تراجعت إلى نوبة واحدة أسبوعياً، وعما إذا كانت الشجارات قد تناقصت إلى أقل من مرّة بالشهر، وعما إذا كان المريض يوافق على القول: إنه أكثر شعوراً بالراحة مع الناس، فإذا وافق كل من المريض وأمه على أن هذه الأهداف قد تحققت، ولاحظ الطبيب أن تأثير الدواء قد بدأ بالظهور؛ ولكن المريض يشعر بتعب صباحي شديد؛ يجب على الطبيب أخذ شكوى المريض بالحسبان وتخفيف جرعة الدواء المسائية. قد ينتقل الطبيب بعد ذلك إلى شرح احتمالات التأثيرات الجانبية طويلة الأمد للأدوية المضادة للذهان مثل خلل الحركة المتأخر، ثم يدخل التعديلات اللازمة على جدول توثيق التداخل (الجدول ٢).

البراهين العلاجية:

من البديهي أنه لا فائدة من استخدام أي تداخل إذا لم يكن ذلك التداخل فعالاً؛ إذ يصبح استخدامه مجرد إضاعة للوقت والجهد والمال، وقد يسبب للمريض ضرراً شديداً، وينطبق ذلك على جميع التداخلات الطبية والنفسية والاجتماعية وتداخلات ما يسمى "الطب البديل"؛ فحتى النصيحة غير المجربة قد تكون قاتلة (يمكن الاطلاع على المزيد في هذا الموضوع في موقع رابطة الطب المسند بالبراهين www.a4ebm.org)، ويستدل على فعالية أي تداخل علاجي أو عدم فعاليته أو ضرره من البراهين المشتقة من نتائج البحث العلمي، وللبحوث العلمية أنواع منها التجربة المُعَشّاة randomized trial التي تقدم أقوى أنواع البراهين العلاجية.

لأي تداخل تأثير لا نوعي يعرف باسم "أثر الغفل placebo effect" قد يبلغ ٣٠٪؛ أي إن نحو ثلث المراجعين بسبب اضطرابات نفسية قد يتحسنون بأي تداخل يقدم لهم. لذلك فإن تسويغ تحميل المعالج والمريض عناء تطبيق تداخل ما- بما يتضمن ذلك من جهد وتكاليف وتحمل للأعراض الجانبية - يجب معه البرهان أن لذلك التداخل تأثيراً أفضل من تأثير الغفل. تتم المقارنة بين التداخل المعني وبين الغفل بتجربة معشاة يقسم المرضى المشاركون فيها إلى مجموعتين باستخدام إحدى طرائق التوزيع العشوائي، ويطبق على إحدى المجموعتين التداخل المعني في حين يطبق الغفل على المجموعة الثانية، وتوضح المقارنة بين حصائل المجموعتين ما إذا كان التداخل المدروس أفضل من الغفل أو لا، ولكن استخدام الغفل ليس إلزامياً، فقد تقارن تجربة معشاة بين تداخل وتداخل آخر؛ كالمقارنة مثلاً في معالجة الاكتئاب بين فعالية الأدوية المضادة للاكتئاب وفعالية المعالجة المعرفية.

لقد أجري الكثير من التجارب المعشاة عبر التاريخ في مختلف أرجاء العالم، ونشرت نتائج تلك التجارب بلغات عديدة في مجلات متخصصة وفي قواعد معلومات إلكترونية، ويمكن للطبيب المهتم إجراء مراجعة منهجية systematic review بحثاً عن كلّ التجارب المعشاة المنشورة، ومن ثم تقييم صلاحية كل منها، ودمج نتائج التجارب الصالحة بتحليل بعدي meta-analysis يلخص أفضل البراهين المتوافرة عن تداخل ما، ولكن، لما كانت المعلومات العلاجية تتغير باستمرار نتيجة نشر نتائج تجارب معشاة جديدة؛ فإنه يجب على الطبيب تكرار إجراء المراجعة المنهجية المتعلقة بكل تداخل على نحو منتظم. ومن الواضح

التاريخ	هدف التداخل	التداخل العلاجي	المتابعة
٢٠١١/٨/٢٠	تخفيف الأصوات إلى مرة بالأسبوع	كلوربرومازين ٤٠٠ملغ باليوم	٢٠١١/٩/٤ تابع
٢٠١١/٨/٢٠	تخفيف الشجار إلى أقل من مرة بالشهر	تثقيف حول تأثير الكحول والاضطرابات النفسية	٢٠١١/٩/٤ تابع
٢٠١١/٨/٢٠	الشعور بالراحة مع الآخرين	مناقشة كيفية وضع الحدود مع العائلة	٢٠١١/٩/٤ يوقف

الجدول (٢) متابعة فعالية التداخلات. يلاحظ أن صفحة التوثيق صُحِّحت في ضوء مراجعة المريض بتاريخ٤ أيلول؛ فقد كُتبت كلمة «تابع» في عمود المراجعة بالنسبة إلى الخطط التي ستتابع من دون تغيير مع كتابة موعد مراجعة جديد لتلك الخطة، وكتبت كلمة «يوقف» عند الخطط التي تم تطبيق تداخلها أو تغييره أو عُدّت غير لازمة.

أن ذلك مرهق وغير عملي، ولحسن الحظ فإنه يوجد تحالف عالمي من عشرات آلاف الأطباء والباحثين يقوم بإجراء المراجعات المنهجية وبتحديثها على نحو منتظم وبنشرها في مكتبة "كوكران" التي تتوافر على الإنترنت في الموقع www.cochrane.org، وفي ذلك تسهيل لمهمة أي طبيب أو معالج؛ فما عليه إلا الاستفادة من نتائج عمل غيره عن طريق زيارة الموقع المذكور حيث تتوافر خلاصات مراجعات كوكران المنهجية مجاناً، أو زيارة الموقع www.a4ebm.org/abs حيث تتوافر ترجمة عربية لبعض خلاصات مراجعات كوكران المنهجية. ويفيد تكرار زيارة مثل هذه المواقع في الاطلاع على المعلومات المحدثة؛ وفي الاطلاع على ما تثبت فائدته من تداخلات جديدة، فمثلاً، تعمل كل الأدوية المضادة للاكتئاب عن طريق التأثير في النواقل العصبية ومستقبلاتها، ولكن ظهرت خلال السنوات الماضية معلومات طورت النظرة إلى الخلل الكيميائي الدماغي المرافق للاكتئاب بحيث أصبحت تشمل الاهتمام باللدونة plasticity العصبية، وتعد بتداخلات مبتكرة تصحح الخلل الدماغي البنيوي إضافةً في تأثيرها على دارات النواقل العصبية، ويفيد تحديث المعلومات العلاجية على نحو متكرر في تعرف مثل هذه التداخلات الواعدة من فور ظهور براهين تثبت فائدتها. ولا تقتصر هذه الملاحظات على التداخلات الدوائية، بل تشمل أيضاً أي تداخل يطبق بغية مساعدة الناس المصابين باضطراب نفسي؛ إذ تحتوي مكتبة كوكران مثلاً على مراجعة منهجية لفعالية الرياضة في علاج الاكتئاب، ولفعالية المسرح النفسي في معالجة الفصام.

المعالجة في الطب النفسي:

يهدف هذا البحث إلى التعريف بالتداخلات العلاجية المستخدمة في الطب النفسي، ويتضمن تعريفاً بالأسس النظرية لكل منها وباستطباباتها وبطرائق تطبيقها وبمدى ملاءمتها للمجتمع، ويشتمل على العناوين التالية:

- طرائق العلاج في الطب النفسي.
- العلاجات البيولوجية في الطب النفسي.
- المعالجة النفسية.
- طرائق العلاج النفسي الجماعي.
- المشورة النفسية.
- إعادة التأهيل النفسي.
- العلاج الطبي النفسي في المجتمعات العربية.

أولاً- طرائق المعالجة في الطب النفسي:

تستخدم في الطب النفسي علاجات بيولوجية مثل الأدوية والتخليج الكهربائي، وعلاجات نفسية، وطرائق لإعادة التأهيل، وإجراءات اجتماعية، وينتقى لكل مريض من هذه العلاجات ما يناسب حالته المرضية ضمن مقاربة بيولوجية - نفسية - اجتماعية biopsychosocial approach مبنية على اقتناع متفق عليه بأن الاضطرابات النفسية هي على نحو عام نتيجة تداخل تأثير عوامل بيولوجية ونفسية واجتماعية، ويمكن توضيح أهمية هذا التداخل من دراسة الكرب والقوب، مثلاً.

الكرب والقوب:

لمصطلح "كرب" stress استخدام واسع في مجال فهم العلاقة بين الخصائص البيولوجية والنفسية للشخص ومحيطه الفيزيائي والاجتماعي من جهة؛ وبين صحته الجسدية والنفسية من جهة أخرى، أما "القوب" coping فهو مقدرة الشخص على التحمل وعلى التأقلم مع متطلبات ظروف مستجدة.

ينجم الكرب عن عوامل تتعلق بالشخص نفسه - مثل السلوك غير المسؤول، والعادات الصحية السيئة، والتوقعات غير المنطقية، والسعي للكمال - أو عن عوامل خارجية مثل الوضع الاقتصادي، والأحداث غير المتوقعة، وعوامل بيئية فيزيائية (مثل مستوى الضجيج، والحرارة، والإضاءة، وانعدام الخصوصية الشخصية)، وعوامل اجتماعية تتعلق بطبيعة العمل وبيئته وبالجو العائلي وتشتمل على كل ما يصنف عادة تحت عنوان "حوادث الحياة" life-events التي تم تحديدها من متابعة مئات الأشخاص لسنوات طويلة ودراسة العلاقة بين إصابتهم بالأمراض وبين ما طرأ من تغيرات إيجابية أو سلبية على علاقاتهم العائلية وحالتهم المالية وظروف عملهم وسكنهم، وقد أعطي كل من تلك الحوادث وزناً يتناسب وشدته، فكانت وفاة الزوج (أو الزوجة) أكثرها تسبيباً للكرب، وعُدَّت شدتها ١٠٠، وشملت القائمة ما مجموعه ٤١ نمطاً من التغيرات التي قد يتعرض لها الإنسان (الجدول ٣).

توضع إشارة بجانب كل حادثة من حوادث الحياة الكبيرة الواردة في الجدول وقعت للشخص في الاثني عشر شهراً الماضية، ثم تجمع العلامات للوصول إلى النتيجة الكلية.

وقد بينت دراسات عديدة أن الأشخاص الذين يكون مجموع علاماتهم عالياً على سلم حوادث الحياة معرضون أكثر من غيرهم للإصابة بأعراض مزاجية (مثل نقص الاهتمام بالهوايات وبالمرح، والمزاجية، والتململ، والإحباط، والغضب والاستياء، والغيرة غير المسوّغة، والنزق وصعوبة

الحادثة الحياتية	العلامة
وفاة الزوج	١٠٠
الطلاق	٧٣
الانفصال عن الزوج	٦٥
السجن	٦٣
وفاة قريب مقرب	٦٣
الإصابة شخصياً بمرض أو أذية	٥٣
الزواج	٥٠
التسريح من العمل	٤٧
التصالح مع الزوج	٤٥
التقاعد	٤٥
تغير صحة أحد أفراد الأسرة	٤٤
الحمل	٤٠
الصعوبات الجنسية	٣٩
إضافة فرد جديد إلى العائلة	٣٩
تغيير في العمل	٣٩
تغير الوضع المالي	٣٨
تغير في عدد الشجارات العائلية	٣٥
قرض يزيد عن ١٠٠ ألف ليرة	٣١
إنهاء دفع أقساط قرض	٣٠
تبدل المسؤوليات في العمل	٢٩
مشكلة مع القانون	٢٩
تحقيق انجاز شخصي مميز	٢٨
العلامة الكلية	

الجدول (٣) مقياس كرب حوادث الحياة
life event stress scale

تحمل الآخرين، وفرط الحساسية وارتكاسات مبالغ بها للحوادث والظروف، والشعور بالانهيار، والقلق، وفرط الخوف من الفشل، ونقص الثقة بالنفس، والاكتئاب، والخمول (أو فتور الشعور)، والرغبة بالبكاء، وبأعراض معرفية (مثل صعوبة التذكر، وصعوبة اتخاذ القرارات، وصعوبة التركيز، وتشتت الانتباه، واجترار الأفكار، وصعوبة استيعاب حديث الآخرين، وسوء المحاكمة، والتفكير بالهرب والنجاة، وصعوبة إيقاف التفكير، وفقدان الموضوعية)؛ وبأعراض سلوكية (مثل فرط الأكل أو نقصه، وزيادة النوم أو نقصه، والعزلة عن الآخرين بمن فيهم المقربون، والتغيب عن العمل أو قضاء أوقات طويلة بالعمل، والإفراط بالتدخين وبتناول المنبهات والكحول والأدوية، وزيادة ممارسة الجنس أو نقصه، والانشغال بعادات عصابية مثل قرض الأظفار وتصفيف الشعر وذرع المكان جيئةً وذهاباً، وطحن الأسنان، والضحك أو البكاء من دون مسوّغ، والصلابة والتسلط على الآخرين، وحدة الطبع، وكثرة المجادلة، والعنف، والمخاطرة غير المحسوبة، والقيادة بعصبية)؛ وبأعراض جسدية (مثل الصداع، والاضطرابات الهضمية، وتوتر العضلات ووجعها، واضطراب النوم، والتعب، وألم الصدر، وخوارج الانقباض وعدم انتظام القلب، وارتفاع ضغط الدم، وزيادة الوزن أو نقصه، وتساقط الأشعار، وضيق النفس، وآفات جلدية، وألم المفصل الفكي الصدغي وأوجاع الأسنان، والتعرق، ونقص المناعة، واضطرابات تناسلية مثل تأخر الطمث). أما على المدى الطويل فقد يؤدي الكرب إلى الإصابة باضطرابات جسدية ونفسية خطرة مثل أمراض القلب، والسرطان، وداء السكري، والبدانة، والاكتئاب، والقهم العصبي، وإدمان العقاقير، والقرحة، ومتلازمة تهيج القولون، وضعف الذاكرة، وسوء معاملة الأطفال والمسنين وسوء المعاملة الجنسية.

لا تصيب هذه الأعراض والاضطرابات كل من يتعرض لحوادث الحياة، بل تختلف الاستجابة الشخصية لمسببات الكرب الواحدة من فرد إلى آخر، وقد بينت الدراسات اشتراك الأشخاص المتأهبين أكثر من غيرهم للتأثر بالكرب بعدة صفات يطلق على مجموعها اسم "الشخصية نمط أ" type A personality A . ويمتاز الأشخاص ذوو الشخصية نمط أ بتعدد نماذج سلوكهم (أي أنهم يقومون بأكثر من وظيفة أو عمل واحد في الوقت نفسه)، وبالشعور بضيق الوقت، وبعدوانية غير ضرورية وبأهداف غير واضحة. ورغم وجود علاقة قوية بين الشخصية نمط أ وبين الإصابة بنقص التروية القلبية وبأمراض أخرى؛ فإنه من الممكن تعديل خصائص نمط الشخصية هذا؛ وبالتالي الوقاية من الإصابة بأمراض عديدة باستخدام بعض طرائق المعالجة النفسية.

والقوب (أو المقدرة على مقاومة الكرب) هو مجموع الجهود السلوكية والمعرفية التي يبذلها الشخص للتوفيق بين

متطلباته الشخصية وبين متطلبات البيئة، ويمكن للعلاج النفسي تحسين جدوى هذه الجهود وزيادة المقدرة على القوب؛ وهناك طرائق نفسية لزيادة كل من القوب الفاعل والقوب المنفعل. والقوب الفاعل active coping هو أن يحاول الشخص تخفيف شدة مسببات الكرب، مثلاً عن طريق تبديل البيئة الفيزيائية أو إعادة تحديد الأدوار فيها أو اكتساب المهارات الاجتماعية اللازمة لتحسين علاقاته الشخصية، أما القوب المنفعل passive coping فهو محاولة الشخص تخفيف التأثير الضار للكرب فيه عن طريق تعلم تمارين الاسترخاء مثلاً، وللمعالجة الدوائية أيضاً شأن في تدبير أعراض الكرب النفسية والجسدية المذكورة آنفاً.

يتضح من دراسة الكرب والقوب مدى تداخل تأثير العوامل البيولوجية والنفسية والاجتماعية في حدوث الاضطرابات النفسية وفي علاجها؛ مما يوجب على الطبيب وعلى غيره من المعالجين إدخال كل هذه العوامل بالحسبان، وتجنب الانحياز لأحدها على حساب إهمال غيره حين وضع أي خطة علاجية لأي شخص يطلب المساعدة الطبية النفسية؛ إذ يجب أن تشتمل أي خطة علاج على تداخلات بيولوجية وأخرى نفسية وغيرها اجتماعية.

تشتق التداخلات الطبية النفسية من تفسيرات متعددة لأسباب الاضطرابات النفسية، أهمها التفسير البيولوجي والتفسير النفسي والتفسير الاجتماعي؛ وللتفسير النفسي مدارس متعددة، أهمها التحليل النفسي psychoanalysis وعلم النفس المعرفي cognitive psychology والسلوكية behaviorism.

١- التفسير البيولوجي للاضطرابات النفسية:

يقول التفسير البيولوجي للاضطرابات النفسية: إن السلوك والفعاليات العقلية المختلفة ما هي إلا نتائج لأحداث عصبية بيولوجية؛ إذ يعتمد السلوك بمختلف مظاهره على تناغم العديد من الحدثيات ضمن الجسم، ويُنَظَّم هذا التناغم من قبل الجملة العصبية بمساعدة جملة الغدد الصم. فتكامل وظائف الجملة العصبية وأعضاء الحواس والعضلات والغدد هو ما يمكّن من وعي البيئة ومن التأقلم معها؛ إذ يعتمد إدراك الحوادث على طريقة كشف الحواس للتنبيهات، وكيفية إدراك الدماغ للمعلومات الواردة من الحواس، أما الدافع خلف معظم أنماط السلوك فهو إشباع الحاجات مثل الجوع والعطش وتجنب التعب والألم. كذلك تعتمد مقدرة المرء على استعمال اللغة وعلى التفكير وحل المشكلات على سلامة دماغه؛ فأساس معظم حدثيات التفكير هو في الحقيقة حدثيات كهربائية وكيميائية تأخذ مجراها في العصبون الذي يشكل الوحدة الأساسية في بناء الجملة العصبية، وفي فهم وظائف العصبون توضيح لسر كيفية عمل الدماغ ولآلية حدوث الاضطرابات النفسية ولكيفية علاجها ببعض التداخلات البيولوجية مثل الأدوية النفسية. وهناك أمثلة على خلل سبل عصبية محددة عند المصابين باضطرابات نفسية نوعية، كالخلل المفترض في سبل الدوبامين في الفصام وفي سبل السيروتونين والنورأدرينالين في اضطرابات المزاج، ويمكن علاج هذه الاضطرابات النفسية عن طريق تصحيح الخلل المرافق لها باستخدام أدوية نوعية.

٢- تفسير التحليل النفسي للاضطرابات النفسية:

يرى التحليل النفسي أن لكل سلوك - بما فيه الاضطراب النفسي- سبباً وأن السبب هو عادة حافز لاشعوري يختلف عما يعتقد المرء من أسباب عقلانية، وتوجهه غرائز أساسية (الجنس والعدوانية على نحو مبدئي) تتصارع على نحو دائم مع مجتمع يشدّد على ضبط تلك الغرائز، ويؤدي ضبط الأهل والمجتمع للنزوات الغريزية الفطرية في أثناء الطفولة إلى إزاحة تلك النزوات من الوعي إلى اللاشعور حيث يتراكم الكثير من المعتقدات والمخاوف والرغبات المكبوتة التي تؤثر في سلوك الشخص دون أن يكون واعياً لوجودها، ولذلك فإن السلوك (والاضطراب النفسي) هو نتيجة حدثيات لا شعورية يمكن الاستدلال على وجودها من زلات اللسان ومن الأحلام ومن التداعي الحر للأفكار في أثناء جلسات التحليل النفسي. فالعلاج النفسي التحليلي هو استكشاف مطول لحياة المريض العقلية اللاشعورية بهدف جعل الفرد واعياً لصراعات مثيرة للقلق ولآليات دفاع نفسي ضد هذا القلق؛ مما يساعد على فهم بنية شخصية المريض، ويفيد في تطويرها.

٣- التفسير المعرفي للاضطرابات النفسية:

يقول التفسير المعرفي: إن الاضطراب النفسي ينجم عن حدثيات عقلية مثل الإدراك والتذكر والتخطيط واتخاذ القرارات وحل المشكلات واستعمال اللغة والتواصل مع الآخرين، وإنه يمكن التأثير في هذه الحدثيات لمعالجة الاضطرابات النفسية، لذلك يتركز الاهتمام في المعالجة النفسية المعرفية على تحسين مقدرة الشخص على معالجة المعلومات التي ترده من كل من بيئته الفيزيائية وبيئته الاجتماعية ومن بيئته الداخلية (مثل الذكريات والأحاسيس الجسدية)، وهي معلومات مهمة يتضمن بعضها معلومات عن العالم الخارجي، ويقدم بعضها الآخر "تلقيماً راجعاً"

بخصوص سلوك الشخص نفسه، فيُعلمه مثلاً عن وضعة جسده نسبةً إلى أشخاص مهمين حوله، ويُمكنه من الحكم على أدائه في المناسبات الاجتماعية، ويستفاد من ذلك في تحديد الاضطراب المعرفي المسبب لكثير من الأعراض والعلامات الانفعالية والسلوكية للاضطرابات النفسية وعلاج هذا الاضطراب المعرفي؛ ولاسيما في حالات القلق والاكتئاب.

٤- التفسير السلوكي للاضطرابات النفسية:

يرى التفسير السلوكي أن الاضطرابات النفسية هي نتيجة التعلم الذي لا يُشترط أن يكون شعورياً أو إرادياً؛ وأن العلاج ممكن عن طريق التأثير في ما تعلمه الشخص من تجاربه الحياتية. ويقصد بالتَّعلُّم في هذا السياق أي تبدل ثابت نسبياً في السلوك (بما فيه السلوك الاجتماعي، واللغة وبقية مهارات التواصل، والشعور والتعبير الانفعالي، والمعتقدات والمواقف) يحدث نتيجة لما يحدث في بيئة المتعلم الاجتماعية والفيزيائية عن طريق التكييف التقليدي أو التكييف الفاعل أو التعلم بالمراقبة.

يفسر التكييف التقليدي (أو المنعكسات الشرطية) classical conditioning - الذي وصفه Pavlov- السلوك الآلي غير الإرادي مثل الاستجابات العاطفية والاستجابات الانعكاسية للمنبهات الفيزيائية الواردة من البيئة المحيطة بالكائن الحي، كما في تجربة كلب بافلوف الشهيرة: إذ يصبح سيلان اللعاب استجابة مُكَيَفة conditioned response لصوت الجرس ضمن منعكس مُكَيَف (أو منعكس شرطي) conditioned reflex. وللتكييف التقليدي تطبيقات سريرية، أهمها تفسير كيفية الإصابة بالقلق؛ إضافةً إلى استخدامه في تطوير بعض طرائق المعالجة السلوكية للقلق. أما التكييف الفاعل operant conditioning (أو التعلم الآلاتي instrumental learning) الذي وصفه Skinner؛ فيركز على أنماط السلوك الواقعة تحت سيطرة الشخص والتي يقوم الشخص بتفعيلها (ومنه كلمة الفاعل) للتأثير في بيئته، ويتبدل تواتر حدوث سلوك محدد زيادةً أو نقصاناً بناءً على عواقب ذلك السلوك؛ فإذا أدى سلوك ما إلى نتيجة وخيمة (عقاب punishment)؛ فإن احتمال تكرره في المستقبل ينقص، أما إذا تلت سلوكاً ما نتيجةٌ مرغوبة (مكافأة reward)؛ فإن احتمال تكرار ذلك السلوك في المستقبل يزداد، ويقال في هذا المجال: إن نتائج السلوك تعزز احتمال تكرره؛ وقد يكون ذلك التعزيز إيجابياً أو سلبياً، فالحصول على مكافأة هو تعزيز إيجابي positive reinforcement، وتجنب نتيجة مؤذية هو تعزيز سلبي negative reinforcement؛ ففي حالة الإدمان على الهيروين - مثلاً- يتمثل التعزيز الإيجابي بالحصول على المتعة والنشوة عقب التعاطي، في حين يصبح هدف التعاطي في مراحل لاحقة من الإدمان هو تجنب أعراض السحب المزعجة؛ أي إن التعزيز يصبح سلبياً. تساعد مبادئ التكييف الفاعل أحياناً على توضيح سبب حدوث القلق عند بعض المرضى، ولها تطبيقات عملية في تدريب المهارات بما فيها المهارات الاجتماعية، وفي غيرها من أشكال المعالجة السلوكية.

يتضمن التكييف بشكليه التقليدي والفاعل تماساً فيزيائياً مباشراً مع المتعلم، ولكن قد يحدث التعلم أيضاً عن بعد عن طريق مراقبة المتعلم لحدث ما ولعواقبه، ويعرف ذلك باسم التعلم بالمراقبة observational learning، وله أهمية خاصة في اكتساب السلوك الاجتماعي: إذ يُكتسب العديد من المهارات الاجتماعية عن طريق مراقبة شخص آخر يقوم بها دون الممارسة الفعلية لتلك المهارات في أثناء فترة المراقبة، كذلك قد تؤدي مراقبة شخص تظهر عليه انفعالات عاطفية شديدة إلى استجابة انفعالية عند المراقب؛ مما قد يؤدي إلى الإصابة بالقلق، وبالمقابل إن مراقبة شخص هادئ وواثق من نفسه قد يخفف القلق عند من يراقب ذلك الشخص، ويستخدم مثل هذا النوع من التقليد (الاقتداء) modeling سريرياً لمعالجة الاضطرابات الرهابية وللتدريب على المهارات الاجتماعية.

٥- التفسير الاجتماعي للاضطرابات النفسية:

يعتمد التفسير الاجتماعي للاضطرابات النفسية على العديد من النظريات الهادفة إلى تحديد تأثير المجتمع في التفكير والعواطف ومظاهر السلوك الأخرى، ومن أكثر هذه النظريات أهمية في الطب النفسي نظرية التعلم الاجتماعي ونظرية المهارات الاجتماعية. تفسر نظرية التعلم الاجتماعي social learning theory تطوّر السلوك السوي والشاذ في ضوء مبادئ التعلم (أو التكييف) التقليدي والفاعل، وفي ضوء التعلم بالمراقبة والاقتداء، وعبر العديد من الحدثيات المعرفية. وتعد نظرية المهارات الاجتماعية social skills أن التفاعل الاجتماعي هو أداء متقن - مثله مثل لعب التنس - يهدف الفرد من خلاله إلى التوصل إلى أهداف محددة، فيصحح سلوكه على نحو مستمر بحسب ما يرده من تلقيم راجع ممن يتفاعل معهم اجتماعياً، ويأتي الكثير من هذا التلقيم الراجع بشكل تواصل غير لفظي، مثل بعض مظاهر الصوت (كالتشديد على بعض الكلمات، وارتفاع الصوت،

ورجفان الصوت)، وتعابير الوجه، وهزّ الرأس، ووضعية الجسم، وما إذا كان الشخص المقابل مسترخياً أم متوتراً، ومدى قربه وما إذا كان ملامساً أم لا، وما يقوم به من حركات بيديه لإيصال رسالة ما، وتعبر مظاهر التواصل غير اللفظي هذه عن العواطف والمواقف، وتخدم في تأكيد التواصل اللفظي، وقد تعيض عن الكلام حين يكون هذا غير ممكن أو غير مناسب، بل كثيراً ما تكون أدق وأقوى من التواصل اللفظي بالكلام. وبما أن الحصول على معظم هذا التلقيم الراجع يتم عن طريق حاسة البصر؛ فإن نظرية المهارات الاجتماعية تشدد على دور النظر (أو الحملقة gaze) في ممارسة المهارات الاجتماعية، كما تشدد على دور التعزيز الاجتماعي؛ إذ يؤثر شخص ما في سلوك شخص آخر عن طريق مكافأة سلوكه انتقائياً باستخدام تعابير الوجه، والانتباه، وعلامات الاستحسان. سريرياً، تُعدّ هذه النظرية أن سبب بعض الاضطرابات السلوكية (مثل الانسحاب الاجتماعي والعدوانية) هو عوز المهارات الاجتماعية اللازمة والتي يمكن تعليمها وتعلمها، وقد نجم عن هذا تصميم "طرائق تدريب المهارات الاجتماعية" للمساعدة على تحسين المقدرة على التواصل الاجتماعي مع الآخرين عن طريق التدريب على ممارسة محادثة مناسبة وعلى تفسير الإشارات غير اللفظية وعلى استخدام هذه الإشارات لتعزيز السلوك المرغوب عند الآخرين.

ثانياً- العلاجات البيولوجية في الطب النفسي:

اكتشف تأثير كثير من الأدوية النفسية اتفاقاً، فقد اكتشف تأثير كلوربرومازين المضاد للذهان في أثناء محاولة تطوير عقار للاستخدام في التخدير العام، واكتشف تأثير مثبطات أكسيداز الأمين الأحادي المضاد للاكتئاب في أثناء معالجة التدرن بأحد هذه الأدوية. ثم تراكمت لاحقاً براهين علاجية تجريبية تؤكد فعالية كثير من الأدوية النفسية؛ فقد بينت مراجعة كوكران المنهجية للتجارب المعشاة التي تقارن بين فعالية كل من كلوربرومازين والدواء الغفل في معالجة الفصام أن إعطاء كلوربرومازين يؤدي إلى تحسن ٦٦٪ من المرضى في ٨ أسابيع، في حين يتحسن ٤١٪ من المرضى الذين يتلقون الدواء الغفل؛ أي إن فرق الفائدة هو ٦٦-٤١=٢٥٪، والعدد اللازم للعلاج number needed to treat (NNT) (وهو المقلوب الحسابي لفرق الفائدة) يعادل ٤، ويعني ذلك أنه كلما عولج أربعة مرضى بكلوربرومازين بدل الغفل يتحسن مريض آخر إضافةً إلى الذين يتحسنون بالمعالجة بالغفل، وبذلك تبرهن هذه المراجعة المنهجية على أن كلوربرومازين فعال في علاج الفصام، كما توفر قياساً كمياً لمدى فعاليته. وتطبق طرائق تقييم الفعالية نفسها على بقية العلاجات البيولوجية في الطب النفسي مثل طرائق التعديل العصبي التي ما زال معظمها بحاجة إلى براهين علاجية مؤكدة؛ باستثناء المعالجة بالتخليج الكهربائي، أما الجراحة النفسية فقد تضاءل اللجوء إليها كثيراً في العقود الماضية.

المطاوعة compliance:

لا تفيد الأدوية إلا إذا كان المريض قانعاً بحاجته إليها؛ الأمر الذي يوضح الأهمية الخاصة للمطاوعة في الطب النفسي. فالطب النفسي هو الاختصاص الطبي الوحيد الذي يتطلب معالجة عدد كبير من المرضى الذين ليس لديهم أدنى قناعة بأنهم مرضى، ويوجب ذلك أحياناً اللجوء إلى معالجة المريض دون موافقته وتعاونه، وتُعدّ هذه المعالجة القهرية مشكلة في الدول الغربية بسبب القيود المفروضة على معالجة المرضى بتشريعات حماية حقوق الإنسان. أما في معظم البلاد العربية؛ فإن ظروف المعالجة أكثر سلطوية، وتشريعات الصحة العقلية مهملة عادةً، وسلطة الطبيب النفسي ومساعديه مطلقة؛ فالمطاوعة مضمونة في المرضى المعالجين في المستشفى دون النظر إلى التشخيص، ولا تتأثر إلا إذا لم يعطِ الممرضون الدواء للمريض، كذلك فإن المطاوعة مضمونة في مرضى العيادات في أثناء الطور الحاد من الاضطراب النفسي. ولكنها تصبح مشكلة حقيقية بعد انطفاء الطور الحاد؛ لأن فكرة المداواة طويلة الأمد لمرض لا يسبب حالياً أي أعراض هي فكرة غريبة عن عقول الكثير من المواطنين العرب. فإذا أضيف إلى ذلك أن للأدوية تأثيرات جانبية مزعجة، وأن توافر الدواء وتكلفته قد يكونان عبئاً إضافياً، وأن المعتقدات الثقافية قد تدفع المريض لمراجعة معالج شعبي؛ يصبح عدم القناعة بالدواء أمراً مرجحاً؛ رغم أنه قد خفف الكثير من الأعراض، وربما قاد عدم القناعة بالدواء إلى تخفيف الدواء أو إيقافه على نحو مبكر؛ ما يُعرّض المريض لخطر النكس.

١- الأدوية المضادة للذهان antipsychotic drugs:

اكتشف كلوربرومازين - أول الأدوية المضادة للذهان - عام ١٩٥٣، وأصبح نواةً لمجموعة من الأدوية المشابهة له كيميائياً تعرف باسم مجموعة الفينوثيازينات، كما شجّع البحثَ عن أدوية أخرى مضادة للذهان لعلاج الفصام والاضطرابات المشابهة، فاكتشف الكثير من الأدوية التي تصنف بحسب تركيبها الكيميائي في عدة مجموعات دوائية هي مجموعة البوتيروفينونات ومجموعة الثيوكزانتينات ومجموعة ثنائي

فينيل بوتيل الببيريدينات ومجموعة البنزاميدات المعوضة. تشترك كل هذه المجموعات الدوائية بعدة خصائص، أهمها حصار مستقبل الدوبامين D2 بفاعلية متفاوتة؛ مما دفع للاعتقاد أن فعاليتها المضادة للذهان تعتمد على حصارها لمستقبلات الدوبامين، وأسهم في تطوير نظرية الدوبامين في الفصام. ولكن اكتشف لاحقاً دواء عُدَّ "غير نموذجي" أو "غير تقليدي"؛ لأنه مضاد قوي للذهان، لكن تأثيره في مستقبلات الدوبامين ضعيف جداً، لذلك أطلق اسم **"مضادات الذهان النموذجية أو التقليدية"** على كل المجموعات الدوائية المذكورة آنفاً، وأصبح الدواء غير النموذجي (وهو كلوزابين) نموذجاً أصلياً لمجموعة من الأدوية سميت **"مضادات الذهان غير النموذجية أو غير التقليدية"**، ويُعرض فيما يلي بعض الأدوية المضادة للذهان مع التركيز على الأدوية الأكثر استخداماً محلياً:

أ- الفينوثيازينات phenothiazines: الدواء الأول في هذه المجموعة هو كلوربرومازين، ومن أدويتها الأخرى ثيوريدازين وتريفلوبيرازين trifluoperazine وفلوفينازين fluphenazine. يعطى كلوربرومازين بطريق الفم أو العضل، ويندر جداً إعطاء جرعة ضعيفة بطريق الوريد في حالات الهياج الحاد. للكلوربومازين فعالية يعتمد عليها لتهدئة الهياج سواءً كان منشؤه عضوياً أم وجدانياً أم فصامياً، ويستخدم على نحو واسع لعلاج الاضطرابات الذهانية المزمنة، ولجرعاته المستخدمة سريرياً مجال عريض تم تقسيمها في إحدى مراجعات كوكران المنهجية إلى جرعات منخفضة (أقل من ٤٠٠ ملغ باليوم) وجرعات معتدلة (بين ٤٠٠ و٨٠٠ ملغ باليوم) وجرعات مرتفعة (أكثر من ٨٠٠ ملغ باليوم)، فتبين أن زيادة الجرعة يرافقها زيادة التحسن السريري، ولكن ترافقها أيضاً زيادة تواتر حدوث التأثيرات الجانبية وزيادة احتمال إيقاف المريض للعلاج، لذلك كان من الضروري تعديل الجرعة لكل مريض للحصول على أفضل تناسب بين الفائدة العلاجية وبين التأثيرات الجانبية المتعلقة بالجرعة كالأعراض خارج الهرمية، وهبوط الضغط الانتصابي. ويرافق استخدام كلوربرومازين في حالات نادرة تأثيرات جانبية خطرة وغير متعلقة بالجرعة مثل فقر الدم وندرة كريات الدم البيض المحببة agranulocytosis، واليرقان، والتهاب الجلد الضيائي. كما يزيد كلوربرومازين من فعالية الباربيتورات والكحول وأدوية التخدير.

يعادل ثيوريدازين كلوربرومازين من حيث الجرعة، لكن مفعوله أضعف وتأثيراته الجانبية خارج الهرمية أخف، ولا يستحب استعماله للمصابين بمشكلات قلبية لترافق استخدامه تبدلات في تخطيط القلب الكهربائي (تطاول QT). ويعتقد أن لتريفلوبيرازين تأثيراً منشطاً للمرضى البليدين والمنعزلين، على عكس بقية الفينوثيازينات ذات التأثير المركن، كما يعتقد أنه فعال نوعي في علاج التفكير الاضطهادي والهلوسة المستفحلة، وهو فعال في علاج الحالات الذهانية الحادة والمزمنة بجرعات صغيرة نسبياً، وترافقه تأثيرات خارج هرمية شديدة. ورغم توافره بأشكال معدة للحقن؛ فإن الشكل الصيدلاني المتوافر والمستخدم في سورية هو الحبوب التي تعطى بجرعة ٥-٤٠ ملغ باليوم. أما فلوفينازين فيستخدم مستحضره مديد التأثير (fluphenazine decanoate) حقناً عضلياً منذ وقت طويل في الطب النفسي في علاج الصيانة طويل الأمد؛ ولاسيما حين تكون المطاوعة غير مضمونة؛ إذ يمكن للأهل التأكد من إعطاء الحقنة العضلية مرة كل ٢-٤ أسابيع، ويساهم انخفاض ثمن الحقنة في استمرار استعمالها لسنوات.

ب- البوتيروفينونات butyrophenones: النموذج الأصلي لهذه المجموعة الدوائية هو هالوبيريدول، وهو مضاد ذهان عالي الفاعلية بجرعات منخفضة؛ إذ إن ٥ ملغ هالوبيريدول تعادل ١٠٠ ملغ كلوربرومازين، ويستخدم هالوبيريدول في علاج المرضى المصابين باضطرابات ذهانية حادة؛ بإعطائه حقناً عضلياً، ويحتمل حين استخدامه ارتفاع حدوث تأثيرات جانبية خارج هرمية؛ ولكنه أقل تسبباً في النعاس وهبوط الضغط الشرياني من معظم الفينوثيازينات. وتتوافر منه حقن عضلية مديدة التأثير (haloperidol decanoate) للاستخدام في علاج الصيانة الهادف إلى منع النكس على المدى الطويل.

ج- الثيوكزانتينات thioxanthenes: النموذج الأصلي للثيوكزانتينات هو فلوبنثيكزول، ويتوافر بشكل حبوب، لكن الاستخدام الأكثر شيوعاً في الممارسة الطبية النفسية المحلية هو بشكل حقنة مديدة التأثير (flupenthixol decanoate) تتوافر بجرعة ٢٠ ملغ و٤٠ ملغ تعطى حقناً عضلياً كل ٢-٤ أسابيع. ومن أدوية هذه المجموعة زكلوبنثيكزول الذي يتوافر بشكل حقنة عضلية مديدة التأثير (zuclopenthixol decanoate)؛ وبشكل حقنة عضلية سريعة التأثير (zuclopenthixol acetate) تستخدم علاجاً أولياً في الاضطرابات الذهانية الحادة؛ ولاسيما التي يرافقها هياج.

د- البنزاميدات المعوضة substituted benzamides: تضم

هذه المجموعة عدداً كبيراً من الأدوية ذات الاستخدامات المختلفة، منها ستة أدوية مضادة للذهان، هي amisulpride، وnemonapride وremoxipride وsulpiride وsultopride وtiapride، ولكن لا يتوافر منها محلياً إلا سلبريد الذي يصنع محلياً، ويتم تسويقه لمعالجة الاضطرابات الهضمية، في حين يرخص في أوربا واليابان لمعالجة الفصام فقط، وهو غير مرخص في أمريكا وكندا. يعطى سلبريد بجرعات عالية (أكثر من ٦٠٠ ملغ باليوم) في الاضطرابات الذهانية الحادة، وتبلغ جرعة الصيانة ٦٠٠ ملغ باليوم، وتأثيراته الجانبية خفيفة، وتبين إحدى مراجعات كوكران المنهجية أن سلبريد أفضل من كلوربرومازين في تحسين الاكتئاب المرافق للفصام.

هـ - ثنائي فينيل بوتيل البيبريدينات diphenylbutylpiperidines: تضم هذه المجموعة أربعة أدوية يصنع منها محلياً بيموزايد pimozide، وهو دواء ذو فاعلية مرتفعة جداً، أعلى من فاعلية هالوبيريدول؛ إذ يعادل ١ ملغ منه نحو ٦٠ ملغ كلوربرومازين. وإضافةً إلى فائدته في معالجة الاضطرابات الذهانية؛ فإنه يستعمل في علاج متلازمة تورت Tourette's syndrome والعرّات المزمنة، وهو يسبب تأثيرات جانبية خارج هرمية وتطاول QT في تخطيط القلب الكهربائي، ونادراً ما يستخدم كلوبيموزايد أو فلوسبيريلين محلياً، ولكن يستخدم أحياناً بنفلوريدول ذو الفاعلية المرتفعة جداً ومدة التأثير الطويلة جداً؛ إذ يدوم تأثير الجرعة الفموية المفردة عدة أيام، وترافقه تأثيرات جانبية خارج هرمية شديدة.

(١)- مضادات الذهان التقليدية مديدة التأثير: من المؤكد أن متابعة المعالجة الدوائية المضادة للذهان تقي من نكس الفصام والاضطرابات الذهانية المشابهة، ولكن نقص مطاوعة المرضى - بسبب انعدام البصيرة إضافةً إلى أسباب أخرى - يدفع المرضى إلى إيقاف الدواء على نحو مبكر؛ مما دفع إلى البحث عن أدوية مديدة التأثير يسهل مراقبة التقيد بها. وأدى هذا البحث إلى إيجاد مجموعة ثنائي فينيل بوتيل البيبريدينات؛ ولاسيما بنفلوريدول الذي يعطى بجرعة أسبوعية وحيدة مقدارها ١٠-٦٠ ملغ؛ وإلى إضافة حمض دسم لتركيب بعض مضادات الذهان لجعلها محاليل زيتية بطيئة ومديدة التأثير، ويتوافر منها محلياً حقن عضلية مديدة التأثير لكل من فلوبنثيكسول (flupenthixol decanoate)، وفلوفينازين (fluphenazine decanoate)، وهالوبريدول (haloperidol decanoate). ويتوافر زكلوبنثيكسول بشكل محلول مائي معتدل فترة التأثير (zuclopenthixol acetate) ومحلول زيتي مديد فترة التأثير (zuclopenthixol decanoate).

(٢)- مضادات الذهان غير التقليدية atypical antipsychotics: قُدِّمت مضادات الذهان غير التقليدية (أو الجيل الثاني من مضادات الذهان) على أنها أكثر فعاليةً وأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية (ولاسيما الأعراض خارج الهرمية) من مضادات الذهان التقليدية، ولكن تبين بعدئذٍ أن ذلك لم يكن مسنداً ببراهين متينة؛ مع استثناء وحيد هو كلوزابين clozapine الذي تتوافر براهين قوية على أنه أكثر فعاليةً من الأدوية التقليدية ومن الأدوية غير التقليدية. لقد دفع الاعتقاد أن مضادات الذهان غير التقليدية تمتاز من مضادات الذهان التقليدية بقلة إحداثها للتأثيرات الجانبية إلى تفضيل استخدامها خطاً أول لمعالجة الفصام والاضطرابات المشابهة مع أن تكلفة العلاج بها أعلى بكثير؛ ولكن تبين لاحقاً أن لمضادات الذهان التقليدية تأثيرات جانبية استقلابية خطرة تشمل البدانة وداء السكري وفرط كولستيرول المصل وشحومه.

لا تتوافر محلياً مضادات الذهان غير التقليدية التالية: كويتيابين quetiapine، وزيراسيدون ziprasidone، وزوتيبين zotepine، وأريبيبريزول aripiprazole، ولكن استخدام كل من أولانزبين olanzapine ورسبريدون risperidone أصبح شائعاً بعدما تم تصنيعهما محلياً وتوافرهما بثمن مقبول، وهما يستخدمان لمعالجة الاضطرابات الذهانية الحادة؛ وللوقاية من النكس. تبلغ جرعة أولانزبين اليومية الوسطية ٥-٢٠ ملغ، ومن تأثيراته الجانبية النعاس وزيادة الوزن واضطراب استقلاب السكر مع ميل لحدوث الداء السكري، وتبلغ جرعة رسبريدون المعتادة نحو ٤-٦ ملغ/اليوم، ومن تأثيراته الجانبية النعاس، وفي حالات أقل أعراض خارج هرمية واضطرابات الدورة الطمثية بسبب فرط برولاكتين المصل.

يصنع كلوزابين الآن محلياً، وهو النموذج الأصلي لمضادات الذهان غير التقليدية، ويتبين من إحدى مراجعات كوكران المنهجية لمؤلفين سوريين أن كلوزابين أفضل من مضادات الذهان التقليدية في تحسين الصورة السريرية للفصام (العدد اللازم للعلاج ٦) [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي] وفي الوقاية من نكس الفصام (العدد اللازم للعلاج ٢١)، وتصبح فعالية كلوزابين العلاجية أوضح في حالات الفصام المعند على العلاج (العدد اللازم للعلاج ٤)؛ إذ يستجيب للعلاج بكلوزابين ربع المرضى المصابين بفصام معند على مضادات الذهان التقليدية. ويتبين من مراجعة كوكران

منهجية أخرى أن فعالية كلوزابين أفضل من فعالية زوتيبين؛ وقد تكون أفضل أيضاً من أولانزبين وكويتيابين ورسبريدون وزيراسيدون.

تبين البراهين المتوافرة أن كلوزابين أقل إحداثاً لارتفاع تركيز برولاكتين المصل والتأثيرات الجانبية خارج الهرمية من مضادات الذهان التقليدية؛ ولكنه أكثر إحداثاً للنعاس والإلعاب وارتفاع الحرارة وزيادة الوزن وتحريض نوب اختلاجية واعتلالات دموية (أخطرها نقص الكريات البيض في حالات نادرة). وقد أدى حدوث وفيات باستعماله ناجمة عن نقص الكريات البيض إلى وضع شروط نوعية لوصفه في دول عديدة، منها سورية، حيث يشترط: وصف كلوزابين فقط لحالات الفصام المعند على الأدوية الأخرى، ومراقبة تعداد الكريات البيض بانتظام، ووصف كلوزابين حصراً من قبل أطباء مختصين بالطب النفسي.

فترة العلاج:

يختلف طول الفترة الزمنية التي يحتاج المريض إلى الاستمرار في أثنائها على تناول الدواء المضاد للذهان - تقليدياً كان أم غير تقليدي - باختلاف التشخيص؛ ففي بعض الاضطرابات الحادة يمكن إيقاف العلاج بعد فترة قصيرة من زوال الأعراض الذهانية؛ في حين يغلب أن يحتاج المصابون بالفصام إلى الدواء عدة سنوات؛ وأحياناً طوال العمر. ومن المهم شرح ذلك للمريض ولذويه بوضوح؛ لأن عدم فهم المنطق خلف المداواة طويلة الأمد في ظروف لا يعاني المريض فيها أي أعراض هو أهم أسباب عدم المطاوعة، ويمكن إغناء هذا الشرح بمعلومات كمية (رقمية) تقدمها مراجعات كوكران المنهجية؛ منها مثلاً مراجعة أجراها أطباء سوريون لتوضيح الفرق بين متابعة العلاج وبين قطع العلاج من حيث نكس مرض الفصام، وكان العدد اللازم للعلاج ٤ على المدى القصير والمتوسط والطويل (أي إنه كلما تابع أربعة مرضى العلاج لسنوات؛ تتم الوقاية من نكس إلى آخر إضافةً إلى الوقاية المصحوبة باستخدام الغفل).

التأثيرات الجانبية:

هناك أربعة أنماط من التأثيرات الجانبية العصبية التي يشيع ترافقها واستخدام الأدوية المضادة للذهان التقليدية تنجم عن حصار مستقبلات الدوبامين في النوى الدماغية القاعدية، وهي الباركنسونية الدوائية، وخلل التوتر dystonia وتعذر الجلوس akathisia وخلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia، وقد كان إنقاص وقوع هذه التأثيرات الجانبية أحد أهم إنجازات تطوير مضادات الذهان الجديدة "غير التقليدية".

● **الباركنسونية الدوائية:** هي تأثير جانبي شائع الحدوث في المعالجة بمضادات الذهان التقليدية؛ ولاسيما مرتفعة الفاعلية highpotency مثل هالوبيريدول وبيموزايد، وتتضمن حركة بطيئة تشبه حركة الرجل الآلي، ومشية واسعة القاعدة، وتعابير وجهية جامدة تشبه القناع، ورجفاناً قصدياً في اليدين وأجزاء أخرى من الجسم، وهي عكوسة تخف أو تزول بخفض جرعة الدواء، ويمكن علاجها بمضادات الأستيل كولين المضادة لداء باركنسون مثل بنزهكزل benzhexol بجرعة ٢-١٥ مغ/اليوم (ويجدر التنبيه هنا على خطأ يرتكبه بعضهم بمحاولة علاج الباركنسونية الدوائية بأدوية داء باركنسون الأخرى مثل LDopa؛ لأنه لا يوجد نقص دوبامين في الباركنسونية الدوائية).

● **خلل التوتر:** هو تقلص عضلي مفاجئ في الوجه والعنق قد يتظاهر بدوران الرقبة المفاجئ، أو بشكلة عيون للأعلى، أو بتصلب اللسان وبروزه؛ مما يشكل حالة مزعجة ومؤلمة للمريض، كما أنها مزعجة ومنذرة لذويه، وهي سبب شائع لعدم المطاوعة مع المداواة. يستجيب هذا العرض للمداواة بمضادات الأستيل كولين المضادة لداء باركنسون، ويمكن في الحالات الحادة إراحة المريض على الفور عن طريق الحقن الوريدي البطيء بـ ٥-١٠ملغ ديازيبام بيد طبيب خبير.

● **تعذر الجلوس:** هو حالة يعاني فيها المريض دافعاً لا يقاوم لتحريك القدمين للأعلى وللأسفل (لذلك يسمى هذا العرض الجانبي أحياناً: متلازمة تململ القدمين)، وتتحسن الحالة بخفض جرعة الدواء المضاد للذهان أو بوصف دواء مضاد لباركنسون أو بكليهما. يحدث تعذر الجلوس خلال أسبوع أو أسبوعين من بدء المداواة بأحد مضادات الذهان.

● قد لا يشاهد **خلل الحركة المتأخر** إلا بعد أن يثابر المريض على تناول الأدوية المضادة للذهان عدة أشهر أو سنوات، ويتظاهر بحركات مص الشفتين قد تتطور لتشمل حركات أخرى مثل المضغ ومد اللسان وحركات لي العنق والجذع، وهي حركات مزعجة لمن يعانيها ولمن ينظر إلى المريض، ولا تستجيب للمعالجة بمضادات داء باركنسون، وقد تتحسن بإيقاف مضاد الذهان أو تبديله. وتبين مراجعات كوكران المنهجية عدم توافر براهين علاجية لعشرات الأدوية التي جربت لعلاج خلل الحركة المتأخر.

إضافةً إلى هذه التأثيرات الجانبية العصبية؛ يؤدي حصار مستقبلات الدوبامين النخامية بمضادات الذهان إلى فرط برولاكتين الدم؛ وبالتالي إلى التثدي وإدرار الحليب وعدم

انتظام الدورة الطمثية أو انقطاع طمث عكوس. كما يسبب العديد من مضادات الذهان تأثيرات جانبية كولينرجية تتضمن جفاف الفم والإمساك والأسر (الاحتباس) البولي وتشوش الرؤية وخلل وظيفة الانتصاب.

هناك تأثير جانبي نادر جداً لمضادات الذهان، هو متلازمة مضادات الذهان الخبيثة neuroleptic malignant syndrome التي تحدث حين بدء العلاج أو حين رفع الجرعة أو حين تبديل مضاد ذهان بآخر، ويزداد خطر الإصابة بها باستخدام جرعات عالية من مضادات الذهان؛ ولاسيما ذات الفاعلية المرتفعة، وتشتمل أعراضها على صلابة جسم مفرطة؛ ولاسيما فوق البطن، وحرارة مفرطة الارتفاع، وتغيم الوعي، وهي حالة سريعة الترقي قد تنتهي بالوفاة خلال ٢٤ ساعة، والسبب الشائع للموت فيها هو الوهط القلبي الدوراني، وقد تترك أذية دماغية دائمة عند الذين ينجون منها. تعالج هذه المتلازمة بالإجراءات التمريضية الداعمة وبإعطاء ناهض (مُقَلِّد agonist) دوبامين مركزي مثل بروموكريبتين bromocriptine ومرخ عضلي محيطي مثل دانترولين dantrolene.

٢- الأدوية المضادة للاكتئاب:

تتضمن هذه الفئة العديد من الأدوية متنوعة البنية الكيميائية وآلية التأثر، يجمعها تأثيرها المحسن للمزاج ولبقية أعراض الاكتئاب، ومع بعض الاستثناءات النادرة - مثل أغوميلاتونين (وهو ناهض لمستقبلات الميلاتونين)- فإن معظم مضادات الاكتئاب شائعة الاستعمال تعمل أساساً بتيسير النقل العصبي السروتونيني أو النورأدرينالييني أو كليهما معاً، إما عن طريق زيادة إطلاق هذه المواد في الفاصل المشبكي؛ وإما عن طريق إنقاص تخريبهما وإبطائه، أو إنقاص استردادهما إلى العصبونات. ولكن لابد قبل التعرض للأدوية المضادة للاكتئاب من التذكير بأن الدواء ما هو إلا شكل واحد من أشكال العلاج المستخدمة في الطب النفسي، وأنه قد لا يكون ضرورياً في بعض الحالات التي قد تستفيد أكثر من أحد أشكال المعالجة النفسية، كما يمكن أحياناً تضخيم الاستجابة العلاجية بمشاركة العلاج الدوائي والعلاج النفسي. أما عند اللجوء إلى الدواء؛ فلابد من تذكر بعض القواعد الأساسية في المداواة النفسية قبل تحديد الدواء الموصوف وجرعته وفترة تناوله. فمن الضروري مراقبة كل المرضى لكشف أي ميول انتحارية والوقاية منها؛ ولاسيما في الأسابيع الأولى للمعالجة، فقد يتطلب بدء التحسن بالمعالجة الدوائية أسبوعين أو أكثر؛ مما يتطلب اللجوء إلى المعالجة بالتخليج الكهربائي في حالات الاكتئاب الشديدة؛ ولاسيما المصحوبة بخطر انتحار شديد. ولما كان المرضى يحاولون الانتحار بتناول كميات كبيرة من الأدوية الموصوفة؛ فإنه يجب عدم تزويد المريض بكمية كبيرة من الأقراص، كما يفضل حين يكون خطر الانتحار كبيراً تجنب وصف ثلاثيات الحلقة القديمة والاستعاضة منها مشتقاتها الأحدث ذات السمية الأقل بالجرعات العالية، أو اللجوء إلى أدوية أسلم مثل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs).

يوصى بوصف مضاد اكتئاب واحد بالجرعة الصحيحة فترة كافية؛ وبعدم مشاركة عدة أدوية مضادة للاكتئاب بالوقت نفسه، فقد تكون هذه المشاركة خطرة، ولا يوجد أي دليل على أنها تخفف من التأثيرات الجانبية. كذلك ينصح عدم استعمال المستحضرات الصيدلانية التي تحتوي على مزيج من دواء مضاد اكتئاب وآخر مزيل للقلق anxiolytic؛ وذلك بسبب ضرورة تعديل الجرعة المناسبة لكل شخص؛ ولأن مضادات الاكتئاب تعطى باستمرار أشهراً عديدة في حين يجب وصف مزيلات القلق لفترة قصيرة من الزمن فقط.

يجب عادة استمرار المعالجة عدة أسابيع قبل ظهور التحسن السريري، ويجب بعدها الاستمرار بالمعالجة لبضعة أشهر؛ فالسحب المبكر للعلاج يرافقه النكس. يمكن في علاج الهجمة الأولى للاكتئاب تخفيف الجرعة تدريجياً وإيقاف العلاج بعد ٦-١٢ شهراً أو أكثر من التحسن. أما حين علاج هجمة اكتئاب متكرر ومعاود؛ فقد يجب استمرار العلاج الوقائي بجرعة فعالة عدة سنوات. ويفضل في نهاية العلاج تخفيف الجرعة تدريجياً مدة ٤ أسابيع قبل قطع العلاج؛ فقد يؤدي وقف العلاج فجأة عقب تناول دواء مضاد للاكتئاب (خصوصاً مثبطات أكسيداز الأمين الأحادي) على نحو منتظم مدة ٨ أسابيع أو أكثر إلى ظهور أعراض سحب تشمل أعراضاً هضمية مثل الغثيان والقياء والقهم؛ إضافة إلى الصداع والدوام (الدوخة) والقشعريرة والأرق؛ وأحياناً الهوس الخفيف (تحت الهوس hypomania) والهلع والتململ الحركي الشديد. وأخيرا:، إن كل الأدوية المضادة للاكتئاب قد تسبب نقص صوديوم الدم؛ ولاسيما في المسنين، قد يكون ناجماً عن اضطراب إفراز الهرمون المضاد للإدرار، لذلك يجب تقصي نقص الصوديوم حين يرافق المعالجة المضادة للاكتئاب نعاس أو تخليط أو اختلاج.

تصنيف الأدوية المضادة للاكتئاب:

تصنف الأدوية المضادة للاكتئاب بطرائق مختلفة، فقد تصنف بحسب صيغتها الكيميائية أو بحسب أحد تأثيراتها

الرئيسية، وسبب هذه الاختلافات حقائق تاريخية تتعلق بكيفية اكتشاف التأثير العلاجي للأدوية المضادة للاكتئاب؛ فقد اكتشف تأثير بعض هذه الأدوية بالمصادفة في حين تم صنع بعضها بهدف الحصول على تأثير دوائي محدد (الشكل ١).

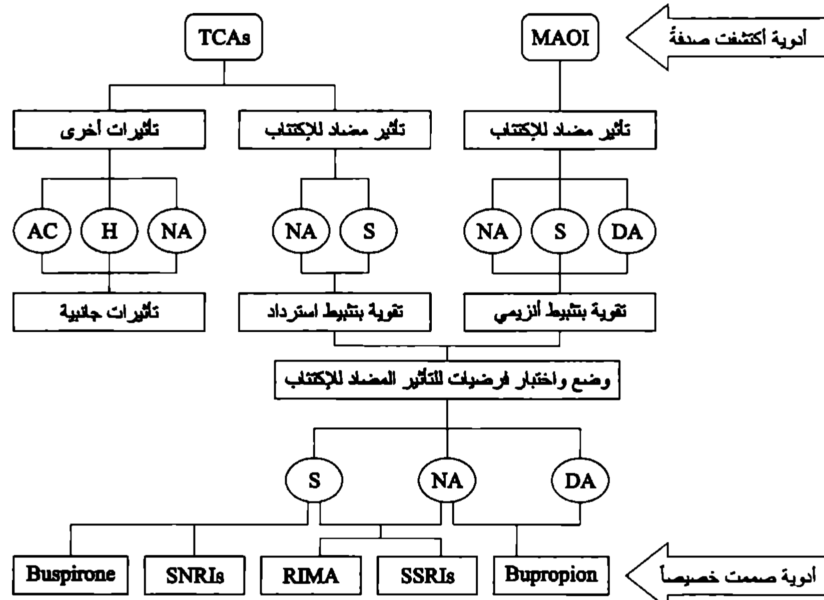
وبذلك يمكن تصنيف الأدوية المضادة للاكتئاب على الشكل التالي:

أ- المثبطات اللا انتقائية لاسترداد الأمين الأحادي (وهي مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic antidepressants ومضادات الاكتئاب متغايرة الحلقة heterocyclic antidepressants).

تضم هذه المجموعة الأدوية ثلاثية الحلقة القديمة (مثل إيميبرامين وأميتريبتلين وكلوميبرامين) وأدوية مشابهة ثنائية الحلقة أو رباعية الحلقة (مثل مابروتيلين). لهذه الأدوية تأثير فعال في الاكتئاب، وهي أقوى فعاليةً حين تكون أعراض الاكتئاب نوبية وذات بدء واضح مسبوق بفترة من المزاج الطبيعي، ويستفيد منها على نحو خاص المرضى الذين يعانون أعراضاً بيولوجية للاكتئاب مثل اضطراب النوم وفقد الشهية للطعام والخمول ونقص الرغبة الجنسية ونقص التمتع بالحياة، في حين تخف فائدتها في المرضى المزمنين بأعراض "عصابية" غير وصفية للاكتئاب (أي المصابين باكتئاب جزئي (أو خلل مزاج) dysthymia).

تكمن الفوارق التي تميز هذه الأدوية بعضها من بعض أساساً في تأثيراتها الجانبية؛ وفي نسب تثبيط كل منها لاسترداد كل من السيروتونين والنورأدرينالين إلى العصبونات؛ فبعضها - مثل مابروتيلين - يثبط على نحو رئيس استرداد النورأدرينالين، في حين أن لبعضها الآخر، مثل كلوميبرامين، تأثير أقوى في استرداد السيروتونين.

لهذه الأدوية عمر نصفي طويل يسمح بإعطائها بجرعة يومية واحدة؛ في المساء عادةً، وقد يستفاد حينها من تأثيرات بعضها الجانبية المركنة والمسببة للنعاس (مثل أميتريبتلين وكلوميبرامين ودوثيبين ودوكسيبين ومابروتيلين وميانسيرين وتريميبرامين) في الحالات التي يرافقها القلق أو الهياج، في حين يفضل إعطاء المريض المنعزل واللامبالي أدوية أقل تركيناً مثل أموكسابين أو ديسيبرامين أو إيمبرامين أو لوفيبرامين أو نورتريبتلين أو فيلوكسازين، أو البروتريبتلين الذي يمتاز بفعل منبه. تنجم التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية عن حصارها- بنسب متفاوتة - لمستقبلات الأستيلكولين الموسكارينية (فتسبب جفاف الفم والإمساك والاحتباس البولي، وتشوش الرؤية نتيجة اضطراب المطابقة، والزرق، وتسرع القلب، واضطراب الاستعراف والهذيان؛ ولاسيما عند المسنين، وسوء الوظيفة الجنسية)؛ وحصارها لمستقبلات الأدرينالين a1 (فتسبب النعاس وهبوط الضغط الانتصابي واضطراب الاستعراف وسوء الوظيفة الجنسية) ولمستقبلات الهستامين H1 (فتسبب النعاس وزيادة الوزن)، كما أنها تؤثر في وظائف الغشاء الخلوي مسببةً نوباً اختلاجية صرعية (مابروتيلين خاصة)؛ واضطراباً في نظم



الشكل (١) تطور المداواة المضادة للاكتئاب من أدوية اكتشفت مصادفة إلى مجموعات دوائية صممت بناء على أسس نظرية.
NA=noradrenaline, AC=acetylcholine, DA=dopamine, H=histamine, S=serotonin, MAOIs=monoamine oxidase inhibitors, SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors, TCs=tricyclic antidepressants, RIMs=reversible inhibitors of monoamine oxidase A-type.

القلب وفي النقل الكهربائي القلبي (أميتريتلين خاصة)، ولها تأثيرات جانبية أخرى تشمل الاندفاعات الجلدية، والوذمة، ونقص الكريات البيض (ميانسيرين خاصة)، وارتفاع الإنزيمات الكبدية.

تظهر التأثيرات الجانبية في بداية العلاج، وتميل إلى الزوال مع الوقت، لذلك يجب تشجيع المرضى على الاستمرار بالمعالجة، ويمكن تخفيف التأثيرات الجانبية بالبدء بجرعة خفيفة تزاد تدريجياً، ولهذا البدء المتدرج أهمية خاصة في المسنين؛ لأنهم معرضون لهجمات من الدوام أو الإغماء الناجم عن تأثير هذه الأدوية الخافض للضغط الشرياني، كذلك يجب الانتباه لنقص صوديوم الدم في المسنين.

توفر الصناعة الدوائية المحلية كلاً من أميتريتلين وكلوميبرامين وإيمبرامين ومابروتيلين، والأكثر استخداماً من هذه المجموعة هو أميتريتلين amitriptyline الذي يُعدّ مثالاً نموذجياً لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومشابهاتها، وهناك براهين بحثية على فعاليته؛ إذ يرافق استخدامه تحسن نحو ٣ من كل ٤ مرضى مصابين بالاكتئاب؛ إذا استخدم بطريقة مناسبة. يقال عادةً: إن الجرعة الفعالة هي بين ١٢٠ و١٥٠ ملغ/اليوم، ولكن يلاحظ أن كثيراً من المرضى يتحسنون على جرعات أخفض من ذلك. ترفع الجرعة تدريجياً عادةً من ٢٥ ملغ/اليوم وبزيادة ٢٥ ملغ كل يومين حتى بلوغ الجرعة الفعالة، ويعطى عادةً بنهاية اليوم للاستفادة من تأثيره الجانبي المركن في تحسين النوم. ويستطب أيضاً في سلس البول الليلي في الأطفال، (يعطى للأطفال بعمر ٧-١٠ سنوات بجرعة ١٠-٢٠ ملغ، وللأطفال بعمر ١١-١٦ سنة بجرعة ٢٥-٥٠ ملغ وقت النوم). ويجب الحذر من وصفه عند وجود مرض قلبي (ولاسيما اضطرابات النظم)، أو تأذٍّ كبدي، أو اعتلال درقي، أو ورم القواتم pheochromocytoma، أو زرق مغلق الزاوية، أو البرفيرية، أو سوابق صرع أو هوس أو انقطاع البول anuria. كذلك يجب الحذر عند الكهول في أثناء الحمل والإرضاع، والتخدير العام؛ إذ يزداد خطر اضطرابات النظم وانخفاض الضغط. هذا، ويسبب أميتريتلين نعاساً قد يؤثر في الفعاليات التي تحتاج إلى مهارة خاصة (مثل قيادة السيارات)، كما أنه يعزز تأثير الكحول، ويُعدّ مضاداً للاستطباب في احتشاء العضلة القلبية الحديث وعند وجود اضطراب بنظم القلب (ولاسيما حصار قلب) وفي أثناء هجمة الهوس وفي الاعتلال الكبدي الشديد.

يختلف كلوميبرامين clomipramine عن أميتريتلين بأنه أكثر حصراً لاسترداد السيروتونين منه لاسترداد النورأدرينالين، ويستطب كلوميبرامين في الاكتئاب والرهابات والاضطراب الوسواسي القهري، وله ما للأميتريتلين من التأثيرات الجانبية والمحاذير ومضادات الاستطباب، ويعطى عن طريق الفم بجرعة بدئية مقدارها ٢٥ ملغ باليوم، تزاد تدريجياً بحسب الحاجة إلى جرعة قصوى مقدارها ٢٥٠ ملغ يومياً.

يعتقد أن لبعض مضادات الاكتئاب رباعية الحلقة تأثيراً على النورأدرينالين وتأثيراً نوعياً في السيروتونين (NaSSAs) noradrenergic and specific serotonergic antidepressants، ويتوافر منها محلياً ميرتازابين mirtazapine، واستطباباتها هي استطبابات بقية أدوية هذه المجموعة، وقد تتميز بتأثيرات جانبية أخف.

ب- المثبطات الانتقائية لاسترداد الأمين الأحادي: وتضم:

(١)- مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) **selective serotonin reuptake inhibitors** مثل سيتالوبرام وإسيتالوبرام وفلوكسيتين وفلوفوكسامين وباروكسيتين وسيرترالين، وهي أدوية مضادة للاكتئاب تمتاز من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بأنها أقل تركيناً وأقل سميةً للعضلة القلبية وأضعف حصاراً للمستقبلات الموسكارينية، ولكن لها تأثيرات جانبية هضمية (إسهال وغثيان وقياء)، كما قد تسبب الصداع والتململ والقلق، وقد تثير نوبة الصرع.

تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الخيار الأول لعلاج الاكتئاب في معظم أرجاء العالم بسبب النمط التفضيلي لتأثيراتها الجانبية على نحو رئيس، وتفيد أيضاً في الوقاية من تكرر نوب الهلع وفي معالجة الاضطراب الوسواسي القهري.

توفر الصناعة الدوائية المحلية جميع أدوية هذه المجموعة، وأقدمها فلوكسيتين fluoxetine الذي يفيد في علاج الاكتئاب الذي يرافقه القلق أو لا يرافقه، ويعطى بجرعة يومية واحدة مقدارها ٢٠ ملغ، وترفع الجرعة تدريجياً في الاضطراب الوسواسي القهري إذا لم يستجب للدواء بعد عدة أسابيع إلى ٦٠ ملغ يومياً، ويمكن استخدامه للأطفال، وهو جيد التحمل؛ مما يحسن مطاوعة المريض، وقد يعاني بعض المرضى تأثيرات جانبية، أهمها الغثيان والصداع والأرق والنزق والإسهال. يشيع أيضاً استخدام سيرترالين sertraline محلياً، ويعطى بجرعة يومية وحيدة من ٥٠-١٠٠ملغ/اليوم، وهو فعال في معظم أنماط الاكتئاب بما فيها الاكتئاب المزمن والاكتئاب المصحوب بأعراض ذهانية. ويستخدم باروكسيتين

paroxetine بجرعة مقدارها ٢٠ ملغ/اليوم، ويمكن رفع الجرعة حتى ٥٠ ملغ/اليوم عند اللزوم، وتأثيراته الجانبية معتدلة؛ إذ يشكو المرضى أحياناً الصداع والغثيان والدوخة والإسهال، ويجب أن يتم إيقافه - مهما كان استطبابه - دائماً بحذر لمنع ظهور ما يمكن حدوثه أحياناً من أعراض الامتناع withdrawal.

(٢)- مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين (SNRIs)serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors: مثل فنلافاكسين venlafaxine ودولوكستين duloxetine اللذين يتم تصنيعهما محلياً في سورية، ودسفنلافاكسين desvenlafaxine. وقد بدأ استخدام فنلافاكسين أول أدوية هذه المجموعة عام ١٩٩٤، ويعتمد تأثيره المثبط للاسترداد على جرعته؛ فالجرعات التي تقل عن ١٥٠ ملغ باليوم تثبط استرداد السيروتونين فقط، في حين تثبط الجرعات التي تزيد على ١٥٠ ملغ باليوم استرداد كل من السيروتونين والنورأدرينالين، وقد يثبط بجرعات أعلى من ٣٠٠ ملغ باليوم استرداد الدوبامين أيضاً. دسفنلافاكسين هو مستقلب فعال لفنلافاكسين، ويعتقد أن له تأثيراته نفسها، ولكن البراهين المتوافرة توحي أنه أقل فعاليةً من دولوكستين ومن فنلافاكسين. يستطب دولوكستين لعلاج الاكتئاب واضطراب القلق المعمم والآلام العصبية، وهو مضاد استطباب في الكحوليين والمصابين بأمراض كبدية مزمنة.

(٣)- مثبطات استرداد الدوبامين النوعية، وتضم دواء واحداً، هو بوبروبيون bupropion الذي يتم تصنيعه محلياً، ويمتاز من بقية الأدوية المضادة للاكتئاب بأنه يرتبط ارتباطاً نوعياً بناقل الدوبامين، ويثبط استرداد كل من الدوبامين والنور أدرينالين، كما أن له تأثيراً مناهضاً antagonistic لمستقبلات الأستيلكولين النيكوتينية، وقد سُوِّق أولاً بوصفه مضاد اكتئاب؛ ولكن وجد بعدئذ أنه فعّال في المساعدة على التوقف عن التدخين، وهو مضاد فعال للاكتئاب منفرداً أو مضافاً إلى مضادات اكتئاب أخرى. ومن تأثيراته الجانبية خفض عتبة الاختلاج وتحريض نوب الصرع؛ ولكنه يمتاز من بقية مضادات الاكتئاب بأنه لا يسبب زيادة الوزن ولا اضطراب الوظيفة الجنسية، بل قد يرافق استخدامه نقص الوزن وتحسن الرغبة الجنسية.

جـ- مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs): monoamine oxidase inhibitors وتضم هذه المجموعة أيزوكاربوكسازيد isocarboxazid وترانيل سيبرومين tranylcypromine وفينيلزين phenelzine، وهي أدوية فعالة في معالجة الاكتئاب؛ ولكنها قليلة الاستعمال بسبب خطورة تداخلها مع الأدوية المُحاكية للودي sympathomimetic والأغذية المحتوية على التيرامين.

تستطب مثبطات أكسيداز الأمين الأحادي في حالات الرهاب، وفي الاكتئاب؛ ولاسيما الذي ترافقه أعراض غير نموذجية مراقية أو هسترىائية، ويمكن تجريبها في كل مريض لا يستجيب للمعالجة بمضادات الاكتئاب الأخرى. وكما في كل الأدوية الأخرى يجب تذكر أن الأثر العلاجي قد يتأخر ثلاثة أسابيع أو أكثر، ويفضل سحب هذه الأدوية بالتدريج في نهاية فترة العلاج. إن آلية التأثير الرئيسة لهذه الأدوية هي منع تخريب النورأدرينالين والسيروتونين، وذلك عن طريق الارتباط ارتباطاً غير عكوس بأكسيداز الأمين الأحادي (MAO) الذي يؤكسد تلك المواد إضافةً إلى أمينات أحادية أخرى ترد مع الطعام والأدوية. ويمكن لهذا التداخل الدوائي- الدوائي أو الدوائي - الطعامي أن يكون مهدداً للحياة. والتأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للأدوية المثبطة لأكسيداز الأمين الأحادي هي هبوط الضغط الانتصابي واحتباس السوائل ونقص سكر الدم.

يندر توافر مثبطات أكسيداز الأمين الأحادي محلياً، ولكن يُذكَر مثالاً عليها فينيلزين الذي يستطب في الاكتئاب بجرعة ١٥ ملغ ثلاث مرات يومياً (مرضى المستشفيات ٣٠ملغ ثلاث مرات يومياً) تخفف لاحقاً تدريجياً لأقل جرعة صيانة ممكنة (قد تكون ١٥ ملغ كل يومين)، ولا يوصى به للأطفال.

د- المثبطات العكوسة لأكسيداز أحادي الأمين نمط أ (RIMAs) reversible inhibitors of MAO A-type: وهي مجموعة حديثة من الأدوية المضادة للاكتئاب، منها موكلوبيميد moclobemide وبروفارومين brofaromine يعتقد أنها لا تتداخل مع التيرامين ولا مع مقلدات الودي؛ مما يجعلها أسلم من أدوية المجموعة السابقة.

يصنع من هذه الأدوية محلياً موكلوبيميد، ويستعمل في علاج الاكتئاب بجرعة ٣٠٠ ملغ يومياً تعدل بحسب الاستجابة زيادةً أو نقصاناً إلى ما بين ١٥٠-٦٠٠ ملغ يومياً مجزأة على ثلاث جرعات تؤخذ بعد الأكل، ولا يوصى به للأطفال، ويعطى بحذر في حالات الهياج والانسمام الدرقي وتأذي الكبد الشديد وفي أثناء الحمل والإرضاع، ويُعدّ مضاد استطباب في حالات الهذيان الحادة وفي ورم القواتم، ومن تأثيراته الجانبية: اضطراب النوم، والدوام، والغثيان، والصداع، والتململ، والهياج، ونادراً ارتفاع إنزيمات الكبد ونقص صوديوم الدم.

هـ- طلائع الأمينات الأحادية: المستعمل منها سريرياً هو التريتوفان؛ طليعة السيروتونين، وهو غير متوافر محلياً.

و- أدوية تعمل على مستقبلات السيروتونين، منها ناهضات مستقبل السيروتونين 5HT2 مثل ترازودون trazodone ونيفازودون nefazodone، ومناهضات مستقبل السيروتونين 5HT1A مثل بوسبيرون buspirone.

تستخدم مضادات الاكتئاب على نحو واسع، وينصح عادةً استخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية خطاً أول في معالجة الاكتئاب، وتتوافر براهين علاجية على فعالية هذه الأدوية، كما تحتوي مكتبة كوكران على عدد من المراجعات المنهجية التي تقارن بين مختلف مضادات الاكتئاب والتي يتم تحديثها على نحو منتظم: فمثلاً: تبين مراجعة منهجية لتجارب معشاة تقارن بين مضادات الاكتئاب وبين الدواء الغفل في الرعاية الصحية الأولية فعالية كل من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (العدد اللازم للعلاج ٩) ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (العدد اللازم للعلاج ٧)، ويبين عدد من المراجعات المنهجية أن فعالية مختلف مضادات الاكتئاب متشابهة، مع فوراق في التأثيرات الجانبية؛ إذ يكثر مع فلوفوكسامين - مثلاً- الغثيان والقياء؛ ومع سيرترالين الإسهال.

٣- الأدوية المثبتة للمزاج mood stabilizers:

تندرج تحت عنوان "الأدوية المثبتة للمزاج" مجموعة من الأدوية ذات التأثير المنظم للمزاج، لذلك فإن استطبابها الرئيس هو اضطراب المزاج ثنائي القطب، وأكثر أدوية هذه المجموعة استخداماً هو الليثيوم وبعض مضادات الاختلاج مثل فالبروات valproate، وكاربامازيين carbamazepine، ولاموتريجين lamotrigine.

أ- الليثيوم lithium: هو أحد عناصر الجدول الدوري، ويتوافر صيدلانياً بشكل ملح الكربونات أو السترات، وهو يطرح من الجسم عن طريق الكلية، وتظهر آثار منه في اللعاب وفي العرق، وهو مادة سامة والفرق بين جرعته العلاجية وجرعته السمية ضيق جداً، ويوجب ضيق المجال العلاجي لليثيوم مراقبة تركيزه المصلي على نحو منتظم، ويقع المجال العلاجي بين ٠,٥ و١,٥ ميلّي مكافئ/لتر، ويتأثر التركيز المصلي بالتجفاف وبالمواد التي تسبب نضوب الصوديوم مثل المدرات التي قد ترفع التركيز المصلي مسببةً التسمم بالليثيوم. يعطى الليثيوم بجرعة ابتدائية صغيرة ترفع تدريجياً حتى بلوغ التركيز المصلي العلاجي، وتبلغ الجرعة الفعالة عادةً ما بين ٩٠٠ و١٨٠٠ ملغ باليوم.

يستخدم الليثيوم في علاج الهوس وتحت الهوس (الهوس الخفيف)، ويتأخر ظهور تأثيره ٥-٧ أيام في الهجمة الهوسية الحادة؛ مما قد يوجب إشراكه أولاً بأدوية مضادة للذهان. ولكن الاستخدام الأكثر شيوعاً لليثيوم هو علاج الصيانة طويلة الأمد لاضطراب المزاج ثنائي القطب؛ إذ يؤخذ عدة سنوات وأحياناً مدى الحياة للوقاية من تكرر هجمات كل من الهوس والاكتئاب، ويفيد في الوقاية من التكرار حتى في الاكتئاب أحادي القطب. التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للمعالجة بالليثيوم هي البوال (تعدد البيلات) والعطاش وتخريش المعدة والرعاش وزيادة الوزن. والليثيوم مشوه للجنين، ويجب تجنبه في أثناء الحمل، كما لا يعطى لأي شخص لديه قصور بوظائف الكلية، ويجب فحص وظائف الكلية دورياً لكل الذين يعالجون بالليثيوم، أما قصور الدرق فليس مضاد استطباب في أجزاء كثيرة من العالم بسبب توافر المعالجة الدرقية المعوضة. في المستويات السمية لليثيوم (أعلى من ٢ ميلّي مكافئ/لتر) قد يحدث الرنح وقلة البول أو انقطاعه والقياء والإسهال والنوام lethargy.

المشكلة الرئيسة لاستخدام الليثيوم في المجتمعات النامية - ولاسيما في المناطق الريفية - هي الحاجة إلى تكرار الفحوص المخبرية لفحص وظائف الكلية وللتأكد من أن مستوى الليثيوم في المصل هو ضمن المجال العلاجي، والحاجة إلى فحص وظائف الغدة الدرقية وللعلاج الدرقي المعوض أحياناً، لهذه الأسباب - ورغم أن الليثيوم يستخدم في كثير من المدن - فإن استخدامه ليس منتشراً في المجتمعات النامية انتشاره في الدول الصناعية.

ب- مضادات الاختلاج anticonvulsants: فالبروات الصوديوم هو مضاد اختلاج يستخدم تقليدياً لعلاج الداء الصرعي الصغير، وله تأثيرات مضادة للهوس ومثبتة للمزاج تجعله مفيداً في علاج الهوس والهوس الخفيف وفي علاج الصيانة لاضطراب المزاج ثنائي القطب، وتبلغ جرعته اليومية نحو ٥٠٠ -١٠٠٠ملغ/اليوم، وقد يسبب انزعاجاً هضمياً، ونعاساً ورعاشاً؛ وأخطر من هذا وأندر سميةً كبدية والتهاب المعثكلة.

وكاربامازيين دواء آخر معروف في علاج الصرع؛ ولاسيما صرع الفص الصدغي، ويفيد في علاج الهوس وفي الوقاية من تكرر نوب اضطراب المزاج ثنائي القطب، حيث يعطى بجرعة ابتدائية مقدارها ١٠٠-٢٠٠ ملغ مرتين باليوم، تزاد تدريجياً بمقدار ٢٠٠ ملغ/اليوم كل ٣-٤ أيام حتى بلوغ الجرعة المعتادة وهي ٦٠٠-١٢٠٠ ملغ/اليوم، ويمكن زيادتها

في بعض الحالات إلى ١٦٠٠ ملغ/اليوم. الخطر الأهم للعلاج بكاربامازبين هو الاعتلالات الدموية، وهناك أيضاً خطر خفيف لالتهاب الكبد، وقد تظهر الاعتلالات الدموية بشكل نقص الكريات البيض أو فقر الدم اللامصنع؛ لذلك يجب إجراء تعداد دم أسبوعياً طوال فترة تعديل الجرعة في بدء العلاج، ويطلب تعداد الدم على نحو منتظم ومتكرر حتى بعد تلك الفترة وبعد بلوغ الجرعة الفعالة. ومن الشائع استعمال هذا الدواء في المجتمعات العربية، وقد يكون ذلك بسبب تكلفته المنخفضة نسبياً وتوافره.

أما **لاموتريجين** فهو دواء جديد نسبياً، وهو مضاد اختلاج وجدت له تأثيرات واعدة بوصفه مثبتاً للمزاج، وتبلغ جرعته الوسطية ٢٠٠ ملغ باليوم عندما يعطى منفرداً، وتبلغ جرعته العظمى ١٠٠ملغ باليوم عندما يعطى مساعداً لفالبروات.

٤- البنزوديازيبينات benzodiazepines:

ينتمي إلى فئة مشتقات البنزوديزيين عدد من الأدوية المتشابهة التي يختلف بعضها عن بعض بأعمارها النصفية، وتنتقى لاستخدامات متنوعة اعتماداً على هذا الاختلاف؛ فلها مجتمعةً خواص منومة ومضادة للقلق ومضادة للاختلاج، تحدثها عن طريق تضخيم فاعلية (GABA) gamma-aminobutyric acid؛ وهو ناقل عصبي مثبط يوجد في عدة مناطق من الدماغ. من هذه الأدوية: ديازيام، وكلورديازيوكسايد، وفلورازيبام، ولورازيبام، وأوكسازيبام، وتريازولام، وكلونازيبام، ويصنع الكثير منها محلياً، كما أصبح بعضها شائع الاستعمال (أو سيئ الاستعمال) عند المدمنين في المجتمع.

يستخدم **ديازيام diazepam** لعلاج القلق الناجم عن أمراض عضوية أو عن اضطرابات ظرفية أو حالات عصابية، وقد يخفف عرضياً من حالات الهلع والرهاب ومن أعراض سحب الكحول وغيره من العقاقير، والجرعة المعتادة هي ٢-٥ ملغ تعطى ٢-٣ مرات باليوم، وتستخدم جرعات أعلى من ذلك كثيراً في بعض الحالات. وأكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً هي التعب والنعاس والدوام والرنح، ويشاهد تأثير عجائبي عند بعض المرضى ولاسيما الأطفال يتظاهر بالتململ والقلق والسلوك العدواني، وقد يحدث اعتياد دوائي على ديازيام (وعلى غيره من مشتقات البنزوديازيين) في الاستخدام المديد؛ ولاسيما بجرعات مرتفعة، وقد يقود السحب المفاجئ في هذه الحالات إلى التململ والانزعاج والنوب الاختلاجية.

لنترازيبام nitrazepam فترة تأثير أقصر من فترة تأثير ديازيام تجعله مفيداً في علاج الأرق وأقل تسبيباً للأثر الصباحي المتبقي، في حين تزيد فترة تأثير كلونازيام clonazepam على فترة تأثير ديازيام، وقد طغى استخدام كلونازيام بوصفه مضاد اختلاج إضافةً إلى وظيفته المضادة للقلق.

٥- الجراحة النفسية وطرائق التعديل العصبي:

الجراحة النفسية، أو الجراحة العصبية للاضطرابات النفسية؛ هي نوع من الجراحة العصبية المثيرة للجدل وللخلافات بدأها في العصر الحديث الطبيب السويسري Gottlieb Burckhardt عام ١٨٨٠، وطور منها الطبيب البرتغالي Egas Moniz في ثلاثينيات القرن العشرين طريقة بضع الفص الجبهي التي نال بسببها جائزة نوبل عام ١٩٤٩. ولكن هجرت هذه الطريقة، واستبدل بها دواء كلوربرومازين في خمسينيات القرن العشرين. استخدمت بعد ذلك طرائق أخرى للجراحة النفسية، وهناك حالياً تنظيم صارم لهذه الجراحة؛ إذ أصبح إجراؤها نادراً وفي مراكز متخصصة قليلة العدد، وانحصر استخدامها بحالات الاضطراب الوسواسي القهري المعندة على العلاجات الأخرى كافة والمسببة لإعاقة شديدة تستمر سنوات طويلة. تجرى الجراحة النفسية بالتعاون بين الطبيب النفسي والجراح العصبي باستخدام طرائق التوضيع التجسيمي stereotactic تحت التخدير العام، ويتم فيها بضع منطقة دماغية محددة أو قطعها جراحياً أو باستخدام التشعيع أو التجميد أو التخثير الحراري. وأكثر العمليات شيوعاً حالياً هي بضع المحفظة capsulotomy، وبضع التلفيف الحزامي cingulotomy، وقطع السبيل تحت النواة المذنبة tractotomy، وبضع الفص الحوفي limbic leucotomy. يتحسن نحو ثلث المرضى على نحو واضح بعد العملية، وهناك عواقب مهمة محتملة للجراحة العصبية مثل النوب الاختلاجية، وسلس البول، ونقص الحافز والدافع، وزيادة الوزن، ومشكلات معرفية ومزاجية؛ أما الوفيات والأذيات العصبية الشديدة؛ فقد قلت بعد تطوير طرائق الجراحة العصبية وتحسينها.

يتحول الاهتمام بالجراحة النفسية حالياً من البضع أو القطع الجراحي الهادف لتخريب بعض نسج الدماغ إلى تنبيه الدماغ العميق deep brain stimulation (DBS) عن طريق زرع مسار كهربائية ضمن الدماغ بهدف تنبيه مناطق دماغية محددة.

يُعدّ التنبيه الدماغي العميق واحداً من عدة طرائق تستخدم لعلاج الاضطرابات النفسية التي لا تستجيب

لطرائق المعالجة المعتادة؛ فمع توافر العديد من الخيارات العلاجية الدوائية والنفسية، ما زالت هناك اضطرابات نفسية معندة على هذه العلاجات؛ فنحو ثلث المصابين بالاكتئاب - مثلاً- لا يستجيبون للعلاجات المتوافرة حالياً، ولا يتحمل كثير من المرضى التأثيرات الجانبية لهذه العلاجات الدوائية؛ ولاسيما المسنين والحوامل والمصابين بأمراض جسدية مرافقة. هناك حاجة قديمة ومستمرة، وسعي حثيث؛ إلى ابتكار طرائق علاجية جديدة قليلة التأثيرات الجانبية تخفف من وطأة اضطرابات نفسية مزمنة مثل الاكتئاب وتطويرها. ويصنف التنبيه الدماغي العميق مع طرائق التعديل العصبي neuromodulation techniques التي تشتمل أيضاً على طريقة جراحية غازية أخرى هي تنبيه العصب المبهم vagus nerve stimulation (VNS)؛ وعلى طرائق غير غازية؛ لكنها تجرى تحت التخدير العام والإرخاء

الطريقة (وتاريخ بدئها)	التداخل	التطبيق	المحاذير
التخليج الكهربائي (ثلاثينيات القرن الـ٢٠)	تمرير تيار كهربائي منخفض الشدة عبر القحف لإحداث نوبة اختلاجية علاجية	تقنية مخلجة تطبق تحت التخدير العام والإرخاء العضلي ٢-٣ مرات بالأسبوع، ٦- ١٢ جلسة	اضطراب ذاكرة عابر، آلام عضلية، صداع
النوب المغنطيسية (مطلع القرن الـ ٢١)	تطبيق حقول مغنطيسية متناوبة بسرعة عبر القحف لإحداث فعالية اختلاجية أكثر بؤرية	تقنية مخلجة تطبق تحت التخدير العام والإرخاء العضلي ٢-٣ مرات بالأسبوع، ٦- ١٢ جلسة	اضطراب ذاكرة عابر، آلام عضلية، صداع
التنبيه المغنطيسي المتكرر عبر القحف (بداية تسعينيات القرن الـ ٢٠)	تطبيق نبضات مغنطيسية تمرر من خلال فروة الرأس والجمجمة لإحداث تحفيز ثانوي موضع للمناطق القشرية المستهدفة بهدف إحداث تعديلات طويلة الأمد في الاستثارة القشرية	تقنية غير غازية ولا تحتاج إلى التخدير. ١٠ إلى ٣٠ جلسة يومية خلال ٢ إلى ٦ أسابيع حسب البرنامج المتبع	صداع، ألم وجهي خفيف، حكة في أثناء التحريض، ونادراً نوبة اختلاج
تنبيه العصب المبهم (نهاية تسعينيات القرن الـ ٢٠)	زرع مسرى كهربائي في العنق حول العصب المبهم الأيسر تغذيه بطارية تزرع في جدار الصدر، ينبه المناطق تحت القشر بنبضات كهربائية متقطعة عبر العصب المبهم	تقنية جراحية غازية	مضاعفات الجراحة، بحة وتغير في الصوت، ألم بلعومي، اضطراب بلع
تنبيه الدماغ بالتيار المباشر (ستينيات القرن الـ ٢٠، واهتمام متجدد في الأعوام الماضية)	وضع مسريين على الفروة لتمرير تيار كهربائي ضعيف يؤدي إلى رفع أو خفض استثارة القشرة الدماغية تبعاً لقطبية التيار	تقنية غير غازية وآمنة نسبياً ولا تحتاج لتخدير. ٥-١٠ جلسات يومية تستمر الجلسة نحو ٢٠ دقيقة	صداع خفيف وحكة في منطقة المسرى
التنبيه الدماغي العميق (٢٠٠٥)	تزرع مساري ضمن الدماغ عن طريق التوضيع التجسيمي توصل بمحفز نبضي مبرمج يزرع تحت جلد الصدر أو البطن	تقنية جراحية غازية تتم تحت التخدير، ويتم التنبيه حسب برامج تتبع الاستجابة السريرية	مضاعفات الجراحة، صرع، دوخة، اضطراب الكلام والحركة، نزق وتغير المزاج

الجدول (٤) طرائق التعديل العصبي المستخدمة في علاج الاضطراب الاكتئابي.

العضلي، هي المعالجة بالتخليج الكهربائي والمعالجة بالنوب المغنطيسية magnetic seizure therapy (MST)؛ وعلى طرائق ألطف وأكثر سلامةً وأماناً لا تحتاج إلى تخدير هي التنبيه المغناطيسي المتكرر عبر القحف repetitive (rTMS) transcranial magnetic stimulation، والتنبيه بالتيار المباشر عبر القحف transcranial direct current stimulation (tDCS) (الجدول ٤).

تستخدم المعالجة بالتخليج الكهربائي في معظم دول العالم؛ بما فيها الدول العربية، وهي أقدم طرائق التعديل العصبي، بدأ استخدامها في ثلاثينيات القرن العشرين، وتمت حديثاً الموافقة على استخدام التنبيه المغنطيسي المتكرر عبر القحف وتنبيه العصب المبهم، وما زالت باقي طرائق التعديل العصبي خاضعة للبحث العلمي. أما من جهة البراهين العلاجية المتوافرة؛ فإن إحدى مراجعات كوكران المنهجية تبين أنه لا يوجد برهان قوي على فائدة التنبيه المغنطيسي المتكرر عبر القحف في معالجة الاكتئاب، ورغم موافقة إدارة الدواء والغذاء الأمريكية على استخدام تنبيه العصب المبهم لعلاج الاكتئاب؛ فإن هذا الاستخدام مازال مثار جدل. ويبدو أن طريقة التعديل العصبي الوحيدة التي تتوافر براهين مقنعة على فعاليتها هي المعالجة بالتخليج الكهربائي؛ إذ تتوافر عدة تجارب معشاة تقارن بين المعالجة الحقيقية بالتخليج الكهربائي وبين المعالجة الموهمة بالتخليج الكهربائي (والتي يتعرض المريض فيها لجميع إجراءات المعالجة بالتخليج الكهربائي ما عدا التمرير الكهربائي)، وتقدم نتائج تلك التجارب وغيرها براهين على فائدة المعالجة بالتخليج الكهربائي في علاج الاكتئاب. أما آلية التأثير الدقيقة فما زالت موضع جدل، وتشير أحدث البراهين إلى أن التخليج الكهربائي يزيد حساسية مستقبلات النورأدرينالين، ويزيد من تحرير النورأدرينالين وتَقَلّبه turnover، فتصبح محصلة التأثير هي زيادة النقل العصبي النورأدريناليني.

المعالجة بالتخليج الكهربائي electroconvulsive (ECT) therapy:

تتضمن المعالجة بالتخليج الكهربائي تمرير التيار الكهربائي عبر الدماغ، وقد بدأ استخدامها قبل نحو ٨٠ سنة، وعولج بها ملايين المصابين باضطرابات نفسية؛ إذ طبقت أولاً في علاج الفصام، ولكن خف استخدامها في الفصام على نحو كبير، وأصبح استطبابها مقتصراً على حالات محددة من الاكتئاب. طبقت المعالجة بالتخليج الكهربائي في البداية على المرضى؛ وهم بحالة اليقظة؛ مما كان يسبب نوباً اختلاجية مزعجة لمن يراقبها وعواقب ناجمة عن التقلصات العضلية العنيفة، كعض اللسان وتأذي الأسنان وكسور العظام الطويلة والفقرات. أدى ذلك إلى إثارة الكثير من الجدل في الأوساط العلمية وبين العامة حول التأثيرات الضارة المحتملة للمعالجة بالتخليج الكهربائي، وقد نوقش ذلك في بعض الحالات بوصفه موضوعاً لحقوق الإنسان، واتخذ بعض الأطباء موقفاً معادياً للتخليج الكهربائي، كما تكوّن في كثير من الدول رأي عام مضاد له بين بعض المرضى وأهلهم وعامة الناس، ومازالت بعض الأفكار غير العلمية تخيف المرضى من هذه الطريقة العلاجية. من المؤكد أن معظم هذه المخاوف غير مبنية على حقائق؛ فلا يوجد برهان على خلل معرفي دائم نتيجة المعالجة بالتخليج الكهربائي، وتبقى هذه المعالجة إحدى أسلم المعالجات المعروفة في الطب النفسي وأكثرها فعالية؛ شريطة استخدامها باستطبابها المناسب وضمن معايير دقيقة؛ مما يوجب على الطبيب تخصيص بعض وقت الجلسة لتثقيف المريض حول ما يجب أن يتوقعه بغية تأكيد نعومة سير المعالجة والنقاهة التالية لها؛ إذ يجب دائماً الحصول على موافقة المريض المستنير، أو موافقة الوصي عليه في الحالات الإسعافية أو حين يكون المريض غير ذي أهلية.

أدى الجدل المذكور آنفاً إلى تحسين طريقة تطبيق المعالجة بالتخليج الكهربائي، فصنعت أجهزة تبدل شكل التيار الكهربائي، وتسمح بالتحكم الدقيق بجرعة التيار الكهربائي التي تمر عبر الدماغ، كما طُوِّر تطبيق المعالجة، فأصبحت تجرى في غرفة عمليات تحت التخدير العام والأكسجة وبعد إعطاء مرخ عضلي محيطي يمنع تقلص العضل (المعالجة المعدلة بالتخليج الكهربائي modified ECT). أدت هذه التعديلات إلى اختفاء معظم عواقب المعالجة بالتخليج الكهربائي بحيث أصبحت تأثيراتها الجانبية مقتصرة على الصداع وعلى اضطراب معرفي عابر؛ ولاسيما في الذاكرة التي قد تضطرب لبضعة أيام بعد المعالجة. ينجم الاضطراب المعرفي العابر عن تمرير التيار الكهربائي عبر نصف الكرة المخية السائد في المعالجة ثنائية الجانب bilateral، وقد طورت طريقة لتجنب ذلك الاضطراب، هي المعالجة بالتخليج الكهربائي أحادية الجانب unilateral ECT. عملياً يخدر المريض تخديراً عاماً بمخدر وريدي قصير فترة التأثير (الأكثر استخداماً محلياً هو thiopental، ويستخدم بعضهم propofol أحياناً)، ويحقن وريدياً مع جرعة من مرخ عضلي

(الأكثر استخداماً محلياً هو succinylcholine)، ثم يطبق التيار الكهربائي على الرأس باستخدام مسريين رطبين يوضع كل منهما على أحد الصدغين في المعالجة ثنائية الجانب بالتخليج الكهربائي، أما في المعالجة أحادية الجانب التي تطبق على نصف الكرة الدماغية غير السائد؛ فيوضع مسرى فوق الأذن، ويوضع المسرى الثاني أعلى قليلاً من الخط الواصل بين زاوية العين وفوهة مجرى السمع الظاهر.

يتبين من عديد من التجارب المعشاة وغيرها أن مجرد تخدير المريض وإرخاء عضلاته وتمرير التيار الكهربائي عبر دماغه لا يكفي للحصول على تأثير علاجي، وأن حدوث الاختلاج الصرعي هو شرط لا بدّ منه لحدوث التحسن السريري. كانت ملاحظة حدوث الاختلاج سهلةً قبل تعديل طريقة تطبيق التخليج الكهربائي، أما بعد البدء باستخدام التخدير وإرخاء العضل؛ فأصبح من الضروري إيجاد طرائق خاصة للتأكد من حدوث الاختلاج. تحتوي بعض أجهزة المعالجة الحديثة على جهاز تخطيط دماغ يعمل على نحو متزامن مع تطبيق المعالجة بالتخليج الكهربائي، فيؤكد حدوث الاختلاج، أما في حال عدم توافر مثل هذا الجهاز؛ فيمكن تطبيق رباط ضاغط على ذراع المريض أو ساقه لمنع وصول المرخي العضلي على نحو يمكن معه ملاحظة النوبة الاختلاجية مباشرةً في الطرف المعزول.

الاستطباب الرئيس للمعالجة بالتخليج الكهربائي هو الاكتئاب الجسيم؛ ولاسيما عند وجود أفكار انتحارية ومحاولات انتحار أو عند طغيان الأعراض البيولوجية مثل الامتناع عن الأكل والشرب على نحو يهدد الحياة، وتمتاز المعالجة بالتخليج الكهربائي في هذه الحالات بأنها أسرع تأثيراً من الأدوية المضادة للاكتئاب، وقد تكون أكثر فعاليةً منها على نحو طفيف. وهناك استطباب آخر للمعالجة بالتخليج الكهربائي هو الفصام الجامودي. أما بالنسبة إلى مضادات الاستطباب؛ فليس هناك مضاد استطباب مطلق لاستخدام المعالجة بالتخليج الكهربائي؛ والحمل ليس مضاد استطباب، بل إن المعالجة بالتخليج الكهربائي أسلم من الأدوية المضادة للاكتئاب في أثناء الحمل، ولكن يجب الحذر في المصابين بأمراض قلبية أو رئوية أو بورم دماغي أو بغيره من أسباب فرط الضغط داخل القحف.

يصف بعض الأطباء عدداً محدداً من جلسات التخليج الكهربائي لكل مريض قبل بدء العلاج، ويراوح العدد الموصوف عادةً بين ٦ و١٢ جلسة وأكثر من ذلك أحياناً، ولكن هذه الممارسة غير مسندة بأي براهين علاجية؛ فبعض المرضى يتحسنون بعد جلسة المعالجة الأولى، لذلك ربما كان من الأفضل إعادة تقييم حالة كل مريض بعد كل جلسة وتقرير ما إذا كانت الجلسة التالية ضرورية أو لا؛ ولاسيما أن إحدى التجارب المعشاة أوضحت أنه لا فائدة ترتجى من إجراء جلسة إضافية بعد تحسن أعراض المريض. كما أن بعض المرضى يحتاج إلى معالجة صيانة بالتخليج الكهربائي، إذ قد يتطلب منع النكس عندهم إجراء جلسات شهرية أو نصف شهرية فترة ستة أشهر أو أكثر.

تستخدم المعالجة بالتخليج الكهربائي في سورية وغيرها من الدول العربية بشكلها المعدل عادةً؛ ولكن للأسف ما زال يطبقها بعضهم بشكلها القديم غير المعدل بسبب عدم توافر اختصاصي تخدير للمساعدة على تطبيقها؛ مع ما يرافق ذلك نظرياً من ارتفاع في خطر العواقب المؤذية.

ثالثاً- المعالجة النفسية psychotherapy:

للمعالجة النفسية أشكال عديدة كالمعالجة النفسية التحليلية والمعالجة السلوكية والمعالجة المعرفية، وتقدم بعض أشكالها على نحو فردي وبعضها على نحو جماعي من قبل معالج مدرب تدريباً نوعياً. يقوم بعض الأطباء بتقديم المعالجة النفسية؛ ولكن مجرد رغبة الطبيب بتقديم أحد أشكال المعالجة النفسية وممارسته لتلك المعالجة لا يكفي، ولا يجعل منه معالجاً نفسياً؛ بل لابد من تدريب سريري تخصصي في إحدى طرائق المعالجة النفسية تحت إشراف معالجين نفسيين خبراء لاكتساب الخبرة والمهارة اللازمة؛ تماماً كما يتدرب الأطباء في مجال أي اختصاص طبي داخلي أو جراحي، ويوجد في الدول العربية - بما فيها سورية - معالجون نفسيون خبراء يمكن للأطباء الاستفادة من خبراتهم كما يستفيد منها من يراجعهم طالباً المساعدة.

وفي حين يراجع الأطباءَ "مرضى"؛ فإن مراجعي المعالج النفسي ليسوا بالضرورة مصابين باضطراب نفسي، بل قد يراجعون فقط؛ لأنهم يعانون بعض المشكلات الحياتية المتنوعة، كما أنه لا يوجد خط واضح يفصل السلامة النفسية عن الاضطراب النفسي، وليس من السهل التمييز بين "المريض" وبين "السليم" حين مقابلة الشخص للمرة الأولى. لذلك فإن المعالجين النفسيين يصفون من يراجعهم على أنه "زبون client"، وستُستعمل في هذا البحث كلمة "مريض" أو كلمة "زبون" اعتماداً على السياق الذي ترد فيه.

يعتمد العلاج النفسي الفردي أساساً على تواصل لفظي بين الزبون وبين المعالج؛ وعلى تطوير تحالف علاجي بينهما بهدف تحريض المريض على التعبير عن مخاوفه ومشاعره

وخبراته بحرية دون الخوف من التعرض للانتقاد أو للمحاسبة من قبل المعالج، مع تعاطف المعالج وتفهمه للزبون ومساعدته على تطوير طرائق أكثر فاعلية في التعامل مع مشكلاته. أي إن المعالجة النفسية ليست مجرد طريقة - أيّ طريقة - لمساعدة الناس؛ فمشاركة الهموم مع صديق أو قريب ليست معالجة نفسية؛ لأن المعالجة النفسية يجب أن تقدم من قبل شخص (معالج نفسي) مدرب تدريباً خاصاً، ويستخدم طرائق نوعية في التعامل مع المشكلات البشرية، ويبقى موضوعياً؛ فلا ينحاز لجانب، ولا يتحدث من تجاربه الشخصية، ولا يعطي نصائح مباشرة؛ بخلاف الصديق أو القريب. يبدو للوهلة الأولى أن تعريف المعالج هذا ينطبق أيضاً على رجال الدين وعلى المعالجين الشعبيين؛ لأنهم مدربون، ويستخدمون طرائق نوعية في مساعدة الناس، ولكن يكمن اختلافهم عن المعالجين النفسيين في أن المعالج النفسي وزبونه ليسا ملزمين بالاشتراك بالمعتقدات الدينية نفسها أو الأعراف والتقاليد؛ لكي تكون المعالجة فعالة. فمثلاً: إذا كان الشخص غير مؤمن بالجن أو بالسحر قد لا يستفيد من معالج شعبي، والشخص الملحد لن يستفيد من زيارة رجل دين، أما المعالج النفسي فلا يعتمد على قوى غيبية في شرح السلوك البشري ولا في معالجته، ولا تتداخل مواقفه الشخصية ودينه ومعتقداته وآراؤه بدوره المهني كمساعد، ولا بقيم الشخص طالب المساعدة ومعتقداته؛ فالأمر المهم في المعالجة النفسية هو العلاقة المتبادلة، والاقتناع الوحيد المهم هو الثقة بالمعالجة وبالنتيجة الايجابية.

مفاهيم أساسية:

تتألف المعالجة النفسية من معالج وزبون وحدثية المعالجة، فالمعالج النفسي هو شخص يحمل شهادة تؤهله لتقديم المساعدة المهنية، ويعمل بموجب التزامات مهنية وأخلاقية وقانونية، ويجب أن تتوافر لديه صفات شخصية معيّنة ومهارات، مثل التحمل والتشاعر (الإحساس بمشاعر الآخرين)، لا بدّ منها لتيسير التواصل ولتأسيس علاقة حميمة rapport جيدة. والزبون هو الشخص الذي يطلب المساعدة للتغلب على مصاعب نفسية أو على أعراض اضطراب نفسي، وتتألف حدثية المعالجة النفسية من ثلاثة مكونات رئيسة، هي: دافع الزبون، وتقنية العلاج التي يستخدمها المعالج، وعلاقة المعالج - الزبون. فلكي تكون للمعالجة النفسية أي فائدة؛ يجب أن يميز الزبون ضيقه وأن يكون مندفعاً باتجاه تخفيف ذلك الضيق. ويمكن لتقنيات العلاج على نحو عام أن تتبع أحد نموذجين: نموذج طبي ونموذج إعادة تثقيف. يتعامل النموذج الطبي مع الاضطرابات النفسية بطريقة تعامل الطب مع الاضطرابات الجسدية نفسها، فيوجه المعالجة باتجاه تخفيف أعراض الاضطراب النفسي وعلاماته، ولكن تواجه هذا النموذجَ صعوبات تنجم عن أن الاضطراب النفسي ليس كينونة معزولة تؤثر فقط في جزء من الجسم أو في بعض مظاهر حياة المريض فحسب، كما لا يستوعب النموذج الطبي حالات تقع خارج حدود الطب؛ ولكن لها الأهمية نفسها من أجل الرفاهة النفسية والصحة النفسية (مثل مشكلات تربية الأولاد ومشكلات العلاقات بين البشر وغير ذلك). أما نموذج إعادة التثقيف فهو نموذج أوسع يشتمل على المشكلات الشخصية والصعوبات الاجتماعية إضافةً إلى التشخيص، لذلك فهو يهدف إلى إحداث تغيير أوسع يتضمن كلاً من التغيير الشخصي والتغيير السلوكي، ويقصد بالتغيير الشخصي إعادة ترتيب جذرية لبنية شخصية المريض ولأنماط تفاعله مع الآخرين، وترافق هذه العملية عادةً تفهم الذات؛ مما يقود إلى النمو الانفعالي والتطور الشخصي. وبذلك فإن نموذج إعادة التثقيف لا ينظر إلى الأفراد الذين يطلبون المساعدة النفسية على أنهم مرضى يعانون أعراضاً تقليدية للاضطرابات النفسية؛ بل على أنهم أشخاص يحتاجون إلى النمو والتطور والتغلب على مآزقهم.

المكون الثالث من مكونات الحدثية العلاجية هو علاقة المعالج - الزبون التي تؤكد معظم مدارس المعالجة النفسية أنها جوهر المعالجة، ولا تختلف المدارس بعضها عن بعض إلا بدرجة التشديد على تلك العلاقة. فترى مدرسة التحليل النفسي أن مشاعر الزبون تجاه المعالج هي تكرار لمشاعر سبق له أن وجهها باتجاه والديه أو باتجاه أشخاص آخرين في ماضيه، وتؤكد مدارس أخرى أهمية المواجهة والحوار بين الزبون والمعالج النفسي ضمن جو علاجي دافئ متساهل يحدث "هنا والآن". وعلى نحو عام؛ فإن العلاقة العلاجية النفسية هي علاقة فريدة من نوعها بين العلاقات البشرية؛ لأنها توفر للزبون شخصاً يستمع إليه، ويعامله باحترام وتقدير، فيشعره بأنه مقبول بغض النظر عما يقوله؛ وبأنه حر في التعبير عن مشاعره وأفكاره ورغباته.

يجدر بالأطباء الذين يمارسون المعالجة النفسية تطوير مهارات إضافية في تعاملهم مع مرضاهم، فلعلاقة الطبيب بالمريض - إضافة إلى أوجهها العلمية والتقنية - أوجه إنسانية وأخلاقية بدأ الاهتمام بها مع قسم أبقراط ومازال

مستمراً. فلا شك في أن أساس تقديم الرعاية الطبية هو وجود علاقة اجتماعية بين الطبيب والمريض، وهي علاقة متبادلة لكل من طرفيها دور يؤديه فيها ومسؤوليات يتحملها؛ فيؤدي المريض "دور المرض sick role" الذي يتصف بما يلي:

١- التحلل من الفعاليات والمسؤوليات الاجتماعية المعتادة، إذ يسمح للمريض مثلا بالتغيب عن العمل.

٢- عدم لوم المريض على مرضه وعدم مطالبته بأن يعالج نفسه، فالمريض بحاجة لرعاية طبية.

٣- أن يطلب المريض العون الطبي المؤهل.

٤- أن تكون لدى المريض الرغبة في الشفاء، وأن يتعاون مع الطبيب المعالج.

أما دور الطبيب فهو تشخيص الأمراض الحادة والمزمنة والعمل على تخفيف آلام المريض وتحسين أدائه والسعي للتوصل إلى الشفاء التام؛ إن كان ممكناً وتقديم العلاج الملطف في الأمراض التي ليس منها شفاء؛ كذلك على الطبيب أن يأخذ بالحسبان تأثر المريض بالألم وبملازمة السرير وبالحمية وبالتأثيرات الجانبية للأدوية وبالدعث الناجم عن المرض أو عن العلاج وبالأعباء المالية للمرض وبخطر الوفاة، وعليه أيضاً أن يتفهم شخصية المريض وتأثيرها في طرائق تفاعله مع الكرب الناجم عن المرض. كما أنه لا بد من الانتباه لتأثير المرض في أدوار المريض الاجتماعية وفي علاقاته في الأسرة والعمل والمحيط الاجتماعي؛ فقد تتغير الأدوار في المنزل، وقد تختلف طرائق التخاطب والتواصل، وقد يميل المريض إلى العزلة، كما قد يميل الأصدقاء إلى الانسحاب، كذلك قد يحد المرض من إمكانية العمل، وقد يؤثر في التعامل الاجتماعي. يؤدي الانتباه لهذه النقاط إلى تمتين العلاقة بين الطبيب والمريض، ويحتاج ذلك إلى خبرة تكتسب بالتدريب، وتساعد الطبيب على أن ينظر إلى المريض على أنه كائن بشري؛ وليس مجرد خلل فيزيولوجي، وأن يؤسس معه علاقة مبنية على:

١- **الثقة**، حيث يمارس الطبيب الطب بما يحقق مصلحة المريض على النحو الأمثل.

٢- **زرع الأمل** وتخفيف الشكوك والمخاوف من دون تضليل المريض أو خداعه.

٣- **التشاعر** (المشاركة الوجدانية) empathy؛ حيث يفترض الطبيب أنه مكان المريض؛ مما يساعده على فهم مشاعر المريض.

٤- **التواصل**؛ أي إعطاء المريض الفرصة للتعبير عن مخاوفه.

تنطبق هذه التوصيات على الاختصاصات الطبية كافة، ولها أهمية استثنائية في ممارسة الطب النفسي؛ ولكنها تختلف عن العلاقة العلاجية النفسية كما سيرد لاحقاً في هذا البحث.

طرائق المعالجة النفسية:

للمعالجة النفسية طرائق تتبع التفسيرات المتنوعة لأسباب الاضطرابات النفسية التي ورد ذكرها في مطلع هذا البحث، وسيُستعرض فيما يلي كلٌ من المعالجة بالتحليل النفسي، والمعالجة السلوكية، والمعالجة المعرفية، والمعالجة السلوكية المعرفية.

١- المعالجة النفسية بالتحليل النفسي psychoanalytic psychotherapy:

لمصطلح "تحليل نفسي" معنيان؛ فهو أولاً إطار نظري يتم من خلاله تفسير الحياة العقلية والإمراض النفسي وأسبابه، وهو ثانياً طريقة علاجية مشتقة من صياغات فرويد النظرية التي غايتها مساعدة الزبون على إعادة تنظيم نفسه وفهمها، وعلى إدراك صراعاته اللاشعورية؛ بغية تحقيق إحكام وتكامل أكثر جدوى وصحة، ويرافق ذلك عادةً اختفاء الأعراض وزيادة الاستقلالية وتحسن تحمل الكرب.

يعتمد التحليل النفسي على تحقيق فائدة علاجية من خلال الإصغاء للزبون ضمن علاقة متسامحة وواضحة وأمينة ومبنية على الثقة ومؤطرة بحدود مهنية تحدد بصرامة توقيت التواصل بين الزبون والمعالج ومكانه وكيفيته، وتركز على احتياجات الزبون؛ وليس على احتياجات المعالج. ويطلق على التحليل النفسي أحياناً اسم "المعالجة النفسية الدينامية dynamic psychotherapy"؛ لأنه يعدّ أن لدى الزبون قوى دينامية ترغب بالتغيير وقوى دينامية - قد تكون لاشعورية - مقاومة للتغيير، كما يعدّ أن هناك صلة بين أمور تعرض لها الزبون سابقاً وبين ما يحدث في حياته الحالية؛ وأن تأثير تلك الأمور يتكرر ضمن العلاقة العلاجية، فيعكس المريض على نحو لا شعوري ماضيه - ولاسيما طفولته - على علاقته الحالية بالمعالج؛ وذلك بسبب وجود رغبة في تعميم بعض خبراته على نواحٍ أخرى من حياته. يعتمد التحليل النفسي في محاولته كشف محتوى اللاشعور عند الزبون على التداعي الحر للأفكار (متضمناً زلات اللسان) وعلى تفسير الأحلام. يطلب المعالج من الزبون في التداعي الحر الإخبار عن كل ما يخطر بباله من دون انتقاء

أو محاكمة أو تقييم، ويطلب منه قول أي شيء يخطر له مهما بدا غبياً أو غير مهم، على افتراض أنه كيفما بدأ الزبون حديثه؛ فإنه سينتهي إلى إنتاج مواد مهمة أو بعض عناصر مشكلته، وينتبه المعالج لزلات لسان الزبون، فيعدّها مؤشراً على مواد لاشعورية مهمة. يقوم المعالج أيضاً بتفسير أحلام الزبون اعتماداً على افتراض أن الأحلام تسمح للمواد اللاشعورية المكبوتة بالظهور على نحو مكثف ورمزي ومُقنّع يصعب على الحالم تمييزه وفهمه، ولكنه يمكن المعالج من كشف مواد لاشعورية وفهمها عن طريق تحليل محتوى الأحلام وتأويل ما تتضمنه من رموزٍ ومعانٍ مخفية في ضوء خبرات الزبون السابقة.

يتحدث الزبون في أثناء جلسات التحليل النفسي بما يراه مهماً مفسحاً المجال أمام التداعي الحر لأفكاره ومفرغاً مشاعر مكبوتة في جو آمن، ويصغي المعالج إلى حديث الزبون باذلاً جهده لاستنتاج ما وراء ذلك الحديث، ثم يستنبط مما فهمه من أقوال الزبون تأويلاً يربط تلك الأقوال بمواد لاشعورية وبخبرات قديمة، وقد يوافق الزبون على تأويل المعالج أو لا يوافق. يرافق تقبل الزبون للتأويلات الصحيحة عادةً انفعالات مكثفة تُعَد حاسمةً من أجل الشفاء، أما إذا لم يحظَ التأويل بالموافقة؛ فيجب على المعالج إيجاد تأويل بديل، ويتطلب ذلك تأويل كثير من أقوال الزبون لمساعدته على إدراك ميله غير المتعمد لتحريف الحقائق؛ وعلى أن يتعلم تدريجياً كيف يرى الوقائع كما هي لا كما يخشى أن تكون أو كما يتمنى أن تكون. ولكن هذا التغيير ليس سهلاً، وقد يقاومه الزبون رغم أنه دخل العلاج بإرادته، ولا يصعب فهم ذلك عندما يُعرف أن المعالجة تعني كشف أعمق الأسرار والمشاعر والأفكار المخفية: فقد يشعر الزبون بالرعب من احتمال أن يرفضه المعالج أو أن يسيء فهمه أو أن يصمه بخلل العقل. المقاومة resistance هي مفهوم آخر من مفاهيم فرويد؛ ويقصد بها تحكم اللاشعور بمناطق حساسة يصعب على المريض الخوض فيها بسبب صراعات لاشعورية، وتحدث عادةً في مطلع التحليل النفسي، وتختفي عاجلاً أو آجلاً بحسب الجو العلاجي والعلاقة الحميمة التي أنشأها المعالج. وهناك نوع آخر من المقاومة (أو الخوف من التغيير) التي لا يعيها الزبون؛ فرغم رغبة الزبون الواعية بأن يرتاح من المعاناة والأعراض المزعجة؛ هناك أيضاً رغبة لاشعورية بالتمسك بالأعراض؛ لأن تلك الأعراض تمثل طرائق مألوفة للقَوْب coping ولتلقي الحنان والرعاية (مكسب ثانوي)، فمثلاً: قد يمنح الصداعُ الطالبَ عذراً يسوّغ رسوبه بالامتحان؛ حيث يطغى انشغال الوالدين بصداع ابنهما عن اهتمامهما بامتحانه. يوجه المعالج انتباه المريض إلى المقاومة عند حدوثها، ويقترح عليه التأويلات المناسبة لتفسيرها في ضوء صراعات لاشعورية يتم العمل من خلالها والتعامل معها على نحو متتابع كلما ظهرت بغية اكتساب المريض للبصيرة insight (أي الفهم المتدرج للذات؛ فالتفريغ واكتساب البصيرة يسيران جنباً إلى جنب). تضفي ظاهرة المقاومة - إضافةً إلى ظاهرة الإنقال transference - أهمية خاصة على العلاقة العلاجية في التحليل النفسي؛ إذ يُعتمد طوال فترة التحليل النفسي على تحليل العلاقة بين الزبون والمعالج وعلى ما تتضمنه تلك العلاقة من مقاومة وإنقال. والإنقال هو المشاعر التي يطورها الزبون تجاه المعالج في أثناء جلسات التحليل النفسي، وهي مشاعر ذات صلة مهمة بالغرائز المكبوتة وبالصراعات اللاشعورية؛ فالزبون لا يدرك المعالج كما هو، بل يستخدمه ليسقط عليه مشاعر وأفكاراً كانت موجهة سابقاً تجاه والديه أو تجاه بعض تجاربه السابقة، وعلى الرغم من طبيعته اللاشعورية؛ يسمح تطوير الإنقال للزبون بتكرار استجاباته الطفولية وباسترجاع ذكرياته وخبراته وجلبها إلى الشعور، وقد يكون الإنقال إيجابياً أو سلبياً بناءً على نوعية المشاعر التي يعبر عنها الزبون تجاه المعالج؛ إذ يمكن للزبون أن يعجب بالمعالج أو يعبر عن انجذاب جنسي إليه، أو أن يدرك المعالجَ على أنه والد جيد أو مثال لصديق (إنقال إيجابي)، كما يمكنه أن ينتقد المعالجَ وأن ينافسه أو أن يبدي الغضب والعداوة تجاهه (إنقال سلبي)، ويُعدّ تأويل المعالج لظاهر الإنقال هذه أحد المظاهر المفتاحية للتحليل النفسي، حيث يُعدّ تطوير الإنقال أمراً مرغوباً وضرورياً في التحليل النفسي التقليدي. وكما يطور الزبون مشاعر إنقال تجاه المعالج؛ قد يطور المعالج مشاعر تجاه الزبون (إنقال معاكس counter transference)؛ فقد يعبر المعالج عن الغيرة أو الغضب أو فرط التخوف أو الملل تجاه الزبون، ولكن - وعلى خلاف الإنقال - تُعدّ تظاهرات الإنقال المعاكس خطأً علاجياً يعرض المعالجة بمجملها لخطر جسيم؛ لأنه يعني أن المعالج عاد غير مسيطر على الظرف العلاجي. وكما هي الحال عليه بالنسبة إلى تظاهرات الإنقال: على المعالج التنبه لتظاهرات الإنقال المعاكس عند حدوثها وتأويلها وربطها بخبراته القديمة. وينصح عادةً أن يخضع المعالج لتحليل نفسي شخصي في أثناء فترة تدريبه، فقد يساعده ذلك على زيادة وعيه لنقاط ضعفه ولنقاط قوته على نحو يمكنه من التعامل مع الظروف العلاجية بطرائق أكثر موضوعية،

ويجنبه التعرض لتأثيرات الإنقال المعاكس الضارة. هذا، وقد تمر علاقة الزبون - المعالج بمرحلة يخيب فيها أمل الزبون بالمعالج؛ ولكن مع استمرار ثقته به على نحو يجعله يتابع العلاج. تحدث هذه المرحلة في أثناء التحليل النفسي الجيد عندما يتنبه الزبون أن المعالج ليس كائناً كاملاً ومتفرغاً له تماماً، مما يسبب "اكتئاباً مرحلياً" يتجاوزه الزبون عندما يتقبل نواقص المعالج وقيوده؛ مما يزيد من قدرته على التعامل مع عالمه الداخلي على نحو واقعي؛ إذ لا يمكن التعامل مع ذلك العالم من خلال مفاهيم معزولة بعضها عن بعض تماماً مثل إما سيء وإما جيد؛ إما حق وإما باطل؛ إما أسود وإما أبيض، بل لا بدّ للزبون من أن يتقبل ذلك الجزء الملتبس ذا الأخلاقيات الرمادية غير الواضحة في باطنه.

يتضح مما سبق أن تأسيس علاقة الزبون بالمعالج والعمل عليها ليس أمراً سهلاً، ولكن قد يكون إنهاؤها أصعب؛ فهي تمثل استمرارية الحياة والحب، وإنهاؤها يعدّ خسارةً يصعب القوب معها، وذلك أمر لا يغيب عن ذهن المعالج منذ اللحظة الأولى لبدء العلاج. يحدد المعالج عادةً عدد الجلسات العلاجية بعقد يدعى "التحالف العلاجي"، ويوضح أهمية إنهاء العلاج أو "لحظة الانفصال" وتوقيته وكيفيته.

يختار التحليل النفسي التقليدي زبائنه بانتقائية شديدة، فالزبون يجب ألا يكون صغير السن أو مسناً، أو مدمناً الكحول أو العقاقير أو الطعام، ويجب أن يكون متعلماً وذكياً وقادراً على مراجعة نفسه، ولديه تشكيلة من آليات الدفاع النفسي المرنة، وألا يكون موصوماً باضطراب الشخصية أو غير متأقلم اجتماعياً، وألا يكون معرضاً لكروب أو تغيرات خارجية مهمة في وقت دخول المعالجة. ويستغرق التحليل النفسي وقتاً طويلاً من المعالجة المكثفة بعدة جلسات أسبوعية لعدة سنوات عادةً؛ مما يجعل من الصعب التأكد من أن التغيرات التي قد تطرأ على المريض هي نتيجة اكتسابه للبصيرة أو نتيجة عوامل أخرى مثل مرور الوقت والتقدم بالعمر أو تغير ظروف الحياة المادية والاجتماعية. والطريقة المثلى للتأكد من ذلك هي التجربة السريرية المعشاة، بيد أن طول فترة التحليل النفسي تجعل من الصعب إخضاعه للتجربة المعشاة. ولكن - وعلى الرغم من هذه الصعوبة - يحاول بعض المعالجين والأطباء تقييم فعالية التحليل النفسي في علاج اضطرابات نفسية محددة، فمثلاً: تحتوي مكتبة كوكران على مراجعة منهجية لجميع التجارب المعشاة لاستخدام التحليل النفسي في علاج الفصام، ويتضح من تلك المراجعة أن البراهين المتوافرة لا تدعم استخدام المعالجة النفسية الدينامية للمرضى المصابين بالفصام والمقبولين في المستشفيات النفسية.

معالجات نفسية تحليلية دينامية أخرى: طورت عن المعالجة التحليلية النفسية التقليدية معالجات دينامية نفسية أحدث تختلف بعدة طرائق؛ فقد تم أولاً توسيع محتوى ظاهرة الإنقال، وأصبحت لا تعدّ ظاهرة تحدث في أثناء المعالجة فقط، بل أصبحت ترى على أنها تعمل في أثناء الحياة اليومية، ويمكن ملاحظتها بسهولة في العلاقات الشخصية كلما تشكلت لدى المرء مشاعر مكثفة تجاه شخص ما من دون سبب ظاهر. ويشجع هذا المعنى المعدل للإنقال على التعامل مع خبرات الزبون الفعلية على نحو يزيح بؤرة تركيز المعالجة من الاهتمام بماضي الزبون إلى الاهتمام بما يحدث "هنا والآن here and now". كما تم توسيع ظاهرة الإنقال المعاكس، فبدل "روجرز" من نمطية المعالج الأليف والمبهم في التحليل النفسي التقليدي معتقداً أن إيجابية المعالج ودفأه هما عاملان علاجيان مهمان؛ فالمعالج في المعالجة الروجرزية هو شخص لديه احترام إيجابي غير مشروط للزبون، تؤثر شخصيته في عملية تغير الزبون، ويعلن أن علاقة الزبون- المعالج أساسية في المعالجة. وحدث تعديل ثالث يخص بيئة العلاقة العلاجية، فالمعالجة النفسية التحليلية هي معالجة لفظية تنهى عن أي تواصل غير لفظي في حين تسمح أحدث المعالجات للمعالج بإبداء علامات فيزيائية للدعم الإيجابي، مثل الابتسام أو التربيت على الكتف، وتصبح البيئة العلاجية بكاملها غير لفظية في معالجات مثل الدراما النفسية psychodrama؛ ولكن يستمر استخدام التواصل اللفظي في تبادل الأفكار وفي مراجعة ما تم عمله في أثناء الجلسة العلاجية وتحليله. يمكن تخفيف الاتكال على التواصل اللفظي في تطبيق طرائق المعالجة النفسية هذه عندما لا تكون المعالجة النفسية التقليدية ممكنة، كما في حال الأشخاص ضعيفي التعليم، والذين لا تتوافر لديهم مهارة التعبير شفهياً عن النفس، والمعوقين عقلياً.

أدت هذه التغييرات إلى تغير دور كل من المعالج والزبون، فأصبح كل منهما فعالاً وعملياً أكثر؛ فالزبون يستكشف ويجرب أنماط سلوك جديدة، والمعالج يخترع ظروفاً تساعد على التغير، ويؤثر تأثيراً آنياً ومباشراً في الحدثية العلاجية وفي حاصلها. وبما أن معظم المعالجات التي تم تطويرها (مثل الدراما النفسية ومعالجة Gestalt والتحليل التفاعلي)

تركز على النواحي الانفعالية والتجريبية، وليس الحدثيات اللاشعورية؛ فقد أمكن دمجها بالاستراتيجيات المعرفية - السلوكية (تدريب المهارات الاجتماعية، تدريب حل المشكلات، إعادة البناء المعرفي، المعالجة المعرفية للاكتئاب) وتطبيقها في المعالجة الزواجية والمعالجة العائلية. فمثلاً: يهتم التحليل التفاعلي transactional analysis بأسلوب حياة المريض وبطرائق تفاعله مع الآخرين؛ مما يجعل من المفيد جداً العمل على نحو جماعي عن طريق إشراك معالج نفسي أو اختصاصي اجتماعي نفسي، أو بقية أفراد العائلة، كما في علاج العائلة family therapy حيث يُعدّ فهم ديناميكية العائلة عاملاً مهماً في كشف الصراعات وفي رؤية المشكلات من زوايا مختلفة، وتُعدّ شخصية الطبيب من أهم وسائل العلاج الفعالة في إزالة الصراعات وفي تخفيف المشاعر المكبوتة.

المعالجة النفسية الوجيزة والعلاج النفسي الداعم: يُعدّ العلاج النفسي الداعم أبسط أشكال العلاج النفسي وأكثرها استخداماً، ويفترض بالطبيب تقديمه لكل مرضاه في كل مراجعة، فيناقش معهم أعراضهم وما تعنيه تلك الأعراض لهم وأنواع المساعدة التي يحتاجون إليها للتغلب على أعراضهم. وقد يوجه الطبيب المريض نحو حل مشكلة محددة يبدو أنه يتجنب التعامل معها عن طريق التركيز على تجارب المريض الحالية والمعزولة "هنا والآن"، فيشجع الطبيب المريض على الحديث بحرية عن نفسه وعن مشكلاته من دون السعي إلى استكشاف الخلفية اللاشعورية لتلك المشكلات؛ ومن دون محاولة ربطها بخبرات المريض السابقة؛ ومن دون محاولة تبصير المريض بالأسباب المحتملة لمصاعبه؛ ومن دون محاولة تعرية دفاعات المريض النفسية، بل يتم في هذا النوع من العلاج دعم دفاعات المريض بغية زيادة ثقته بنفسه، وتخفيف اتكاله على الآخرين، وتشجيعه على أن يكون مسؤولاً عن تصرفاته. وقد يجعل الطبيب العلاقة العلاجية أكثر رسميةً باتباع طريقة "المعالجة النفسية الوجيزة" التي تنفذ من خلال جلسة أسبوعية واحدة، ولا يزيد زمن العلاج الكلي فيها على بضعة أسابيع أو أشهر، ويتم فيها تحديد ما سيتم التعامل معه من مشكلات على نحو مسبَق، كما توضع لها أهداف تحدِّد عملياً نوعَ المساعدة التي يحتاج إليها المريض اعتماداً على مبدأ "هنا والآن"، مع منح المريض وقتاً بين الجلسات؛ ليفكر بما نوقش وليتفحص تفاعلاته الداخلية، ويمكن بنهاية هذه المعالجة الحكم على فعاليتها بناءً على مدى تحقيقها للأهداف المقررة لها سلفاً. يهدف تحديد فترة المعالجة وأهدافها إلى تجنب جعل المريض سلبياً ومتكلاً على الطبيب.

٢- المعالجة السلوكية:

تفترض المعالجة السلوكية أن السلوك مُتَعلَّم، لذلك يمكن إبطال تعلمه؛ فمعظم المخاوف التي يُعانيها البالغون - مثلاً- هي نتيجة ما يتعلمونه (كالخوف في بعض الظروف الخطرة أو قبل بعض المناسبات الاجتماعية)، وقد وضعت عدة نظريات لشرح آلية التعلم هذه ولتفسير كيفية اكتساب المخاوف المرضية مثل الرهابات، ولتسويغ استمرار تلك المخاوف لفترات طويلة جداً؛ فالخوف من ركوب الطائرة يستمر عادةً سنوات طويلة. تقول نظرية المرحلتين two-stage theory التي وضعها العالم مورر Mowrer: إن اكتساب المخاوف يتم بمرحلتين؛ تفسر المرحلة الأولى منهما باستخدام التكييف التقليدي، ويتم فيها تأسيس الخوف نفسه، أما المرحلة الثانية؛ فتفسر باستخدام مفاهيم التكييف الفاعل، وتقود إلى تجنب التنبيه المخيف. فالخوف المعمم هو استجابة فيزيولوجية يمكن إثارتها على نحو تلقائي ومن دون أي تعلم مسبَق عن طريق التعريض لمنبهات بسيطة مثل الألم أو الضجيج الشديد المفاجئ، ووفق مبادئ التكييف التقليدي يُعدّ الألم تنبيهاً غير مكيفٍ والخوف استجابةً غير مكيفة، وأي تنبيه إضافي مرافق للألم سيصبح مع الوقت تنبيهاً مكيفاً كافياً لإحداث "خوف مكيف". أما في المرحلة الثانية؛ فمن المتوقع ازدياد احتمال تكرر كل سلوك يخفف الخوف (تعزيز سلبي)؛ وبذلك فإن الشخص سيستمر في تجنب المنبه المكيف؛ مما سيحرمه من احتمال التعرض له، وبالتالي من احتمال انطفاء الاستجابة المكيفة. مثلاً: قد يتولد عند الطفل خوف من النار على النحو التالي: حين يلعب طفل قرب النار قد يتعرض للحرق (تنبيه غير مكيف)، فيشعر بالخوف (استجابة غير مكيفة)، وبعدها قد يصبح مجرد النظر إلى النار (تنبيه مكيف) كافياً لإثارة الخوف (استجابة مكيفة)، ويحاول الطفل تخفيف الخوف المكيف عن طريق تجنب الوجود في مكان تشتعل فيه النار، فيعزز تخفيف الخوف هذا سلوك التجنب الذي سيزداد تواتر حدوثه. وقد طور العالم إيسنك Eysenck نظرية المرحلتين عاداً أن الرهابات تكتسب بطريقة اكتساب استجابات الخوف "الطبيعية"، أي عن طريق الترافق بين تنبيه غير مكيف مسبب للخوف وبين تنبيه مكيف؛ مما يقود إلى سلوك تجنبي. أي إنه عَدّ الأعراض العُصابية أمثلةً على استجابات متعلَّمة؛ وإن كانت غير صحية، وأن الفرق الوحيد بين

الرهابات والخوف الطبيعي هو أن الخوف الطبيعي هو صحي وتلاؤمي ومفيد لبقيا الشخص وسلامته، في حين ليس لتجنب الأشياء المسببة للرهاب أي هدف مفيد. وبذلك فإن التعلم بالتكييف المباشر هو آلية اكتساب معظم الرهابات السريرية، والطريقة المثلى لمعالجة الرهابات هي المعالجة السلوكية التي تستخدم مبادئ التعلم لمحي الاستجابات الرهابية من خلال إزالة التحسس المنهجية مثلاً.

خطط (استراتيجيات) التداخل في المعالجة السلوكية:

تهدف خطط (استراتيجيات) التداخل في المعالجة السلوكية إلى إحداث تغيير سلوكي، ويقصد بذلك إزالة بعض الأعراض النوعية التي دخل الزبون المعالجة من أجلها. وبخلاف التحليل النفسي الذي يركز على عالم الفرد الباطني وعلى الصراعات اللاشعورية؛ تركز المعالجة السلوكية على السلوك الجلي الممكن ملاحظته؛ وفي حين نشأ التحليل النفسي من الخبرة مع أشخاص مضطربين نفسياً كنظرية سريرية لتفسير تلك الاضطرابات؛ نشأت السلوكية من محاولة شرح مبادئ السلوك الطبيعي اعتماداً على التعلم الذي يحدث عبر التكييف الشرطي والفاعل والاقتداء. لذلك فإن المعالج النفسي السلوكي لا يفترض وجود ظاهرة الإنقال لا كضرورة علاجية ولا كشرط مسبّق للعلاج، بل يفترض أن الزبون يريد التخلص من سلوك غير متأقلم وأن هدف المعالجة هو تعليمه كيفية تحقيق ذلك: فللعلاقة العلاجية أهمية ضئيلة، والمهم فعلاً هو تغيير نمط الاستجابة غير المتأقلم عن طريق تطبيق خطط (استراتيجيات) تنتج تغييراً سلوكياً. ولكن ذلك لا يلغي على نحو مطلق أهمية علاقة المعالج بالزبون، فكل أشكال المعالجة النفسية الفردية تتضمن تفاعلاً شديد الخصوصية والسرية بين شخصين يصعب إنكار أهمية علاقتهما المتبادلة، ومع أن هذه العلاقة ليست لها الأهمية الكبرى كما في المعالجة بالتحليل النفسي؛ فإنها تبقى موجودة في المعالجة السلوكية كنوع من الشراكة الحميمية المبنية على الثقة وحسن الظن.

الشرط المسبّق لتطبيق طرائق المعالجة السلوكية هو التقييم والتحليل السلوكي، وخلاف ما في التحليل النفسي حيث يركز التقييم على الزبون وخصائص شخصيته وصراعاته النفسية الباطنة؛ يركز التقييم في المعالجة السلوكية على مشكلة المريض متبعاً الخطوات التالية:

أ- توضيح تفاصيل المشكلة الراهنة: يقوم المعالج السلوكي بتقييم مشكلة الزبون عن طريق مراقبة سلوكه المعتاد في العيادة مثلاً، وعن طريق أداء الأدوار، وباستخدام مفكرة المشكلات اليومية والاسْتِبْيانات questionnaires المعيارية وسلالم القياس، وتنتهي هذه المرحلة إلى وصف المشكلة النوعية (مثل التجنب الرهابي) وشدتها وتواترها وتأثيراتها في الزبون.

ب- تحديد مثيرات المشكلة وعواقبها: تهدف هذه المرحلة إلى كشف المنبهات المثيرة للمشكلة والعوامل التي تعزز استمرارها وتكررها مؤثرةً في تواتر نمط السلوك المراد تغييره وشدته، فمثلاً يحتمل أن تستمر الأعراض الرهابية عند امرأة تتلقى الكثير من انتباه زوجها ورعايته بسبب مخاوفها الرهابية.

ج- صياغة المشكلة: يقوم المعالج النفسي في هذه المرحلة بجمع كل المعلومات المتوافرة في صياغة سلوكية تقدم فرضية أو أكثر لتفسير المشكلة، ولكي تكون الصياغة مفيدة؛ يجب الحصول على معلومات إضافية كتعرّف مستوى أداء الزبون اليومي الراهن مقارنةً بمستوى أدائه المتوقع، والطرائق التي يستخدمها الزبون عادةً للقوب مع المشكلات السلوكية، وطبيعة شبكة الزبون الاجتماعية، وغايات الزبون من المعالجة.

د- صياغة البرنامج العلاجي: يقوم المعالج بتحديد طرائق المعالجة التي يبدو أنها الأنسب لمشكلة الزبون، وتخطيط كيفية تطبيقها. ويستفاد من ذلك في تقييم مدى دقة صياغة المشكلة؛ لأنه يتوقع عادةً أن يتغير السلوك على نحو سريع في معظم الحالات.

هـ- الرصد المستمر: لا يعني وضع الصياغة السلوكية أنها غير قابلة للتغيير؛ فقد يخفق الزبون في إظهار تغير مرغوب، أو تبرز ظروف جديدة تثير مشكلات جديدة، أو لا يجد الزبون دعماً من محيطه، فينكس على نحو فجائي. لذلك يجب تكرار فحص صياغة المشكلة حتى لو كانت المعالجة مرضية، ويجب رصد فرضية المعالجة وطرائقها ونتيجتها على نحو مستمر وبفواصل منتظمة، ويتم ذلك في الممارسة المعتادة بعد عدة أسابيع (٨-١٢ أسبوعاً) من تطبيق التداخل باستخدام الأدوات ذاتها التي استخدمت في التقييم الأولي للحالة.

للقيام بتحليل سلوكي مفصل أهمية كبيرة رغم أنه يتطلب وقتاً قد يبلغ عدة ساعات، فكلما زادت دقته وصحته، وكلما ازداد وضوح المشكلة؛ أصبح التداخل السلوكي أكثر فعاليةً.

طرائق المعالجة السلوكية:

لطرائق المعالجة أهمية كبرى في المعالجة السلوكية، فهي طرائق دقيقة وموجهة بالمشكلة ومشتقة من نظرية التعلم،

وهدفها الأولي تغيير السلوك، ولما كان تطبيق الطرائق السلوكية أمراً بسيطاً نسبياً؛ فإنها تبدو جذابة جداً. ولكن يجدر التكرار أن جميع طرائق المعالجة النفسية تحتاج إلى تدريب سريري نوعي، وأنه لا يجب تطبيق أي من طرائق المعالجة السلوكية إلا بعد تقييم كامل وتحليل سلوكي شامل يمكّن المعالج من وضع الخطة (الاستراتيجية) العلاجية الأكثر فعالية.

تعتمد بعض طرائق المعالجة السلوكية على تعريض الزبون لما يسبب له القلق إما بالخيال وإما بالواقع المعاش بهدف تخفيف ذلك القلق، وتكون أكثر فعالية حين تطبق فعلياً في ظروف الحياة الواقعة. تشتمل طرائق المعالجة بالتعريض على إزالة التحسس المنهجية والإغراق واقتداء المشارك والارتجاع البيولوجي (أو التلقيم الحيوي الراجع)، وهي علاجات فعالة في الاضطرابات القلقية المعممة والاضطرابات الهلعية واضطرابات الكرب التالي للرضح، وتُعدّ إزالة التحسس المنهجية الخيار العلاجي الأول في تدبير اضطرابات القلق الرهابي، كما تفيد طرائق التعريض أيضاً في المشكلات التي تنشأ في الجو الطبي، مثل الخوف من الدم أو من المحاقن أو من التحال أو غيره من الإجراءات الطبية، وقد يكون لها شأن مهم في تحضير الأطفال للاستشفاء والمرضى للجراحة والحوامل للولادة.

تفيد المعالجة السلوكية أيضاً في علاج اضطراب الوسواس القهري، وفي إعادة تأهيل المرضى النفسيين وفي إعادة التأهيل القلبي، وفي تعديل العادات الصحية؛ ولاسيما في الزبائن المعرضين للخطر كالمصابين بفرط الضغط الشرياني أو البدانة أو المدخنين ومدمني الكحول، أو في اضطراب الوظائف الجنسية، والألم المزمن، وبول الفراش عند الأطفال، وغيرها.

وفيما يلي عرض سريع لهذه الطرائق السلوكية، ولطرائق المعالجة السلوكية المستخدمة في علاج الاضطراب الوسواسي القهري، وفي تدريب المهارات الاجتماعية وتدريب الحزم، وفي تعديل السلوك.

أ- إزالة التحسس المنهجية systematic desensitization: تُعدّ إزالة التحسس المنهجية من أوائل خيارات المعالجة السلوكية، وقد طورها Wolpe لمعالجة الارتكاسات القلقية التي عدّها نماذج سلوكية مُتَعلّمة، وانطلق في تطويرها من مبدأ "التكييف المعاكس"؛ فاستجابة جديدة تتصف بالهدوء لظرف كان سابقاً يثير القلق ستؤدي إلى إضعاف التعلم السابق. تطبق إزالة التحسس المنهجية بخطوات تتضمن الخطوة الأولى منها تعليم الزبون طرائق الاسترخاء، ويمكن في هذا المجال استخدام عدد من طرائق الاسترخاء التي تساعد الزبون على تخفيف التوتر، منها التأمل والاسترخاء العضلي المترقي. بعد أن يتقن الزبون الاسترخاء؛ تُبنى هرميةٌ للظروف المخيفة أو المكربة، فيطلب من الزبون تحديد كل الظروف التي تسبب له الانزعاج بوضوح، ثم ترتيب تلك الظروف وجدولتها بحسب شدة القلق التي يثيرها كل منها، فمثلاً، وضعت مريضة لم تتمكن من الاستحمام على نحو طبيعي منذ سنوات القائمة التالية لمثيرات خوفها: (١) سكب الماء على الرأس (الأكثر تسبيباً للقلق)، (٢) سكب الماء على باقي أجزاء الجسم، (٣) إغلاق باب الحمام وهي داخله، (٤) خلع الملابس في الحمام، (٥) دخول الحمام، (٦) فتح باب الحمام قبل دخوله، (٧) عقد النية على الاستحمام، (٨) التفكير بضرورة الاستحمام، (٩)- رؤية شخص آخر يخرج من الحمام.

بعد إكمال قائمة الظروف المسببة للقلق؛ يطلب من الزبون الاسترخاء في حين يتم تعريضه لبنودها بدءاً من الظرف الأقل تسبيباً للقلق، وعندما يصبح الزبون قادراً على البقاء مسترخياً في الظرف الذي كان يثير القلق لديه سابقا؛ ينقل المعالج إلى الظرف التالي في القائمة حتى تتم إزالة تحسس الزبون تدريجياً بصورة يصبح معها قابلاً لمواجهة الظرف في قمة القائمة دون أي قلق. يمكن تطبيق إزالة التحسس المنهجية في الواقع الحقيقي المعيش أو في عيادة المعالج، ولكن التطبيق في الواقع أكثر فعالية، ويوصى به كلما كان ممكناً؛ من دون أن يعني ذلك أن المعالج يجب أن يرافق الزبون عند تعرضه لجميع الظروف المثيرة لقلقه، بل يمكن لقريب أو صديق أو زوج المساعدة ومرافقة الزبون في جلسات التعريض.

ب- الإغراق flooding: يختلف عن إزالة التحسس المنهجية بأن الزبون يعرض على الفور للظرف الأكثر إثارةً للقلق (الذي يخاف منه أكثر) بدل اتباع التدرج الهرمي، وقد يطبق ذلك بالخيال أو بالواقع، ويجب أن يتم تطبيقه بحذر شديد في المرضى القلقين جداً.

ج- تقليد (اقتداء) المشارك participant modeling: تستخدم هذه الطريقة السلوكية على نحو رئيس لتخفيف الخوف من الحشرات والحيوانات (الكلاب، الأفاعي، العقارب،...إلخ)، وتطبق في الواقع حيث ينظم التعرض للحيوان "المخيف" بخطوات صغيرة يؤدّي فيها المعالج دور القدوة؛ ليظهر للزبون تفاعلاً غير مؤذٍ مع ذلك الحيوان،

وتتضمن الخطوات تثقيف الزبون بخصوص الحيوان وبخصوص مخاوفه، ثم توضيح أن مخاوفه مبالغ بها، ثم اقتداء الاستجابة مثل حمل المعالج للحيوان "المخيف" بيده مظهراً أن العواقب التي يخشاها الزبون لم تحدث، ثم الأداء المشترك مثل اقتراب الزبون والمعالج معاً من الحيوان "المخيف"، ثم الممارسة الموجهة ذاتياً مثل ممارسة الزبون للتفاعل وحده مع الحيوان "المخيف" في ظروف شديدة التنوع.

د- الارتجاع البيولوجي (التلقيم البيولوجي الراجع) biofeedback: يشتمل الارتجاع البيولوجي على طرائق موجهة لمساعدة الزبون على ضبط المظاهر الفيزيولوجية للقلق، وتمتاز هذه الطرائق بأنها تزود الزبون بمعلومات مباشرة وآنية وموضوعية حول وظائفه الفيزيولوجية (مثل نظم تخطيط الدماغ الكهربائي والنشاط العضلي وسرعة ضربات القلب) في حالة الاسترخاء وفي حالة القلق، ويمكن لهذه المعلومات أن تخدم أيضاً بوصفها مرشداً مفيداً للمعالج في أثناء التدريب على الاسترخاء. يتم التدريب على الارتجاع البيولوجي فقط في المستشفى أو في مخابر متخصصة، ويستخدم لمعالجة العديد من الاضطرابات، وقد أعطى أفضل النتائج في حالات الصداع التوتري والصرع وفرط الضغط الشرياني الأساسي ولا نظمية القلب.

هـ- طرائق المعالجة السلوكية المستخدمة في علاج الاضطراب الوسواسي القهري: تفسر السلوكية الاضطراب الوسواسي القهري بطريقة تفسيرها للرهابات، فتقول: إن الفرد يطور خوفاً نوعياً (مثل الخوف من الوسخ أو الخوف من الأذى أو الخوف من التسبب بالموت) لا يختلف عن الخوف الرهابي إلا بنمط الاستجابة؛ ففي حين يتجنب الفرد في الرهاب الظرف المخيف؛ يقوم المصاب بالاضطراب الوسواسي القهري بفعل ذرائعي (مثل غسل اليدين أو فحص المدفأة أو الصنبور) بهدف تخفيف الخوف، ولما كانت الأفعال القهرية تخفف الخوف؛ فإنها تعمل على تعزيز الاضطراب تعزيزاً سلبياً. وتهدف طرائق المعالجة السلوكية للاضطراب الوسواسي القهري إلى إنهاء القلق المُبَطِّن للاضطراب وإطفاء السلوك أو الطقوس الناشزة. تستخدم طريقة منع الاستجابة response prevention في علاج السلوك القهري، فيطلب من الزبون ألا يقوم بالسلوك القهري، مثلاً ألا يغسل يديه مدة يوم، وتستخدم طرائق التعريض مثل إزالة التحسس المنهجية أو الإغراق لتخفيف القلق الذي قد يرافق الامتناع عن القيام بالسلوك القهري. وتستخدم طريقة إيقاف الأفكار thought stopping لمنع تكرر الأفكار الوسواسية، فيطلب المعالج من الزبون أن يركز على أفكاره الوسواسية، ثم يصرخ المعالج فجأةً: "قف!"، ويكرر ذلك لتعليم الزبون على مقاطعة الأفكار المقحمة، ويمكن للزبون متابعة ممارسة إيقاف الأفكار وحده بأن يهمس لنفسه: "قف!" أو يفكر بذلك، فيمكنه مثلاً تخيل إشارة" قف".

و- طرائق ضبط النفس self-control methods: تستخدم طرائق ضبط النفس لتعديل بعض العادات الصحية السيئة؛ ولاسيما عند زبائن معرضين لخطر الأمراض القلبية، مثل المدخنين والكحوليين والمصابين بفرط الضغط الشرياني أو بالبدانة. تعلم طرائق ضبط النفس الزبون مساعدة نفسه؛ مما يعني أن للزبون دوراً فاعلاً وأنه هو من يجب أن يتحمل تبعة تغيير نمط حياته، لذلك فإن التقييم مهم جداً. ففي تدبير البدانة - مثلاً- من الضروري توضيح أن الغاية هي تحديد مناطق محتملة للتغيير السلوكي وأنه ليس ضرورياً تحديد سبب المشكلة، وتتضمن طرائق ضبط النفس في تدبير البدانة تعديل نمط تناول الطعام، مثل مضغ الطعام عدداً محدداً من المرات، وتجنب التعرض للمأكولات المشهية، وتناول الوجبات في ظروف منبهة نوعية، وتجنب تسوق الطعام في أثناء الجوع، والرصد الذاتي لتناول الطعام ولوزن الجسم. ويمكن تطبيق منع الاستجابة لمقاطعة عادة الأكل في غياب الجوع، حيث يجب على الزبون ألاّ يأكل كلما توافر الطعام، وقد يمارس الزبون ذلك خارج الجلسات العلاجية، مثل الذهاب إلى محل حلويات وعدم شراء شيء، ويمكن إرفاق ذلك بمكافأة ذاتية تعزز السلوك المرغوب، مثل شراء شيء آخر غير الطعام (كبطاقة دخول للسينما).

ز- تدريب المهارات الاجتماعية وتدريب الحزم social skills training and assertiveness training: تروج هذه البرامج للسلوك المرغوب، وتفيد على نحو خاص في تدبير القلق الاجتماعي، ويستفيد من تدريب الحزم الزبائن الذين تتوافر لديهم المهارات اللازمة للتعبير عن أنفسهم على نحو ملائم في الظروف الاجتماعية؛ لكنهم يخشون استخدامها (رهاب اجتماعي)، في حين يستفيد من تدريب المهارات الاجتماعية الأفراد الذين تعوزهم المهارات اللازمة للنجاح في الظروف الاجتماعية؛ أي إن تدريب الحزم هو برنامج لتخفيف القلق على نحو رئيس، وتدريب المهارات الاجتماعية هو على نحو رئيس برنامج تثقيفي، ويهدف كل منهما إلى تحسين فعالية الزبون في العلاقات مع الآخرين، ويمكن تطبيق كل منهما على نحو جماعي في جماعة علاجية تظهر الظروف

الاجتماعية التي يتوجب فيها على الزبون أداء مهاراته الاجتماعية أمام آخرين وتلقي ملاحظاتهم.

يطبق تدريب المهارات الاجتماعية عادةً على المرضى المضطربين نفسياً الذين يعانون الوحدة والعزلة الاجتماعية، فيتم تعليمهم كيفية تمييز الايماءات الاجتماعية وتفريقها، ومهارات التواصل.

ح- **تعديل السلوك behavior modification**: تعتمد طرائق تعديل السلوك على تطبيق خطط (استراتيجيات) التكييف الفاعل، مثل مكافأة السلوك المرغوب وتعزيزه، وأكثر طريقة شهرةً هي طريقة "الاقتصاد الرمزي token economy" التي تفيد على نحو خاص في إعادة تأهيل المرضى النفسيين المقيمين في المصحات النفسية، حيث يكسب المريض علامةً كلما أَتَمّ مهمة أو كلما تصرف على نحو مناسب، ويمكنه استبدال العلامات التي يجمعها بمعززات متنوعة (مثل الطعام أو السجائر)، ويمكن متابعة توظيف الاقتصاد الرمزي في بيئة المريض الاجتماعية (بيت، مدرسة، عمل) بعد مغادرة المريض المستشفى بهدف تأسيس أنماط سلوكية مرغوبة أو تعديل استجابات محددة.

والإقصاء "أو الوقت المستقطع time out" طريقة أخرى لتخفيف تواتر حدوث سلوك غير مناسب (مثل العدوانية) في المصحات النفسية، فبدلاً من توجيه الاهتمام إلى المريض ومحاولة إقناعه بالتوقف عن السلوك غير المرغوب؛ ينقل إلى غرفة أخرى أو إلى الحمام، ويمكن للوقت المستقطع أن يكون طريقة ضبط نفس مفيدة تُعلم المريض القوب مع غضبه عن طريق إخراج نفسه من الظرف المكرب، فيطلب إلى المريض - مثلاً- الخروج من المنزل والسير في الطريق حين الشعور بالغضب.

يمكن استخدام طريقة الوقت المستقطع مع الأطفال في البيت أو في المدرسة، كما يمكن استخدام طرائق تعزيز مشابهة في علاج سلس البول الليلي عند الأطفال، إما عن طريق تعزيز السلوك المرغوب بطريقة بطاقة النجوم star chart؛ وإما عن طريق معاقبة السلوك غير المرغوب باستخدام المنبه. ففي طريقة بطاقة النجوم يكسب الطفل نجمة لكل ليلة جافة لا يحدث فيها سلس بولي، ويمكنه استبدال النجوم التي يجمعها بمعززات مادية (كأن تشتري له أمه شيئاً يرغب به) أو معنوية (كأن يرافق والده في نزهة خاصة). أما طريقة المنبه فتحتاج إلى جهاز خاص يتفعل إذا بال الطفل في أثناء الليل، ويوقظ الطفل الذي يتلقى حينها "عقاباً": هو تبديل ملابسه وشراشف سريره بنفسه.

تستخدم بعض طرائق تعديل السلوك لتعليم الأطفال - بما فيهم المصابون بالتخلف العقلي - اكتساب مهارات جديدة باستخدام طرائق النحت أو الحث أو السَلْسَلة التي تهدف إلى تعليم الطفل سلوكاً جديداً ومن ثم تعزيز ذلك السلوك. فالنحت shaping (ويعرف أيضاً باسم طريقة التقريبات المتتالية method of successive approximations) هو تعزيز سلوك ينحت تدريجياً لتقريبه من السلوك النهائي المرغوب؛ فمثلاً: عند تعليم طفل متخلف عقلياً النطق؛ يعزز المعالج أولاً أي صوت يصدر عن الطفل، وبعد أن يصبح الطفل قادراً على إصدار الأصوات؛ يصبح المعالج انتقائياً، فيعزز منها فقط أقربها إلى أصوات الكلام، ويستمر "النحت" بهذه الطريقة حتى الحصول على حروف وكلمات مميزة. تطبق الأمهات مثل هذه الطريقة على نحو تلقائي (وإن كان أقل منهجيةً) عن طريق الانتباه الانتقائي وتعزيز الأصوات المشابهة للكلام الصادرة عن أطفالهن. والحثّ prompting هو توجيه المتعلم باتجاه القيام بسلوك ما عن طريق حثه لفظياً أو فيزيائياً؛ فيقود المعالج المتعلم عبر الحركات اللازمة لأداء السلوك المرغوب، ويسحب الحث تدريجياً عندما يصبح ذلك السلوك ثابتاً. أما السلسلة chaining فهي تجزئة سلوك معقد إلى سلسلة من الأفعال البسيطة، ثم تعزيز أول هذه الأفعال حتى يصبح حدوثه موثوقاً، فيحول التعزيز إلى تعزيز تسلسل أول فعلين معاً؛ أي يصبح تتابع حدوث أول فعلين ضرورياً قبل التعزيز، وبمتابعة هذه الطريقة؛ تضاف الأفعال التالية في السلسلة على نحو متتابع حتى يتم تعلم السلسلة بكاملها وأداء السلوك المطلوب. مثلاً: لتعليم طفل الأكل وحده باستخدام الملعقة؛ يُبدأ بتعزيز مجرد إمساكه بالملعقة، وعندما يجيد ذلك يصبح التعزيز واجباً فقط؛ إذا أمسك بالملعقة، ووضعها في الصحن، وهكذا إلى أن يتقن الطفل إطعام نفسه.

٣- **المعالجة المعرفية cognitive therapy**:

تشتق المعالجة المعرفية من التفسير المعرفي الذي يرى أن الاضطراب النفسي هو امتداد مضخم لاستجابات سوية؛ وأن التعبير عن الاضطراب النفسي يتم بثلاثة أشكال من الاستجابات المتزامنة: استجابات معرفية، واستجابات مزاجية، واستجابات سلوكية (الجدول ٥).

تعتمد المعالجة المعرفية على تحديد الاستجابات المعرفية المسببة للاستجابات المزاجية والسلوكية بغية التعامل معها ومعالجة الاضطراب النفسي الناجم عنها. ويمكن توضيح ذلك من مراجعة نظرية بيك Beck المعرفية الخاصة

الاضطراب النفسي	الاستجابة المزاجية	الاستجابة المعرفية	الاستجابة السلوكية
اكتئاب	حزن	خسارة، ضياع، فقدان	انطواء وعزلة
هوس	فرح	كسب	انطلاق وانفتاح
قلق	خوف	خطر	تجنب
زور	غضب	اضطهاد	عدوانية

الجدول (٥) أشكال الاستجابات النفسية

بالاكتئاب، فقد قال بيك: إن الاكتئاب هو نتيجة "ثالوث معرفي" مؤلف من نظرة سلبية تجاه كل من الذات، والمستقبل، والعالم وما يجري فيه من حوادث؛ فالإخفاقات هي نتيجة عدم الكفاية وكراهية الآخرين، والمستقبل هو مجرد امتداد لتعاسة الحاضر. تقود هذه النظرة إلى إدراك لاعقلاني، أو تحريف معرفي cognitive distortions يسبب الاكتئاب. وهناك ثمانية أنواع من التحريف المعرفي، هي:

أ- التجريد الانتقائي selective abstraction: هو التركيز على حدث مفرد وتجاهل أحداث أخرى مثل التركيز على توبيخ الرئيس وتجاهل مديحه، أو التركيز على تفصيل معزول عن سياق حدوثه، فيرى المريض خطأه؛ ولكن ينسى أن ذلك الخطأ كان نتيجة منطقية لظروف موضوعية.

ب- الاستدلال الكيفي (الاعتباطي) arbitrary inference: وهو التوصل إلى استنتاج لا تسوغه الوقائع في ظروف مبهمة، مثل استنتاج المريض أن جاره يكرهه؛ لأنه مرَّ بجواره ولم يحيِّه.

ج- الشخصنة personalization: وهي الميل للربط بين الشخص نفسه وبين أحداث خارجية؛ من دون مسوغ منطقي، كأن يعدّ نفسه مسؤولاً عن أخطاء لا علاقة له بها.

د- الاستقطاب polarization: أي التطرف الفكري المطلق بحيث تنعدم الحلول الوسط، فيصنف البشر إلى جيد وسيئ، ويرى الأمور على أنها إما بيض وإما سود؛ ولا يجد بينها أي أمر رمادي.

هـ- التعميم generalization: أي التوصل إلى نتيجة تُعمَّم على كل المواقف انطلاقاً من حادثة محددة، مثل أن يرسب الشخص في امتحان؛ فيعدّ نفسه مخفقاً دائماً، ورؤية الأشياء من منظور "دائماً أو أبداً" مثل اعتقاد مريضة أن سلوك زوجها سيئ دائماً، ولن يتغير أبداً.

و- التوقعات الملحة demanding expectations: هي الاعتقاد وجود أنظمة وقواعد لا بد من اتباعها. مثل الاعتقاد أن الابن يجب ألاّ يناقش انتقادات أمه، وإصابة الأم بالاكتئاب؛ لأن ابنها جادلها بموضوع ما.

ز- التهويل أو التفكير الكارثي (الكارثية) catastrophizing: أي القفز دائماً إلى أسوأ الاستنتاجات الممكنة للظرف، فتُبنى استنتاجات مصيرية على حدث تافه.

ح- المحاكمة العاطفية (الانفعالية) emotional reasoning: هي المحاكمة العقلية المبنية على المشاعر، وليس على الحقائق، مثل اعتقاد الشخص أن "مشاعره لا تخطئ" رغم عدم وجود برهان على صحة ما توصله إليه تلك المشاعر من استنتاجات.

تنجم عن التحريف المعرفي أفكار تلقائية automatic thoughts، وتهدف المعالجة المعرفية للاكتئاب إلى تعرّف أفكار المريض التلقائية وإلى فحصها عقلانياً وتعديلها بهدف إلغاء تأثيرها المعطل لقدرة المريض على التكيف مع الواقع، وتعديل ما ينجم عنها من ردود فعل انفعالية مفرطة وغير ملائمة، ويتم ذلك من خلال أربع خطوات عملية، هي: اكتشاف الأفكار التلقائية، وتحديد الآثار الضارة للأفكار التلقائية في المريض (عن طريق حفظ المريض مفكرة يكتب فيها أفكاره وما رافقها من مشاعر ومن تصرفات)، وأن تستبدل بالأفكار التلقائية أنماط فكرية أكثر واقعيةً وتكيفاً، وتعزيز المعالج للتغيرات الإيجابية في طرائق تفكير المريض. وقد توظف بعض الطرائق السلوكية للمساعدة على تحسين مستوى أداء المريض ودرجة انخراطه في نشاطات ممتعة تُبين له أنه ليس عاجزاً أو بلا قيمة، فتفيد في تخفيف شعوره بالاكتئاب.

تطبق المعالجة المعرفية للاكتئاب خلال فترة محدودة من الوقت (عادةً من اثنتي عشرة جلسة أسبوعية)، ويكلف المريض حفظ مفكرة يكتب فيها أفعاله وما رافقها من أفكار ومشاعر، ويراجع المعالج والمريض هذه المفكرة في أثناء جلسة العلاج

الأسبوعية التي تستمر عادة نحو ٤٥ دقيقة. يتم في أثناء جلسات العلاج تطبيق الطرائق التالية:

(١)- **شرح تعليمي** عن الاستعراف وكيفية تأثيره في الوجدان والسلوك.

(٢)- **جدولة فعالة** لما يجب أن يقوم به المريض ولما يقوم به فعلا: تهدف هذه الجدولة إلى التغلب على ابتعاد المريض المكتئب عن الانخراط بالنشاطات بسبب اعتقاده أنه إما سيفشل وإما أنه لن يتمتع بالمحاولة. يجدول المعالج والزبون يوم الزبون ساعةً بساعة، ويحفظ الزبون قائمتين من النشاطات: واحدة للنشاطات الملزم بها والثانية للتي نفذها فعلاً، وعندما يقارن الزبون القائمتين يجب أن يجد ارتجاعاً إيجابياً وراحة؛ لأنه قد تمكن من تنفيذ الخطة اليومية.

(٣)- **الإلزام بمهام متدرجة**: يطلب من المريض تقييم النشاطات من ناحية التمكن والتمتع وجدولتها في خطته اليومية مع إعطاء علامة لكل فعالية بحسب درجة شعوره بأنه تمكن منها، وتمتع بها، فتقدم كل مهمة منفذة تعزيزاً للسلوك المرغوب، وذلك ليس مهماً للمريض فحسب: بل أيضاً للمعالج الذي يستفيد منه في تحديد النشاطات التي يجب أو لا يجب التشجيع عليها.

(٤)- **تحديد الأفكار التلقائية عن طريق رصد النفس**: يطلب من المريض كتابة كل ما يمكنه من أفكاره المزعجة خارج جلسة العلاج أو أن يسجل الحوادث أو الظروف التي تولد الأفكار الاكتئابية؛ مما يساعد المريض على أن يصبح أكثر وعياً بالترابط بين الأفكار والمشاعر.

(٥)- **اختبار الأفكار التلقائية وفحص واقعيتها**: بعد أن يتعلم الزبون كيفية تمييز طرائق التفكير والأفكار النوعية التي تثبت الاكتئاب، يخضع كل فكرة منها لفحص واقعيتها بغية المساعدة على تصحيحها، وذلك عن طريق التساؤل عن البرهان الداعم لكل فكرة تلقائية والتفكير بإيجاد طرائق أخرى لفهمها، وتقدير ما إذا كانت فعلاً بتلك الدرجة من السوء؛ حتى لو كانت صحيحة.

٤- المعالجة السلوكية المعرفية cognitive behavioral therapy:

تنبه الكثير من المعالجين السلوكيين لأن التغير السلوكي غير كافٍ للمعالجة الفعالة وأنه يجب أن يرافقه تبدل في نمط التفكير (الاستعراف)، فمثلاً، قد يساعد استخدام الخطط (الاستراتيجيات) السلوكية المريض المكتئب على أن يصبح أكثر نشاطاً في الأعمال اليومية، ولكن لا يمكن توقع التحسن طويل الأمد من دون تعديل الأفكار المسببة للاكتئاب: فبدلاً من عدِّ البشر متلقين سلبيين للبيئة (كما هو الحال في السلوكية)؛ يجب أن ينظر إليهم على أنهم مساهمون فعالون في ترتيب البيئة وفي إثارة التنبيهات التي تردهم من البيئة (النظرة المعرفية)، وقد أصبح من الشائع مشاركة طرائق المعالجة المعرفية مع طرائق المعالجة السلوكية فيما يعرف بالمعالجة السلوكية المعرفية التي تستخدم بنجاح في تدبير مختلف الاضطرابات النفسية. فبالنسبة إلى القلق مثلاً؛ قد تعالج التظاهرات الفيزيولوجية (مثل تسارع نظم القلب والتنفس، وارتفاع ضغط الدم، وزيادة التوتر العضلي) بطرائق الاسترخاء، وتعالج التظاهرات السلوكية (مثل سوء أداء المهام الحركية النفسية، وتجنب الظروف المحدثة للقلق، ونقص النشاط الهادف) باستخدام إزالة التحسس التدريجي، وتعالج التظاهرات المعرفية (مثل الشعور بالخوف، وسوء التركيز، وانشغال التفكير بمخاوف وصفية مثل توقع الإخفاق) بطريقة تعديل الأفكار التلقائية. فالتنبيه العصبي المستقل (الودي) يسبب الأعراض نفسها مهما كان سببه، وتتطلب تسمية الانفعال المسبب له (خوف أو غضب أو غيره) تفسيراً من الشخص نفسه، ويعتمد هذا التفسير أفكاراً مبنية على التجارب السابقة والظروف الاجتماعية الراهنة؛ فقد تطلق على التنبيه الودي نفسه تسميات مختلفة من قبل مرضى مختلفين، وذلك بحسب سوابقهم وتوقعاتهم والمضمون الاجتماعي لما يمرون به... إلخ. ويمكن تعليم المرضى تعديل أفكارهم وإعادة تفسير مشاعرهم وتسميتها باستخدام مبادئ المعالجة المعرفية أو المعالجة السلوكية المعرفية.

توظف طرائق المعالجة المعرفية السلوكية في تعليم الناس مهارات قوب فعالة تساعدهم على اكتساب السيطرة على حياتهم، وتفيدهم حين التعامل مع الظروف الصعبة، بأن يعطى الزبون دوراً فعالاً بدل أن يكون مستسلماً منفعلاً للرعاية والعلاج الموصوف من قبل طبيب أو معالج. وتوفر هذه الطرائق علاجاً لمشكلات متعددة تتضمن الاضطرابات القلقية، والاضطرابات الوسواسية - القهرية، والاكتئاب، واضطرابات الأكل، والاضطرابات الألمية، وسوء الوظيفة الجنسية، والانفعالات والأفكار المزعجة مثل اللوم والذنب والغضب وانخفاض احترام الذات، والقوب مع مختلف أزمات الحياة، والوقاية من بعض الاضطرابات والأمراض المتعلقة بالسلوك مثل داء عوز المناعة البشرية المكتسب (AIDS). ومن تطبيقات المعالجة السلوكية المعرفية: تدريب حل المشكلات، وإعادة البناء المعرفي، وتدريب التعزيز الذاتي.

أ- تدريب حل المشكلات problem solving training:

تستخدم هذه الطريقة استخداماً واسعاً في مشورة الأزمات وفي المشورة الزواجية والمشورة العائلية كما سيرد في بحث المشورة النفسية، وتتألف من خمس خطوات أو أطوار، هي:

(١)- تمييز المشكلة.

(٢)- تعريف المشكلة وأهداف التداخل عن طريق صياغة المشكلة بمصطلحات جلية يمكن العمل عليها، ويمكن تسهيل تعريف المشكلة عن طريق محاولة الإجابة عن بعض الأسئلة مثل "أين تكمن المشكلة؟"، "ما هي المشكلة؟"، "ما الذي يثبت المشكلة؟".

(٣)- وضع حلول بديلة وخطة عمل، فيطلب مثلاً من الزبون جدولة مختلف الخيارات الممكنة للتعامل مع المشكلة، ثم تستكشف المشكلة في ضوء احتياجات الزبون ونمط حياته وقيمتها، ويفحص كل خيار من حيث مدى ملاءمته وإمكانية تطبيقه وما قد ينجم عن تطبيقه من فوائد ومكاسب؛ وأيضاً من مخاطر وخسائر. تتم بهذه الطريقة مساعدة الشخص على تقييم الخيارات المتاحة ورفض ما كان منها غير كافٍ أو بلا طائل والإبقاء على الحلول التي يجدها مريحة ومناسبة له.

(٤)- اتخاذ قرار بانتقاء الحل وتنفيذ خطة العمل. بعد انتقاء الحل الذي يعتقد الشخص أنه الأفضل بالنسبة إليه: توضع خطة لتطبيق ذلك الحل، وتقسم الأفعال اللازمة لبلوغ الهدف إلى خطوات أو مهام منفصلة تساعد على رصد التقدم نحو حل المشكلة، ويستفاد من إنهاء كل خطوة أو مهمة بنجاح في استمرار دفع الزبون وفي تعزيز سلوكه.

(٥)- تقييم نتيجة خطة العمل. قد يتطلب الأمر بعد هذا التقييم تعديل خطة العمل، أو تكرار حدثية حل المشكلة واتخاذ القرار.

ب- إعادة البناء المعرفي cognitive restructuring:

تهدف طرائق إعادة البناء المعرفي إلى تعليم مهارات القوب، ففي حين تساعد الخطط (الاستراتيجيات) السلوكية الزبون على القوب مع القلق بوساطة الاسترخاء، تُعلّم طرائق إعادة البناء المعرفي الزبون كيفية القوب مع مختلف كروب الحياة ومع مختلف الانفعالات السلبية. من هذه الطرائق **المعالجة الانفعالية المنطقية rational emotive therapy** المشتقة من فرضية أن الانفعالات البشرية تنجم عن التفكير والتعبير اللفظي عن الذات، أو ترافقها مباشرةً؛ وأن الاضطراب الانفعالي ينجم عن أفكار غير منطقية مثل اعتقاد الشخص أن كل إنجازاته يجب أن تكون مثالية الكمال؛ لكي يعدّ نفسه غير مخفق، أو الاعتقاد أن استحسان الآخرين وحبّهم ضروريان: لكي يشعر بقيمة نفسه (مثلاً: "يجب أن يحبني الجميع: وإلا فأنا بلا قيمة"). تهدف المعالجة الانفعالية المنطقية إلى تصحيح الاضطرابات الانفعالية عن طريق تغيير نمط تفكير الشخص وإبعاده عن بعض المعتقدات غير المنطقية الوصفية، والمهمة الكبرى للمعالج هي مواجهة الشخص بأفكاره غير المنطقية وبأقواله المحبطة لذاته، ويتم ذلك عن طريق إطلاع الشخص على حقيقة أن أفكاره غير المعقولة تجعله غير سعيد، ومن ثم تعليمه كيفية تصحيحها، فيقوم المعالج بمواجهة تلك الأفكار المحبطة وغير المنطقية وتكذيبها وإنكارها؛ وبتأويلها تأويلاً مباشراً؛ وبتشجيع الزبون على إعادة تقييمها: فيطلب من الزبون أن يفكر بصوت مرتفع بصورة يمكن معها للمعالج مساعدته على تقييم الافتراضات غير الواقعية وتعديلها، كما يشجع الزبون على تطبيق هذه الطريقة في ظروف الحياة الحقيقية.

ج- تدريب التعزيز الذاتي self-reinforcement training:

يؤدي عدم مكافأة الشخص لنفسه على إنجازاته إلى انخفاض احترام الذات وإلى الشعور بالاكتئاب، ويهدف تدريب التعزيز الذاتي إلى زيادة اهتمام الشخص بأقواله وأفعاله، وإلى تعليمه أن يكافئ نفسه ويمدحها كلما قام بأداء مقبول.

رابعاً- طرائق العلاج النفسي الجماعي:

● علاج الجماعة group therapy:

علاج الجماعة أو العلاج النفسي الجماعي هو شكل من أشكال المعالجة النفسية يقوم فيه معالج واحد أو أكثر بمعالجة مجموعة صغيرة من الناس تعامل كجماعة، وتطبق فيه عادةً معالجة تحليلية نفسية جماعية تستخدم سياق الجماعة وحدثيات الجماعة كآلية للتغيير عن طريق إحداث علاقات بين أفراد الجماعة واستكشافها واختبارها؛ ولكن علاج الجماعة ليس بالضرورة تحليلياً؛ فقد يستخدم فيه أي شكل من أشكال المعالجة النفسية بما في ذلك المعالجة السلوكية المعرفية، فهناك مثلاً جماعات نشاطات، وجماعات دعم، وجماعات حل مشكلات، وجماعات التعبير غير اللفظي مثل المسرح النفسي والعلاج بالموسيقا أو بالرقص.

ينصب الاهتمام في علاج الجماعة على العلاقات المتبادلة بين أفراد جماعة من الناس، وليس على العلاقات الفردية كما هو الحال في العلاج النفسي الفردي؛ إذ يشارك أفراد

الجماعة العلاجية بعضهم بعضاً في معايشة مشكلاتهم وفي تحديد العوائق والصعوبات التي يواجهها كل منهم في تعامله مع بقية أفراد الجماعة، ويكون كل فرد من أفراد الجماعة محط نقد بقية أفراد الجماعة وتشجيعهم ودعمهم؛ مما يزيد من قدرته على تحديد العوائق والصعوبات التي يواجهها في بناء علاقاته الشخصية على نحو عام. عملياً تتشكل الجماعة من معالج واحد أو أكثر ومن عدد صغير (نحو ١٢ فرداً) من أفراد متقاربي السن يفضل أن يكون عدد الذكور بينهم مساوياً لعدد الإناث. يناقش المعالج مع أفراد الجماعة مختلف الموضوعات بحرية تامة بوصفه واحداً منهم من دون أن يوجههم أو أن يتحكم مباشرةً بمجرى النقاش؛ إلا أذا تاه الحوار في مواضيع ليس لها جدوى. أما بقية أفراد الجماعة؛ فيفترض أن يقوم كل منهم بأداء "دور نفسي" يهدف إلى حل مشكلاته في أثناء جلسة العلاج الجماعي، ولكن يشعر أفراد الجماعة عادةً بقلق يمنعهم من أداء الدور النفسي المطلوب؛ فغالباً ما يتجنب المرضى أداء ذلك الدور بطرائق مختلفة كالتزام الصمت طوال فترة جلسة العلاج الجماعي، أو الحديث عن أمور لا علاقة لها بموضوع الحوار كأحوال الطقس مثلاً. وتكمن مهارة المعالج في تسخير القلق الموجود داخل الجماعة من أجل الحصول على أفضل أداء للدور النفسي من قبل أفراد الجماعة العلاجية، وكلما زادت الثقة بين أفراد الجماعة زاد التلاحم بين أفرادها؛ مما يشجعهم على أداء دورهم النفسي الذي يهدف إلى التغلب على المشكلات الفردية.

بدأ تطوير علاج الجماعة في النصف الأول من القرن الماضي، وتزايد استخدامه بعد الحرب العالمية الثانية بسبب كثرة المصابين باضطرابات نفسية مثل "تعب المعارك" وقلة عدد المعالجين، وقد قام كثير من الأطباء والمعالجين النفسيين بدراسة ظواهر علاج الجماعة، ويعد يالوم Yalom أول من حدد **العناصر العلاجية في علاج الجماعة، وهي:**

١- **الشمولية** universality: أي أن يميز أعضاء المجموعة أن معاناتهم شائعة وتحظى باهتمام إنساني عام عن طريق مشاركة الخبرات والمشاعر بينهم؛ مما يساعد كلاً منهم على التخلص من الإحساس بالعزلة؛ وعلى التأكد من مشروعية خبراته على نحو يزيد من احترامه نفسه.

٢- **الإيثار** altruism: فالجماعة تتيح الفرصة أمام مساعدة آخرين والتمتع بالمقدرة على العطاء؛ مما يزيد من احترام الذات، ويساعد على تطوير مهارات تواصل وأنماط تأقلم مفيدة.

٣- **زرع الأمل** instillation of hope؛ إذ تتشكل الجماعة من أعضاء في مراحل مختلفة من التطور والشفاء، ويفيد وجود أعضاء بمراحل متقدمة في تشجيع أعضاء ما زالوا يصارعون أعراضهم والهامهم.

٤- **نشر المعلومات** imparting information؛ إذ يفيد أعضاء الجماعة بعضهم بعضاً بما يملكونه من معلومات حول العلاجات والخدمات المتوافرة لهم مثلاً.

٥- **تلخيص تصحيحي لخبرات العائلة الأصلية** corrective recapitulation of the primary family experience؛ إذ يُوظِّف أعضاء الجماعة - في المعالج وفي باقي أعضاء الجماعة - مشاعرهم تجاه والديهم وإخوتهم، وذلك هو شكل من الإنقال خاص بعلاج الجماعة، وتساعد تأويلات المعالج على تفهم تأثير خبرات الطفولة في شخصية كل من أعضاء الجماعة؛ مما قد يعلمهم تجنب تكرار نماذج غير مجدية من التفاعلات القديمة في العلاقات الراهنة.

٦- **إحداث طرائق للاختلاط الاجتماعي** development of socializing techniques؛ إذ توفر بيئة الجماعة وسطاً آمناً وداعماً لأعضائها للمخاطرة بتوسيع مخزونهم من أنماط السلوك الاجتماعي ومن المهارات الاجتماعية.

٧- **سلوك المحاكاة** imitative behaviour: فيطور أعضاء الجماعة مهاراتهم الاجتماعية عن طريق مراقبة سلوك المعالج وبقية أعضاء الجماعة وتقليدهم والاقتداء بهم للقيام - مثلاً- بمشاركة المشاعر الشخصية وإبداء الاهتمام ودعم الآخرين.

٨- **التعاضد (التماسك)** cohesiveness: ويعتقد أنه العنصر العلاجي الأول الذي تشتق منه بقية العناصر المذكورة آنفاً، فالناس بحاجة إلى حسّ الانتماء، ولا يحدث التطور الشخصي إلا في سياق التفاعل مع آخرين، وتمنح الجماعة المتعاضدة (المتماسكة) كل أعضائها شعوراً بالانتماء والتقبل والشرعية.

٩- **عوامل وجودية** existential factors: تعلم الشخص أن عليه تحمل مسؤوليات حياته وعواقب قراراته.

١٠- **التنفيس** catharsis: وهو تفريغ الضيق الانفعالي عن طريق التعبير الحر وغير المشروط عن العواطف، ويتخلّص أعضاء الجماعة من مشاعر العار والذنب المزمنة حين تتاح لهم الفرصة للتحدث عن تجاربهم أمام مستمعين متعاطفين.

١١- **التعلم من الآخرين** interpersonal learning؛ إذ يزداد وعي الفرد لذاته عبر التفاعل مع بقية أعضاء الجماعة وما

يتلقاه منهم من ترجيع feedback يخص سلوكه وتأثيره في الآخرين.

١٢- تفهم النفس self-understanding: يتداخل هذا العنصر مع التعلم من الآخرين؛ ولكن يقصد به تحقيق مستويات أعلى من تبصر الفرد بمنشأ مشكلاته وبالدوافع اللاشعورية الكامنة خلف سلوكه.

يمكن لعلاج الجماعة أن يشكل جزءاً من المجتمع العلاجي في المستشفيات النفسية أو المستشفيات النهارية، حيث قد يشتمل - إضافةً إلى المعالجة الكلامية - على معالجات تعبيرية مثل المسرح النفسي والعلاجات الفنية والمعالجة بالرقص، كما يمكن تقديم علاج الجماعة على نحو منفرد.

هناك براهين واضحة على فعالية علاج الجماعة في تدبير الاكتئاب، وفي علاج ضحايا سوء المعاملة الجنسية والمحاربين القدماء المصابين باضطراب الكرب التالي للرضح، وهناك براهين أضعف على فائدة علاج الجماعة في تدبير اضطراب الشخصية الحدية.

- **المعالجة العائلية family therapy**:

رغم أن من يراجع الطبيب أو المعالج النفسي قد يكون شخصاً واحداً؛ يتبين في بعض الأحيان أن المشكلة ليست محصورةً بالشخص نفسه، بل هي نتيجة لطريق العمل والتفاعل ضمن عائلته؛ مما يجعل من الضروري تقييم كل العائلة بهدف تغيير أدائها؛ فقد يفيد تحسين أداء العائلة كلاً من الشخص طالب المعالجة والعائلة كلها.

يهدف تقييم العائلة إلى استكشاف الأداء الراهن في العائلة ونقاط قوة العائلة ونقاط ضعفها وكيف بدأت المشكلة، واستناداً إلى هذا التقييم يمكن التخطيط للعائلة: لكي تتغير إلى الأفضل أو لكي تعيد تأطير مشكلاتها، **وتتضمن أهداف التقييم:**

١- تحديد مشكلة العائلة التي يجب التعامل معها. فقد تخفي الشكوى الرئيسية شكاوى أعمق، وقد يرغب بعض أفراد العائلة في حرف الانتباه عنهم وتوجيهه باتجاه أفراد آخرين من العائلة.

٢- تقييم التفاعلات والعلاقات ذات الصلة بالمشكلة ضمن العائلة.

٣- فهم الدور الذي تؤديه المشكلة في حياة العائلة.

لا يمكن الفصل التام بين تقييم العائلة وبين التداخل؛ إذ لا تقتصر مهمة التقييم على تحديد المشكلة، بل تتضمن أيضاً إشغال كل العائلة بالمعالجة، وقد يكون ذلك صعباً؛ لأن بعض العائلات تقاوم التغيير. فقد يكون في استمرار المشكلة فوائد مهمة تقع خارج نطاق إدراك العائلة، مثلاً: قد يستفيد الوالدان من التركيز على ابنهما المراهق ومن تقديمه على أنه مشكلة العائلة في تجنب التعامل مع خلافاتهما الزوجية الجدية. لذلك من الضروري أن يبقى المعالج على اتصال مستمر مع كل فرد من أفراد العائلة طوال فترة الجلسة، وأن يلاحظ كل أنماط التواصل اللفظية وغير اللفظية المستخدمة وأن يرصد حدثية المعالجة، ولما كان من المستحيل على معالج منفرد القيام بكل هذه المهام في الوقت نفسه؛ يتم عادةً دعم المعالج بمعالجين مشاركين.

تنفذ المعالجة العائلية في غرفة كبيرة تحتوي على كراسيّ مرتبة بشكل دائرة وعلى طاولة صغيرة في المركز عليها بعض ألعاب الأطفال وأدوات الرسم، وتزود غرفة المعالجة عادةً بمرآة وحيدة الاتجاه تمكن المعالجين المشاركين من المراقبة والتدخل في أثناء الجلسة عند الحاجة، أما إذا لم تتوافر مرآة وحيدة الاتجاه: فيمكن لمعالج مشارك (أو معالجين مشاركين) الحضور في غرفة المعالجة. من المهم جداً مشاركة كل أفراد العائلة بجلسات التقييم والمعالجة، ورغم أن بعض المعالجين يشعرون بالقلق حول مشاركة الأطفال الصغار في الجلسات؛ لأنهم يتطلبون الكثير من الانتباه؛ فإنه من الضروري وجود جميع أفراد العائلة بما فيهم الرضع، بل قد يدعى إلى جلسات المعالجة أشخاص آخرون يبين تقييم المعالج أن لهم صلة بفهم مشكلة العائلة، وذلك مهم على نحو خاص في حالة العائلة الممتدة؛ فرغم أن وجود الأعمام والأخوال قد لا يكون ضرورياً في أثناء التقييم؛ لا بد من مشاركتهم في خطة المعالجة.

تبنى التداخلات العلاجية على فهم كيفية عمل العائلة، ويتطلب ذلك الفهم والتداخل أن يكون المعالج مرناً ومبدعاً، فيندمج مع ظروف الجلسة العلاجية، ويتفهمها، ويتجاوب معها، كما يعمل على تحديد نمط العائلة وبنيتها وخطتها (استراتيجيتها) من طريق تحديد أمور متنوعة مثل تعرّف الشخص المسيطر في العائلة، وكيفية التعبير عن عدم الموافقة، والشخص المستضعف في العائلة. ولكن يجب على المعالج دائماً أن يتجنب الانجراف ليؤدي دوراً في نظام العائلة، وألا يحاول حماية من يراه ضعيفاً، وألا يطلق أحكاماً أو يعطي نصائح؛ فقد يعيق ذلك الانجراف التغيير ضمن العائلة.

هناك **ثلاث مدارس رئيسية للمعالجة العائلية**؛ تركز المقاربة الجهازية systemic approach على أهمية الحركات الجلية والخفية للعائلة عبر مراحل التطور، وتركز المقاربة

البنيوية structural approach على أهمية بنية العائلة وتنظيمها وأدوارها وحدودها، وتركز المقاربة الاستراتيجية strategic approach على التواصل وعلى الاستجابات اللفظية وغير اللفظية لأفراد العائلة بعضهم ببعض وللمعالج. تحتاج ممارسة أي من هذه الطرائق إلى تدريب نوعي تحت إشراف معالجين خبراء، فهناك دائماً مخاطر وصعوبات قد يقع فيها حتى المعالج الخبير بتطبيق المعالجة العائلية، منها مثلاً:

١- **مشكلة توفير حماسة** كل أفراد العائلة ومشاركتهم في المعالجة النفسية.

٢- **احتمال تعريض بعض أفراد العائلة للخطر** عند اشتمالهم بمعالجة عائلية مكثفة؛ إذ يتطلب تكثيف الانتباه الموجه لأي فرد من أفراد العائلة مصاب بالاكتئاب أو باضطراب ذهاني أو لديه أفكار انتحارية؛ فقد يلزم مثل هؤلاء الأفراد بمعالجة فردية تقي من تدهور محتمل.

٣- **خطر تفكك العائلة** نتيجة تغيير وضعها الراهن، ولكن انتهاء المعالجة إلى تفكك العائلة أو الطلاق لا يعني بالضرورة أن المعالجة كانت مخفقة؛ فربما كانت المعالجة العائلية ضرورية لكي يميز الزوجان أن إنهاء الزواج ليس إخفاقاً بل خيار، ولكي يتقبلا الطلاق كبداية كما هو نهاية.

خامساً- المشورة النفسية counseling:

من الصعب وضع حد فاصل بين المعالجة النفسية وبين المشورة النفسية (أو الإرشاد النفسي)، فلكل منهما الهدف نفسه، ألا وهو إحداث تغيير في السلوك بوسائط نفسية، وتؤدي وحدة الهدف هذه إلى جعلهما يشتركان أيضاً بخواص كثيرة مثل توفير بيئة تسهل على الزبون فتح قلبه وعقله، وإفساح المجال أمام التفريغ الانفعالي، وتشجيع الزبون على توضيح مشكلاته، وتحديد أهدافه وتعلم طرائق أكثر نفعاً للقوب مع المتغيرات البيئية. وتتألف البيئة التمكينية empowering environment في كل منهما: من شخص مهني (مشاور أو معالج نفسي) وزبون (شخص أو عائلة) يحتاج إلى المساعدة، ويشترط أن يتمتع المعالج أو المشاور بمعارف ومهارات مهنية ضرورية وببعض السمات الشخصية (مثل الدفء والتعاطف والتحمل) التي توفر بيئة آمنة ومأمونة وموثوقة للزبون، كما أن شهادة كلية الطب ليست ضرورية، وليست كافية لممارسة أي منهما، بل يتطلب كل منهما دراسةً وتدريباً خاصاً.

هذا ما تتشابه به المعالجة النفسية والمشورة النفسية، أما الفوارق بينهما فهي نظرية أكثر منها عملية، منها أن المعالجة النفسية تهتم بالعوامل التي يفترض أنها تساهم في ظهور السلوك المضطرب، في حين لا تهتم المشورة بالبحث عن جذور الاضطراب وأسبابه، بل تركز على إيجاد طرائق للتغلب على المشكلات الحالية؛ وليس على كيف بدأت ولماذا؟ ينجم عن ذلك اختلاف في الاهتمام بموضوع "بصيرة" الشخص بمشكلاته، ففي حين تنطلق المعالجة النفسية من تمييز الأسباب الكامنة خلف مشكلات الشخص وتأويلها وإدراكها؛ تركز المشورة على نحو رئيس على تغيير السلوك بدلاً من فهم الزبون. فإذا أُخذت مثلاً مشكلة شاب يواجه صعوبات في العمل وفي الحفاظ على وظيفة؛ فإن المعالجة النفسية التحليلية تمكن الزبون من فهم سلوكه الفعلي في ضوء تجاربه السابقة، وتساعده على إيجاد رابط بين والده الصارم المتسلط وبين عدم مقدرته على الدفاع عن نفسه على نحو يؤثر في أدائه في العمل وفي تفاعله مع الآخرين، أما المشورة فتركز في هذه الحالة على الشكوى الرئيسية (كيفية المحافظة على الوظيفة) عن طريق استكشاف الخيارات الممكنة التي تساعد ذلك الشاب على تحقيق غاياته من دون إضفاء أهمية كبرى على فهم العلاقة العاصفة مع والده بوصفها سبباً محتملاً لمشكلته.

توفر المشورة إطار عمل يتعلم الزبون من خلاله كيفية مساعدة نفسه بأن تمكنه من السيطرة على مختلف مشكلات الحياة. فعندما يجب على الشخص تعلم القوب مع أزمة ما؛ يمكنه استخدام نمط القوب ذاته في التعامل مع أزمات مستقبلية. تختلف المشورة عن المعالجة النفسية بأن الزبون هو الذي يحدد المشكلة، ويختار خطة العمل من بين عدة بدائل، في حين يختار المعالج طريقة المعالجة في المعالجة النفسية، ولا يكتفي باختيار المقاربة العلاجية (معرفية، سلوكية، تحليلية) فحسب، بل يختار أيضاً أنسب طريقة لمشكلات الزبون من بين الطرائق المتوافرة. يفرض ذلك التساؤل عن المسؤولية التي يبدو أنها الفرق الأهم بين المعالجة النفسية وبين المشورة؛ إذ تقع مسؤولية تحديد المشكلة وخطة العلاج وأهداف المعالجة على عاتق المعالج في المعالجة النفسية، في حين يتحمل الزبون في المشورة مسؤولية الأفعال والقرارات التي يشعر بأنها صحيحة ومناسبة له.

المهارات الأساسية:

تتعلق المهارات الأساسية للمشاور بالملاحظة وبالتواصل، وهما أمران لا يمكن أن يكونا منفصلين أو مستقلين أحدهما عن الآخر؛ لأن التواصل مبني على مهارات الملاحظة،

وباجتماعهما معاً يمكنهما المساهمة باستقبال رسائل الزبون وفهمها والاستجابة لها. تتضمن الملاحظة الفعالة والدقيقة الإصغاء الموضوعي الفاعل لكل من العناصر اللفظية وغير اللفظية في المقابلات مع الآخرين، ويتضمن التواصل الفعال الملاحظة كأساس لتبادل المعلومات، كما يتوقع من المشاور أن يتفهم الشخص المحتاج إلى المساعدة؛ مما يوجب أن يكون للمشاور هوية ودور مهني متحرر من تأثير معتقداته الشخصية ومواقفه وأحكامه المسبّقة؛ فالتمكن من مساعدة الآخرين يتطلب أن يعي المشاور خصائصه الذاتية وأن يعرف نفسه على نحو كافٍ لتمكينه من أن يكون صادقاً مع زبائنه بغض النظر عن عرقهم أو لونهم أو خلفيتهم الاثنية أو جنسهم أو عمرهم.

لا يقتصر الإصغاء الفعال على مجرد الاستماع إلى ما يقوله الزبون فحسب، بل يتضمن أيضاً التيقظ للتلميحات اللفظية وغير اللفظية، وللأخيرة أهمية كسابقتها. ويمكن للشخص تعلم أن يصبح أكثر حساسيةً للتلميحات غير اللفظية التي يطلق عليها عادةً اسم "لغة الجسم" للدلالة على أن للجسم شأناً مهماً في التواصل؛ إذ يمكن لجسم الشخص أن "يتكلم" بطرائق عديدة، مثل "التكلم" عبر تعابير الوجه أو الإيماءات النوعية أو حركة الجسم العامة أو "سلوك العين"، وهناك أهمية خاصة لملاحظة اختلاف تعابير جسم الزبون عن أقواله، كأن يقول: إنه مرتاح في حين يوحي توتر عضلات وجهه وتهدج صوته عكس ذلك، مما يوجب تنبه المشاور إلى ضرورة التساؤل عما يحدث، فهل يحاول الزبون كبت مشاعره؟ وهل هذا الوقت مناسب لمساعدته على تنفيس تلك المشاعر؟ ويجب حين تؤخذ لغة الجسم بالحسبان الانتباه لمضامينها الثقافية، فقد يفسر غض النظر على أنه دليل على الارتباك؛ مع أنه قد يكون مسألة تأدب واحترام؛ فيفترض بالأنثى في بعض أنحاء المجتمعات المحافظة ألا تنظر مباشرةً إلى الذكر حتى حين تخاطبه.

يتطلب الإصغاء الفعال التشاعر شرطاً مسبقاً ضرورياً لتأسيس علاقة حميمة؛ ولكن ذلك لا يعني انفعال المشاور بمشاعر مثل الغضب أو الأسف من أجل المريض، كما لا يعني أن يحاول المشاور إظهار الاهتمام عن طريق التصرف كأب أو صديق، فليس ذلك ما يحتاج إليه الزبون في حقيقة الأمر، وبالمقابل، فإن التشاعر يروج لمناخ من التفهم والثقة عندما يضع المشاور نفسه مكان الزبون، ويتقبل مؤقتاً طريقة تفكيره، ويطلع على واقعه، ويتفهم عالمه. يُمَكِّن ذلك المشاور من أن يفهم ويشعر "كما لو" كان هو الزبون، ولكن دون أن يفقد بصيرته بـ"كما لو" مطلقاً، ويمكنه عكس هذا النوع من التفهم بعبارات بسيطة تظهر أنه يعي ما يقوله الزبون، مثل "لا بدّ أنك شعرت بالإهانة" أو "لقد مررت حقاً بأوقات صعبة"؛ مما يجعل الزبون يشعر بأن المشاور صادق وبأن ما يقوله ليس مجرد ارتجاع فارغ أو جملة مؤدبة أو تملق.

الاستجواب questioning هو إحدى طرائق التواصل ذات الوظيفة المهمة إما في بدء تبادل المعلومات وإما في نهايته، تبين عدة دراسات أن لدى طلاب الطب عجزاً شديداً في طرائق الاستجواب؛ وأن التدريب الطبي المعتاد لا يبدو نافعاً في التغلب على ذلك العجز. لذلك يجب على الطبيب الانتباه أن طرائق الاستجواب تختلف باختلاف سبب المقابلة أو التواصل؛ فتختلف الأسئلة الموجهة في مقابلة مخصصة لجمع المعلومات عن الأسئلة المطروحة في مقابلة تهدف إلى التوضيح أو الاستكشاف أو تشجيع التحدث. وهناك عدة أنواع من الأسئلة، مثل السؤال المفتوح (الذي يبدأ عادةً بـ ماذا أو أين أو كيف)، والمغلق (الذي يجاب عليه فقط بنعم أو لا، مثل: "هل تشعر بالندم على فعلتك؟")، والمباشر (لا بد أنك تكره أختك)، وغير المباشر (أرغب بسماع مشاعرك تجاه أختك)، والموجه (تأخذ الدواء مرتين باليوم، أليس كذلك؟)، والمتجاوب (أود أن أعرف المزيد عن ألمك). وعلى المشاور إيجاد توازن بين جميع أنماط الأسئلة معتمداً على الاستجواب باستخدام "ماذا" و"كيف" و"أين"، مع تذكر أن الأسئلة المغلقة والموجهة والمباشرة لا تفيد في إغناء المعلومات، ويجب تجنبها ما أمكن. كما أن الأسئلة المفتوحة التي تبدأ بـ"لماذا؟"هي عادةً غير منتجة؛ لأنها موجهة إلى استكشاف الأسباب الكامنة التي قد لا يكون المريض واعياً لها، فسؤال مريض وسواسي "لماذا يصر على تفقد ما إذا كانت الأبواب موصدة"؛ أو مريض رهابي "لماذا يخاف من شيء غير مؤذٍ"، يجاب عليه عادةً بعبارة "لا أعرف".

لا توجد وصفة جاهزة لاستجواب مثالي؛ لأن طبيعة الاستجواب وطريقته تتعلق بأهداف المقابلة وبدرجة مهارة المشاور؛ فقد يصعب تجنب الأسئلة المغلقة إذا كان الهدف جمع المعلومات، وقد يصعب توجيه أسئلة مباشرة في مطلع المقابلة، ولكن قد يكون استخدام الأسئلة المغلقة والمباشرة أكثر فائدةً بالنسبة إلى زبون قلق ومرتبك؛ لأنه قد يعاني من مشكلات في التعبير عن نفسه، والقاعدة الذهبية هي تجنب توجيه أسئلة تتضمن عدة أفكار.

التداخلات:

يقصد بالتداخلات مهارات التواصل الأكثر نوعيةً من

الملاحظة والإصغاء، مثل التوضيح clarification، والعكس reflection، والمجابهة confrontation، والتلخيص summarization، والتأويل interpretation، والطمأنة reassurance، وتوظيف الصمت على نحو ملائم.

• **يستخدم التوضيح** عند الحاجة للتأكد من إحدى نواحي المواد التي قدمها الزبون، ولا يستخدم فقط لخدمة المشاور، بل أيضاً لمساعدة الزبون على توضيح أهمية بعض أقواله، فحتى لو فهم المشاور ما قاله الزبون على نحو تام؛ قد يستفيد الزبون من مطالبة المشاور له ببعض التوضيح مستخدماً عبارات مثل: "آسف لم أفهم ما قلت، هل يمكنك قوله مرّة ثانية؟"، "هل يمكنك إعطائي مثالاً عما قلته الآن؟"، "هل يمكنك إخباري أكثر عن شعورك عندما صرخ زوجك بوجهك؟".

• **يقصد بالمجابهة** مواجهة الزبون مباشرةً ببعض معتقداته أو مظاهر سلوكه المكررة والتي ليس سهلاً التخلص منها أو تغييرها، ولا يجب استخدام هذا التداخل لمواجهة زبون لديه هلوسة بأن هلوسته غير موجودة في الواقع أو بأنها غلط، بل تفيد المجابهة في إلقاء الضوء على أمور متكررة قد لا يكون الزبون واعياً لها، أو يحاول الزبون تجنبها أو إنكارها؛ لمساعدته على تحسين فهم مشاعره وأفكاره وسلوكه. ولكن الارتكاس للمجابهة قد يكون عكس المتوقع، فقد لا يكون الزبون جاهزاً لتقبل ما قيل، وقد يصبح غاضباً أو يشعر بالإهانة أو بأنه قد أسيء فهمه. لذلك يجدر التنبيه على أن التعامل مع هذا النمط من التداخل صعب، ولا يجلب دائماً النتيجة المرجوة، ولا يجب استخدامه إلا من قبل مشاور خبير، ومن الأمثلة على المجابهة: "لدي بعض الأخبار السيئة، أظهرت نتيجة تحليل الدم أنك مصاب بالإيدز"، "أخبرتني أنك بحاجة ماسة إلى رؤية طبيبك الجراح، ثم لم تحضر بحسب الموعد"، "تفكر بأن تأخذ ذلك العمل، ولكن هل أنت فعلاً قادر على تحمل مسؤولياته؟".

• **التلخيص** هو تجميع الأفكار والمشاعر التي عبر عنها الزبون في أثناء الجلسة في جملة موجزة، ويمكن القيام بذلك في مطلع الجلسة أو في أثنائها أو في نهايتها كنوع من مراجعة النقاط الرئيسة في مشاعر الزبون وأفكاره أو تكثيفها، وبذلك يسهل هذا التداخل التوضيح والتمييز والتفهم، ومن الأمثلة عليه قول المشاور: "كيف تشعر بخصوص ما أخبرتني به اليوم؟"، "هل تخبرني ماذا استفدت من جلسة اليوم؟"، "إذا لم تخني ذاكرتي فقد كنا نناقش علاقتك بإخوتك في جلستنا السابقة، أليس كذلك؟".

• **العكس** هو إرجاع ما عبر عنه الزبون إليه، ويجب أن يتم بكل ما أمكن من الدقة واللطف، فهو ليس مجرد طريقة لتركيز انتباه الزبون على أمور مهمة مثل المشاعر والخبرات فحسب، بل أيضاً طريقة لإظهار القبول والتشاعر؛ مما يزيد من حرية الزبون، ويشجع استقصاءً إضافياً للمشاعر. مقارنةً بالتلخيص، يركز العكس على عبارات الزبون وملاحظاته الآنية، مثلاً: إذا قالت زبونة: "أريد فعلاً أن أجعل زوجي يشعر بالتحسن، ولكنه يتصرف وكأنه يكرهني؟"؛ قد يقول المشاور: "يتصرف وكأنه يكرهك؟".

• **تمثل الطمأنة** نوعاً من الارتجاع الإيجابي الذي يمنح الزبون الأمل والدعم والتشجيع، فهي تركز دائماً على العناصر أو الخصائل الإيجابية المتفائلة في حياة المريض أو على كليهما معاً، وتستخدم في الظروف التي يعبر فيها الزبون عن الخوف أو اللوم أو الذنب أو غيرها من المشاعر المزعجة، فبالتركيز على النواحي الإيجابية التي قد لا يكون الزبون قد أخذها بالحسبان بسبب غرقه بالمشاعر التشاؤمية؛ قد تفيد الطمأنة في تخفيف الضيق، مثلاً: يقول الزبون: "لقد كانت هذه هي القشة التي قصمت ظهر البعير. لم يعد يمكنني التحمل أكثر"، فيقول المشاور: "أفهم أنك تمر بأوقات صعبة، ولكنك متأقلم معها على نحو جيد. فأنت تعتني بأمك، وقد حصلت على ترقية في وظيفتك مؤخراً"، ومن الضروري توخي الحذر الشديد هنا لإبقاء هذا التداخل ضمن إطار واقعي.

• **الاستخدام المناسب للصمت** يعني أن صمت الزبون ليس دائماً سلبي التأثير في سير المشاورة. يرتعب كثير من المبتدئين في المهن النفسية من الصمت، فيعدونه علامة على أنهم ليسوا جيدين بما يكفي، وقد يلومون أنفسهم على ذلك المأزق غير المريح، كما يخشى كثير من الزبائن الصمت لاعتقادهم أن توقف المحادثة هو ظرف خارج عن نطاق سيطرتهم، ولكن حتى لو زاد الصمت من شعور الزبون بالتوتر والقلق وعدم الأمان، وحتى لو شعر المشاور بأنه مخفق؛ فإنه يبقى ممكناً استخدام الصمت كتداخل لفتح نقاش حول المشاعر والأفكار والتوقعات؛ فمن الخيارات التي قد يلجأ إليها المشاور لتشجيع استقصاء سبب الصمت قوله: "أتعجب ماذا يحدث الآن؟"، "أشعر بأن شيئاً ما يحدث، هل ترغب بمشاركته معي؟"، كما قد يكون الصمت علامة على أن موضوع النقاش قد استنفد أو أن نهاية الجلسة قد اقتربت، وعندها قد يكون من المناسب القول: "ربما قد قلنا كل ما لدينا اليوم"، أو "هل ترغب بإضافة أي شيء؟"، ويجدر بالذكر أيضاً أن الزبون قد

يحتاج إلى استراحة بعد نقاش مشحون انفعالياً وبعد التعبير عن الانفعالات أو توضيحها أو تلخيصها، ولكن - حتى حينها - يجب على المشاور إظهار أنه موجود مع الزبون ومن أجله ولمساعدته على الشعور بأنه مقبول ومفهوم، ويمكنه التعبير عن دعمه للزبون بجمل مثل: "لابأس بأن تبقى صامتاً. أنا معك. يمكنك المتابعة عندما تصبح جاهزاً". وبما أن الصمت قد يعدّ مشكلة للمشاور؛ فإنه من الحكمة أن يستكشف المشاور مشاعره الشخصية حول الصمت قبل أن يفكر بمساعدة الآخرين.

تطبق المشورة النفسية في حالات عديدة ومتنوعة، وفيما يلي تعريف بمشورة الأزمة مع تنويه بأزمة قد يتعرض لها أي طبيب أو معالج عند انتحار أحد مرضاه، ويلي ذلك تعريف بالحداد وبمضاعفاته وبمشورة الحداد.

مشورة الأزمة crisis counseling:

الحياة هي عملية تكيف مستمرة مع الأحداث والظروف، وقد يواجه الإنسان أحداثاً وظروفاً يعجز عن التعامل معها، فتشكل أزمة تتطلب تعلم طرائق جديدة ونافعة للقوب معها، والأزمة هي حالة خطرة جداً تتطلب اهتماماً آنياً وفعلاً عاجلاً، وتضع الأزمة الفرد المار بها بحالة صدمة وضيق يرافقها عادةً القلق والاكتئاب، وقد تُصحب بالأفكار الانتحارية. وتنجم الأزمة عن عوامل وحوادث عديدة مثل الوفاة أو الطلاق أو الاعتداء الجنسي أو تفكك العائلة أو فقد العمل أو المرض أو الهجرة إلى بلد آخر...إلخ. تهدف مشورة الأزمة إلى مساعدة المعرضين لمثل هذه العوامل والحوادث باستخدام مبادئ أساسية، هي البقاء في الحاضر "هنا والآن"، واستكشاف المشاعر الراهنة وتسهيل التعبير عنها، واستيضاح ماذا يريد الزبون، وفحص المستويات الأربعة لليأس (وهي مستوى اليأس غير المُدرك من قبل المصاب به، ومستوى اليأس الذي يعيه صاحبه، ومستوى رؤية النفس من منظور الضعف الذاتي وانعدام القيمة، ومستوى السعي إلى تخفيف اليأس دون جدوى؛ فتتصلب النفس ضد أي مساعدة)، والبحث عن علامات الاضطراب وعن نقاط القوة، واستطلاع أسوأ توقعات الزبون، وانتقاء منطقة للعمل عليها، والاتفاق على ما سيتم عمله من أجل حل الأزمة، واستطلاع أنظمة الدعم الاجتماعي المتوافرة للزبون.

يكون الزبون المأزوم عادةً مشلولاً بمشاعر مكثفة وغير قادر على اتخاذ القرارات؛ مما يتطلب تفكيراً عميقاً بمن يجب إخباره، وكيف ولماذا، وبمن سيعتني بالزبون وبأطفاله وبمنزله، وبمقدرة الزبون على التعامل مع المسائل المالية وغيرها، وبالتغييرات التي يجب حدوثها للمحافظة على سلامة الزبون، ويجب مناقشة كل البدائل الممكنة مع الزبون والأسباب الدافعة لقبول كل منها أو رفضه.

توجه المرحلة البدئية في مشاورة الأزمة باتجاه "تنفيس" الانفعالات؛ مما يسبب بعض الراحة، ويكون دور المشاور في هذه المرحلة دعم الزبون وتقبل ما يصدر عنه. ويفسح تنفيس المشاعر القوية المجال أمام قنوات أخرى للتواصل، فيصبح الزبون قادراً على إخبار المزيد عن أزمته، وعندها تصبح مهارات التواصل مهمة، فيستخدم المشاور التداخلات النوعية مثل التوضيح والطمأنة والعكس بهدف تسهيل فهم الزبون لأزمته ومساعدته على رؤية طرائق بديلة للقوب، ويساهم ذلك مساهمةً مهمة في اكتساب الزبون السيطرة على حياته وفي زيادة ثقته بنفسه.

تعمل مشورة الأزمة يداً بيد مع حل المشكلات، ففي حين تهتم مشورة الأزمة بـ"هنا والآن"؛ يركز حل المشكلات على التدبير الحاضر والمستقبلي للمشكلة، حيث يقود المشاور الزبون عبر عدة مراحل يستكشف في أثنائها حلولاً متنوعة اعتماداً على احتياجاته ومعتقداته ومواقفه والعواقب الممكنة لكل خطة عمل متوقعة، ويساعد المرور عبر مراحل حل المشكلة الزبون على الشعور بأنه قد انتقى الخيار الصحيح، واتخذ القرار المناسب، كما أن التجربة بكاملها مفيدة من ناحية نمو كل من الزبون والمشاور وتطورهما.

الخطوات الرئيسة في حل المشكلات هي تحديد المشكلة وتعريفها، ثم اقتراح خطط (استراتيجيات) قوب بديلة (حلول وخطط عمل)، ثم استطلاع كل حل بديل نسبةً إلى الاحتياجات النوعية والقيم والمعتقدات والمخاطر المحتملة والفوائد والعوائق الممكنة، ثم اختيار أحد الحلول لاعتماده وتنفيذه، ثم تحديد الخطوات السلوكية التي يجب القيام بها لتنفيذ الحل المعتمد، ثم تنفيذ خطوات الحل المعتمد خطوة خطوة، وأخيراً تقييم الحاصل للتأكد من أن الاختيار كان موفقاً.

انتحار المريض:

يُعدّ انتحار المرضى أحد أهم الأزمات التي قد يتعرض لها العاملون في الرعاية الصحية، والأطباء ليسو محصنين ضد الحداد المرضي والاكتئاب التالي للحداد عند مرورهم بمثل هذه الأزمات؛ مما يوجب عليهم التنبه لدرجة تأثرهم بالفقد، ليس من أجل سلامتهم وتوازنهم النفسي فحسب؛ بل أيضاً من أجل استمرار مقدرتهم على العناية بمرضاهم. تُعدّ الاضطرابات النفسية أهم أسباب الانتحار؛ إذ توجد عند

أكثر من ٩٠٪ من مجمل المنتحرين، لذلك فإن انتحار المريض هو من أهم الأخطار المهنية بالنسبة إلى الأطباء النفسيين؛ ولاسيما الذين يعالجون اضطرابات نفسية شديدة ومزمنة؛ فقد أظهرت الدراسات أن أكثر من نصف الأطباء النفسيين قد فقدوا على الأقل مريضاً واحداً، وأن العديدين منهم قد فقدوا أكثر من مريض واحد نتيجة الانتحار. ويبدي الأطباء في حالات الفقد هذه - مثلهم في ذلك مثل باقي البشر - ردود فعل شخصية متنوعة: فيشكو بعضهم النزق وانخفاض المزاج واضطراب النوم، وتحدث عند عديدين مظاهر حداد مرضي مثل الشعور بالذنب أو بالمسؤولية عن الوفاة، ورغبة بتكرار شرح ما حدث أو بمناقشة موضوع الموت، ومشاعر قوية من الرفض، وغضب على المتوفى، وخزي حول طريقة الموت. وقد تتفاقم هذه التظاهرات نتيجة الخوف من المقاضاة أو من العقوبات المسلكية، إضافةً إلى ضرورة مقابلة أفراد عائلة المتوفى انتحاراً لمساعدتهم على تجاوز الأزمة: فعلى الطبيب على نحو عام أن يقابل أفراد العائلة بعد الانتحار؛ إلا إذا وجدت أسباب تمنع ذلك، وأن يقدم لهم الدعم النفسي وأن يشرح لهم مفهوم الانتحار لمساعدتهم على تخفيف مشاعر الارتباك والشعور بالذنب والغضب، وربما شاركهم طقوس الجنازة والدفن؛ إذا رغب شخصياً بذلك.

أما الطبيب المتأثر نفسه؛ فقد يلقى الدعم من عائلته وأصدقائه وزملائه، ويجد بعضهم الراحة بالصلاة وبالتصدق على الفقراء، وينصح دائماً التفكير باستشارة زميل من الأطباء النفسيين الموثوقين وذوي الخبرة بغية تنفيس الانفعالات والحصول على دعم معنوي وتطوير ردود فعل إيجابية، وربما احتاج الأمر إلى تداخل مشورة الأزمة أو مشورة الحداد.

مشورة الحداد:

الحسرة أو الأسى grief هي الاستجابة الانفعالية والمعرفية والسلوكية لموت قريب أو صديق، أو لخسارة مادية أو معنوية بما في ذلك خسارة وظيفة جسدية أو أحد أعضاء الجسم (مثل بتر ذراع)، والحداد mourning هو الطقوس أو المراسم الخاصة المتبعة للتعبير عن الفقدان أو الخسارة. وتفاعل الأسى أو الحداد هو حالة إسعافية قد تواجه أي طبيب. فقد تحدث عند مريض شُلَّ أو بُتِرَ أحد أطرافه، كما قد تشاهد عند أقرباء مريض تُوفّي في أي قسم من أقسام المستشفى وأصدقائه وعند الناجين من الكوارث والحوادث. للطبيب دور مهم في تسهيل تفاعل الأسى الطبيعي في كل هذه الحالات، وقد يؤدي إهمال هذا الدور إلى معاناة غير ضرورية وإلى احتمال إطالة تفاعل الحداد.

يتعافى معظم الناس تماماً من تفاعل الحداد؛ ولكنه يصبح مَرَضِيّاً في قلّة منهم، فيسبب مضاعفات نفسية وجسدية مهمة كالشكاوى الجسدية المتعددة. ويمر تفاعل الحداد الطبيعي بثلاثة أطوار هي:

١- طور الصدمة والخدر الشعوري وعدم تصديق الخبر، ويستمر من دقائق إلى ساعات أو أيام، ويُسيطر فيه إنكار denial حدوث الفقد كآلية دفاع نفسي. وقد تشاهد بعض الأعراض الجسدية مثل جفاف الفم وخفقان القلب والأرق.

٢- الطور الثاني هو طور الحزن، ويتظاهر بمشاعر متناقضة مختلطة مثل الغضب والحزن والبكاء والشعور بالوحدة وقلة النوم وقلة الطعام وضعف التركيز ورؤية الفقيد بالأحلام، وأحياناً حالة من الهلوسة الكاذبة يرى فيها الشخص فقيده أو يسمع صوته؛ لكن مع إدراك الشخص أن هذه الصورة أو الأصوات غير حقيقية، ولا تنفي موت المتوفى. وقد يشعر المحزون بأن الحياة لا تستحق العيش؛ مما يجعل صعباً تمييز هذا الطور من الاكتئاب. يستمر الطور الثاني من عدة أسابيع إلى ستة أشهر دون أن يؤثر عادةً في الواجبات والمهام الشخصية، ويتم خلاله تقبل حقيقة الفقد.

٣- الطور الثالث هو طور اختتام الحداد، ويستمر حتى السنة، وهو طور تأقلم ينتهي بالتعافي ويتقبل أمر الله وقضائه، ومن ثم تتم إعادة تنظيم الحياة للتمكن من الاستمرار من دون الفقيد ومن العودة للنشاطات المعتادة على نحو تدريجي. ويبقى المحزون معرضاً لتفاعل الذكرى السنوية anniversary reaction الذي يتظاهر بمعاودة أعراض شبيهة بأعراض تفاعل الحداد حول الذكرى السنوية للفقد؛ ولاسيما إذا كان الفقيد طفلاً.

يبدي البشر تفاوتاً كبيراً في شدة الحداد الطبيعي ومدته بناءً على معتقداتهم الدينية والثقافية، وعلى ما تفرضه عليهم العادات والتقاليد، وعلى كيفية العودة للحياة المعتادة وتوقيتها، وعلى شخصية المحزون وعمره وصحته وثقافته ودرجة إيمانه، وما لديه من موارد وما يتلقاه من دعم اجتماعي، وما سبق له أن مر به من فقد مادي ومعنوي، وطبيعة علاقته بالمتوفى، ونمط الوفاة؛ فالوفاة المتوقعة لأسباب طبيعية تختلف عن الموت غير المتوقع لأسباب مفاجئة مثل الانتحار أو الحوادث أو القتل.

قد تكون فاجعة الوفاة من أكثر تجارب الحياة مرارة وألماً، فقد ترافق الشوق للفقيدبمشاعر متناقضة تشمل الشعور بالصدمة والحزن والأسف، والإحساس بالضياع والتعاسة

والوحدة وفقدان الحماية والغضب؛ لأن المتوفى "تخلى" عن المحزون، والشعور بالذنب نتيجة الإحساس بالتقصير أو نتيجة تذكر مواقف سيئة تجاه الفقيد؛ وقد يرافق ذلك تبدد الشخصية وذكريات وتخيلات تقتحم الوعي، وأعراض عصبية ودية، وصعوبة التركيز، وضعف الاهتمام بنشاطات الحياة اليومية. وقد يحلم المحزون بفقيده، أو يشعر بحضوره، ويفتش عنه، كما قد تحدث أهلاسات بصرية وسمعية للفقيد.

تكون مشاعر الحداد مستمرةً في البداية، ثم تأخذ شكلاً نوبياً تحرضه منبهات ذات علاقة بالفقيد، ثم تختلط تلك المشاعر بمشاعر إيجابية مثل الهدوء والسكينة وتقبل القضاء والقدر؛ مما يسهل الانتقال من مرحلة الحزن الحاد إلى مرحلة الحداد المكتمل خلال الأشهر القليلة التي تلي الوفاة؛ فيستوعب المفجوع معنى الموت وحقيقته، ويعود إلى النشاطات والعلاقات السارة وإيجاد طرائق جديدة تساعده على إكمال مسيرة حياته؛ دون انشغالات فكرية ملحة ودون إعاقة؛ ولكن أيضاً دون نسيان الفقيد؛ فقد يحافظ المحزون على تواصله مع الفقيد عن طريق الاحتفاظ بما يذكره به من كتابات أو ملابس أو غيرها من الممتلكات الخاصة، وأيضاً عن طريق الصلاة والدعاء وزيارة القبر.

تتوج رحلة الحداد الشاقة هذه بتأقلم جيد في معظم الحالات، ولا تتوافر أي براهين على أن الحداد الطبيعي يحتاج إلى شكل معيّن من المعالجة أو إلى تدخل مختص؛ إذ يكفي الدعم المقدم من قبل العائلة والأصدقاء وأحياناً رجال الدين، أما في البلاد الصناعية التي أصبح مثل هذا الدعم قليل التوافر فيها؛ فيتم التعويض من قبل جماعات أهلية تضم أناساً تعرضوا لحالات وفاة متشابهة مثل وفاة طفل أو الوفاة انتحاراً.

وتعتمد المساعدة المقدمة لتسهيل الحداد الطبيعي على المبادئ التالية:

١- مساعدة الشخص على تقبل حقيقة الفقد عن طريق تشجيعه على التعبير عن المشاعر التي تساوره مثل الغضب والذنب والحزن، بالسؤال مثلاً: "ما الذي تفتقده بخسارة المتوفى؟".

٢- تقييم شبكة الدعم الاجتماعي للشخص، وتوظيف الأهل والأصدقاء في تسهيل تفاعل الحداد عن طريق تشجيعهم على التحدث مع المحزون عن المتوفى.

٣- تسهيل العيش من دون المتوفى عن طريق المساعدة بحل المشكلات الاجتماعية والمالية المترتبة على الوفاة. مع نصح المحزون عدم اتخاذ قرارات مصيرية متسرعة.

٤- لا فائدة عادةً من التطمينات البسيطة مثل "من خلّف ما مات" و"الحياة يجب أن تستمر"، بل يحتاج تفاعل الحداد إلى بعض الوقت. ويمكن تسهيل الانسحاب العاطفي من المتوفى عن طريق تشجيع تشكيل علاقات جديدة.

٥- يخشى بعض المحزونين من الجنون؛ لأنهم سمعوا صوت المتوفى مثلاً؛ مما يوجب طمأنتهم بأن مثل تلك التجارب طبيعية.

٦- يمكن تشجيع معظم المحزونين على العودة إلى نشاطاتهم المعتادة مثل العمل خلال ٣-٦ أسابيع من الفقد.

الحداد المرضي:

يصعب على الأطباء على نحو عام تمييز الحداد الطبيعي من الحداد المرضي والاكتئاب التالي للحداد؛ مما قد يحرم المريض من العلاج بناءً على افتراضات خاطئة مفادها أن المحزون يجب أن يتحسن بقوة إيمانه أو إرادته أو شخصيته أو بفعل دعم أهله وأصدقائه. ومن المؤسف أن الحداد لا يدرس في معظم كليات الطب ولا في برامج تدريب الأطباء للاختصاص؛ مما يدفع إلى الاستعانة بالموروث الشعبي وبمفاهيم قد تكون مؤذية بدلاً من الاعتماد على الحكمة المسندة بالبراهين التجريبية حين التعامل مع هذه المشكلة الإنسانية العامة التي قد تعترض ممارسة أي طبيب. فقد يكون الحداد الطبيعي مؤلماً ومنهكاً؛ ولكنه عادة محتمل ومحدد لذاته ولا يتطلب علاجاً، أما الحداد المرضي والاكتئاب التالي للحداد؛ فقد يزمن مسبباً حالة خطرة من العجز ومؤثراً تأثيراً كبيراً جداً في إيقاع الحياة ونوعيتها، بل قد يهدد الحياة نفسها؛ إن لم يعالج.

الحداد المرضي هو حالة حداد لا تكتمل، وتستمر وقتاً طويلاً مسببةً إعاقةً صحية ومهنية واجتماعية كبيرة تستوجب تشخيصاً وتداخلاً طبياً. ويحدث الحداد المرضي في ١٠٪ من حالات الحداد؛ إذ يخفق المحزون في تقبل أمر الوفاة وفي تجاوز مرحلة الحزن الحاد التي قد تستمر لفترة غير محددة، وتصحب بهجمات متكررة من انفعالات مؤلمة، مع استمرار إنكار حدوث الوفاة وشعور بالغضب والمرارة، ومع تطفل أفكار تتعلق بموضوع الموت وتجنب علني لكل ما يذكر بالفقيد. يجد المحزون نفسه سجين حلقة متكررة تصبح محور حياته، وتتمحور حول مشاعر حنين شديد واشتياق للمتوفى وانشغال ذهني به، حيث يعتقد أن حياته قد انتهت وأن حزنه سوف لن ينتهي؛ بل قد لا يرغب بأن تنتهي فترة الحداد؛ لأنها كل ما تبقى له من الفقيد، وقد يشعر بأن التمتع بالحياة هو خيانة للفقيد، فيقوم بتصرفات مبالغ

فيها مثل الانشغال بأحلام يقظة وإعادة ترتيب حاجات الفقيد وقضاء أوقات طويلة قرب قبره، والشعور بالنفور من الناس؛ ولاسيما الذين كانوا مقربين من الفقيد. يُصحب الحداد المرضي باضطرابات النوم المزمنة، وباضطراب نظام الحياة اليومية، وبزيادة خطر الإصابة بالسرطان وبأمراض القلب وبفرط الضغط الشرياني وبتعاطي العقاقير وبالأفكار والمحاولات الانتحارية.

تدمج مشاورة الحداد تقنيات المعالجة السلوكية المعرفية بتقنيات المعالجة النفسية التقليدية، وتتضمن تركيزاً وإعادة مرور متكررة على فترة الوفاة؛ وتشجيعاً على إعادة الاندماج التدريجية بالنشاطات والمواقف التي يتجنبها الشخص؛ وعلى مناقشة الأهداف الشخصية. وتأخذ مشاورة الحداد شكلاً مماثلاً لشكل مشاورة الأزمة يتألف من مرحلة الأزمة (الصدمة، الإنكار، القلق، الغضب، الحزن، الشعور بالضياع)، ومرحلة الإحكام (تطوير خطط (استراتيجيات) القوب)، ومرحلة التقبل (تعلم الزبون تقبل الفقد، وتوليد إحساس جديد بالذات، وتطوير مهارات قوب متأقلمة)، وتقدم البراهين العلاجية المتوافرة سنداً لفعالية "مشورة الحداد" في معالجة الحداد المرضي، أما الأدوية المؤثرة في المزاج والمعالجات النفسية المدرسية (الكلاسيكية)؛ فتأثيرها ضعيف في الحداد المرضي، وحتى حين تفيد الأدوية على نحو جزئي؛ يفضل دعمها بمشورة الحداد؛ إذ تبين البراهين العلاجية المتوافرة أن أفضل التداخلات الممكنة في الحداد المرضي هو مشاركة الأدوية المضادة للاكتئاب مع مشورة الحداد.

الاكتئاب التالي للحداد:

يتبين من دراسات متابعة طويلة الأمد لأرامل ولأطفال فقدوا آباءهم ولآباء فقدوا أطفالاً تزايد حدوث الأعراض الاكتئابية لعدة سنوات بعد الوفاة؛ وأهم تلك الأعراض: انخفاض المزاج والبكاء المتكرر وفقد الشهية للطعام ونقص وزن الجسم واضطراب النوم، إضافةً إلى التعب وفقد الاهتمام بالمحيط والتململ والضجر والنزق والشعور بالذنب، وعلى نحو أقل التفكير بالانتحار والهلوسة (مثل الإحساس بلمسة المتوفى أو سماع صوته أو رؤيته أو شم رائحته) والتعرف الخاطئ إلى غرباء على أنهم الشخص المتوفى. يتحسن معظم هذه الأعراض خلال سنة؛ ولكن يستمر البكاء وانخفاض المزاج والشعور بالوحدة وبالضجر والتململ واضطراب النوم، وتستمر هذه الأعراض سواء أكان المريض رجلاً أم امرأة؛ متديناً أم لا، أو كان الموت مفاجئاً أم متوقعاً، أو كان الترمل بعد زواج ناجح أم مخفق. وبتطبيق المعايير التشخيصية للاكتئاب الجسيم تبين أن ربع المحزونين يعانون الاكتئاب الجسيم مدة شهرين، ويستمر الاكتئاب مدة سنتين عند ١٥٪ من المحزونين، ويصبح مزمناً عند ٧٪ منهم، ويزداد احتمال الإصابة بالاكتئاب الجسيم التالي للوفاة عند وجود سوابق اكتئابية. تستوجب هذه الحالات علاجاً مماثلاً لبقية حالات الاكتئاب الجسيم أو الشديد.

سادساً- إعادة التأهيل النفسي:

الاضطراب النفسي والإعاقة:

يرافق الاضطرابات النفسية - ولاسيما الشديدة - منها اضطراب مجمل حياة الشخص، ويمتد تأثيرها ليخلخل استقرار عائلة الشخص ومحيطه الاجتماعي؛ فللشخص عندما يكون متمتعاً بصحة نفسية جيدة مقدرة على تمييز نقاط قوته ونقاط ضعفه؛ وعلى التمتع بالحياة وبالحوادث اليومية؛ وعلى ممارسة طيف من النشاطات القيّمة التي يسعى من خلالها إلى التطور مثل تكوين علاقات مفيدة مع آخرين من الجنسين داخل نطاق أسرته وخارجها، والعمل مع آخرين في مراكز سلطة متعددة، وتقبل النقد البناء، ومدح الآخرين وإطرائهم، والاستجابة لظروف وحوادث متنوعة حتى لو لم تكن متوقعة بمرونة ومن دون أن يفقد السيطرة. وتتعزز الصحة النفسية باتّباع نمط حياة متوازن موزع بين العمل والنشاطات اليومية ونشاطات الترفيه والراحة؛ بغية تحقيق مستوى أداء مثالي. أما عند الإصابة باضطراب نفسي؛ فقد تبدو على الشخص اللامبالاة وانعدام الحافز ونقص الانتباه والتركيز وتدهور الأداء الاجتماعي والتعليمي والمهني، وقد تكون هذه الظواهر أعراضاً وعلامات للاضطراب النفسي ذاته؛ أو عواقب ثانوية تالية لإزمان علاج الاضطراب النفسي وإهماله أو لمعتقدات وسوء فهم ثقافي يحرم المريض من الدعم الاجتماعي، ويفاقم مشكلاته.

تستخدم عادةً ثلاثة مصطلحات لوصف مختلف الإعاقات المرضية: فالضعف أو الاعتلال impairment هو خلل وظيفي على مستوى أحد أجهزة الجسم أو أعضائه، والعجز disability هو الضرر الواقع على أداء الشخص في مهام الحياة اليومية مثل عدم المقدرة على عيش حياة مُرضية أو على القيام بعمل نوعي، ويستخدم مصطلح إعاقة handicap في الطب النفسي عادةً لتعريف الناس المصابين بمحدودية معرفية. وينجم العجز في الاضطرابات النفسية عن تضافر عاملين؛ أولهما الاعتلالات الطبية النفسية psychiatric impairments، كالخلل الوظيفي الذي يؤدي إلى إصابة المريض بأعراض إيجابية (مثل الهلوسة والضُلال في الفصام) تعوق أداءه

الطبيعي؛ أو بأعراض سلبية (مثل الخمول وانعدام الدافع في الفصام) تؤثر تأثيراً جدياً في مقدرته على العمل؛ أو بنساوة (في الخرف مثلاً) تجعله غير قادر على تأدية نشاطات العيش اليومي. أما العامل الثاني فهو التأذي الاجتماعي الناجم عن صعوبة قوب العائلة مع المريض وعن نبذ المريض وتمييز المجتمع ضده على نحو يحرمه من فرص العمل، ويزيد من فقره.

أهمية إعادة التأهيل:

عرف John Wing إعادة التأهيل الطبية النفسية على أنها عملية تقلل من الاعتلال الطبي النفسي ومن التأذي الاجتماعي المرافق له؛ عن طريق مساعدة المريض على استخدام مواهبه وعلى الشعور بالنجاح في أدواره الاجتماعية على نحو يزيد من ثقته بنفسه ومن احترامه لذاته؛ مما يعني أن الاضطراب النفسي يرافقه سوء أداء في مجالات نفسية أو اجتماعية أو كليهما معاً، وأن سوء الأداء هذا هو حالة عكوسة يمكن تحسينها عن طريق إعادة تأهيل المريض لتمكينه من تحقيق أعلى مستوى أداء ممكن؛ مما يمنح المريض شعوراً بقيمته الذاتية، ويفيد في دمجه بوصفه فرداً مقبولاً في عائلته وعضواً منتجاً في مجتمعه، وينطبق ذلك على نحو خاص على المعوقين باضطرابات نفسية خطيرة مثل الفصام واضطراب المزاج ثنائي القطب والاضطرابات النفسية العضوية والإعاقة العقلية. فتكرر دخول المستشفيات في الفصام مثلاً هو نتيجة طبيعة المرض نفسه؛ ونتيجة أن المرض يسبب أنماطاً من العجز تجعل من الصعب على المريض القوب مع كروب الحياة اليومية، وقد تخفف إعادة التأهيل معدل تكرار دخول المستشفى عن طريق مساعدة المريض على التعايش مع البيئة خارج المستشفى.

تبدأ جهود إعادة التأهيل منذ لحظة قبول المريض في المستشفى، وتستمر بعد مغادرته وعودته إلى عائلته، لذلك فإن وضع برنامج إعادة التأهيل يتطلب تقييماً اجتماعياً للمريض؛ وتقييماً مهنياً لإمكانياته ولاحتياجاته:

١- التقييم الاجتماعي:

تتطلب إعادة التأهيل تقييماً شاملاً للمريض ولعائلته ولبيئته الاجتماعية ولظروف عمله، ويقوم بهذا التقييم اختصاصي اجتماعي لا تقتصر مهمته على تحديد عوامل اجتماعية قد يكون لها شأن مهم في حدوث المرض واستمراره، بل تمتد مهمته لتشمل أيضاً تحليلاً أكثر تعقيداً للدينامية النفسية لبنية مجتمع المريض - وخصوصاً عائلته - حيث يتضمن عمل الاختصاصي الاجتماعي نشاطات متنوعة مثل:

أ- جمع معلومات عن المريض وعن بيئته وأدواره الاجتماعية وعن أدائه وتفاعله مع الآخرين.

ب- تحديد احتياجات المريض المادية مثل المسكن والطعام والملبس وغيرها.

ج- تحديد مشكلات المريض العائلية والمهنية والمجتمعية.

د- تحديد مشكلات المريض في التواصل الاجتماعي.

هـ- التداخل العلاجي في العلاقات الاجتماعية المرضية، كالإسهام في تدبير العزلة الاجتماعية؛ وفي تفادي جعل المريض ضحية للخلافات العائلية؛ وكذلك في توجيه أزواج المدمنين.

و- الدراسة الاجتماعية للحالة: وهي تقنية علاجية يدرب من خلالها الاختصاصي الاجتماعي مريضه على كيفية التعامل مع مشكلاته وربطها مع واقعه الاجتماعي.

ز- تقديم استشارات مباشرة حول مشكلات اجتماعية محددة، مثل المشكلات المالية والعائلية.

ح- المساهمة في متابعة المرضى وفي الوقاية من نكس الاضطرابات النفسية.

٢- التقييم المهني:

تتطلب مساعدة المريض على تقديم أفضل ما يمكنه من أداء أن يتم أولاً تقييم نقاط ضعفه ونقاط قوته، ويوفر هذا التقييم خط بدء لأداء المريض تشتق منه أهداف إعادة التأهيل، كما يشكل قياساً موضوعياً للحكم لاحقاً على مدى تحقيق تلك الأهداف. ويتطلب وضع خطة إعادة تأهيل شاملة تقييم كل مما يلي:

أ- المهارات المعرفية: مثل مقدرة الشخص على حل مشكلات الحياة اليومية.

ب- المهارات الحركية: مثل صعوبات الحركة التي تعوق النشاطات اليومية.

ج- مهارات التواصل: مثل المقدرة على التعبير عن الاحتياجات وعن الغضب وعن بقية العواطف.

د- نشاطات العيش اليومي: مثل المقدرة على تنظيم مهام النظافة الشخصية اليومية وإتمامها.

هـ- الراحة: كيفية قضاء أوقات الفراغ.

و- المهارات والعلاقات الاجتماعية: كيفية التفاعل مع الآخرين مثل أفراد العائلة والأصدقاء وزملاء العمل.

ز- المهارات المهنية: مثل المهارات اللازمة لتوظيف ناجح.

ح- الغايات والحوافز ودوافع الشخص الذاتية.

وتُقَرّر بناءً على هذا التقييم مجموعة متكاملة من

الأهداف لبرنامج إعادة التأهيل ترتب على المحاور الثلاثة التالية:

أ- **تطوير المهارات والأداء:** عن طريق التعليم والممارسة وتعزيز المهارات مثلاً.

ب- **تحسين احترام الذات والتعبير عن النفس:** عن طريق تدريب المهارات الاجتماعية مثلاً.

ج- **تعديل البيئة:** باستخدام التداخلات العائلية مثلاً.

فريق إعادة التأهيل:

يتضح مما سبق أن إعادة التأهيل هي مهمة فريق متعدد التخصصات يعمل؛ لكي يسترجع المريض نمط حياة وظيفياً: إذ تتطلب المداواة للمساعدة على تخفيف أعراض اضطراب المزاج والتفكير، وتتطلب المراقبة التمريضية لملاحظة تأثيرات الأدوية وللمساعدة على تهدئة المريض، وتتطلب - بعد خمود الأعراض الحادة - خطة لإعادة بناء حياة المريض ولمساعدته على أن يعود منتجاً من جديد. **ويتطلب القيام بذلك تعاون كل من:**

١- **الأطباء** الذين يقدمون التشخيص والتداخلات العلاجية النفسية والدوائية المناسبة.

٢- **الفريق التمريضي النفسي** الذي يرصد تناول المريض للدواء وتطور حالته في أثناء وجوده في المستشفى، ويوفر بيئة علاجية في جناح المستشفى، وقد يتابع تقييم حالة المريض ورصده بعد التخريج من المستشفى عن طريق ممرض مُجتمَع زائر.

٣- **معالجين نفسيين** يعملون على فهم تفرد المريض ومشكلاته الخاصة وإحكامه الشخصي، ويقومون بالقياس النفسي وبتقديم التداخلات العلاجية النفسية المتخصصة.

٤- **باحثين اجتماعيين** يساعدون على تخفيف مخاوف العائلة وعلى إعادة استقرار المريض؛ ولاسيما عندما تتطلب تداخلات إضافية مثل المساعدات المادية.

٥- **معالجين مهنيين** يركزون على تحليل الأعمال التي قد يقوم بها المريض، مثل تناسق حركات أصابعه على لوحة مفاتيح الحاسوب أو المهام المعرفية اللازمة لقيادة سيارة، فيحددون ما يحتاج إليه المريض من تأهيل؛ لكي يحقق أعلى مستوى أداء ممكن عند القيام بعمل محدد، ويخططون برنامج التداخل الذي يساعد المريض على تحقيق رغباته الشخصية باستخدام نقاط قوته، ثم يعيدون تقييم تأثير البرنامج في سلوك المريض أو أدائه.

٦- **عائلة المريض** التي لها شأن مهم في إعادة التأهيل بعدة طرائق تراوح بين تبديل موقفها من المرض النفسي؛ وبالتالي تخفيف كرب المريض؛ وبين دعم محاولات المريض لإيجاد دور اجتماعي مفيد.

٧- **المريض نفسه** هو المساهم الأساسي في حدثية إعادة التأهيل، ومشاركته في تخطيط برنامج إعادة التأهيل تحسن مطاوعته والتزامه البرنامج.

ادوات إعادة التأهيل:

تهدف إعادة التأهيل إلى تمكين المريض من القيام بفعاليات هادفة؛ مما يوجب التعرف إلى استخدام المواد والأدوات وتطويعها؛ ومما يوضح دور المعالج وأهمية علاقته بالمريض، وهي علاقة مماثلة للعلاقة العلاجية النفسية، وتوجب على المعالج أن يكون واعياً للديناميات المتأصلة في العلاقة العلاجية النفسية.

يقوم المعالج بتحليل متأنٍ لعمل ما بغية تعرّف الخطوات (استعراف، تركيز،...إلخ) اللازمة لنجاح تنفيذ ذلك العمل، ثم يوافق بين تلك الخطوات وبين أهداف المريض، والتوافق الجيد بين العمل وبين أهداف المريض هو ما يجعل ذلك العمل علاجياً، وإلا فإنه يبقى مجرد إشغال وقت. ومن الأعمال التي قد تستخدم علاجياً:

١- **فعاليات عملية:** مثل تخطيط أعمال بنيوية ومتابعتها كأعمال الخشب والجلد والبطاقات وغيرها من الحرف اليدوية، والتجول في المجتمع على نحو يساعد على تطوير الوعي بالمجتمع وبما يقدمه من فرص، ومهام تتعلق بالعيش اليومي (مثل التخطيط للأكل وتنفيذ وجبة طعام، والاعتناء بالنظافة الشخصية، وإصلاح الملابس)، وطرائق تدبير الكرب التي تعلم الشخص المحافظة على صحته النفسية عن طريق الاسترخاء أو اتباع نمط حياة صحي أو غيرها.

٢- **فعاليات اجتماعية:** مثل القيام بأعمال تمنح الشخص فرصة لعرض رؤيته لظرف ما ولمحاولة إيجاد رؤية بديلة لذلك الظرف (وهذه إحدى طرائق تطوير مهارات اجتماعية ملائمة)، وسرد القصص للسماح بمشاركة التجارب مع الآخرين وتحسين المهارات الاجتماعية، وتدريب المهارات الاجتماعية بغية تطوير مقدرة الشخص على التفاعل مع الآخرين وعلى زيادة وعيه بمشاعرهم وبردود أفعالهم.

٣- **فعاليات إبداعية:** مثل الرسم الذي يسمح للشخص بالتعبير عن مشاعره وعواطفه التي لا يمكن التعبير عنها بطرائق أخرى، والأفعال الموجهة بالحركة والموسيقا.

تطبيق برامج إعادة التأهيل:

يمكن تطبيق برامج إعادة التأهيل فردياً أو جماعياً، ويقصد بالتطبيق الفردي أن يعمل المريض بمفرده مع

المعالج، ويطبق ذلك للمرضى العسيرين وذوي مستوى الأداء الضعيف، أما إعادة التأهيل الجماعية؛ فتطبق لمرضى لهم أهداف متشابهة، وتفيد على نحو خاص حين يكون الهدف تطوير مهارات العلاقات ومهارات التواصل؛ وحين تكون موارد المريض الشخصية محدودة.

إعادة التأهيل في المستشفى:

تبدأ أولى محاولات إعادة تأهيل المريض في معظم الأحيان منذ لحظة وصول المريض إلى مستشفى طبي نفسي؛ ففي حين يتم توفر استقرار المريض على الأدوية؛ تبذل جهود موازية لتغيير إدراك المريض لما حدث ولكيفية تفاعله معه بغية تخفيف سوء الأداء.

تختلف أهداف إعادة التأهيل في القبول الحاد والوجيز عنها في القبول المزمن والمديد. فالهدف في القبول الحاد لعدة أيام أو أسابيع هو استقرار المريض وعودته إلى بيئته المعتادة بأسرع وقت ممكن، وتبدأ برامج إعادة التأهيل بعد تخفيف الأعراض الحادة عند المريض إلى مستوى يمكنه من التعاون على نحو معقول مع برنامج إعادة التأهيل. أما في القبول المديد لمصابين باضطرابات نفسية مزمنة تتطلب العيش في بيئة مضبوطة لفترة أطول من الوقت أو لا يمكن تدبيرهم في المنزل؛ فتتغير أهداف إعادة التأهيل بحسب احتياجات المريض المتجددة، وقد تشتمل على تطوير مهارات العيش اليومي أو مهارات العمل أو تدبير أوقات الفراغ.

المجتمعات العلاجية:

تُعدّ المستشفيات النفسية أماكن مرعبة لمعظم الناس بسبب طرائق التعامل التقليدية المتبعة فيها والتي تحط من شأن المرضى، فتجعلهم بلا أسماء ولا هوية، وتفقدهم صفتهم البشرية، ويؤدي عدم الانتباه لأهمية شأن العوامل الاجتماعية في الاضطرابات النفسية إلى زيادة توتر المريض واضطرابه وإلى تزايد احتمال حدوث السلوك العنيف، كما يؤدي مع مرور الوقت إلى أن يصبح المريض مذعناً وفاقداً للنشاط ولروح المبادرة؛ ولاسيما إذا كان محروماً من الزيارات ومن النشاطات والبرامج الترفيهية والتعليمية.

لقد تنبهت معظم الدول في القرن العشرين أن هدف القبول في المستشفى لا يجب أن يقتصر على إلزام المرضى بأنظمة إدارية ومعايير سلوكية لم توضع أصلاً لخدمة المريض، كما تبين أن مجرد ترك المريض وحيداً دون إشغاله بأي نشاط يؤدي إلى تدهور وضعه الصحي النفسي، فيؤدي مثلاً إلى اشتداد الهلوسة السمعية في المصابين بالفصام. لذلك فقد أدخلت سياسة الباب المفتوح في معظم المستشفيات النفسية، وأقر بأن المجتمع الذي يحيا فيه المريض يمكن أن يكون له تأثير سلبي أو إيجابي في تطور حالة المريض؛ مما دفع إلى تطوير بيئة الكثير من المستشفيات لجعلها مجتمعات علاجية تحفظ خصوصية المرضى، وتحضرهم للعودة إلى العالم الخارجي. ويقصد بمصطلح "مجتمع علاجي" مقاربة جماعية للاضطرابات النفسية المزمنة تتبنى مبادئ علاج الجماعة والأعمال المهنية ومبادئ المعالجة السلوكية مثل الاقتصاد الرمزي والوقت المستقطع؛ إضافةً إلى التشديد على حرية تبادل الأفكار والتواصل بين الأطباء والممرضين، وتشجيع النقاش بين المرضى ومعالجيهم.

من الواضح أن تطوير بيئة المستشفى النفسي وتحويلها إلى مجتمع علاجي هو أمر شاق يخلق مشكلات واحتياجات إضافية، ويتطلب جهوداً مضنية، ولكن قد يسهل بذل تلك الجهود إذا كانت ستؤدي إلى تخفيف بؤس المرضى وتعاستهم ومنحهم شعوراً بالأمل والحياة والحركة والنشاط؛ فمعظم المرضى النفسيين المزمنين يقضون حياتهم في صمت كئيب، وأي محاولة لتغيير ذلك الواقع هي تداخل علاجي مهم.

إعادة التأهيل خارج المستشفى:

ما زالت خدمات إعادة التأهيل النفسي في معظم الدول العربية معدومةً أو ضعيفة جداً وغير ممولة؛ مما يحمّل عائلة المريض كامل مسؤولية إعادة التأهيل بعد الخروج من المستشفى بسبب عدم توافر خدمات اجتماعية نفسية من نوع المستشفى النهاري day hospital وبيوت منتصف الطريق half-way homes وبيوت الجماعة group homes وورشات العمل المحمية sheltered workshops. يتطلب ذلك تكثيف الجهود لزيادة مقدرة المريض ورغبته بالمساهمة الفعالة في برامج مصممة بحسب احتياجاته، وليس بحسب تشخيص مرضه، وبحسب احتياجات عائلته؛ فلا بدّ من تعاون العائلة وإسهامها في برنامج إعادة التأهيل؛ ولاسيما إذا كان المريض معدوم الدافع. تمنح هذه الملاحظة إعادة التأهيل دوراً تثقيفياً لا يقتصر على عائلات المرضى فحسب، بل يمتد ليشمل المجتمع بكامله؛ فالمواقف الاجتماعية من المرضى النفسيين هي أسباب مهمة للإعاقة الناجمة عن الاضطرابات النفسية، لذلك يجب أن يكون الدفاع عن المريض هدفاً لبرامج إعادة التأهيل. يحتاج المصابون باضطرابات نفسية إلى من يدافع عنهم بغية إعادتهم مواطنين منتجين، وإحدى الطرائق الممكن اتباعها في هذا المجال هي تثقيف المجتمع لتخفيف الوصمة ومواقف التمييز ضد الاضطرابات

النفسية باستخدام وسائل الإعلام والملصقات وأنماط أخرى من التثقيف الصحي، وقد يدرب العاملون في الرعاية الصحية الأولية للقيام بعمل مهم في التثقيف وفي رفع وعي الشعب وفي مساعدة المصابين باضطراب نفسي على مساعدة أنفسهم بوسائط متنوعة مثل جماعات المساعدة الذاتية.

توضع لبرامج التأهيل في المنزل أهداف واضحة وواقعية تعلم المريض كيف يكون فرداً بناءً في عائلته، وترشد العائلة إلى كيفية إعادة دمج المريض في تركيبتها، وتوضح التغييرات التي قد تطلب إدخالها على طريقة العيش بغية تمكين المريض وبقية أفراد العائلة من متابعة حياتهم؛ فقد يكلف المريض مثلاً أعمالاً محددة في المنزل تصاغ بشكل قائمة شطب؛ مع الإصرار على أن يقوم بها المريض حتى لو بدا أنه من الأسهل أن يقوم بقية أفراد الأسرة بخدمته، ومع ملاحظة أن إعادة التأهيل هي حدثية دينامية فاعلة تتطور أهدافها بتطور حالة المريض.

تعدّ برامج إعادة التأهيل في الدول التي أحدثت مثل هذه البرامج أن من أهدافها توفير البيئة اللازمة؛ لكي يقدم المريض أداءه المثالي، وقد وُفرت في كثير من تلك الدول بيئات إعادة تأهيل مرحلية تصل بين القبول في المستشفى وبين العودة إلى المنزل، مثل المستشفى النهاري وبيوت منتصف الطريق وورشات العمل المحمية.

يفيد المستشفى النهاري المريض الذي عاد غير محتاج إلى الحدود التي تفرضها المستشفيات، ولكن ما زال بحاجة لبرنامج علاجي يساعده على اكتساب مهارات لازمة للقيام بأعماله اليومية؛ أي المريض الذي أصبح مستقراً؛ ولكن مازالت وظائفه مختلة في البيت وفي المجتمع. وتشتمل المهارات التي يمكن تطويرها أو تحسينها في المستشفى النهاري على التواصل والتفاعل الاجتماعي والمهارات المتعلقة بالعمل. وتستخدم بيوت منتصف الطريق أو بيوت الجماعة للمريض الذي لا يستطيع العيش مع عائلته لأسباب مختلفة، أو الذي لا يمكنه العيش منفرداً من دون دعم، فتوفر له بيئة منزلية بنيوية تمكنه من الأداء من دون بيئة المستشفى؛ ولكن تحت إشراف مستمر على نشاطات العيش اليومي، ويتخذ المريض من بيت منتصف الطريق قاعدةً ينطلق منها للمشاركة في برامج علاج نهارية أو للعمل في ورشات عمل محمية أو في سوق العمل التنافسي. و"لورشات العمل المحمية" عدة مستويات؛ فقد يؤسس بعضها ضمن المستشفيات التي تقدم الرعاية لفترات طويلة من الوقت، فتجذب عقود عمل خاصة من سوق العمل، وتمنح المرضى أجوراً ضئيلة على إنجاز تلك العقود، والغاية من مثل هذا البرنامج إتاحة الفرصة لتعلم مهارات تتعلق بالعمل ضمن المستشفى وممارستها. يمكن تعليم هذه المهارات أيضاً في ورشات عمل محمية تؤهل المرضى للعمل في وظائف دائمة، وتتوضع ضمن مؤسسات تدريبية، أو في دور المسنين وسكن العجزة ومدارس الأطفال ذوي الاحتياجات الخاصة ومؤسسات الإصلاح التي تحتوي على وحدات تتعامل مع الجانحين المصابين باضطرابات نفسية. كما يمكن لأي مؤسسة خدمية أو اقتصادية في المجتمع إدارة ورشات محمية تقدم فرص عمل لأشخاص ذوي إعاقات نوعية محددة، ويُعدّ ذلك نوعاً من إعادة التأهيل مبنياً على مبادئ العلاج المهني (أو العلاج بالعمل). فقد لوحظ منذ سنوات طويلة أن للعمل شأناً في جذب انتباه المريض وفي تخفيف سلوكه المضطرب؛ وأنه من الممكن الاستفادة من العلاج المهني لتهدئة مريض قلق عن طريق تركيز اهتمامه على بعض الأعمال الفنية أو الحرفية؛ ولإحياء المتعة عند مريض مكتئب وقليل النشاط، كما يمكن تكليف مريض مصاب بتلف دماغي مهامَّ تطور إمكاناته المتبقية، وتمنحه شعوراً بالفخر والرضا. وكما في جميع تداخلات الطب النفسي؛ يقوم المعالج المهني أولاً بتقييم قدرات المريض وإمكاناته، ويحدد مهاراته الأصلية التي يجب تطويرها والمهارات الجديدة التي يجب مساعدته على اكتسابها؛ كما يحدد الشروط الواجب توفيرها في بيئة العمل لتمكين المريض من العمل ضمنها. يوضع بعد ذلك برنامج عمل يومي يهدف إلى إعادة تأهيل المريض وتدريبه على التقيّد بالوقت وبالمهام بغية إعداده للعودة إلى بيته ومجتمعه، ولكي يكون العلاج المهني مفيداً؛ يجب أن يكون واقعياً ومتنوعاً وأبعد ما يكون عن الصورة التقليدية المتمثلة بشك الخرز أو بصنع سلال غير مفيدة، فيمكن مثلاً مساعدة ربة المنزل على تطوير بعض مهاراتها عن طريق تزويد قسم العلاج المهني بوحدة للطبخ. ويمكن تعليم المرضى المزمنين مهارات جديدة تزيد من ثقتهم بأنفسهم، ثم توظيفهم في مصانع أو ورشات توفر لهم برنامج عمل يومي ودخلاً مالياً.

سابعاً- العلاج الطبي النفسي في المجتمعات العربية:

صُحِبت صعوبة فهم أسباب الاضطرابات النفسية عبر التاريخ بتعريض المصابين بها لأنواع شتى من التداخلات، وما يزال يُصادف مرضى توصف لهم عقاقير وأعشاب وزيوت وبخور وحجابات وحجامة وعسل يحتوي مواد مجهولة وأوراق يُشرب منقوعها، ويتقبل المرضى مثل هذه الوصفات

بحماسة كبيرة، وقد يتحسن بعضهم نتيجة الإيحاء أو تأثير الغفل؛ ولاسيما في بعض الاضطرابات التحويلية، ولكن سرعان ما يخيب أمل معظم هؤلاء المرضى، فيبدؤون بالتساؤل عن مدى جدوى ما وصف لهم. تبين هذه الوقائع أهمية تثقيف المرضى بضرورة توفر براهين علاجية مشتقة من نتائج البحوث العلمية؛ ولاسيما التجارب المعشاة، حتى لتداخلات ما يسمى الطب البديل. فمثلا: الطب الأيورفيدي Ayurvedic medicine هو طب هندي يستعمل منذ العام ١٠٠٠ قبل الميلاد لمعالجة الاضطرابات النفسية، ويستخدم تداخلات متنوعة، منها مجموعة أعشاب تسمى Brahmyadiyoga، وقد قورنت فعالية مجموعة الأعشاب هذه في علاج الفصام بفعالية الدواء الغفل في بعض التجارب المعشاة؛ وبفعالية أدوية مضادة للذهان في تجارب أخرى، وتبين مراجعة كوكران منهجية لكل التجارب ذات الصلة أن مجموعة الأعشاب المذكورة هي أكثر فعالية من الدواء الغفل، وأقل فعاليةً من الأدوية المضادة للذهان في معالجة الفصام.

اهتم الأطباء العرب والمسلمون في عصور ماضية بالطب النفسي وبتشخيص بعض الاضطرابات النفسية وعلاجها، ولكن هناك انقطاعاً تاريخياً بين ممارساتهم تلك وبين الطب النفسي المعاصر في المجتمعات العربية. فمعظم ممارسات الطب النفسي الحالية في المجتمعات العربية هي ممارسات منقولة عن مجتمعات أخرى؛ ولاسيما المجتمعات الغربية؛ إذ يتبنى الأطباء النفسيون العرب أنظمة تشخيص أنتجتها ثقافات أخرى رغم عدم التأكد من أن فئاتها التشخيصية تنطبق تماماً على العرب المصابين باضطراب نفسي، وإن كانت هنالك حالياً محاولة جدية لإدخال الثقافة العربية في الطبعة الحادية عشرة من التصنيف العالمي للأمراض، والتي يتوقع صدورها في العامين القادمين. أما بالنسبة إلى العلاج؛ فلم يقم الأطباء العرب بمحاولات مثيلة لتلك التي قام بها أطباء صينيون وهنود مثلاً لفحص فعالية التداخلات الشعبية المستخدمة لعلاج الاضطرابات النفسية في بلادهم، والتي تشمل الأعشاب واليوغا والاسترخاء وغيرها من التداخلات؛ ولم يجر حتى الآن تقييم علمي موضوعي للتداخلات الشعبية العربية التي توصف للمصابين باضطرابات نفسية؛ مما يترك المجال مفتوحاً أمام استغلال هؤلاء المرضى لغايات تجارية أو من قبل مشعوذين.

تُبين الإحصائيات العالمية أن ما يقرب من ربع سكان العالم يتعرضون لاضطراب نفسي مرّة واحدة على الأقل في حياتهم، كما تُبين أن الاضطرابات النفسية الكبيرة مثل الفصام واضطراب المزاج ثنائي القطب والاكتئاب الجسيم والوسواس القهري وتوحد الطفولة والخرف - بما فيه داء ألزهايمر- تصيب مجتمعة ما يقرب من عشر سكان الأرض مهما اختلفت أعراقهم وثقافاتهم؛ فمرض الفصام مثلاً هو أسوأ مرض يصيب الجنس البشري؛ بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية، وهو يصيب واحداً بالمئة (١٪) من سكان المجتمعات كافة، أي عشرة آلاف شخص من كل مليون نسمة. ويحتاج تقديم الخدمات الصحية لهذا الكم الهائل من البشر إلى مجموعات عمل (كوادر) مهنية متخصصة مؤهلة علمياً (أكاديمياً) ومدربة سريرياً، وتشتمل على أطباء نفسيين وممرضين نفسيين ومعالجين نفسيين واختصاصيّين اجتماعيين واختصاصيّي إعادة تأهيل نفسي، ويتطلب إعداد هذه المجموعات تدريباً نظرياً وعملياً متخصصاً؛ فلا يمكن أبداً أن يتوقع أن يكون طالب طب خبيراً بالجراحة بناءً على رغبته الشخصية ومعلوماته النظرية فقط، بل لا بد له من أن يكتسب المهارات السريرية والخبرة اللازمة على نحو تدريجي، بدايةً من مراقبة التداخلات الجراحية، ثم مساعدة الجراحين، ثم العمل منفرداً تحت إشراف جراح خبير، ثم العمل دون إشراف أحد. لهذا التسلسل الأهمية ذاتها بالنسبة إلى المعالجة النفسية؛ فلا يمكن الاكتفاء بطرائق التعليم والتعلم المدرسية المعتادة في اكتساب مهارات المعالجة النفسية، بل لا بد من التدريب تحت إشراف مدرب خبير، ويخلق ضرورة التدريب تحت الإشراف صعوبة كبيرة؛ لأن المعالجة النفسية حدثية خاصة بالطبيب والمريض، ووجود شخص ثالث معهما - سواء أكان متدرباً أم مشرفاً- يغير على نحو جذري الظرف العلاجي الكلي. ويمكن التغلب على هذه الصعوبة عن طريق استخدام بعض مساعدات التعليم والتعلم، مثل استعمال دارة تلفزيونية مغلقة أو مرآة وحيدة الاتجاه، أو اللجوء إلى تسجيل الجلسة العلاجية تسجيلاً صوتياً أو تلفزيونياً، ولكن تبقى قيمة هذه المساعدات محدودة لأسباب عديدة، مثل التثبيط المفروض بهذه المساعدات على انفتاح الزبون أو المعالج وتلقائيته، والخيار الأفضل هو تصميم برنامج تدريبي يقدم إطاراً نظرياً مرجعياً وتوجيهاً نحو مشكلات المعالجة النفسية وطرائقها، كما يوفر إشرافاً على عدد محدد من الحالات يكفي لاكتساب الخبرة. وطبعاً لا يشترط أن يكون المعالج النفسي طبيباً، بل قد يكون مؤهلاً بشهادة علم النفس السريري ومدرباً تحت الإشراف كما ورد سابقاً.

ما زالت برامج التدريب على المعالجة النفسية غائبةً عن

معظم الدول العربية؛ بما فيها سورية، ومع استمرار غياب البرامج التدريبية؛ ما زال الأطباء الراغبون بتعلم المعالجة النفسية يعتمدون على تقبل إحدى نظرياتها ومن ثم استخدامها قاعدة لتطوير طرائق علاجية عقلانية وثابتة المبدأ. ولكن التعلم لا ينتهي هنا، بل إن تلك هي البداية فقط، فهناك خطر الوقوع بمشكلة تقبل مقاربة وحيدة وتطبيق طرائقها على نحو آلي من دون أي تقييم ناقد، مما قد يجعل المعالجة النفسية نوعاً من العقيدة. لذلك يجب دائماً التنبه أنه لا توجد مدرسة منفردة أو مقاربة وحيدة لديها الجواب التام والنهائي، كما يجب اعتماد التعلم المستمر بعقل منفتح وبطريقة موجهة تجريبياً؛ فهناك تجارب معشاة تفحص فعالية جميع أشكال المعالجة النفسية وجدواها، وبهذا الانفتاح فقط يمكن للطبيب المعالج تطوير مقاربته الفريدة في مساعدة أولئك الذين يحتاجون إلى المساعدة. هذا بالنسبة إلى الأطباء النفسيين، أما بالنسبة إلى المعالجين النفسيين من غير الأطباء فالمشكلة أكثر تعقيداً؛ إذ لا يتوافر قسم علم نفس سريري في أي من الجامعات السورية، ومثل سورية في ذلك مثل معظم الدول العربية، ناهيك عن عدم وجود برنامج تدريبي سريري يساعد الخريجين على اكتساب الخبرة والمهارة الضروريتين، بل إن التدريس في أقسام الإرشاد النفسي الموجودة في بعض الجامعات يقتصر على الطرائق المدرسية التقليدية، ويفتقد للتدريب السريري تحت إشراف معالجين خبراء. يضاف إلى ذلك أن مدارس التمريض لا تدرس التمريض النفسي؛ وأنه لا تتوافر برامج تدريبية لخريجي علم الاجتماع والخدمة الاجتماعية على التعامل مع المصابين باضطرابات نفسية؛ وأن مفهوم إعادة التأهيل النفسي ما زال مفهوماً غريباً نوعاً ما عن المجتمعات العربية على نحو عام.

هناك تقبل عام في المجتمعات العربية لأهمية المقاربة البيولوجية - النفسية - الاجتماعية التي شاع استعمالها في الغرب، ولكن يندر تطبيق هذه الممارسة عملياً في المجتمعات العربية، بل تعالج الغالبية العظمى من الناس المصابين باضطراب نفسي في المجتمعات العربية بالأدوية، وربما كان الاقتصار على استخدام الأدوية أكثر انتشاراً في البلاد العربية من بقية العالم لأسباب ثقافية ولأسباب أخرى، أهمها ندرة وجود مختصين بطرائق المعالجة الأخرى؛ مما يؤدي إلى أن يكون العلاج الطبي النفسي محصوراً بالأطباء النفسيين على نحو تام تقريباً، ولما كانت معظم العيادات مزدحمة على نحو يمنح الأولوية للتفكير في كيفية إيجاد التداخل الممكن تنفيذه بأقصر فترة زمنية ممكنة؛ وأن معظم العلاجات الأخرى تتطلب احتكاكاً مع المريض مدة أطول من كتابة الوصفة؛ فإن الاعتماد على نحو كلي تقريباً على الأدوية غير مستغرب.

الأدوية ذات التأثير النفسي:

هناك مشكلات ملازمة لاستعمال الأدوية النفسية في البيئة العربية يجب الإقرار بوجودها وتعريفها؛ منها مشكلات عامة مثل تكلفة الدواء وتوافره ومطاوعة المريض بأخذ الدواء، ومنها مشكلات خاصة ببعض الأدوية، مثل الحاجة لمعايرة التركيز المصلي لبعض الأدوية وتكرار تعداد كريات الدم البيض عند العلاج بكلوزابين؛ مما يفرض تكاليف وإزعاجات إضافية أو يدفع للمخاطرة باستخدام الدواء دون اتخاذ الاحتياطات الضرورية.

تكلفة الأدوية النفسية وتوافرها:

ينتمي معظم المواطنين العرب إلى فئة ذوي الدخل المحدود، وتقع نفقات معظم الخدمات الصحية على عاتق المريض؛ مما يجعل العلاج الطبي منافساً لضرورات الحياة الأخرى على الموارد المحدودة. لذلك فكثيراً ما يلجأ المرضى إلى حلول وسط مثل أخذ الدواء في الطور الحاد من المرض بغية التغلب على ازعاج المرض (الذي يشعر به المريض نفسه، أو الناس حوله، أو كلاهما)، ثم الميل إلى التوفير عن طريق خفض جرعة الدواء أو إيقافه نهائياً على نحو مبكر من فور تخلص المريض من معظم أعراض مرضه البدئية. تواجه هذه المشكلة على نحو أوضح عندما توصف أدوية مستوردة مرتفعة الثمن تضاعف تكلفة العلاج على نحو مخيف.

تتوافر في معظم الدول العربية - وفي سورية خاصة - صناعة دوائية توفر جزءاً كبيراً من الحاجة للأدوية النفسية، ويمكن تصنيف الأدوية المنتجة في سورية - مثلاً- في مجموعتين كبيرتين؛ تضم المجموعة الأولى منهما أدوية محمية ببراءة اختراع patent، وتضم المجموعة الثانية أدوية جنيسة generic، وتنتمي معظم الأدوية المنتجة في سورية إلى المجموعة الثانية التي تمتاز بأن أسعارها تقل كثيراً عن أسعار الأدوية المحمية ببراءة اختراع.

يفترض أن للأدوية الجنيسة جرعات الأدوية المحمية المماثلة لها واستطباباتها وفعاليتها، وتأثيراتها الجانبية نفسها وطرائق إعطائها، ولكن ذلك الافتراض لا يمنع كثيراً من الأطباء والمرضى عن التساؤل عن نوعية الأدوية الجنيسة، وما إذا كانت جودتها تعادل فعلاً جودة مثيلاتها من الأدوية المحمية ببراءة اختراع، وما إذا كان انخفاض تكلفتها دليل

انخفاض جودتها وفعاليتها.

من المعروف أن انخفاض تكلفة الأدوية الجنيسة يعود على نحو أساسي إلى أن مصنعيها يتجاوزون المصاريف الهائلة التي تنفق على البحث والتطوير والترويج للأدوية المحمية ببراءة اختراع، كما يتجنبون خطر سحب الدواء من الأسواق بسبب ظهور تأثيرات جانبية ومحاذير لم تكن متوقعة؛ فهم يستفيدون من سوق تم فتحه أمامهم من قبل آخرين، ولكن ذلك يجب ألا يعفي مصنعي الأدوية الجنيسة من ضرورة تأكيد جودة منتجاتهم، لذلك فإن دولاً عديدة تشترط أن يكون الدواء الجنيس معادلاً لمثيله المحمي من حيث التكافؤ الحيوي bioequivalency (أي أن يوصل الدواء الجنيس إلى الجسم كمية المادة الفعالة التي يوصلها الدواء المحمي ذاتها) والتوافر الحيوي bioavailability (أي أن يتم امتصاص الدواء الجنيس بسرعة امتصاص الدواء المحمي). ولكن الاقتصار على هذين الشرطين يتجاهل ضرورة توفير برهان سريري يقارن بين الدواء الجنيس والدواء المحمي، فهو يتجاهل أن الأدوية الجنيسة قد يكون شكلها ولونها وطعمها مختلفاً، فيثير القلق عند المريض؛ وأن سواغها أيضاً قد يختلف على نحو يؤثر في فعالية الدواء، أو يسبب آثاراً جانبية أو تداخلاً مع أدوية أخرى يتناولها المريض. يضاف إلى ذلك أن لدى الكثير من المواطنين مخاوف تتضمن أن الأدوية الجنيسة أقل فعاليةً من الأدوية المحمية؛ لذلك يجب تناولها بجرعات أعلى ولوقت أطول، وأنها أقل أماناً وأكثر إحداثاً للتأثيرات الجانبية؛ وأنها تصنع في منشآت غير مثالية. لذلك فإن الاتجاه العالمي السائد حالياً هو تشديد شروط ترخيص الأدوية الجنيسة؛ لتشمل تقديم براهين علاجية مشتقة من تجارب معشاة تقارن بينها وبين مثيلاتها المحمية. يمثل هذا الاتجاه فرصةً كبيرةً أمام الصناعة الدوائية السورية؛ إذ يفتح أمامها أسواقاً عالمية - حتى في الدول المتقدمة - إذا دعمت منتجاتها ببراهين علاجية تؤكد جودة منتجاتها وفعاليتها. ولكن - وللأسف - ما زالت الصناعة الدوائية السورية تدار بعقلية تجارية لا تدرك أهمية البحث العلمي، ولا تسمح بتمويل دراسات التكافؤ الحيوي والتوافر الحيوي والتجارب المعشاة. يرافق ذلك عملياً استمرار انخفاض الثقة بالدواء المحلي واستمرار لجوء كثير من الأطباء والمرضى لأدوية مستوردة، أو حتى مهربة - وأحياناً مزورة - مرتفعة التكاليف، واستمرار توافرها غير مضمون، في حين أن استمرارية توافر الدواء هي شرط أساسي في معالجة اضطرابات مزمنة مثل بعض الاضطرابات النفسية.

المعالجات النفسية:

يقوم بعض المعالجين النفسيين الخبراء - والذين تدربوا وتخرجوا في جامعات أجنبية مرموقة - بتقديم خدمات معالجة نفسية مبعثرة بسبب عدم وجود أنظمة تنظم عملهم، وتمنحهم ترخيص مزاولة المهنة اللازم في معظم الدول العربية. هناك محاولات متعددة لتصحيح هذا الوضع غير الطبيعي ولتطوير المعالجة النفسية في المجتمعات العربية، ومن الضروري أن تركز تلك المحاولات على تبني المعالجات النفسية التي أثبتت التجارب المعشاة فعاليتها وجدواها والتي تناسب ثقافة المجتمعات العربية.

المعالجات التحليلية النفسية:

يبدو أن المعالجات التحليلية النفسية غير مناسبة للمجتمعات العربية لأسباب عدة، فقد أخفق العديد من الدراسات المجراة في أوربا وشماليّ أمريكا في إظهار فائدة واضحة للمعالجات التحليلية النفسية في أي اضطراب نفسي محدد؛ إضافةً إلى وجود عدة أسباب تجعل من تطبيق المعالجة التحليلية النفسية التقليدية أمراً صعباً في المجتمعات العربية. أولاً- تحتاج المعالجة النفسية التحليلية إلى عدة سنوات من التدريب المكثف، ومن المعالجة الشخصية للمتدرب؛ ليصبح مؤهلاً لممارسة التحليل النفسي، ومثل هذه البرامج التدريبية غير متوافرة في معظم البلاد العربية، ثانياً- يعمل هذا النمط من العلاج النفسي بمعايير قاسية لانتقاء الزبائن؛ مما يحد من إمكانية تطبيقه، ثالثاً- تحد الثقافة المحلية من ملاءمة التحليل النفسي للبيئة العربية؛ فقد اشتقت الأسس النظرية للتحليل النفسي ومحدداتها الثقافية من أوربا القرن التاسع عشر، ولا يمكن عدّ صياغتها للتطور البشري وللغة الرموز والتعابير المجازية أمراً كونياً ينطبق على جميع المجتمعات. ففي ثقافة المجتمعات العربية اعتقاد شائع أن أسباب كل المشكلات والمتاعب تقريباً يقع "خارج" شخصية الفرد، لذلك فنادراً ما يتوافر دافع كافٍ لاستكشاف النفس وتشريحها عند فرد يعتقد أن سلوكه واضطرابه النفسي هو من عمل الجن أو السحر.

يضاف إلى ذلك أن طول مدة هذه المعالجة وصعوبتها وارتفاع تكاليفها يضعف من احتمال تحقيقها لاحتياجات معظم الناس في المجتمعات العربية؛ فمن غير المتوقع أن يختار الأطباء النفسيون والمعالجون النفسيون وغيرهم من العاملين في مجال الصحة النفسية هذه الطريقة في ممارستهم اليومية بسبب ندرة توافر هؤلاء المختصين في معظم الدول العربية.

ورغم توافر البراهين التي توحي أن المعالجات التحليلية النفسية البديلة قد تكون أكثر فعالية من التحليل النفسي في علاج بعض الاضطرابات النفسية؛ فإن إمكانية تطبيقها في المجتمعات العربية تبقى ضعيفة بسبب صعوبة تأقلم ثقافة المرضى مع مفاهيم التعبير غير اللفظي ودور التجارب المتنوعة في زيادة الوعي وفي استكشاف خيارات متنوعة؛ ولاسيما عند العمل مع المراهقين والشباب، كما يصعب تفهم بعض المفاهيم الأساسية التي لها شأن في كل الاحتكاكات السريرية بين مقدمي الرعاية الصحية ومرضاهم والمتعلقة بعلاقة الزبون-المعالج، مثل الإنقال.

المعالجة النفسية السلوكية:

تفترض السلوكية أن السلوك مُتعلَّم، وتهدف المعالجة السلوكية إلى تعديل التعلم أو إبطاله، لذلك فهي تركز على الوقت الحاضر وعلى السلوك الحالي، وتقارب السلوك مقاربةً شديدة النوعية مبنية على مبادئ التعلم المكتشفة تجريبياً من أجل تغيير السلوك غير المتأقلم. يعدل السلوك غير المتأقلم بوسائل مباشرة، وتشدّد المعالجة السلوكية على التغيير البيئي؛ وليس على تغيير عوامل شخصية ضمن الفرد، ويتم اختيار طرائق المعالجة السلوكية اعتماداً على تقييم سلوكي؛ وليس على افتراضات تشخيصية حول السلوك المضطرب. وتتميز برامج العلاج والتداخلات المبنية على السلوكية بأنها ليست مستهلكة للوقت؛ لأن التغير السلوكي يظهر سريعاً؛ وأنه من السهل رصد حاصل المعالجة؛ لأن التقييم المستمر هو شرط متأصل في التحليل السلوكي.

تطبق المقاربة السلوكية في ثقافات متنوعة؛ لأن مبادئ التعلم كونية، ويُسَهِّل فهم كيفية عمل السلوك والخواص التفصيلية للتنبيه وللمعززات وضعَ خطط علاجية تناسب مرضى من مختلف الثقافات والمستويات التعليمية. يضاف إلى ذلك أن المعالج السلوكي هو من يتخذ القرار بخصوص التغيير السلوكي الذي يرغب بإحداثه، وهو الذي يطبق بمهارة إجراءات نوعية لإحداثه، ويمكن تشبيه ذلك بالمقاربة التي يستخدمها المعالجون الشعبيون؛ لذلك فإن المعالجة السلوكية قد تكون تجربة مألوفة للناس في المجتمعات العربية. يؤخذ على المعالجة السلوكية أنها تبسيطية وميكانيكية، وتهمل الحدثيات المعرفية، وتعجز أحياناً عن المحافظة على سلوك أُسِّسَ حديثاً؛ فاستبدال الأعراض أمر شائع؛ إذ قد تعاود الأعراض الظهور على نحو مختلف بعد انتهاء المعالجة. ولكن يبقى التركيز على تطوير المعالجة السلوكية في المجتمعات العربية أمراً مناسباً ومرغوباً للأسباب المذكورة آنفاً؛ ولأن التجارب المعشاة تقدم براهين قوية على فعالية المعالجة السلوكية في كثير من الاضطرابات النفسية.

المعالجة المعرفية السلوكية:

يجب الحذر عند إضافة المكون المعرفي إلى المعالجة السلوكية في المجتمعات العربية، فقد يؤدي تعديل الأفكار إلى تعريض الزبون للخطر. فمثلاً: يمكن عدّ اعتقاد الشخص أنه تحت تأثير قوى خارجية (مثل الجن أو السحر) طريقة للقوب أو آلية دفاع نفسي مشتقة من الثقافة المحلية، وقد يؤدي تغيير هذه البنية المعرفية إلى زيادة اضطراب المريض.

هناك براهين قوية على فعالية المعالجة السلوكية المعرفية في تدبير الكثير من الاضطرابات النفسية، لذلك فإنه من غير المنطقي أن يحرم المرضى في المجتمعات العربية من فوائدها، ويمكن عند تطبيق الخطط (الاستراتيجيات) المعرفية السلوكية في هذه المجتمعات التركيز على نحو أساسي في البداية على المكون التعليمي؛ لأنه يقدم للزبون تفسيراً بديلاً وفهماً مختلفاً لمشكلاته، ويمكن لهذا الفهم أن يسهل توظيف الاستراتيجيات العلاجية المعرفية فيما بعد.

المعالجة العائلية:

بنيت المعالجة العائلية أساساً على مفهوم تفاعلي يقول: إن أفراد العائلة يؤثر بعضهم في مشاعر بعض وأفكاره وسلوكه؛ أي إن الأعراض والاضطرابات النفسية ليست ملكية حصرية لفرد يقال إنه مريض، بل هي نتيجة خلل في وظيفة العائلة بكاملها، وتبدو المعالجة العائلية قيّمة لعدة أسباب؛ فهي اقتصادية لأنها تقدم علاجاً لعدة أفراد في الوقت نفسه، وقد تكون سريعة وفعالة، وتتأقلم مع ظروف العائلة، وقد يكون لها قيمة إضافية في المجتمع العربي حيث يمر الكثير من العائلات بمرحلة انتقالية من نمط التقاليد الريفية إلى نمط العائلة النووية nuclear family الحضرية، وقد تواجه "العائلة الانتقالية" خلال حدثية الانتقال من طراز العائلة الممتدة إلى طراز العائلة النووية صعوبات في القوب مع الأدوار والقيم والقوانين الجديدة التي تؤثر في العلاقات والتفاعل بين أفرادها؛ وفي العلاقات والتفاعل بين العائلة بوصفها وحدة متكاملة وبين بقية العالم. تسهل مساعدة كل العائلة على التأقلم مهمة نمو كل فرد من أفرادها وتطوره، والقيمة المهمة للمعالجة العائلية في المجتمع العربي هي إمكان تطبيقها لحل الصراعات بين الأجيال أو للوقاية منها؛ ولاسيما الصراعات المشاهدة بين المراهقين والشباب من جهة

وبين أهاليهم من جهة ثانية؛ إذ يتعرض المراهقون والشباب لتأثيرات متناقضة تفرض عليهم في كل من البيت والمجتمع والمدرسة أو مكان العمل؛ مما يفتح مجالاً واسعاً للصراع بينهم وبين أهاليهم، ويمكن للمعالجة العائلية تسهيل حدثية التَّفَرُّد (الافتراد) individuation والانفصال separation وتحمل المراهق والشاب لمسؤولية حياته الشخصية، كما يمكنها دعم استقرار العائلة وتكاملها عن طريق الإقرار بوجود التناقضات واحترامها.

تطوير العلاج الطبي النفسي في المجتمعات العربية:

هناك تفاوت صارخ في مجال الرعاية الصحية النفسية بين الاحتياجات وبين الإمكانات والخدمات المتوافرة في معظم الدول العربية، ويتطلب ردم هذه الفجوة تجميع الإمكانات المبعثرة المتوافرة في مركز تدريبي يخرّج مختصين، ويُعدّ نواة لتوسيع خدمات الصحة النفسية، وفي ذلك استفادة من خبرات الدول التي أحدثت خدمات صحية نفسية نوعية. يتم التعليم الأكاديمي والتدريب السريري لمجموعات الصحة النفسية في تلك الدول عادةً في معاهد للطب النفسي؛ فقد تنبهت الدول الكبرى للتحدي الخطير الذي تشكله الاضطرابات النفسية في زمن مبكر، وكانت الولايات المتحدة الأمريكية سباقة في تأسيس أول معهد وطني للطب النفسي عام ١٩٤٩ بهدف إجراء بحوث علمية تفيد في حل المشكلات النفسية - الاجتماعية، وقد أدت تلك البحوث إلى زيادة فهم العقل والدماغ والسلوك؛ وإلى ثورة في التشخيص والعلاج والوقاية من الاضطرابات النفسية؛

	باكستان	سورية
الاستقلال	١٩٤٧	١٩٤٧
اعتقاد أن للأمراض النفسية علاقة بالسحر والدين	نعم	نعم
علاجات يقوم بها مداوون بالرُّقَى ودجالون	نعم	نعم
المستشفيات النفسية عند الاستقلال	٣	٢
معهد الطب النفسي	نعم (روالبندي عام ١٩٨٦)	لا
عدد كليات الطب في الجامعات	١٨	٦
وحدات للطب النفسي متعددة الاختصاصات في كليات الطب	نعم (١٨)	لا
تبني مفهوم الفريق متعدد الاختصاصات	نعم	لا
تدريب الإداريين من وزارات الصحة والدفاع والتربية في مجال الصحة النفسية	نعم	لا
التمريض النفسي اختصاص مستقل	نعم	لا
تدريب سريري لخريجي علم النفس السريري	نعم	لا
تدريب نفسي سريري لخريجي علم الاجتماع	نعم	لا
دراسات عليا في اختصاصات الطب النفسي الفرعية	نعم	لا
تقييم المعارف والمواقف والخرافات المتعلقة بالمرض النفسي	نعم	لا
إعداد نماذج للرعاية تناسب وتلبِّي الاحتياجات المحلية	نعم	لا
استخدام طرائق مبتكرة لتحفيز المجتمع، كمخاطبة التجمُّعات الدينية، وإنشاء لجان مجتمعية للصحة النفسية	نعم	لا
توعية المعالجين بالرقية الشرعية	نعم	لا

الجدول (٦) الخدمات الطبية النفسية في سورية وفي باكستان.

وإلى تأسيس معاهد للطب النفسي في دول أخرى مثل بريطانيا وكندا والهند والصين وباكستان.

تشتمل معاهد الطب النفسي على مخابر للعلوم العصبية والنفسية الأساسية وعلى شعب سريرية، ويتم فيها تعليم العلوم الأساسية والتدريب على العلوم السريرية تحت إشراف فردي مباشر، ويهدف هذا التعليم والتدريب إلى تخفيف عبء الاضطرابات النفسية عن طريق:

١- تكامل العلوم العصبية مع العلوم السلوكية لفهم الاضطرابات النفسية.

٢- تحديد الأسباب الجينية والبيئية للاضطرابات النفسية.

٣- تطوير اختبارات تشخيصية صالحة وموثوقة للاستخدام في المجتمع المحلي.

٤- تطوير علاجات أكثر فعاليةً وأماناً بالنسبة إلى المواطنين المحليين.

٥- المساهمة في نشر الوعي المجتمعي بالأمراض النفسية وطرائق علاجها.

لتأسيس معهد للطب النفسي فوائد إضافية يمكن تلخيصها بمقارنة بين دولتين تتشابهان بمعتقداتهما الثقافية تم في إحداهما (باكستان) تأسيس معهد للطب النفسي، ولم يُؤسَّس في الثانية (سورية) مثل ذلك المعهد، مع مقارنة الوضع الراهن للخدمات الصحية النفسية في كل منهما (الجدول ٦).

يُمكن البدء بتطوير الطب النفسي في المجتمعات العربية عن طريق إنشاء "معهد وطني للطب النفسي" يشرف عليه أطباء نفسيون مؤهلون وأساتذة في علم النفس وفي علم الاجتماع بهدف تقديم التدريب السريري لكل المهنيين اللازمين لتشكيل فرق نفسية متعددة الاختصاصات، مثل طلاب الطب وأطباء الدراسات العليا، وطلاب مدارس التمريض والمعاهد الصحية، وطلاب الإرشاد النفسي وعلم النفس السريري، والمرشدين الاجتماعيين النفسيين. يقوم هذا المعهد أيضاً بتدريب الأطباء على اختصاصات الطب النفسي الفرعية مثل الطب النفسي للأطفال أو للبالغين أو للشيوخ أو لمعالجة الإدمان وغيره، كما يقوم بتدريب المعالجين النفسيين للتخصص بأحد أنواع العلاج النفسي مثل العلاج التحليلي أو السلوكي أو المعرفي.

يقوم المعهد المقترح أيضاً بإدخال مفهوم فريق العلاج النفسي متعدد الاختصاصات، وبتدريب جميع (كوادر) الطب النفسي على العمل ضمن فريق علاجي نفسي متعدد الاختصاصات؛ إذ لم يلقَ مثل هذا التدريب الاهتمام اللازم بعد في سورية وفي معظم الدول العربية الأخرى؛ رغم الحاجة الماسة إليه ورغم شيوع الاضطرابات النفسية التي تتطلب خدمات نوعية. كما يقوم هذا المعهد بتشجيع البحث العلمي السريري والميداني وبتطوير أدوات بحث علمي وطرائق علاج مناسبة للمجتمعات العربية، ومن الواضح أن الوصول إلى هذه الغايات يحتاج إلى تعاون جهات عديدة، ويستغرق وقتاً طويلاً.

الاضطرابات النفسية في الأطفال والمراهقين

سامر جهشان

الطب النفسي في الأطفال والمراهقين أحد التخصصات الفرعية في الطب النفسي يعنى بدراسة الاضطرابات النفسية وتشخيصها وعلاجها والوقاية منها عند الأطفال والمراهقين وأسرهم. وهو تخصص جديد نسبياً إذ أُسِّست أول عيادة استشارية نفسية للأطفال في ولاية بوسطن الأمريكية في العشرينيات من القرن العشرين، وتخصصت بمعالجة الأحداث الجانحين، وبالتعاون مع هذه العيادة أُنشِئت في بريطانيا عيادة مماثلة في العام ١٩٢٧. وسرعان ما انتشرت هذه العيادات في نهاية الأربعينيات، ولكن لم تبدأ البحوث المتعلقة بمدى فاعلية الطرائق العلاجية المستخدمة في الطب النفسي للأطفال والمراهقين حتى بداية السبعينيات حين بدأ تأسيس أقسام للطب النفسي للأطفال والمراهقين في الجامعات.

يسعى الطب النفسي للأطفال والمراهقين إلى مساعدة الطفل أو المراهق على تحقيق مراحل النمو المعرفي والاجتماعي والوجداني في ظل رعاية آمنة ومهارات اجتماعية فعالة. **وتصنف الاضطرابات** التي يهتم بها الطب النفسي للأطفال والمراهقين في الوقت الراهن **إلى:**

١- اضطرابات "الراشدين" التي قد تظهر في مرحلة الطفولة، وتتضمن:

- الاضطرابات القلقية:

- اضطراب قلق الانفصال separation anxiety disorder.
- *اضطراب الهلع panic disorder.*
- اضْطِرابُ القَلَقِ المُتَعَمِّم generalized anxiety disorder.
- الرهابات phobias.
- الاضطراب الوسواسي القهري obsessive- compulsive disorder.

٢- الاضطرابات المتعلقة بالرضح trauma وبالكرب stress، وتتضمن:

- اضطراب الكرب التالي للرضح post-traumatic stress disorder (PTSD).
- اضطراب الكرب الحاد acute stress disorder.
- اضْطِراب الإِحْكام (أو اضطراب التَّلاؤُم مَعَ المُحيط) adjustment disorder.

٣- الاضطرابات جسدية الشكل somatoform disorders وتشتمل:

- اضطراب الألم pain disorder.
- اضطراب التحويل conversion disorder.
- اضْطِرابُ تَشَوُّهِ الجِسْم body dysmorphic disorder.
- المُراق hypochondriasis.
- اضْطِرَابُ الجَسْدَنَة somatization disorder.
- اضْطِرابات جَسَدِيَّة الشَّكْل لَامُتَّمايِزة undifferentiated somatoform disorders.

٤- اضطرابات خاصة بمرحلة الطفولة والمراهقة مثل:

- اضْطِرابُ التَّصَرُّف conduct disorder.
- رفض المدرسة school refusal.
- اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط attention- deficit hyperactivity disorder (ADHD).
- اضطرابات النوم sleeping disorders.

٥- اضطرابات تطورية مثل:

- التخلف العقلي mental retardation.
- اضطرابات طيف التوحد autistic spectrum disorders.

لا يختلف الطب النفسي للأطفال والمراهقين عن الطب النفسي للراشدين بالاضطرابات التي يهتم بها فحسب، بل يختلف عنه أيضاً في:

◆ ضرورة النظر إلى المشكلة ضمن مرحلة النمو التي يمر بها الطفل: فبعض السلوكيات التي تعد طبيعية في عمر معين تُعدّ مشكلة بحاجة إلى التدخل في عمر آخر.

◆ ضرورة فهم أساليب تعبير الأطفال عن أنفسهم، فهم لا يقدمون شكواهم بوضوح كالراشدين، مما يتطلب ضرورة التركيز على مظهر الطفل وسلوكه والمعلومات عن تاريخه التي يمكن الحصول عليها من ذويه وإخوته ومعلمي المدرسة والاختصاصي الاجتماعي. إضافة إلى تفسير رسوماته أو مراقبته في أثناء اللعب بأدواته أو مع أقرانه، وإلى استخدام روائز القياس النفسي المخصصة للأطفال.

◆ ضرورة فهم كرب الطفل الذي غالباً ما يظهر بصورة مشكلة أو مشكلات سلوكية أكثر منه بصورة أعراض واضحة المعالم.

◆ ضرورة وضع الخطة العلاجية بالمشاركة مع الوالدين أو من يعتني بالطفل وبمشاركة المدرسة؛ لما لبيئة الطفل من أهمية في صحة الطفل واعتلاله.

◆ استخدام الأدوية في العلاج على نحو أقل من

استخدامها في الطب النفسي للراشدين.

١- الاضطرابات القلقية:

اضطرابات القلق من أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً لدى الأطفال والمراهقين، ويعاني المصاب بها الشعورَ بانزعاج مستمر يؤثر في حياته اليومية تأثيراً واضحاً، ويبدي ثورات غضب حين الضغط عليه للقيام ببعض النشاطات التي يتجنبها، مما يُشعر الأهل بأنه طفل مزعج يميل إلى المعارضة. ويصف الأهل أطفالهم المصابين بالمهمومين على نحو دائم، ويبدي هؤلاء الأطفال غالباً أعراضاً أخرى كالخجل، والانسحاب الاجتماعي، وقلة الثقة بالنفس، والاكتئاب الجزئي، وفرط الحساسية لانتقادات الآخرين. كما يشتكي هؤلاء الأطفال أعراضاً جسدية كالصداع والآلام الجسدية والتعب، مما يوجب إجراء فحص دقيق لنفي أي إصابة عضوية أو لنفي تناول الطفل دواءً قد يؤدي إلى ظهور هذه الأعراض العضوية. ومن المشاكل الطبية التي قد تتظاهر بأعراض القلق: نقص سكر الدم وفرط نشاط الدرق واضطراب نظم القلب والصرع والشقيقة وأورام الدماغ وفرط التهوية ووَرَمُ القَواتِمِ pheochromocytoma.

أما العقاقير التي قد تسبب أعراضاً قلقية فتتضمن الكافيين والنيكوتين ومضادات الهستامين والماريجوانا ومُحاكيات الوُدْيّ والمنبهات (مثل الكوكائين) والستيروئيدات ومضادات الذهان ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs.

الخوف الطبيعي والقلق:

يعاني جميع الأطفال أحياناً الخوف الطبيعي أو القلق أو كليهما معاً. والخوف الطبيعي هو انزعاج ذاتي يحدث استجابة لتعرض الطفل لمواقف خارجية، في حين يعد القلق استجابة بيولوجية عصبية لتهديد متوقع. ويتعرض الطفل في أثناء تطوره ونموه لعدة أنواع من الخوف، تختلف من عمر إلى آخر، ومن غير الطبيعي أن يُنكر الطفل هذا الخوف. ويتغير محتوى الخوف الطبيعي بتقدم المراحل التطورية للطفل، فيتركز الخوف في الطفولة الباكرة (بعمر ٤-٨ أشهر) على الخوف من الغرباء ومن الأصوات العالية، وتتميز مرحلة الطفولة المتأخرة أو مرحلة ما قبل المدرسة (من ٦ أشهر-٤ سنوات) بالخوف من الانفصال ومن الأصوات العالية، ويستمر الخوف من الانفصال في مرحلة الدخول إلى المدرسة (من ٣-٥ سنوات) ويضاف إليه الخوف من الحيوانات والوحوش ومن عتمة الليل والخوف على الوضع الصحي الجسدي، كما تظهر تخيلات شبه علمية. وتمتاز مرحلة المدرسة الابتدائية بالخوف على الوضع الصحي الجسدي والخوف من الإصابة الجسدية ومن الكوارث الطبيعية ومن النبذ الاجتماعي. أما محتوى مخاوف مرحلة المراهقة فيتعلق بالمردود الدراسي وبتقبل الآخرين للمراهق إضافةً إلى الخوف على الوضع الصحي الجسدي. وتساعد المعلومات التالية على التفريق بين الخوف الطبيعي والخوف غير الطبيعي (أي القلق):

- عدم تناسب موضوع الخوف مع عمر الطفل، كحدوث الخوف من الانفصال بعمر ٧ سنوات مثلاً.
- ضائقة شخصية subjective distress تؤدي إلى ظهور شكاوى عضوية تتداخل مع الحياة اليومية للطفل ونشاطاته.
- اضطراب التركيز وتأثر الدوام المدرسي وتجنب الأصدقاء وتحدُّد النشاطات، والسلوك المتحدي الذي يسبب خلافات عائلية.
- وجود الأعراض الجسدية والمعرفية للقلق، مثل: عدم الاستقرار الحركي، والصداع، وآلام البطن، والتعب واضطراب النوم، والتشنجات العضلية، وخفقان القلب، وفرط التهوية، والشعور بالدوار وبالرجفان، واضطراب التركيز وفرط التنبه والاستثارة.

ترافق أعراض أكثر من اضطراب قلقي واحد في الوقت نفسه عند ثلث الأطفال المصابين، كما أنه من الشائع ترافق اضطراب القلق والاكتئاب واضْطِرابُ نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط. ويكثر حدوث اضطرابات قلقية لدى أهل هؤلاء الأطفال. وتشير معظم دراسات القلق إلى وجود اضطراب على مستوى السيروتونين والنورأدرينالين والغابا GABA، كما تشير دراسات أخرى إلى دور العلاقة مع الأهل والعوامل الجينية في إمراض الاضطرابات القلقية. وتربط بعض الدراسات بين الإصابة بالاضطراب الوسواسي القهري وعدوى العِقْدِيَّات الحالة للدم بيتا، مما أدى إلى ظهور مفهوم «الاضطرابات العصبية النفسية المتعلقة بالمَنَاعَةِ الذَّاتِيَّة عند الأطفال والمرافقة للعِقْدِيَّات» pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus (PANDAS).

أ- اضطراب قلق الانفصال: يتظاهر قلق الانفصال بخوف شديد عند انفصال الطفل عن أمه أو عن غيرها من الأشخاص المهمين في حياته، والذين يُعدون صوراً للتعلق attachment figures، ويُعد قلق الانفصال مظهراً طبيعياً للتطور في أثناء الطفولة الباكرة. ولكن يجب أن يتمكن الطفل أو أن يحتمل الانفصال عن والديه أو من يقوم بمقامهما عدة ساعات بعمر ٢-٣ سنوات، مع أنه من الطبيعي

أن تظهر عليه بعض أعراض قلق الانفصال ولاسيما إذا كان معرضاً لكرب ما. أما الأطفال المصابون باضطراب قلق الانفصال فيبدون صعوبة بالغة بتقبل أي انفصال عن أهلهم أو عمّن يقوم مقامهم فينتابهم خوف شديد من أن يصيبهم أو يصيب أهلهم أذى شديد أو أن يموتوا، ويكون هذا القلق شديداً ومستمراً فترة طويلة من الزمن. يمتنع هؤلاء الأطفال عن الذهاب إلى المدرسة ويقاومون ذلك بشدة كما يمتنعون عن النوم بمفردهم بأسرتهم أو القيام بأي نشاط اجتماعي كالذهاب إلى مخيم أو النوم لدى صديق لهم أو عند أقاربهم. ويكون نومهم مضطرباً وتكثر فيه الكوابيس، وتكثر لديهم الشكاوي العضوية.

يحدث اضطراب قلق الانفصال عند الإناث أكثر من الذكور، ومن الشائع أن تبدأ أعراضه بعد التعرض لكرب ما مثل انفصال الوالدين أو طلاقهما أو حدوث وفاة في العائلة. وتبدأ أعراض هذا الاضطراب عادةً بعمر ٧-٩ سنوات، وقد تبدأ أحياناً في المراهقة حين يغلب أن تلي أو تصاحب إصابة بالاكتئاب. والأطفال المصابون بهذا الاضطراب هم الأكثر تعرضاً للإصابة باضطراب الهلع في المراهقة أو بعد ذلك. وقد يكون أحد الوالدين مصاباً بهذا الاضطراب وخوفه من الانفصال عن ولده أكبر بكثير من خوف ولده.

ب- اضطراب الهلع: يعتقد بعض الباحثين بوجود علاقة وراثية بين اضطراب الهلع واضطراب قلق الانفصال. يظهر اضطراب الهلع عادة في عمر ١٥-١٩ سنة، وقليلاً ما يظهر بعمر المراهقة ونادراً ما يظهر قبل المراهقة، يصيب الإناث أكثر من الذكور بنسبة ٣٢-١، ويتظاهر بنوبات هلع متكررة على نحو غير متوقع، وقد يترافق ورُهاب المَيَادين agoraphobia.

تبدأ نوبة الهلع بخوف غير واضح، ضعيف الشدة أو بالشعور بعدم الراحة يشتد بسرعة وقد يستمر دقائق حتى عدة ساعات أحياناً، لكن العادة أن تكون نوبة الهلع أقل من ٣٠ دقيقة. تحدث في أثناء نوبة الهلع أعراض تتضمن خفقان القلب والتعرق والرجفان وتسرع التنفس والشعور بالاختناق والآلام الصدرية والغثيان وآلام بطنية مبهمة وشعور بالدوار والإغماء أو بالوخز وتبدد الشخصية والغُرْبَةُ عن الواقع والخوف من فقد السيطرة على الذات أو من "الجنون" والخوف من الموت.

قد تحدث نوبات الهلع من دون سبب، وقد يكون هناك عامل مطلق لها، ويتطور لدى المصابين باضطراب الهلع قلقٌ شديد من احتمال تكرر النوبات، مما يدفعهم إلى تجنب كثير من الأماكن أو المناسبات على نحو يحدّ من نشاطاتهم اليومية ويبلغ درجة الإصابة برُهابُ المَيَادين.

ج- اضْطِرابُ القَلَقِ المُتَعَمِّم: يشعر الأطفال المصابون باضْطِرابُ القَلَقِ المُتَعَمِّم من تَخَوُّفٍ شديد تجاه أي شيء، ولا يمكنهم عادةً ضبط هذا الشعور حتى حين طمأنتهم، وتظهر عليهم أعراض القلق الفيزيولوجية كعدم الاستقرار الحركي والتعب وفرط الاستثارة والتوتر العضلي واضطراب النوم والتركيز.

يحدث اضْطِرابُ القَلَقِ المُتَعَمِّم عادةً بعمر ١٢-١٩سنة، ويصيب الذكور والإناث بالتساوي، وغالباً ما يكون أهل الطفل المصاب من النوع المتطلب الذي يطالب دائماً بأفضل الإنجازات. يميل المصاب عادةً إلى الكمال والدقة في إنجاز مهامه، ويشعر بمخاوف تتعلق بنتائجه الدراسية أو بأدائه الرياضي أو بمستقبله أو بدقة تنفيذه لما يطلب منه أو بكوارث طبيعية ربما وقعت. ويبدي المصاب تخوفاً كبيراً من الانفصال حتى لو لم يكن انفصاله عن أهله محتملاً، ويمكن لاضطراب القلق المتعمم أن يرافق اضطراب قلق آخر والاكتئاب.

د- الرهابات النوعية specific phobias: الرهاب النوعي هو الخوف الشديد والدائم من شيء ما أو من موقف ما، يؤدي إلى تجنب هذا الشيء أو الموقف، وهو شائع الحدوث في عمر ما قبل المدرسة (عمر ٣-٥ سنوات) ويكون بهذا العمر عابراً ولا يسبب اضطراباً في مسار الحياة اليومية ولا يحتاج ذلك إلى متابعة أو علاج.

يعالج هذا الاضطراب حين عدم تراجعه مع تقدم الطفل بالعمر وحين تأثيره في مسار الحياة اليومية في المنزل وفي المدرسة أو خارجهما. يتظاهر الرهاب النوعي في عمر ما قبل المدرسة بالخوف من الانفصال، أو الخوف من الأدوات الحادة الجارحة، أو من الأصوات العالية، أو من العواصف، أو من الوحوش والحيوانات. ويتظاهر لدى الأطفال عند دخولهم إلى المدرسة بالخوف من البقاء بمفردهم، أو الخوف من الأذية الجسدية، أو من المرض أو الرسوب أو العقاب. ويأخذ لدى المراهقين بعداً اجتماعياً من الخوف على مظهرهم أو أدائهم الدراسي أو أدائهم الاجتماعي، إذ يتظاهر الرهاب الاجتماعي social phobia بتجنب الإجابة داخل الصف، وتجنب استخدام المراحيض العامة أو تناول الطعام في المطاعم. ويرافق هذا الاضطراب عند المراهقين شكاوى جسدية أو بكاء أو برودة العلاقات أو تجنب أي مناسبة أو حتى قد ترافقه نوبات هلع. وقد يتظاهر هذا الاضطراب لدى بعض تلاميذ المدارس بصُمَاتٍ انْتِخابِيّ elective mutism.

هـ- الاضطراب الوسواسي القهري: يتظاهر الاضطراب الوسواسي القهري لدى الأطفال بأفكار أو صور أو دفعات impulse مقحمة ومتكررة باستمرار وغير ملائمة ومزعجة، ومختلفة تماماً عن التجربة التي يمر بها الطفل عندما يشعر بالتخوف من موضوع محدد. تتعلق الأفكار الوسواسية بالخوف من العدوى ومن إيذاء الذات أو إيذاء الأهل، أو بأفكار عدوانية أو جنسية، كما تتظاهر بحاجة ماسة إلى تناظر الأشياء أو الأفعال. وتؤدي هذه الأفكار إلى سلوك قهري يتظاهر بالطقوس كغسيل اليدين أو التأكد المتكرر أو العد أو الترتيب أو التكرار أو التجميع أو اللمس.

يبدأ هذا الاضطراب بعمر الـ ١٠ سنوات وقد يتظاهر على نحو أبكر لدى الذكور، ويرى بعض الباحثين أن قسماً محدوداً من هذه الاضطرابات قد يلي الإصابة بعدوى بالعقديات الحالة للدم بيتا أو الإصابة برَقَص سَيدِنْهام.

تقييم الأطفال المصابين باضطراب قلقي:

يجب أن يتذكر من يقيم الأطفال المصابين باضطراب قلقي أن الخوف والقلق يعدّان لدى الطفل جزءاً من تطوره الطبيعي، ولذلك يجب التفريق وعلى نحو أساسي بين ما هو طبيعي وما هو مرضي. فالقلق في مواقف معينة يدفع الطفل إلى القيام ببعض الإنجازات التي يشعر بالفخر عند إتمامها، والخوف في بعض المواقف طبيعي وضروري لحماية الطفل من بعض المخاطر. ومن الطبيعي أيضاً أن يكون لدى الطفل في مراحل تطورية معينة بعض الطقوس مثل طقوس النوم، ومن الطبيعي أن يشعر الطفل بالقلق أو الخوف عند طلاق أبويه أو انفصالهما أو وفاة أحد أفراد العائلة.

يعد خوف الطفل أو قلقه مرضياً حين يؤثر على نحو شديد ودائم في حياته اليومية ويعوق بالتالي مسارها. لذلك فإنه من الضروري في أثناء الفحص السريري استقصاء ما يلي:

- هل يتلاءم قلق الطفل مع عمره ومع ما يمر به من ظروف؟
- هل بدأت أعراض القلق بعد حدث ما، ولاسيما بعد عنف منزلي أو بعد تعرض الطفل لسوء معاملة؟
- هل يعاني الطفل حالياً مرضاً عضوياً؟ وهل يتناول أدوية ما؟ وهل يستخدم هذا الدواء لأول مرة؟ وهل الجرعات الدوائية ملائمة؟
- هل يتجنب الطفل مواقف معينة تثير عنده القلق؟ وهل يؤثر ذلك في علاقته مع أهله وأصدقائه؟
- ما مدى تأثير قلق الطفل في الحياة العائلية؟ وهل حاول الأهل مساعدة الطفل؟
- ما مدى تأثير قلق الطفل في دراسته وذهابه إلى المدرسة؟ وهل اشتكى مدرسوه من سلوكه؟
- هل تحدث أعراض القلق من دون سبب معين، أم تلي مناسبة أو موقفاً معيناً؟ وهل تتظاهر لدى توقع الوجود في موقف معين؟
- هل ترافق أعراض القلق أعراض اكتئابية أو أعراض اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط؟
- هل توجد سوابق نفسية عائلية لاضطراب قلقي؟
- ما هي العلامات السريرية للقلق التي يعانيها الطفل؟

الأسس العامة لخطة المعالجة:

تقتضي متابعة الطفل معرفة شدة الأعراض ومدى تأثيرها في حياة الطفل وعائلته والصعوبات التي تفرضها على متابعة حياته اليومية. وللمعالجة الدوائية دور مكمل في الخطة العلاجية، ولا تعد أبداً المعالجة الوحيدة لهذه الاضطرابات؛ بل يجب أن تكون هذه المعالجة جزءاً لا يتجزأ من مقاربة أوسع تسمح للطفل بمتابعة حياته اليومية على نحو مريح داخل المنزل وفي المدرسة كما تسمح لأهله بمتابعة حياتهم اليومية من دون انزعاج.

تعد المعالجة المعرفية السلوكية الخيار العلاجي الأول في معالجة اضطرابات القلق عند الأطفال والمراهقين، كما يعد التعاون بين المعالج والمدرسة أساسياً في حل مشاكل اضطرابات القلق. تتكون الخطوة العلاجية الأولى من تثقيف الأهل والطفل بطبيعة الاضطراب، وأن سلوك الطفل هو سلوك غير مقصود ولا يستطيع الطفل ضبطه، مثله في ذلك مثل ارتفاع الضغط الشرياني عند الخوف، لذلك يجب تجنب تفسير سلوك الطفل خطأً على أنه ابتزاز أو تلاعب. كما يجب التوضيح أن لاضطراب القلق نهاية كما أن له بداية، وأن سلوك التجنب يريح الطفل فترة قصيرة لكنه يزيد لاحقاً من شدة الاضطراب، وأن دور الأهل ينبغي أن يكون دوراً داعماً للطفل ومطمئناً له، وأن انتقاد الطفل والحكم عليه يسيئان له ويعوقان حل مشكلته.

التثقيف النفسي psychoeducation: يكفي التثقيف النفسي لتدبير كثير من حالات الاضطرابات القلقية عند الأطفال والمراهقين، إذ تعد المعالجة النفسية غير مُسْتَطَبّة والمعالجة الدوائية غير ضرورية في هذه الحالات، كما لا ضرورة عند وضع التشخيص لإجراء أي فحص مخبري إلا إذا اشتدت الأعراض على نحو مفاجئ.

يهدف التثقيف النفسي إلى إطلاع الأهل على طبيعة

الاضطراب وعلى دورهم في مساندة الطفل، وأن الأعراض القلقية هي أعراض تزعج الطفل وليست وسائل يستخدمها لتحقيق رغباته، وأن اضطرابات القلق الخفيفة ومتوسطة الشدة تتراجع عند متابعتها خلال فترات غير طويلة الأمد، وأن الطفل سيتجاوز مخاوفه وستتراجع الأعراض تدريجياً، وأن على الأهل تجاوز توقعاتهم السلبية تجاه الطفل والتأكيد على أهمية دورهم في تعزيز السلوك الإيجابي لمواجهة مخاوف الطفل. كما يجب توضيح ما يعنيه الانفصال للطفل، ومساعدة الأهل على تفهم الطقوس التي قد يتبعها الطفل وخاصة عند النوم.

يجب متابعة جلسة التثقيف النفسي بموعد للمراجعة بعد ٢-٤ أسابيع، ويجب التدخل على نحو أكبر حين تستمر الأعراض أكثر من ٣ أشهر وحين **تؤثر الأعراض في الحياة اليومية للطفل مسببةً ما يلي:**

- توتراً يؤثر في أفراد العائلة.
- غياباً عن المدرسة أكثر من أسبوعين.
- تحدد النشاطات وتجنب العلاقات الاجتماعية.
- عجز الأهل عن مساعدة الطفل على تجاوز أعراضه.

إضافةً إلى التثقيف النفسي تستخدم في مثل هذه الحالات وسائل علاجية أخرى تشمل التعاون مع المدرسة، والمعالجة النفسية والمعالجة الدوائية، وتبقى المعالجة النفسية الأساس في هذه المرحلة والمعالجة الدوائية مكملة لها، ولا داعي لإجراء أي فحص مخبري بهذه المرحلة إلا إذا اشتدت الأعراض.

التعاون مع المدرسة: يهدف التعاون مع المدرسة إلى تشجيع الطفل على عدم الغياب عن المدرسة وإلى التعاون مع المعالج النفسي ضمن المدرسة، وتحديد مواعيد معينة يستطيع فيها الطفل الاتصال بأهله عن طريق الهاتف. كما توضع بالتعاون مع إدارة المدرسة خطة لمساعدة الطفل عند شعوره بأعراض جسدية الشكل، وتتضمن هذه الخطة تحديد شخص ملائم يساعد الطفل على تجاوز هذه الأعراض، على ألا تتجاوز فترة الغياب عن الصف ١٥-٣٠ دقيقة. أما عند ظهور أعراض عضوية مثل الترفع الحروري فيجب الاتصال بالأهل.

تُقَيَّم جدوى التعاون مع المدرسة بعد ٢-٣ أسابيع، وتعد مخفقة حين وجود أعراض شديدة، أو حين تأثر الحياة العائلية تأثراً كبيراً، أو حين الغياب عن المدرسة أكثر من أسبوعين، أو استمرار الأعراض فترة تتجاوز ٣ أشهر مع المعالجة. كما أنها قد لا تكفي حين وجود عنف منزلي، أو وجود اضطراب مشارك مثل الاكتئاب أو اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، أو حين عدم تمكن العائلة من تقديم العون على نحو ملائم.

يتوجب في مثل هذه الحالات شرح شدة الاضطراب لمدرسة الطفل، والتأكيد على ضرورة تعاون المدرسة مع الخطة العلاجية، كما يجب التفكير باللجوء إلى المعالجة النفسية والمعالجة الدوائية.

المعالجة النفسية: تستطب في معالجة الحالات الشديدة من الاضطرابات القلقية المعالجة المعرفية السلوكية [ر. المعالجات في الطب النفسي]، كما قد تفيد المعالجة ذات الاتجاه التحليلي، ولاسيما في الحالات المزمنة. وتطبق المعالجة النفسية بالتعاون مع العائلة لضمان نتائج التدخل العلاجي.

المعالجة الدوائية: حاصرات استرداد السيروتونين الانتقائية هي الخيار العلاجي الأول في معالجة الاضطرابات القلقية عند الأطفال والمراهقين، ولكن أدوية هذه الزمرة المناسبة للبالغين قد لا تكون مناسبةً للأطفال والمراهقين، وتتغير البراهين العلاجية المتعلقة بها باستمرار. لذلك يُنصح دائماً بالعودة على نحو متكرر إلى المراجعات المنهجية والإرشادات العلاجية المسندة بالبراهين لتحديد أفضل الأدوية المناسبة للأطفال والمراهقين. ولما كان بدء تأثير حاصرات استرداد السيروتونين الانتقائية يتطلب عادةً ٢-٣ أسابيع، وقد يتطلب ١٠-١٢ أسبوعاً حين معالجة اضطراب الوسواس القهري، فإنه يمكن إضافة أحد مشتقات البنزوديازين في بدء المعالجة الدوائية ولفترة قصيرة يفضل ألا تزيد على أسبوعين أو ثلاثة أسابيع. ويفضل في هذا الصدد استخدام أحد المشتقات ذات العمر النصفي المتوسط مثل كلورازيبام Clorazepam.

يجب متابعة المعالجة بمضادات الاكتئاب الحاصرة لاسترداد السيروتونين الانتقائية مدة ٦ أشهر بعد تراجع الأعراض، مع توخي الحذر لتفادي إثارة نوبات هوسية بهذه الأدوية، ولاسيما حين وجود سوابق عائلية لاضطراب مزاج ثنائي القطب. كما يجب إيقاف المعالجة بحاصرات استرداد السيروتونين الانتقائية بالتدريج وفي فترة زمنية تمتد إلى عدة أسابيع لتفادي أعراض الامتناع كالغثيان والصداع والدوار.

٢- الاضطرابات المتعلقة بالرضح trauma وبالكرب stress:

يتعرض الأطفال لعديد من الرضوح النفسية المسببة للكرب، مثل موت أحد الوالدين أو طلاقهما أو مرضهما. كما قد يتعرضون على نحو أقل لتجارب رضحية ذات طبيعة

كارثية أو متكررة - كسوء المعاملة - تؤدي إلى إصابتهم باضطرابات انفعالية وسلوكية ومعرفية تتظاهر بأعراض مرضية.

يؤدي الرضح ذو الطابع الكارثي كالحرب والكوارث الطبيعية إلى إصابة بعض الأطفال - وليس كلهم - بمتلازمة الكرب التالي للرضح، كما يسبب في بعضهم أعراضاً اكتئابية أو أعراض قلق يصبح الطفل معها اندفاعياً وسَرِيع التَّهَيُّج ومياّلاً إلى المواجهة والتحدي بسلوكه اليومي. يزداد احتمال ظهور هذه الأعراض حين وجود سوابق مرضية مثل الاكتئاب واضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، وحين تعرض الطفل للخطر الجسدي. كما يتأثر حدوث الأعراض برد فعل الأهل وبمدى كفاية ما يقدمونه من دعم، وبإصابة أي منهم باضطراب نفسي أو بأعراض اضطراب الكرب التالي للرضح.

أ- اضطراب الكرب التالي للرضح post-traumatic stress disorder (PTSD): يحدث اضطراب الكرب التالي للرضح بعد التعرض لرضح شديد، إذ يشاهد في ١٥-٦٠٪ من الأطفال الذين يتعرضون لحدث راض، ويتراجع تلقائياً في ٤٠-٨٥٪ منهم، ولا يعرف لماذا يصيب بعضهم ولا يصيب غيرهم، كما لا يعرف لماذا تتراجع أعراضه تلقائياً في بعض الأطفال.

يعاني نصف الأطفال الذين تعرضوا للرضح أعراضاً خفيفة أو شديدة لها علاقة مباشرة بذلك الرضح، ويشخص اضطراب الكرب التالي للرضح حين توافر المعايير التالية:

- تعرض الطفل أو مشاهدته لحادث يسبب أو يهدد بحدوث الأذى أو الموت له أو لأي شخص آخر، ويرافق ذلك شعور شديد بالخوف والرعب وبالعجز عن المساعدة أو باضطراب السلوك.
- تكرار أفكار أو صور أو أحاسيس مرتبطة بالحدث الراض، وتكرر عيش الحدث.
- كوابيس متكررة قد تكون لها علاقة بالحدث.
- مشاعر خوف ورعب شديدة، وكأن الحدث الرضحي يحدث من جديد .
- مشاعر خوف ورعب شديدة عند الالتقاء بأشخاص أو المرور بأماكن تذكر بالحدث الرضحي.
- جهد فعال لتجنب المنبهات التي تذكر بالحدث، مثل المشاعر أو الأحاديث أو الأماكن أو الأشخاص، وعدم القدرة على استعادة الأحداث المتعلقة بالرضح.
- تناقص الاهتمام أو المشاركة بنشاطات متعددة كان يهتم بها الطفل قبل الحدث.
- الانفصال العاطفي والبرود الانفعالي.
- عدم التطلع إلى المستقبل، مثل عدم الاهتمام بما سيفعله بعد المدرسة، أو عدم التحدث عن مهنة كانت تستهويه وتهمه.
- أعراض فزيولوجية تحدث بعد الرض وتتضمن اضطراب النوم، وسهولة الاستثارة الشديدة ونوبات الغضب واضطراب التركيز.
- استمرار الأعراض السابقة أكثر من شهر.
- تأثر الحياة اليومية على المستوى الاجتماعي والدراسي.

ب- اضطراب الكرب الحاد: قد يحدث عقب تعرض الطفل لحادثة أو تجربة تؤدي إلى الموت أو تهدد بحدوثه أو حدوث الأذى له أو لأي شخص آخر يرافقه شعور شديد بالخوف أو الرعب أو عدم القدرة على المساعدة واضطراب السلوك اضطراباً شديداً. ويشخص حين وجود الأعراض التالية:

- برود وتحدد عاطفي أو غياب الانفعالات.
- انخفاض الانتباه لما يحدث في المحيط.
- تبدد الشخصية depersonalization.
- غربة عن الواقع derealization.
- فقدان ذاكرة لكل ما يتعلق بالحدث (نساوة افتراقية dissociative amnesia).
- تكرار الحدث على نحو دائم بهيئة صور أو أفكار أو أحلام أو انخداعات illusions، أو الشعور بمعايشة الحدث من جديد وظهور قلق شديد لكل ما يذكِّر بالحدث الراض.
- تجنب المنبهات التي لها علاقة بالحدث.
- أعراض شديدة للقلق وأعراض فيزيولوجية للقلق.
- تأثر الحياة الاجتماعية والدراسية؛ حتى عدم القدرة على طلب المساعدة مثلاً من العائلة.
- وقوع الحدث قبل أربعة أسابيع على الأكثر والأعراض يجب أن تتراجع خلال يومين وعلى الأكثر خلال أربعة أسابيع.
- يجب ألا تكون الأعراض نتيجة تناول دواء ما، أو أعراض اضطراب ذهاني حاد، أو تكون أعراضاً مرضية سابقة للحدث الراض.

ج- اضطراب الإحكام (أو اضطراب التَّلاؤُم مَعَ المُحيط): تظهر الأعراض المرضية على مستوى السلوك أو على مستوى الانفعال بعد ثلاثة أشهر من التعرض لأحداث راضة، وتتظاهر هذه الأعراض المرضية إما عند التعرض من جديد للحدث الراض وإما بسبب اضطراب سير الحياة اليومية على المستوى الاجتماعي أو الدراسي، دون أن تكون لها علاقة بأي

اضطراب نفسي سابق ولا بتفاعل حداد، ويجب ألا تستمر أكثر من ستة أشهر.

التشخيص التفريقي:

تُعد شدة الأعراض واستمرارها من أهم المعايير التي تعتمد على وضع التشخيص مع العلم أن الأحداث الراضة المسببة لاضطراب الإحْكام تكون عادة أقل شدة من الأحداث المسببة لمتلازمة الكرب التالي للرضح أو لاضطراب الكرب الحاد. ويجب أن تستمر الأعراض مدة شهر أو أكثر لوضع تشخيص متلازمة الكرب التالي للرضح، أما إذا استمرت أقل من شهر فيوضع تشخيص اضطراب الكرب الحاد، ولا تستمر أعراض اضطراب الإحكام أكثر من ثلاثة أشهر. كما تكون أعراض اضطراب الإحكام أخفّ وتشمل تبدد الشخصية والغربة عن الواقع.

يجب تفريق الاضطرابات الناجمة عن الرضح عن الحداد، وهو آلية طبيعية بعد وفاة أي مقرب للطفل وتتظاهر بالحزن، واضطراب النوم، وسلوك نكوصي، وتجنب الانفصال عن المقربين، وتتظاهر لدى المراهقين بفرط الاستثارة، وفرط الانفعالية والميل إلى الانعزال. وقد تستمر الأعراض السابقة عدة أشهر مع عدم الانقطاع عن المدرسة وممارسة كافة النشاطات اليومية.

يصبح الحداد مرضياً بالغياب عن المدرسة مدة أكثر من أسبوع، والانقطاع عن النشاطات اليومية والانعزال، وظهور أفكار انتحارية، ورفض الانفصال عن الأهل. وقد يرافق هذه الاضطرابات الاكتئاب أو اضطرابات القلق.

التشخيص السريري والتقييم:

يجب أولاً التأكد من أن الطفل قد تعرض لحدث راض، ويجب استجواب الطفل بمفرده من دون والديه وباستخدام مستوى لغوي يتناسب مع عمر الطفل، واستخدام أسئلة نوعية هنا أكثر فاعلية من استخدام أسئلة مفتوحة. فيسأل الطفل مثلاً:

❖ هل تعرضت للضرب أو للركل، ومتى تعرضت لذلك؟

❖ هل شاهدت أحداً يتعرض للضرب أو للركل؟

❖ هل ينتمي هذا الشخص لعائلتك أو هو من المقربين إليك؟

❖ هل شاهدت أحداً يتعرض للطعن أو للتشويه أو لإطلاق النار؟

❖ هل شعرت بالانزعاج من طريقة ملامسة شخص آخر لك، من هو هذا الشخص وهل لامسك بطريقة شعرت فيها أن هذه الملامسة هي تحرش جنسي؟

❖ هل لامسك أي شخص بمكان خاص مرتبط بالحشمة؟ من؟ متى؟ هل طلب منك عدم إخبار أي شخص آخر؟

❖ هل توفي شخص مقرب لك؟ من؟ متى؟ كيف حدث ذلك؟

وقد تستخدم في هذا الاستجواب بعض الاختبارات التشخيصية النوعية. ويجب الانتباه إلى احتمال حدوث محاولة انتحار.

المعالجة:

لا توجد ضرورة للمعالجة النوعية حين تكون الأعراض خفيفة الشدة ولم يمر على ظهورها إلا فترة وجيزة من الوقت، ولم تؤثر في متابعة الطفل نشاطاته اليومية على نحو طبيعي. يكفي في هذه الحالات الطلب من الأهل التعاطف مع الطفل والإصغاء إليه من دون الحكم عليه ومحاولة تغيير عواطفه ومشاعره، مع عدم تجنب الحديث عن الحدث الراض، ومع إعلام الأهل بأنه من الطبيعي حدوث البكاء والخوف والغضب بعد الحدث الراض، وأن الطفل قد يعاني أيضاً الشعور بالذنب.

يتوجب على الأهل إعلام الطفل بأن الأحداث الراضة قد تتكرر خلال الحياة، كما يتوجب عليهم تجنيب الطفل مشاهدة أفلام الرعب والعنف، والسماح للطفل بحضور مراسم الدفن إلا إذا أصرّ على عدم الحضور. ويجب ألا يحضر الأطفال تحت ثلاث سنوات مراسم الدفن. ويسمح للطفل بالنوم مع أهله إذا طلب ذلك مدة لا تتجاوز الأسبوع.

تصبح المعالجة ضرورية حين تكون الأعراض السريرية متوسطة الشدة، وحين تستمر أكثر من أربعة أسابيع. وتبدأ المعالجة بالتدخل مع المدرسة لمساعدة الطفل على متابعة دروسه وتشجيعه على عدم رفض المدرسة بالتعاون مع الأهل، ومع تفسير الأعراض للأهل وشرحها على نحو مفصل ومساعدتهم على مواجهتها، وتحديد الأشخاص أو الأماكن التي قد تثير الأعراض وعدم تجنب الحديث عنها.

يلجأ إلى المعالجة النفسية حين تكون الأعراض شديدة وتستمر أكثر من أربعة أسابيع وتؤثر في الحياة اليومية للطفل. كما يلجأ إليها حين وجود أفكار انتحارية، أو قصة سوء معاملة للطفل، أو اضطراب مزاج أو اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط. والمعالجة النفسية الأساسية هي المعالجة المعرفية السلوكية، ويمكن أيضاً استخدام إزالة التحسس بالخيال أو بالواقع، وتفضل الأخيرة.

٣- الاضطرابات جسدية الشكل:

تتظاهر الاضطرابات جسدية الشكل (وكانت تسمى

الأمراض النفسية الجسدية (psychosomatic) بأعراض جسدية لا تتطابق مع تشخيص الأمراض الجسدية المعروفة، وتسبب ازعاجاً للطفل ولعائلته ولاسيما بغياب تشخيص طبي دقيق لهذه الأعراض؛ فهي أعراض لا يتحكم بها الطفل على العكس من التمارض والاضطرابات المُفْتَعَلة التي يتحكم الطفل بأعراضها. يصاب الطفل بأرق بدئي في بدء النوم، وكثيراً ما يصاب بالقلق والاكتئاب، وقد يرفض الذهاب إلى المدرسة، وتشتد الأعراض بوجود الآخرين.

يعتقد أن الاضطرابات جسدية الشكل تتعلق بطبع الطفل وتنجم عن تضخيم المشاعر الجسدية. ترافق هذه الاضطرابات على نحو عام صعوبةُ ربط المشاعر بمشاكل الحياة اليومية التي تثير تلك المشاعر، وصعوبة التعبير عن المشاعر لفظياً، وتظهر عادةً عقب أحد الحوادث الحياتية النوعية المسببة للكرب كالوفاة أو سوء معاملة الطفل، وقد تظهر الأعراض ذاتها في فرد آخر من أفراد العائلة.

التصنيف:

تشتمل الاضطرابات جسدية الشكل بحسب DSM-IV-TR **على:**

- **اضطراب الألم** pain disorder.
- **اضطراب التحويل** conversion disorder.
- **اضْطِراب تَشَوُّهِ الجِسْم** body dysmorphic disorder.
- **المُراق** hypochondriasis.
- **اضْطِرَابُ الجَسْدَنَة** somatization disorder.
- **اضْطِرابات جَسَدِيّة الشَّكْل لَامُتَمايِزة** undifferentiated somatoform disorders.

أ- **اضطراب الألم:** هو أكثر هذه الاضطرابات حدوثاً، إذ يصيب ١٠-١٥٪ من الأطفال والمراهقين، ويتظاهر بألم دائم أو متكرر، كألم البطن أو الصداع، غير مرتبط بأي اضطراب عضوي ولا يمكن تفسيره طبياً ولا يستجيب للدواء المستخدم في علاج هذه الآلام. ويؤثر هذا الألم في الحياة اليومية للطفل أو المراهق ويسبب إزعاجاً شديداً مما يؤدي إلى الغياب المتكرر عن المدرسة وإلى تعدد زيارات الأطباء وإلى عدم المشاركة في الحياة العائلية.

ب- يمتاز **اضطرب التحويل** بأعراض حركية أو حسية أو حشوية توحي بإصابة عصبية وتؤدي إلى خلل وظيفي ولا يمكن تفسيرها بموجودات فيزيولوجية. ويبلغ معدل انتشاره بين ١/١٠٠٠-٥/١٠٠٠، ويصيب الإناث أكثر من الذكور. ولا يسيطر المصابون عادة على أعراضهم فهم غير قادرين على إيقافها أو إطلاقها.

تتظاهر الأعراض الحركية بنوب غير صرعية نفسية المنشأ psychogenic nonepileptic seizures تحدث على نحو نوبي مفاجئ (دراماتيكي) تتضمن الوقوع مع حركات الطرفين العلويين والسفليين والجذع تشبه النوبات الصرعية وقد تستمر مدة ١٥ دقيقة وأحياناً ساعات خلافاً للنوبات الصرعية التي لا تتجاوز مدتها دقيقتين إلى ثلاث دقائق. وخلافاً للنوبات الصرعية؛ يجيب الطفل عادة عن الأسئلة في أثنائها، ولا يوجد انفلات مصرَّات ولا شلل تالٍ للنوبة، ولا تحدث أذية جسدية بسببها، ولا ترافق النوبة تبدلات في تخطيط الدماغ الكهربائي ولا ارتفاع مستوى برولاكتين المصل. ولكن يجب الانتباه إلى أن بعض الأطفال المصابين بالصرع المؤكد بالتخطيط الكهربائي للدماغ قد يبدون نوبات جسدية الشكل خارج نوباتهم الحقيقية.

تشتمل الأعراض العصبية الحركية التحويلية أيضاً على شلل أحد الأطراف أو أكثر من طرف، وعلى حركات غير إرادية لا تتطابق مع أي اضطراب حركي معروف، وعلى تَعَذّر المَشْي وتَعَذُّر الوُقُوف abasia astasia الذي يظهر بصورة مشية مترنحة ترافقها حركات ارتجاجية تمنع الطفل من الوقوف أو السير.

أما الأعراض العصبية الحسية التحويلية فتتضمن غياب حس الأطراف على نحو لا يتماشى مع مسار الأعصاب المحيطية، والعمى المتقطع عادةً مع المحافظة على تفاعل الحدقتين للنور، ومع تفادى الطفل الاصطدام بالأشياء المحيطة عندما يسير على الرغم من ادعائه أنه لا يرى. ومن الأعراض الحشوية التحويلية: القياء النوبي واللُقْمَة الهِسْتيريَّة globus hystericus.

ج- يتميز **اضْطِرابُ تَشَوُّهِ الجِسْم** بانشغال وانزعاج شديدين وخلل في مظهر الشخص يغلب أن يتعلق بالجلد أو بالوجه، وقد يكون هذا الخلل مُتخيّلاً أو تافهاً ولا يستحق ما يُوَظَّفُ فيه من مشاعر واهتمام، وما ينتج منه من تجنب العلاقات الاجتماعية. يبدأ هذا الاضطراب عادة عند المراهقة وعلى نحو أقل في أثناء الطفولة، ويعده بعضهم صورةً من صور الاضطراب الوسواسي القهري. ويراجع المصابون به عادةً أطباء الجلدية على نحو خاص.

د- **المُراق:** هو اهتمام وانشغال شديد مدة لا تقل عن ٦ أشهر بأعراض جسدية يعتقد المصاب بها أنها نتيجة مرض خطير أو أنها تشكل تهديداً لحياته. فيعتقد الطفل أو المراهق المصاب أن الشعور بضربات قلبه تعدُّ مشعر للإصابة بنوبة قلبية، ويعتقد المصاب بأن أي خدش ولو بسيط قد يؤدي

إلى إنتان شديد وبالتالي قد يعرضه - إذا كان على مستوى أي طرف - لفقدان هذا الطرف. فأي شعور غامض قد يعني الإصابة بمرض خطير، ولا تفيد زيارات الأطباء المتعددة في تراجع هذا الاضطراب. من الضروري أن يشرح للأهل هذا الاضطراب وآلياته للتخفيف من شدة قلقهم.

هـ- عُرِفَ **اضْطِرَابُ الجَسْدَنَة** سابقاً باسم مُتَلاَزِمَةُ بريكيه Briquet's syndrome، ويبلغ معدل انتشاره عند الإناث ٢,٠٪-٢٪، وعند الذكور ٢,٠٪، ويتطلب تشخيصه توافر الشروط التالية عند الأطفال أو المراهقين:

◆ قصة شكاوى جسدية متعددة مدة سنتين لا يفسرها أي اضطراب أو مرض جسدي.

◆ وجود ٦ أعراض أو أكثر في جهازين مختلفين من الأجهزة التالية: الهضمي، الوعائي، القلبي، البولي، أو الجلد، ويرافق هذه الأعراض الألم.

◆ يؤدي الانشغال بهذه الأعراض إلى انزعاج شديد وشعور بعدم الراحة، مع عدم إمكان تهدئة المصاب وطمأنته على الرغم من تأكيد الأطباء على عدم وجود إصابة عضوية.

و- تتألف **الاضْطِرابات جَسَديّة الشَّكْل اللامُتَمايزة** من متلازمة التعب المزمن chronic fatigue syndrome والألم العضلي الليفي fibromyalgia والتحسس الكيميائي المُتَعَدِّد multiple chemical sensitivity. وهي متلازمات جسدية وظيفية غير مفسرة طبياً ومجهولة السبب، يكثر حدوثها في الطبقات الاجتماعية العليا، تبدأ عند المراهقة وقد تستمر سنوات، وتصيب الإناث أكثر من الذكور، ولا توجد فحوص مخبرية مشخصة لها. ومن الشائع جداً أن يرافق هذه الاضطرابات القلق أو الاكتئاب.

يجب أن يعلم الطبيب أن من الطبيعي استمرار تظاهر عرض ما فترة قصيرة بعد أي إصابة لدى الطفل (مثل العرج لفترة قصيرة بعد إصابة الطرف السفلي)، ذلك لأن الطفل يستمتع بالاهتمام الزائد من قبل والديه. ويشتكي الأطفال ما قبل المراهقة آلاماً بطنية أو صداعاً في حين يشتكي المراهقون آلاماً عضلية أو عصبية في الطرفين. ويعبر المراهقون عن بعض اضطراباتهم العاطفية أو الانفعالية جسدياً. وهناك ارتباط بين القلق والحساسية للألم. وتظهر اضطرابات القلق والاكتئاب على نحو أكبر في عائلات الأطفال الذين يشتكون من آلام جسدية. ويرافق سوء معاملة الأطفال جنسياً زيادة احتمال حدوث الشكاوى جسدية الشكل في هؤلاء الأطفال، ويصاب المراهقون الذين تعرضوا للاستغلال الجنسي بأعراض جسدية الشكل أكثر من المراهقين الذين لم يتعرضوا لذلك. ويزيد وجود إصابة عضوية مشخصة سابقاً من احتمال ظهور أعراض جسدية الشكل.

التقييم السريري:

يرتاد هؤلاء الأطفال عيادات الأطباء على نحو متكرر وبتواتر سريع، ويكون الفحص السريري فيهم طبيعياً أو لا يتلاءم مع شكاوى الطفل، لذلك لا يجب التسرع بإجراء استقصاءات مخبرية غير ضرورية، كما يجب تجنب الاستقصاءات الطبية المتعددة للوصول "إلى جواب" عن الأسباب لأن ذلك يزيد قلق الطفل وأهله، ويؤهب لظهور اضطرابات بالسلوك كما يزيد من صعوبة إيجاد الحلول الملائمة.

توجه القصة المرضية إلى احتمال تشخيص اضطراب جسدي الشكل حين وجود قصة عائلية لأعراض جسدية مشابهة، وقصة سوء معاملة جنسي للطفل، وبوجود كروب حياتية يومية، وحين تزداد أعراض الطفل بوجود الآخرين، وحين لا توقظ هذه الأعراض الطفل من نومه، وحين تكون الأعراض ثابتة لا تتطور ولا تتغير بشدتها ولا تتأثر بتغيير المحيط.

ويجب الشك باضطراب جسدي الشكل عندما تصعب طمأنة الأهل، وعندما تتعدد الزيارات لعدة أطباء وتتعدد الانتقادات الموجهة إليهم. ويجب في أثناء التقييم السريري توخي الحياد، وتفهم الطفل وأهله وعدم الحكم عليهم، فقد يزيد ذلك من قلقهم. ومن الضروري استبعاد اضطرابات القلق والاكتئاب، وتساعد الأسئلة التالية الموجهة إلى الأهل على ذلك:

❖ برأيكم ما هو سبب هذه المشكلة؟

❖ هل هناك مرض معين تفكرون به، وإذا كان كذلك هل تعرفون أحداً أصيب بهذا المرض؟

❖ بماذا حاولتم أن تساعدوا طفلكم للتخفيف من أعراضه؟

❖ هل فكرتم باللجوء إلى طرائق غير تقليدية؟

❖ هل من الممكن أن تكون هذه الأعراض رد فعل على ضغوط معينة؟

❖ هل لدى أحد أفراد العائلة أعراض كالأعراض التي يبديها الطفل؟

من المفيد الطلب من الأهل والطفل تسجيل الأعراض يومياً عدة أسابيع، على أن يتضمن التسجيل تاريخ حدوث العرض الجسدي ومكانه، وتواتره واستمراريته، وشدته على

سلم علامات من ٠ إلى ١٠، ونوعيته ووصفه، وتأثيره في المزاج وفي النشاطات اليومية. ويجب الاتفاق مع الأهل بعد تحديد التشخيص على الالتزام بمرجع طبي وحيد لمتابعة هذا الاضطراب ومراقبته ومعالجته، لتجنب تعدد التدخلات ولطمأنة الأهل والطفل.

المعالجة:

لا ضرورة للمعالجة النفسية أو الدوائية إذا دامت الأعراض فترة قصيرة (أياماً إلى أسابيع)، لأن تحسن هذه الأعراض محتمل بفعل أي تداخل، ولاسيما إذا لم تؤثر شكاوى الطفل في نشاطاته الاعتيادية ولا في الحياة العائلية اليومية ولا في ذهاب الطفل إلى مدرسته. يجرى فحص جسدي سريري لاستبعاد أي مرض عضوي، وتطلب فقط الفحوص المخبرية الضرورية.

يكفي التثقيف النفسي في هذه المرحلة لكي يتفهم الأهل والطفل أن الأعراض هي أعراض مرضية حقيقية وليست "إرادية أو مصطنعة"؛ فارتباط الجسد بالنفس ارتباط حقيقي ويمكن توضيح هذا الترابط بالأمثلة كتسرع القلب عند الشعور بالقلق أو بالخوف. يجب طمأنة الأهل بأن هذه الشكاوى لا تُعرِض الحياة للخطر، وأنه من الضروري متابعة الحياة اليومية على نحو اعتيادي، مع تشجيع الطفل أو المراهق على التعبير عن مشاعره لفظياً. ويعاد تقييم الحالة بعد شهر.

تستطب المعالجة النفسية (المعالجة المعرفية السلوكية والمعالجة العائلية)، وقد تستطب المعالجة الدوائية حين يتغيب الطفل عن المدرسة أكثر من أسبوع، أو تتأثر علاقة الطفل بوالديه ورفاقه بهذا الاضطراب، أو تبدو عائلة الطفل قلقة بوجود الأعراض لدى الطفل. يجب استبعاد الأمراض العضوية واضطرابات القلق والاكتئاب، وتحديد أهداف واقعية للمعالجة، مثل العودة إلى المدرسة وتحسين العلاقات ضمن الأسرة وتحسين العلاقة بالأصدقاء. ويتم ذلك بالتعاون مع المدرسة لتسهيل عودة الطفل إليها ولتحديد مرجع للطفل يمكنه الاستعانة به في أثناء وجوده بالمدرسة (مثل الأختصاصي النفسي أو المشرف التربوي) ولتحديد الأعراض التي تستدعي إعلام الأهل (مثل ارتفاع الحرارة، أو اشتداد الأعراض)، يعاد تقييم الحالة كل أسبوعين وبانتظام.

إذا أخفقت الخطوات السابقة تصبح المعالجة متعددة الاختصاصات ضرورية إذا غاب الطفل عن المدرسة عدة أسابيع، أو حين اضطراب العلاقات الاجتماعية على نحو شديد، أو اضطراب أفراد العائلة ووجود خلافات عن المشكلة المطروحة. تتم في هذه المرحلة الاستفادة من فريق متعدد الاختصاصات يتضمن معالجاً نفسياً يتعاون مع المرشد النفسي في المدرسة، والمعالجة النفسية المستخدمة هي المعالجة السلوكية المعرفية. وقد يستفيد بعض الأطفال من المعالجة النفسية الديناميكية (التحليلية) [ر. المعالجات في الطب النفسي].

أما المعالجة الدوائية فقد تفيد في اضطرابات القلق أو الاكتئاب إن وجدت، ولكن لا توجد دراسات تؤكد فائدة الأدوية في معالجة الاضطرابات جسدية الشكل. وقد تساعد بعض مسكنات الألم أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مضادات الاختلاج على التخفيف من الألم في بعض الحالات ولاسيما في المدمنين أو المصابين بمتلازمة التعب المزمن.

٤- اضطرابات خاصة بمرحلة الطفولة والمراهقة:

أ- اضْطِرابُ التَّصَرُّف conduct disorder:

هو التصرف بعدوانية تتظاهر بمجموعة من السلوكيات تشمل ثورات الغضب والمجابهة والمجادلة العدوانية العقيمة وفرض السطوة على الآخرين وتخريب الممتلكات. تشاهد التصرفات العدوانية عند الذكور أكثر من الإناث، ولا تظهر على نحو مفاجئ بل تتطور وفق مراحل زمنية، وتعد نتيجة للحرمان والغضب، وتتأثر على نحو كبير بطريقة تجاوب الأهل تجاهها. ويزداد احتمال حدوث التصرفات العدوانية عقب التعرض للعنف كالعقاب الجسدي، وبعد مشاهدة أفلام العنف. ويتعلم الطفل السيطرة على تصرفاته العدوانية بعمر ٦ سنوات، أما استمرار هذه التصرفات بعد عمر ٦ سنوات فيزيد احتمال اشتدادها في فترة المراهقة. وتستدعي تصرفات الطفل العدوانية التدخل عندما تستمر أكثر من ١٠-١٥ دقيقة، وحين تكون متكررة، وحين ترافق الضرب المبرح وإيذاء الذات.

يزداد احتمال حدوث اضطراب التصرف عند الأطفال المصابين باضطرابات نفسية أو عصبية مثل اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، واضطراب المزاج ثنائي القطب عند المراهقين، والرض الدماغي، وتأخر الكلام والنطق، واضطرابات التَعَلُّم. كما يزداد احتمال حدوثه بوجود سوء استخدام العقاقير وانخفاض المستوى الاجتماعي والاقتصادي.

التقييم: يبدأ تقييم الحالة بالاستفسار أولاً من الأهل عن طبيعة اضطراب التصرف، وعن فترات حدوث التصرفات العدوانية مثل الكلام البذيء أو الضرب أو الركل أو إيذاء الذات والآخرين، فتسجل التصرفات الأكثر ظهوراً، وتواتر

حدوثها (عدة مرات باليوم - مرة بالأسبوع - مرة باليوم - مرة إلى مرتين بالشهر - أقل من مرة بالشهر)، وهل يؤذي الطفل خلالها نفسه أو الآخرين، وهل تغير تواترها خلال الأشهر الستة السابقة زيادةً أو نقصاً، وكم تستمر في كل مرة (أقل من ٥ دقائق - أقل من ١٥ دقيقة - أكثر من ١٥ دقيقة - من ٣٠ لـ ٦٠ دقيقة - أكثر من ٦٠ دقيقة)، وماذا يفعل الأهل لتهدئة الطفل (عزله - الاقتراب منه - محادثته)، وما هي أسباب ظهور التصرف العدواني (الانتقال من نشاط إلى آخر - تغيير الرتابة (الروتين) - وضع حدود وأطر للسلوك - الاستثارة الزائدة كالصوت العالي - الحرمان - الاختلاط الطويل بأطفال آخرين)، وما رأي الأهل بسبب هذا الاضطراب (الوراثة - نوع الغذاء - اضطراب النوم - التوتر - الأذية الدماغية - الحساسية - الصرع - عدم القدرة على التعبير - انعدام الأطر والقانون داخل المنزل)، وهل يعتقد الأهل بإمكان تطبيق القوانين والقواعد داخل المنزل، وهل يشرح الأهل هذه القوانين للطفل، وهل يؤمن الأهل أن المشكلة السلوكية هي نتيجة للقواعد المفروضة، وهل يقبل الأهل عدم تطبيق هذه القواعد ويتسامحون عند اختراقها؟

يتم بعد ذلك تقييم الطفل، ويجب حينها عدم استثارته وتجنب لومه عند استيضاح تصرفاته العدوانية، كما يجب بدء الاستشارة بالتصرفات الأقل شدة، فيسجل تاريخ بدء كل تصرف وشدته وسببه وطرق معالجته، إضافةً إلى نفي الأسباب الطبية.

المعالجة: يكفي التثقيف النفسي إذا كانت التصرفات العدوانية خفيفة الشدة عند طفل عمره أقل من ست سنوات، وإذا كانت تلك التصرفات متباعدة وتحدث فقط بوجود اضطراب انفعالي أو أسباب مثيرة.

يتم التثقيف النفسي بالتعاون مع الأهل بغية التحقق من عدم وجود عوامل اجتماعية محيطة مثل سوء المعاملة، وعدم وجود اضطراب معرفي أو صعوبات تعلم أو تأخر دراسي عند الطفل. كما يتم التحقق من سلوك الأهل والتزامهم بالقوانين والقواعد في حياتهم، ومن طريقة تعاملهم مع اضطراب تصرف الطفل (العزل، ثبات الاستجابة، التوقعات الواضحة، تعزيز السلوك الإيجابي). يضاف إلى ذلك التحقق من علاقة المراهق بأهله على الرغم من ميله إلى الاستقلالية، ومراقبة البرامج التلفزيونية والنشاطات التي يقوم بها الطفل، وعدم وجود أسباب نفسية أو عصبية.

إذا لم يكن هناك حاجة إلى المتابعة المنتظمة يطلب من الأسرة مراجعة العيادة بعد شهر إلى ثلاثة أشهر، ولكن المتابعة المنتظمة تصبح ضرورية إذا ازداد تواتر التصرفات العدوانية ونتجت عنها نتائج سلبية داخل المنزل وخارجه. يتم حينها الاتفاق مع الأهل على خطة معالجة سلوكية تتضمن وضع قائمة بالتصرفات الجيدة والسيئة التي تتطلب التداخل، وانتقاء تصرف أو اثنين لبدء التعامل معه، من دون الحكم على الطفل مسبقاً، وبإشراك الطفل في وضع خطة واقعية للمكافأة وللعقاب وفي مراقبة نتائجها، مع تأكيد تطبيق العقاب أو المكافأة بعد التصرف مباشرةً، ومع إشراك الأخوة بالبرنامج المطبق.

يتطلب ذلك استطلاع رأي الأهل عن التصرفات العدوانية وتشجيعهم على مواجهتها وعدم إنكارها. كما يتطلب شرح هدف التدخل السلوكي لكلٍّ من الأهل والطفل بهدف تشجيع الطفل على السيطرة على سلوكه وتحسين علاقته بالآخرين فالغاية ليست معاقبة الطفل بل تعليمه، فالعقاب يدفع الطفل للكذب وإخفاء ما حدث، في حين تهدف المعالجة إلى تعليم الطفل وضع قيود ذاتية لتصرفاته بغياب أهله.

أما إذا لم يكن لدى الطفل شعور بوجود مشكلة، أو أصرّ الأهل على إنكار المشكلة، أو استمر اضطراب التصرف على نحو يعدُّ خطراً على الطفل وعلى من حوله، أو ظهر سلوك مضاد للمجتمع مثل السرقة المتكررة أو إشعال النار أو إيذاء الحيوانات، فيتوجب اللجوء إلى المعالجة الاستعرافية وإلى المداواة النفسية، مع العلم أن المداواة النفسية ليست المعالجة الأساسية للعدوانية.

ب- رفض المدرسة school refusal:

يعرف رفض المدرسة على أنه الغياب عن المدرسة المستمر وغير المسوّغ، وتقدر نسبة وقوعه بنحو ١-٣٪ من التلاميذ كل سنة دراسية، ويكثر حدوثه حين الانتقال من المدرسة الابتدائية إلى الإعدادية ومن المدرسة الإعدادية إلى الثانوية. يبدي ٧٥٪ من الأطفال الذين يرفضون الذهاب إلى المدرسة أعراض اضطرابات القلق، إذ يرغب الطفل بالذهاب إلى المدرسة ولكنه لا يستطيع القيام بذلك بسبب قلق الانفصال أو الاكتئاب أو وجود مريض في العائلة، أو يرغب الطفل بالبقاء في منزله تجنباً للمدرسة بسبب ما يعانيه من مشاكل دراسية أو لأنه يجد بيئة المدرسة غير آمنة. وقد يتغيب الطفل عن المدرسة بغية الاستمتاع بنشاطات أخرى، إذ يتغيب عن المدرسة ١٪ من الأطفال قبل سن المراهقة و ٢-٣٪ من المراهقين بسبب اضْطِراب التَّصَرُّف أو بسبب تعاطي المواد.

ينجم رفض المدرسة عن عوامل فردية وعوامل عائلية وعوامل مدرسية. تشتمل العوامل الفردية عند الطفل على

الأمراض العضوية والاضطرابات النفسية وفقدان أحد أفراد العائلة بالوفاة أو الطلاق أو السفر. وتشتمل العوامل الفردية عند المراهق على الاضطرابات النفسية (اكتئاب، ذهان) واضطراب التصرف والإدمان. وتتضمن العوامل العائلية لدى الطفل على إصابة الأهل باضطرابات القلق أو بالذهان أو بالإعاقة، وخوف الأهل من العنف أو المخاطر الأخرى. أما عند المراهق فتتضمن العوامل العائلية عدم متابعة الأهل للمراهق وإدمان الوالد أو الوالدة. وتشتمل العوامل المدرسية لدى الطفل على اضطرابات التعلم (تَخَلُّفٌ عَقْلِيّ، عَجْزُ التَّعَلُّم) وضعف مستوى الفريق (الكادر) التعليمي وانعدام أمن بيئة المدرسة والكرب الناجم عن ضغط الأقران وخجل الطفل. أما عند المراهق فإن العوامل المدرسية تتضمن الإخفاق الدراسي وضعف مستوى (الكادر) التعليمي وغياب الوسائل التعليمية التخصصية.

التقييم: يجب مقابلة أهل الطفل والطفل كل على حدة، ويجب إجراء فحص عضوي كامل لنفي أي مرض جسدي.

يهدف تقييم الطفل إلى توثيق الغياب عن المدرسة (عدد الأيام، تحديد الأيام، هل حدث ذلك بصفوف سابقة، هل توجد أعراض نفسية بالمدرسة تختفي بالمنزل، هل تتظاهر أعراض نفسية بنهاية عطلة الأسبوع أو بعد العطل)، ومشاعر الطفل لغيابه عن المدرسة، وهل ينكر المشكلة، والرض (هل تعرض الطفل لحدث راض، هل تعرض لسوء معاملة، هل حدث طلاق أو وفاة أو سفر أحد الوالدين) وموقف الأهل (ما ردة فعل الوالدين، من يبقى بالمنزل مع الطفل) والأسباب التي يعلل بها الطفل غيابه (الخوف، الذعر، شكوى عضوية، رفض المعلم، الخوف من زملائه، مشاكل بحافلة المدرسة). ويضاف إلى ماسبق عند تقييم المراهق الاستفسار عما يفعله عند غيابه عن المدرسة (الالتقاء بأصدقائه، التسوق، العمل...) وما إذا كان يتعاطى مواد أو كان لديه اضطراب تصرف، وما إذا كان البرنامج المدرسي بشقيه الأكاديمي (العلمي) والمهني يحقق طموحات المراهق، وما إذا كان المراهق يتجنب شيئاً معيناً في المدرسة (المستوى الاجتماعي، العلاقات العاطفية، مادة دراسية معينة).

يجب استيضاح الأهل عن أداء الطفل المدرسي وعن سلوكه وعن رغبتهم بإبقائه في المنزل خوفاً من تعرضه للعنف أو للمخدرات أو لغيرها، وعن رغبة الأهل بإيجاد حل لما يعانون من قلق انفصال. ويستكمل التقييم باستيضاح المدرسة عن تجاوب الأهل وتعاونهم مع الفريق التعليمي، وعن تقييم الطفل على المستوى العلمي (الأكاديمي) والسلوكي، وعن المقترحات المطروحة لحل المشكلة.

المعالجة: تهدف المعالجة إلى عودة الطفل إلى المدرسة بأسرع ما يمكن باستخدام مقاربة حازمة ومتفهمة، ويفضل أن يعود الطفل إلى المدرسة على نحو متدرج، مع مشاركة الطفل على نحو فعال بالخطة المتبعة.

يستطب دخول المستشفى بوجود اضطراب عضوي شديد أو اضطراب ذهاني أو خطر الانتحار، وحين وجود سوء معاملة للطفل.

إذا كانت الحالة خفيفة، مثل الغياب لأيام قليلة متباعدة عند طفل سليم نفسياً ونتائجه الدراسية ملائمة وعائلته متعاونة، تكفي مناقشة الأهل والطفل لمراجعة العوامل المسببة وطمأنة الأهل. ويشجع الطفل في هذه الحالة على العودة إلى المدرسة بلغة حازمة مع الطلب من الأهل اتخاذ موقف حيادي من دون الدخول مع الطفل بأي مناقشات لمحاولة إقناعه. وتركز مناقشة الطفل على من يجب أن يلتقي بالمدرسة ومن يجب أن يحاور من أساتذته، مما يعزز نجاح عودته إلى المدرسة، ثم يتم تعزيز النجاح برسالة تشجيع أو بمكالمة هاتفية.

ج- اضْطِرابُ نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD):

اضْطِرابُ نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط حالة مرضية سلوكية يتم تشخيصها لدى الأطفال والمراهقين، وهي تعزى إلى مجموعة من الأعراض المرضية التي تبدأ في مرحلة الطفولة وتستمر لمرحلة المراهقة والبلوغ، وتؤدي هذه الأعراض إلى صعوبات في التأقلم مع الحياة في المنزل والشارع والمدرسة وفي المجتمع بصفة عامة اذا لم يتم التعرف عليها وتشخيصها وعلاجها.

اضْطِرابُ نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط هو اضطراب شائع وتزيد نسبة انتشاره في الذكور بمعدل ٣-٩ أمثال عما في الإناث. ومع أن الاضطراب يحدث في المراحل العمرية المبكرة إلا أنه قليلاً ما يتم تشخيصه لدى الأطفال في مرحلة ما قبل المدرسة، وهو حالة طبية مرضية أطلق عليها في العقود القليلة الماضية عدة تسميات منها متلازمة النشاط الزائد والتلف الدماغي البسيط والصعوبات التعليمية وغير ذلك. وهو ليس مجرد زيادة في مستوى النشاط الحركي، بل حالة مرضية تجمع أعراضها في ثلاث مجموعات هي نقص الانتباه وفرط الحركة والاندفاعية، وتختلف شدة هذه الأعراض من طفل إلى آخر وتصبح أكثر وضوحاً مع بدء الذهاب إلى المدرسة.

يعد **نقص الانتباه** من أكثر أعراض هذه الحالة انتشاراً، ويكون الطفل غير قادر على التركيز والتذكر والتنظيم، فيظهر وكأنه غير مهتم بما يجري حوله ويجد صعوبة في بدء ما يقوم به من أعمال وإكمالها، ولاسيما إذا كانت رتيبة أو متكررة أو كانت تتطلب التفكير. كما يبدو الطفل وكأنه لا يسمع النداء أو الحديث، ولا ينفذ الأوامر المطلوبة منه، ويفقد أغراضه، وينسى أين وضع كتبه وأقلامه وحاجياته الأخرى.

يتصف **فرط الحركة** بصعوبة الاستقرار، فلا يستطيع الطفل أن يجلس بهدوء أبداً سواء في غرفة الصف أم على مائدة الطعام أم في السيارة أم في الأسواق، بل يبقى متململاً ويجري في كل مكان ويتسلق كل شيء ويكثر الكلام بلا هدف محدد، كما يصعب عليه التأقلم واللعب مع الأطفال الآخرين. وتختلف الصورة في المراهقين والبالغين، فلا تظهر الأعراض الحركية بالدرجة والوضوح التي تظهر بها في الأطفال، ولكن يُلاحظ تململهم الشديد، فلا يجدون متعةً في القراءة أو في مشاهدة التلفاز أو في ممارسة الأنشطة التي تحتاج إلى الهدوء والسكينة.

الأسباب: اضْطِرابُ نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط من أكثر الإعاقات السلوكية النمائية التطورية شيوعاً، ويوصف هذا الاضطراب بالتطوري لأنه عجزٌ ناجمٌ عن تأخر أو نقص نمو المخ في مرحلة الحمل وخلال مراحل نمو المخ التالية، وينتج منه ضعف في السيطرة على النفس تظهر أعراضه على شكل سلوكيات. وليس هناك سبب واضح ومحدد لحدوث هذا الاضطراب، ولكن هناك اتفاق بين العلماء على أن الحالة تحدث نتيجة لأسباب نمائية في الجهاز العصبي لم يتم التوصل إلى معرفتها وتحديدها بعد، وقد أثبتت الدراسات الحديثة أن المشكلة تكمن في ضعف النواقل العصبية على التخصيص في الفص الجبهي، وتلقى هذه الفرضية دعماً من استجابة الأطفال المصابين للعلاج الدوائي بالأدوية المنبهة النفسية، ومن كشف نقص نشاط الفص الجبهي بالتَّصْوير المَقْطَعِي بِالإِصْدار البوزيترونيّ (PET scan) وإمكان تعديل هذا النشاط المخي باستخدام الادوية المنبهة النفسية.

ويمكن تصنيف الأسباب المؤدية إلى حدوث اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط إلى أسباب وراثية وجينية، وأسباب عضوية، وأسباب نفسية وأسباب بيئية. للوراثة شأن مهم في حدوث المرض، ولكن لم يتم حتى الآن اكتشاف الجين المسؤول عنه. فقد أثبتت الدراسات توافق حدوث الاضطراب لدى التوائم بنسبة عالية تصل إلى ٨٠٪، كما أظهرت إحدى الدراسات أن ٢٥٪ من والدي هؤلاء الأطفال لديهم اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، كما لوحظ وجود الاضْطِراب لدى أفراد آخرين من العائلة، إضافةً إلى زيادة معدل انتشار الأمراض السلوكية والنفسية بينهم مثل الاكتئاب واضطراب التصرف وغيرها.

أما **الأسباب العضوية**، فقد كان يعتقد سابقاً أن سبب حدوث اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط هو خَلَلٌ وَظيفِيٌّ دِماغِيٌّ بَسيط minimal brain dysfunction، ولكن لم يثبت حتى الآن أن مثل هذا الخلل يترافق وقصور الانتباه. ويقال إن السبب هو تأخر نضج الجهاز العصبي لأن بعض الأطفال يتحسنون مع الوقت نتيجة نضج أجهزتهم العصبية، كما يقال إن السبب هو تأذي الجهاز العصبي في أثناء الحمل والولادة نتيجة مرض الأم أو تناولها بعض الأدوية في أثناء الحمل، أو نتيجة مضاعفات الولادة. ومن الأسباب العضوية المحتملة أيضاً إصابة الجهاز العصبي في فترة نضجه بعد الولادة نتيجة التعرض لبعض السموم مثل الرصاص، أو نتيجة التهابات المخ أو رضوضه.

وتتضمن **الأسباب النفسية** الحرمان العاطفي للأطفال، واضطراب الجو العائلي والاضطرابات النفسية، إذ قد يرافق اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط صعوبات التعلم والتَّوَحُّد و القلق والاكتئاب والصُّمات الانْتِخابِيّ واضطراب التصرف واضطراب المعارضة والعصيان oppositional defiant disorder.

التشخيص: يتم التشخيص بالفحص الطبي النفسي الشامل، وقد يستكمل التقييم الطبي والنفسي بتطبيق معايير مقننة لكل مرحلة عمرية، وتتم متابعة الطفل لملاحظة التغيرات التي تحدث وتسجيلها من قبل الوالدين والمدرسين وغيرهم ممن يقوم برعاية الطفل.

تَتَّضح من تنوع الأسباب الممكنة لحدوث اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط ضرورة أن يكون الفحص الطبي النفسي للطفل شاملاً يبدأ بأخذ القصة المرضية والسوابق الشخصية والقصة العائلية متضمنةً ظروف الطفل العائلية والاجتماعية والبيئية، وتسجل المعلومات التالية:

- ظروف الحمل والولادة (أمراض الأم في أثناء الحمل، مضاعفات الولادة، وزن الطفل حين الولادة وطوله ومحيط رأسه وحالته الصحية العامة)
- السوابق المرضية للطفل (الأمراض العضوية و النفسية، نقاط العلام التطورية، عادات النوم والعادات الغذائية)
- سلوك الطفل وشخصيته (سمات السلوك، العلاقة

بالأقران وبأفراد العائلة، الطبع المسيطر، المشاكل السلوكية).

◆ القصة المدرسية (المستوى العلمي، أداء الواجبات المدرسية، العلاقة بالزملاء وبالمدرسين، المشاركة بالنشاطات المدرسية الفنية والرياضية).

◆ القصة العائلية (عمر الوالدين وتعليمهما وعمل كل منهما والقرابة بينهما، أعمار الأخوة والأخوات وأمراضهم والمستوى التعليمي لكلٍ منهم، السوابق الطبية النفسية، السكن ودخل العائلة).

يتم بعد ذلك فحص الطفل فحصاً سريرياً يبدأ بقياس مشعرات النمو (الطول والوزن ومحيط الرأس) ثم فحص الجملة العصبية المركزية وفحص بقية أجهزة الجسم. وتطلب الفحوص المخبرية حين الشك ببعض الحالات المرضية، مثل اختبارات وظائف الغدة الدرقية، أو تخطيط الدماغ الكهربائي، أو تصوير الدماغ الشعاعي، أو بالرنين المغنطيسي.

المعالجة: لا توجد معالجة شافية لاضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، ولكن يمكن ضبط الأعراض بطرق علاجية تتضمن: المعالجة الدوائية، والمعالجة الغذائية، وبرامج تعديل السلوك، والبرامج التربوية، وبرامج الإرشاد الأسري.

(١)- المعالجة الدوائية: تعد المنبهات النفسية من أفضل العلاجات الدوائية وأكثرها أمناً، وأكثر هذه الأدوية استخداماً هو ميثيل فينديت methylphenidate وهو الدواء الوحيد المتوافر في سوريا، وهناك أدوية منبهة أخرى مثل دكستروأمفيتامين dextroamphetamine. وتتوافر لبعض هذه الأدوية مستحضرات مديدة التأثير.

تؤثر المنبهات النفسية في شهية الطفل للطعام وفي نموه ونومه، لذلك فإن استعمالها يقتصر على فترات الحاجة الماسة إليها مثل أوقات الدراسة، ويجب حين وصفها مراقبة الطول والوزن والنبض وضغط الدم، كما يجب إجراء فحص سريري شامل. وتعطى المنبهات النفسية في البدء بجرعات صغيرة تزداد تدريجياً، وتوصى الأمهات بملاحظة شهية الطفل ونومه والإبلاغ عن اضطرابهما.

يستخدم في معالجة اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط أيضاً أتوموكسيتاين Atomoxetine وهو دواء مثبط انتقائي لاسترداد النورأدرينالين. ومن الأدوية الأخرى غير المنشطة: بوبروبيون bupropion، فينلافاكسين venlafaxine، كلونيدين clonidine، جوانفاسين guanfacine.

(٢)- العلاج النفسي والاجتماعي: العلاج بالأدوية وحدها غير كاف للتحكم على نحو كامل باضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط، بل ينبغي استعمال علاجات نفسية غير دوائية مثل مجموعات التدريب على المهارات الاجتماعية والمجموعات العلاجية لذوي هؤلاء الأطفال والمعالجة السلوكية في البيت والمدرسة كأهم مكانين يعيش فيهما الطفل. كما أن العلاج النفسي عنصر مهم يؤثر في التعامل مع العلاج الدوائي إذ يجب على الطبيب أن يشرح للطفل لماذا يستخدم الدواء ويعطى الطفل فرصة للتعبير عن وجهة نظره عن العلاج والمشاكل التي يعانيها منه. ويجب مساعدة الطفل على تخطي هذه المشكلة التي قد تكون مؤقتة. وعلى الرغم من الوقت العصيب الذي تلاقيه الأسرة والمدرسة مع الطفل فإنه يجب عدم عقاب الطفل وضربه وتوبيخه على تصرفاته وبالذات أمام الآخرين لأن ذلك سيزيد من معاناة الطفل وإحساسه بأنه مرفوض من الآخرين وزيادة إحساسه بعدم الثقة بالنفس؛ مما يؤدي إلى تفاقم المشكلة بظهور مضاعفات لهذا المرض كالقلق والاكتئاب، أو يزيد من أعراض المرض بمزيد من كثرة الحركة والعناد. إذاً بدلاً من عقاب الطفل وتنفيره من سلوكه يجب تشجيعه في حال قام بشيء جيد كالتزام الهدوء ولو لوقت محدد فمثلاً لو انتظر دوره في الكلام أو في طابور للحصول على شيء معين فيكال له المديح والتشجيع وزرع الثقة في نفسه. من الأفضل استغلال فترات اللعب لتعليم الطفل السلوك الجيد وكيف يتعامل مع الألعاب والأطفال الآخرين وكيف ينتظر دوره في اللعب. ويفضل استغلال كل أنواع الألعاب التي تعتمد على استخدام كل حواس الطفل كاللمس والسمع والنظر وتدريبه على كيفية استغلال هذه الحواس لتنمية الانتباه لديه. وينبغي التركيز على المهارات الاجتماعية مثل العلاقة مع أقرانه سواء أصدقاء أم زملاء في المدرسة وكذلك المربين والمعلمين.

د- اضطرابات النوم:

بيئة الطفل من العوامل الأكثر أهمية في ظهور اضطرابات النوم لديه، لذلك يجب استبعاد الأخطاء التربوية المتعلقة بالنوم مثل إجبار الطفل على النوم باكراً من دون أن يشعر بالنعاس، كما يجب الأخذ بالحسبان أن لكل طفل تواتر خاص به فيما يتعلق بالنوم، مع العلم أن لكل عائلة عادات وتقاليد خاصة بها.

التطور الطبيعي للنوم: تقل عدد ساعات النوم لدى الطفل مع تقدمه بالعمر، فينام الوليد نحو ١٦ ساعة يومياً، وتنقص فترة النوم إلى ١٥ ساعة بعمر ٣ أشهر، و١٤ ساعة بعمر سنة، و١٠-١١ ساعة بعمر ٥ سنوات، و٩-١٠ ساعات بعمر ١٠ سنوات، و٨-٩ ساعات بعمر ١٤ سنة. ومن الطبيعي أن يستيقظ بأي

عمر من ٦-٨ مرات في الليل، ويعد تعليم الطفل معاودة النوم من دون تدخل أهله ضرورياً لتطور الطفل ويساعده على الاستقلالية. ويساعد إعطاء الطفل بعض الاستقلالية فيما يتعلق بالنوم ومعاودة النوم على الوقاية من اضطرابات النوم.

تشاهد اضطرابات النوم عند ٥٪ من الأطفال في السنة الأولى من العمر، وعند ٤٠٪ منهم بعمر ٤-٥ سنوات. ويزداد احتمال حدوثها بسبب عوامل نفسية كالتوتر والقلق والتعرض لسوء المعاملة، وتتراجع تلقائياً لدى الطفل الطبيعي.

التصنيف: قد يكون اضطراب النوم في الطفل أولياً أو ثانوياً لإصابة بمرض عضوي عصبي أو تنفسي أو هضمي علوي أو اضطراب نفسي مثل الاكتئاب. وتصنف اضطرابات النوم الأولية إلى اخْتِلاَل النَّوم dyssomnia والخَطَل النَومِيّ parasomnia وفَرْط النَّوم hypersomnia. واختلال النوم هو قصر فترة النوم بسبب رفض الذهاب إلى السرير، أوصعوبة الاستغراق بالنوم (الأرق البدئي) أو بسبب عدم استمرار النوم (تَقَطُّع النوم). أما الخَطَل النَومِيّ فهو حدوث سلوك ما في أثناء النوم، وقد يحدث هذا السلوك في أثناء النوم العميق، بعد ساعة إلى ثلاث ساعات من بدء النوم، أو في أثناء نوم الريم؛ يتظاهر أثناء نوم الريم بالكوابيس، ويتظاهر في أثناء النوم العميق بالذُعْر اللَيلِيّ sleep terrors أو بالمَشْي النَومِيّ sleep walking أو بالكَلاَم النَومِيّ sleep talking أو بحركات نَظْمِيَّة rhythmic movement. ومن حالات فَرْط النَّوم المعروفة بالتَّغْفِيق narcolepsy.

المعالجة: لا حاجة إلى المعالجة إذا كان اضطراب النوم خفيف الشدة ويحدث بتواتر أقل من مرة في الأسبوع فترة لا تزيد على شهر واحد، شريطة أن يكون الفحص العضوي طبيعياً. تطلب في هذه الحالة مساعدة الأهل على تنظيم موعد نوم الطفل واحترام ما قد يكون لديه من طقوس النوم، مع تجنيب الطفل تناول كمية كبيرة من الطعام قبل النوم، وتأمين غرفة هادئة ذات حرارة معتدلة وإنارة خفيفة، ومع تجنيب الطفل فرط الاستثارة قبل النوم مثل اللعب العنيف أو أفلام العنف والرعب. ويطلب من الأهل المراجعة بعد أسبوعين، ولا تستطب المعالجة الدوائية في هذه الحالات الخفيفة.

أما في الحالات متوسطة الشدة التي لا تنفع فيها الخطة السابقة والتي تتظاهر بتقطع النوم عدة أيام أو بثورات غضب قبل النوم تستمر فترة تزيد على الشهر، فيجب تثقيف الأهل بالعلاقة بين اضطرابات النوم ومفاهيم الانفصال لمساعدتهم على الربط بين قلق الانفصال لدى الطفل وزيادة طلباته قبل النوم. ويطلب من الأهل تسجيل موعد نوم الطفل ووقت استيقاظه وعدد مرات الاستيقاظ الليلي يومياً. كما يطلب منهم البقاء بجانب سرير طفلهم حتى ينام ومن ثم الانسحاب بهدوء، أو تفقده في غرفته على نحو منتظم بعد دخوله سريره حتى ينام، أو الاستجابة لندائه عند استيقاظه من دون السماح له باللجوء إلى سرير والديه.

بوجود الذُعْر اللَيلِيّ أو المَشْي النَومِيّ، يوضح للعائلة أن هذه الاضطرابات تتراجع تلقائياً وأنه من غير الضروري التدخل بأي وسيلة. ويمكن مساعدة الطفل على النوم بعد الظهر مدة ٣٠- ٦٠ دقيقة مما يؤدي إلى تقصير مرحلة النوم العميق ليلاً. ويجب عدم إيقاظ الطفل في أثناء الذُعْر اللَيلِيّ أو المَشْي النَومِيّ، والاكتفاء بالبقاء بجانب سريره تجنباً لأي أذى قد يسببه لنفسه. يجب في هذه الحالات نفي وجود أي مرض وخاصة في الطرق التنفسية العليا كالربو أو العدوى القصبية، ويطلب من الأهل المراجعة بانتظام كل أسبوعين.

تصبح المعالجة النفسية ضرورية حين يحدث اضطراب النوم أكثر من ٥ مرات في الأسبوع مدة شهر، على نحو يؤثر تأثيراً سيئاً في الحياة العائلية، ومع عدم قدرة الأهل على تطبيق ما سبق. يجب عندئذٍ نفي وجود سوء معاملة للطفل، ونفي وجود اضطراب نفسي لدى الأهل، ونفي وجود اضطراب نفسي لدى الطفل مثل الاكتئاب أو القلق. ويمكن استخدام دواء منوم مدة لا تتجاوز الأسبوعين.

٥- اضطرابات تطورية:

أ- التخلف العقلي:

التخلف العقلي هو نقص نمائي يبدأ منذ الطفولة ويؤدي إلى تحدد شديد في القدرات الذهنية وإلى انخفاض المقدرة على التكيف مع متطلبات الحياة اليومية. وقد عرفته الجمعية الأمريكية للتخلف العقلي على أنه "إعاقة تتميز بقصور واضح يظهر قبل الثامنة عشرة من العمر في كل من القدرات الفكرية والسلوك التكيفي المعبر عنه بالمهارات العملية والاجتماعية والتخيلية" ويجب عند تطبيق هذا التعريف تحديد القصور في الوظائف الحالية في ضوء التأثيرات البيئية ومستوى أداء أقران الطفل من العمر والثقافة نفسها، فالتقييم الجيد يتطلب أخذ الفروق الثقافية واللغوية بالحسبان، إضافةً إلى الاختلاف في العوامل التواصلية والحسية والحركية والسلوكية. ويجب أيضاً تحديد ما يرافق القصور من نقاط قوة في الفرد نفسه

فالهدف الرئيس من وصف القصور هو إيجاد خطة فردية لدعم احتياجات الطفل لأنه يمكن عادةً تحسين الحياة الوظيفية للشخص المصاب بالتخلف العقلي عن طريق تقديم الدعم المناسب على المدى البعيد.

التشخيص:

يعتمد التشخيص على قياس حاصلِ الذَّكاء intelligence quotient (IQ)، ويشخص التخلف العقلي عندما يكون حاصل الذكاء ٧٠ أو أقل، على أن يبدأ الاضطراب قبل عمر ١٨ سنة، وأن يترافق بتحدُّد واختلال في التكيف في مجالين على الأقل من مجالات: التواصل، والعناية الشخصية، والحياة المنزلية، والمهارات الاجتماعية، ومهارات الدراسة، والعمل والاستمتاع، والصحة، والأمان. ويعد التخلف العقلي خفيفاً إذا كان حاصل الذكاء بين ٥٠ و ٧٠، ومعتدلاً بين ٣٥ و ٥٠، وشديداً بين ٢٠ و ٣٥، وعميقاً إذا كان أقل من ٢٠.

لا يشير مصطلح التخلف العقلي إلى مرض عقلي، بل إلى مجموعة مظاهر تساعد على تحديد الناس الذين يحتاجون إلى دعم اجتماعي وخدمات تعليمية خاصة من أجل القيام بواجباتهم اليومية. ويستخدم مصطلح التخلف العقلي للأطفال اعتباراً من عمر ٥ سنوات، أما الأطفال الأصغر سناً ممن تظهر عليهم علامات تأخر واضح في مهارات التكيف والتعلم فيستخدم لوصف أعراضهم مصطلح التأخر النمائي الشامل global developmental delay ولا يشير ذلك بالضرورة إلى تشخيص التخلف العقلي بعد سن الخامسة حتماً.

الانتشار:

يقدر انتشار التخلف العقلي بين عموم السكان بنحو ١٪. وتكون الشدة طفيفة في ٨٥٪ من الحالات وهو شائع أكثر عند الذكور. ترتفع نسبة الانتشار لتصل إلى ٣٪ عندما يستند التشخيص إلى معدل الذكاء فقط.

الأسباب:

يكون السبب غالباً تفاعل بين عوامل وراثية وأخرى بيئية (كالإهمال وسوء التغذية)، أما وجود سبب محدد فغالباً ما يقتصر على الحالات الشديدة، وتصنف الأسباب في هذه الحالات إلى عوامل وراثية وعوامل ما قبل الولادة وعوامل في أثناء الولادة والنفاس وعوامل ما بعد الولادة.

(١)- عوامل وراثية: وتتضمن الشذوذات الصبغية مثل متلازمة داون (وهي أكثر الأسباب الوراثية شيوعاً يبلغ معدل وقوعها ١ من كل ٣٠ ولادة حين يفوق عمر الأم خمسة وأربعين عاماً)، ومتلازمة الكروموزوم الجنسي الهش fragile X (وتعد ثاني أكثر الأسباب شيوعاً، إذ يبلغ معدل وقوعها ١ من كل ١٥٠٠ ولادة)، وفقدان جزء من الصبغي (كما في متلازمة مواء القطة cri du chat)، والطفرات الجينية (مثل بيلة الفينيل كيتون التي يبلغ معدل وقوعها ١ من كل ١٠٠٠٠ ولادة، وتنتج من طفرة جينية وحيدة تسبب اضطراباً استقلابياً يؤدي إلى الإصابة بإعاقة فكرية مصحوبة بفرط حركة واستثارة وصرع. ومنها أيضاً الوُرام الليفِي العَصَبِيّ neurofibromatosis الناجم عن طفرة في الصبغي NF1 من الكروموزوم ١٧ التي تسبب إعاقة فكرية متوسطة واختلالات مرافقة في الجهاز العصبي والعظام والجلد.

(٢)- عوامل ما قبل الولادة: وتشمل اختلال عمل المشيمة، ومتلازمة الجنين الكحولي، وقصور الدرقية، والعدوى كالحصبة الألمانية وفيروس نقص المناعة HIV وغيرها.

(٣)- عوامل في أثناء فترة الولادة: وتشمل إصابة الوليد في الأسبوع السابق للولادة والأسابيع الأربعة التي تليها برض دماغي أو بعدوى جرثومية أو بالاختناق أو بارتفاع شديد في نسبة البيليروبين.

(٤)- عوامل ما بعد الولادة: رضوض وأورام الدماغ بما في ذلك معالجتها الجراحية والشعاعية، والتهاب السحايا، والتسمم بالرصاص

وتبقى عوامل الخطر النفسية والاجتماعية كالحرمان وسوء المعاملة وفقر الرعاية الصحية واصابة أحد الوالدين باضطراب عقلي عوامل تؤثر في نمو الطفل على نحو عام وتفاقم حالة الطفل في حين وجود إعاقة فكرية.

التقييم:

يهدف تقييم الحالة إلى وضع التشخيص وكذلك تعرّف العوامل المسببة والاضطرابات الصحية والنفسية المرافقة وتعرّف ما يمتلكه الطفل من مهارات. تحتاج عملية التقييم إلى فريق مكون من الطبيب والمعالج النفسي بالتعاون مع الطبيب الاختصاصي بأمراض الأطفال وطبيب اختصاصي بالأمراض العصبية. يتطلب تقويم الحالة صبراً وقدرة على تحمل الشك بالتشخيص وذلك لتجنب التسرع بوصم الطفل أو المراهق. ولابد أن تكون مقاربة الطفل مرنةً ومنسجمةً مع مستوى مهارات التواصل لدى ذلك الطفل وقدراته الاستعرافية. فتقويم الحالة ووضع التشخيص عملية تتم عبر الوقت وليس في مقابلة واحدة.

تعد الملاحظة المباشرة ودراسة التاريخ الشخصي للطفل وتاريخ العائلة (المعلومات من الوالدين) أهم المصادر لاستقصاء المعلومات اللازمة للتقويم. أكثر المعلومات التي

يسعى الفريق إلى الحصول عليها حين دراسة تاريخ الحالة هي تلك المتعلقة بصعوبات الولادة وبتأخر النمو العصبي والاضطرابات السلوكية والسوابق المرضية والتاريخ الاجتماعي للعائلة بما في ذلك الضغوط أو الأحداث المفاجئة.

المعالجة:

توضع أهداف المقاربة العلاجية التأهيلية الشاملة بناء على احتياجات الطفل وقدراته ووضعه الصحي والمعرفي، وبما يتناسب وما هو متوافر ضمن بيئة الطفل. وتحتاج الخطة التأهيلية الشاملة إلى أن تطبق من قبل فريق متعدد الاختصاصات يتضمن مقدمي رعاية صحية، وطبيباً نفسياً، ومعالجاً نفسياً تربوياً، ومعلماً مختصاً بالتعامل مع ذوي الاحتياجات الخاصة ومعالج نطق ومختصاً اجتماعياً.

وحين وجود اضطرابات سلوكية أو أمراض نفسية مرافقة يمكن استخدام الأدوية النفسية، وقد تحتاج نسبة قليلة من الأطفال إلى الإقامة في مركز علاجي أو مستشفى.

ب - اضطرابات طيف التوحد autistic spectrum disorders:

ينتمي الاضطراب التوحدي autistic disorder إلى زمرة الاضطرابات النمائية الشاملة، ويبين الجدول (١) الشروط التشخيصية لهذا الاضطراب بحسب الطبعة الرابعة من الدليل الإحصائي والتشخيصي.

والاضطراب التوحدي من الاضطرابات التي يصعب تشخيصها لأسباب عدة أهمها عدم اتفاق المختصين على طبيعة الاضطراب وعلى ما يميزه من اضطرابات التطور العامة، واعتماد التشخيص على خبرة كل مختص، واشتراك

أولاً- ينبغي توافر ستة مظاهر (أو أكثر) من مجموعات الأعراض (١) و(٢) و(٣) التالية، أو مظهرين على الأقل من المجموعة (١) ومظهر واحد من كل من المجموعتين (٢) و(٣): ١- اختلال كيفي في التفاعل الاجتماعي يتجلى باثنتين على الأقل من التظاهرات التالية: • اختلال صريح في استخدام السلوكيات غير اللفظية العديدة كالتحديق عين في عين والتعبير الوجهي والوضعيات الجسدية والإيماءات التي تخدم في تنظيم التفاعل الاجتماعي. • الإخفاق في تطوير علاقات مع الأقران تتناسب والمرحلة التطورية. - غياب السعي التلقائي للمشاركة في المتعة أو الاهتمامات أو الإنجازات مع الناس الآخرين (مثل عدم البحث عن الظهور أو الإشارة إلى الأشياء التي يهتم بها أو إحضارها). - انعدام التبادل الاجتماعي أو الانفعالي. ٢- اختلالات كيفية في التواصل كما تبدو في واحدة من التظاهرات التالية على الأقل: • تأخر في تطور اللغة المنطوقة أو غيابها الكامل (ولا يترافق ذلك ومحاولة المعاوضة من خلال نماذج بديلة من التواصل كالإيماء والتلميح). • يكون لدى الأشخاص الذين يمتلكون كلاماً كافياً، اختلال واضح في القدرة على استهلال حديث أو الاستمرار به مع الآخرين. • استخدام متكرر ونمطي للغة أو استخدام لغة خاصة. • انعدام ألعاب الخيال المنوعة أو ألعاب المحاكاة الاجتماعية المناسبة للمستوى التطوري. ٣- نماذج من السلوك والاهتمامات والأنشطة المُقَيِّدة التكرارية والنمطية كما تتجلى في واحدة من التظاهرات التالية على الأقل: • انشغال كلي بموضوع اهتمام أو مواضيع اهتمام مقيدة ونمطية شاذة إما في الشدة وإما في التركيز. التقيد الصارم بصورة واضحة بطقس أومنوال (روتين) نوعي وغير وظيفي. • أسلوبية حركية متكررة ونمطية (مثل الضرب باليد أو بالإصبع أو ليّهما أو حركات معقدة لكامل الجسم). • الانشغال المستمر بأجزاء من الأشياء. **ثانياً-** تأخر الأداء أو أداء غير طبيعي في واحد من المجالات التالية يبدأ قبل عمر ٣ سنوات: (١) التفاعل الاجتماعي (٢) اللغة كما تستخدم في التواصل الاجتماعي (٣) اللعب الخيالي أو الرمزي. **ثالثاً-** لا ينجم الاضطراب عن متلازمة ريت Rett (وهي اضطراب نمائي في المادة الدماغية الرمادية يصيب البنات عادةً) أو الاضطراب التفككي في الطفولة.
الجدول (١)

التوحد مع العديد من الحالات والإعاقات الأخرى بكثير من الأعراض، وتغير الأعراض بالزيادة والنقص، وتشخيص بعض الحالات على أنها تخلف عقلي غير معروف السبب.

النظريات المفترضة عن أسباب اضطراب طيف التوحد:

اعتقد ليو كانر Leo Kanner عند بداية تشخيص التوحد منذ نصف قرن أن سبب الاضطراب هو عدم تفرغ الأبوين لتربية طفلهم في أوائل طفولته بسبب انشغالهم بمسؤولياتهم، وذلك لأنه لاحظ في حالات التوحد التي تابع علاجها أن الأهل كانوا من "النخبة" المميزة بمستوى ذكاء عالٍ في الأوساط العلمية والفنية، وانهم كانوا باردين في تعاملهم ويميلون إلى التحفظ والعزلة. لذلك فقد اقترح كانر "نظرية النخبة" في حدوث التوحد، ولكن لوحظ لاحقاً حين تقدمت الخدمات الصحية وشملت كل الطبقات الاجتماعية أن التوحد يحدث في كل الطبقات الاجتماعية. ووضعت بعد ذلك فرضيات تقول إن سبب التوحد هو أذية دماغية وقد بنيت تلك الفرضيات على دراسات تشريح الجثة بعد الوفاة، وعلى تصوير الدماغ وتخطيط الدماغ الكهربائي ودراسة التغيرات الكيميائية العصبية.

افترض أيضاً أن للتوحد أسباباً بيئية نفسية. فالبيئة هي كل ما يحيط بالإنسان من الخارج من ظروف طبيعية وعلاقات إنسانية، وتؤثر هذه البيئة في الطفل وتتأثر به على نحو يحدد خبراته ومستقبله النفسي والاجتماعي ومقدرته على التعايش مع مجتمعه. ومن الأسباب البيئية النفسية التي قد تسبب التوحد: العلاقة بين الطفل ووالديه، وشخصية الوالدين الانعزالية والمتحفظة، وبرودة الأم، والأمراض النفسية لدى الوالدين ولاسيما الفصام، والمشاكل الاجتماعية كالطلاق. لا تتوافر براهين مؤيدة لهذه النظرية، بل إن نقل الأطفال المصابين بالتوحد للعيش مع عائلات بديلة لم يُحسن حالتهم، كما أن التوحد لا يصيب كل الأطفال في العائلة ذاتها، وقد تبدأ بعض الحالات منذ الولادة وقبل أن يصبح تعامل الأهل مع الطفل مهماً. وقد أراح إخفاق هذه النظرية الكثير من العائلات التي كانت تلقي اللوم على نفسها في حدوث الحالة.

هناك العديد من المؤشرات الدالة على أن التوحد يحدث نتيجة أسباب بيولوجية تؤدي إلى خلل في أحد أجزاء المخ أو بعض أجزائه على مستوى النواقل العصبية. قد يؤكد هذه الفرضية أن التوحد ترافقه أعراض عصبية أو إعاقة عقلية، وأنه منتشر في جميع المجتمعات على نحو ينفي تأثير العوامل النفسية الاجتماعية. ولكن قد لا توجد في بعض الحالات أسباب طبية أو إعاقة عقلية يمكن أن تكون سبب التوحد، مما قد يوحي بوجود أسباب طبية لم يتم التعرف سوى على القليل منها بعد. ومن الأسباب الطبية الممكنة الالتهابات الفيروسية التي تصيب الأم الحامل أو الطفل في المرحلة المبكرة من حياته، ومنها الحصبة الألمانية وعدوى الفيروس المُضَخِّم للخَلاَيا والْتِهاب الدِّماغِ الحلئي (الهِربِسيّ). ومن الأسباب الطبية الأخرى التي ترتبط بالتوحد إصابات الحمل مثل الأمراض المعدية كالحصبة وقت الحمل، وإصابات الولادة مثل نقص الأكسجة والنزف وإصابات الرأس والحرارة العالية (أكثر من ٤١,٥ درجة).

تفترض نظريات أخرى أن للتوحد أسباباً وراثية، ولكن لم يحدد حتى الآن جين قد يكون سبب حدوث التوحد، كما أن القصة المرضية لا تقدم دليلاً على وجود التوحد وتسلسله في العائلة .ولكن أظهرت إحدى دراسات التوائم أن إمكانية حدوث التوحد في كلا التوأمين تصل إلى نسبة ٥٠٪، مما يجعل الوراثة سبباً مهماً. كما أظهرت دراسة أخرى لعائلات يوجد لديها طفل مصاب بالتوحد تواتر حدوث اضطرابات التعلم واللغة ومشاكل تطورية أخرى، وأن احتمال حدوث التوحد في هذه العائلات يزيد خمسين مثلاً على عائلات ليس فيها طفل مصاب بالتوحد، مما يؤكد أهمية العامل الوراثي. ويضاف إلى ذلك تزايد حدوث التوحد عند الأطفال المصابين ببعض الأمراض الوراثية مثل بيلة الفينيل كيتون والتَّصَلُّب الحَدَبِيّ Tuberous sclerosis والوُرام اللِيفِي العَصَبِيّ ومتلازمة الصبغي X الهش.

ترافق الكثير من الأسباب الواردة أعلاه إصابات واضطرابات في المخ والجهاز العصبي، وتختلف شدة هذه الإصابات من بسيطة إلى شديدة، وقد يؤدي بعضها إلى علامات عصبية واضحة، مثل ضعف السمع أو النظر، ويرافق بعضها أعراض التوحد. ولكن يتبين من تتبع هذه الأسباب أن الكثير من الأطفال المصابين بها ينمون نمواً طبيعياً، لذلك فإنه لا يمكن الجزم بأنها هي سبب التوحد.

الأعراض: قد يبلغ الطفل الثالثة أو الرابعة من العمر قبل أن تظهر أعراض كافية تجعل الوالدين يطلبون المساعدة الطبية والتشخيص، فليس هناك نموذج ثابت لأعراض التوحد وعلاماته، بل يوجد مجال واسع التنوع من العلامات المرضية، ويندر وجود جميع الأعراض في طفل واحد في الوقت نفسه. أما الأعراض فهي: الصمت التام، والصراخ الدائم المستمر من دون مسببات، والضحك من غير سبب، والخمول التام أو الحركة المستمرة من دون هدف، وعدم

التركيز بالنظر، وصعوبة فهم الإشارة ومشاكل في فهم الأشياء المرئية، وتأخر تطور حواس اللمس والشم والذوق وعدم الإحساس بالحر وبالبرد.

ومن أعراض التوحد أيضاً المثابرة على اللعب وحيداً وعدم الرغبة في اللعب مع الأقران، والانشغال بألعاب تعتمد على التكرار والرتابة والنمطية، ومقاومة التغيير، والثوران عند محاولة تغيير اللعب النمطي أو توجيهه، وتجاهل الآخرين لدرجة إعطاء الانطباع بأنه مصاب بالصمم؛ فقد يُكسر كأس بالقرب منه فلا يعيره أي انتباه. يضاف إلى ذلك الخوف من بعض الأشياء مثل صوت طائرة أو نباح كلب، وعدم الخوف من أشياء أخرى قد تكون خطرة كالجري في الشارع على الرغم من مرور السيارات وأبواقها العالية، والانعزال الاجتماعي ورفض التفاعل والتعامل مع الأسرة ومع المجتمع وعدم طلب المساعدة من الآخرين وعدم التجاوب مع الإشارة أو الصوت، ومشاكل عاطفية، ومشاكل في التعامل مع الآخرين.

مشاكل التطور لدى الطفل المصاب بالتوحد:

يتظاهر التطور الفكري والحركي لكل الأطفال على شكل مجموعة من المهارات، ويتأخر لدى الطفل المصاب بالتوحد اكتساب بعض تلك المهارات، وقد تتوقف بعض تلك المهارات عند درجة محددة، كما قد تُفقد بعض المهارات بعد اكتسابها. يرافق التوحد دائماً خلل اكتساب المهارات اللغوية، لذلك فهنالك دائماً اضطراب لغوي مختلف الأشكال. كما أن من أهم مميزات التوحد سوء اكتساب المهارات الاجتماعية والنفسية ؛ فهناك جفاء وانعزال عن المجتمع، وانطواء على النفس. وتضطرب أيضاً مهارات الفهم والإدراك؛ فمن أهم صفات التوحد نقص الذكاء والتعلم ومشاكلهما، وهذا لا يعني أن جميع المصابين بالتوحد متخلفون عقلياً، بل قد يكون ذكاء بعضهم عادياً، ولكن يعاني أغلبهم صعوبات تعليمية ونقصاً في القدرات الفكرية. أما المهارات الحركية المعتمدة على العضلات الصغيرة والكبيرة فقليلاً ما تتأثر عند الأطفال المصابين بالتوحد.

التقييم: يبدأ التقييم الطبي بطرح العديد من الأسئلة عن الحمل والولادة، وعن التطور الجسمي والحركي للطفل، وعن الأمراض السابقة، وعن العائلة وأمراضها. ثم يجرى فحص سريري ولاسيما فحص الجهاز العصبي، وقد تجرى بعض الفحوص المخبرية الضرورية مثل تحليل الصبغيات أو تخطيط الدماغ الكهربائي أو تصوير الدماغ المقطعي المحوسب أو بالرنين المغنطيسي. ويجب إجراء تقييم للسمع لدى كل طفل لا يتكلم بعمر السنتين.

ويتم تقييم سلوك الطفل بالمراقبة المباشرة من قبل متخصصين في المنزل والمدرسة أو في أثناء الفحص السريري. ويستخدم الأختصاصي النفسي أدوات وسلالم قياس لتقييم حالة الطفل من نواحي الوظائف المعرفية والإدراكية والاجتماعية والانفعالية والسلوكية، مما يساعد الأهل والمدرسين على معرفة مناطق القصور والتطور لدى طفلهم .

ويمكن القيام بالتقييم التعليمي على نحو منهجي باستخدام أدوات قياس، أو على نحو غير منهجي باستخدام الملاحظة المباشرة ومناقشة الوالدين. ويهدف ذلك إلى تقدير ما لدى الطفل من مهارات قبل مدرسية (الأشكال، الحروف، الألوان)، ومهارات مدرسية (القراءة، الحساب)، ومهارات الحياة اليومية (الأكل، اللبس، دخول الحمام)، ومهارات التعلم ومشاكلها وطرق حل هذه المشاكل .

يتم **تقييم التواصل** باستخدام الملاحظة المباشرة ومناقشة الوالدين. ومن المهم تقييم مدى مهارات التواصل ومنها رغبة الطفل في التواصل، وكيفية أدائه لهذا التواصل (التعبير بحركات الوجه أو بحركات جسمية، أو بالإشارة)، وتجاوب الطفل لتواصل الآخرين معه. تستخدم نتائج هذا التقييم حين وضع برنامج تدريبي لتحسين مهارات التواصل باستخدام لغة الإشارة، أو الإشارة إلى الصورة، وغير ذلك.

يهدف **التقييم المهني** لمعرفة طبيعة تكامل وظائف الطفل الحسية، وكيفية عمل الحواس الخمس. كما يمكن تقييم مهارات الحركة الصغرى (استخدام الأصابع لإحضار لعبة أو شيء صغير) ومهارات الحركة الكبرى (المشي، الجري، القفز). ومن المهم معرفة ما إذا كان الطفل يفضل استخدام يده اليمنى أم اليسرى.

المعالجة:

لا توجد معالجة يمكن تطبيقها على جميع الأطفال المصابين بالتوحد، ولكن المتخصصين في هذا المجال وعائلات الأطفال يستخدمون طرقاً متنوعة للعلاج منها:

- **المعالجة الطبية:** الهدف الأساسي من المعالجة الطبية للأطفال المصابين بالتوحد هو ضمان الحد الأدنى من الصحة الجسمية والنفسية. ويجب أن يحتوي برنامج الرعاية الصحية الجيد على زيارات دورية منتظمة للطبيب لمراقبة النمو والسمع وضغط الدم واللقاحات والتغذية والنظافة العامة، ولاكتشاف وجود أي مشاكل طبية أخرى مصاحبة كالصرع مثلاً.

• **المعالجة الدوائية:** لا يوجد دواء نوعي للتوحد، ولكن بعض الأدوية قد تساعد المريض. إلاّ أن هذه الأدوية تحتاج إلى متابعة خاصة من حيث معرفة مستوى الدواء في الدم وفعاليته في الطفل ومقدار الجرعة المناسبة ونتائج المعالجة. ويتم ذلك بالاستفادة من ملاحظات الوالدين والمدرسين.

يختلف استخدام الأدوية في التوحد من طفل إلى آخر، وتستخدم الأدوية إضافة إلى الطرق العلاجية الأخرى، وقد تنفع الأدوية في الحالات التي ترافقها اضطرابات أخرى مثل اضْطِراب نَقْصِ الانْتِباهِ مَعَ فَرْطِ النَّشَاط واضطراب الوسواس القهري ولكن ليس بوصفه علاجاً للتوحد ذاته. وقد تم تجريب العديد من الأدوية التي لم تثبت فائدتها في معالجة التوحد، ومنها بعض مضادات الذهان مثل هالوبيريدول ورسبردون risperidone (والتي قد تستخدم لتعديل بعض أنماط السلوك والمشاكل النفسية المصاحبة مثل الأرق والعدوانية وفرط النشاط والسلوك الوسواسي)، والجرعات الكبيرة من فيتامين (ب ٦) والمغنيزيوم

استخدمت في معالجة التوحد أيضاً المعالجة المضادة للخمائر anti-yeast therapy اعتماداً على نظرية تقول بزيادة تكاثر الخمائر في الأطفال المصابين بالتوحد لسبب غير معروف. وقد لاحظ بعض الأهل أن استخدام مضادات الخمائر ينقص بعض السلوكيات السيئة، كما أن بعض الدراسات تؤيد هذه الطريقة في المعالجة ولكن مازالت النتائج غير نهائية..

تستخدم الأدوية المضادة للصرع لمعالجة الصرع الذي يصاحب التوحد في ثلث الحالات تقريباً.

المقاربة النفسية والتدخل التربوي في متابعة اضطراب الطيف التوحدي:

للطبيب النفسي شأن أساسي في تشخيص الطفل المصاب بالتوحد وتقييمه، كما أن له شأناً في مساندة الفريق والإشراف على خطة العلاج الشاملة إضافة إلى المتابعة الدورية لأولياء الأمور لمناقشة وضع الطفل وبيان الحلول المناسبة للمواقف والصعوبات التي تواجههم في المنزل، وتقديم الدعم النفسي المستمر لهم. كما يقوم الطبيب النفسي بالمتابعة النفسية والسلوكية لما يمكن أن يصاحب التوحد من اضطرابات نفسية كالقلق أو اضطرابات المزاج أو السلوكيات النمطية أو القهرية.

أما دور الاختصاصي النفسي فهو القياس النفسي وتطبيق الروائز التي تقيس مستوى قدرات الطفل من وجهة التواصل مع الآخرين والتفاعل الاجتماعي والمهارات الحياتية اليومية والاعتماد على النفس والمهارات الحركية والمشاكل السلوكية، مع متابعة التغيرات التي تحدث من فترة إلى أخرى اعتماداً على ما يتم إنجازه من خلال البرنامج التربوي الفردي.

وتعتمد البرامج التربوية على أن التدريب هو أساس العملية العلاجية للأطفال المصابين بالتوحد؛ إذ إنهم يواجهون الكثير من الصعوبات في المنزل والمدرسة، إضافة إلى الصعوبات السلوكية التي تمنع بعض الأطفال من التكيف مع المجتمع. لذلك يجب وضع برنامج تدريب خاص يناسب الطفل ويؤدي إلى مساعدته على التكيف بنجاح في الحياة. ويجب أن يوفر هذا البرنامج فصولاً دراسية منظمة بجداول ومهمات محددة، مع تحديد المعلومات التي يجب إبرازها وتوضيحها بطرائق بصرية وشفوية، مع توفير الفرصة للتفاعل مع أطفال غير معاقين ليكونوا النموذج في التعليم اللغوي والاجتماعي والسلوكي. ويجب أن يركز البرنامج على تحسين مهارات الطفل التواصلية، وعلى الإقلال من عدد طلاب الفصل وتعديل وضع الجلوس وتعديل المنهج التدريبي باطراد ليناسب الطفل نفسه، وأن يكون هناك تواصل متكرر وكاف بين فريق العمل والأهل.

أمور قانونية وأخلاقية في الطب النفسي

عبد المسيح خلف

شعرت الإنسانية منذ زمن بعيد بإحساس عميق وغامض تجاه "الجنون" وكأنه شرٌّ فريد؛ شيء غريب بطبيعته وخطورته خلق ارتكاساً بدئياً وأولياً من الخوف في المجتمعات كافة. وقد تبين لعامة الناس - بالحس السليم - أن "الجنون" يجعل الفرد مختلفاً عن الآخرين؛ لأنه قد يؤذي غيره أو يؤذي ذاته أو يؤذيهما معاً، وقد يجعل المصاب به عرضة ليستغل شخصه أو تستغل ممتلكاته، وكان الاستنتاج المنطقي والأخلاقي لهذا الحس السليم هو التالي: كما أن للمجتمع الحق في حماية ذاته من المصاب بهذا الاضطراب؛ فإن من واجبه أيضاً - وفي الوقت ذاته - الدفاع عنه وحمايته من نفسه ومن الآخرين. كل ما سبق يشير إلى أن تداول مفردة "الجنون" كان سابقاً لأي طب عقلي، وعبّر أولاً عن رأي عام وروح قضائية قبل أن يعبّر عن رأي علمي وروح طبية، والقراءة المتأنية للفكر الإسلامي تبرز أن "الجنون" لم يعد أبداً خطيئة أو تلبساً شيطانياً كما كان سائداً طوال العصور الوسطى في أفكار الغرب؛ وما هو إلا مرض؛ وهذا المفهوم يدعو إلى التسامح في التعامل مع المصاب بنقص في عقله؛ وبالتالي يصبح غير مسؤول (يحكم الشرع بأنه غير مكلَف)، وقد أمر القرآن الكريم بحماية الضعفاء وبتأسيس القوامة المفروضة على غير القادرين، وكذلك حذر المؤمنين - وفي مناسبات عدّة - من إصدار حكم متسرع وخاطئ عن "الجنون".

وفي عصر النهضة في أوربا، ومع ظهور أنظمة اجتماعية تعترف بحقوق الإنسان؛ أخذت الظاهرة العقلية المرضية تتطور وتغتني في أبعادها الطبية والأخلاقية والاجتماعية؛ الأمر الذي قاد إلى بحث العلاقة بين المرض العقلي ومعطية المسؤولية وحقوق كل من الفرد والمجتمع، وأدى ذلك إلى ظهور المرض العقلي بوصفه غرضاً لعلم خاص واعتراف بأن هذا الاضطراب ينقص حرية الإنسان؛ وبالتالي مسؤوليته، وكان ذلك في القرن السادس عشر. ومع تطور مفهوم الدفاع الاجتماعي في العلوم الجزائية والتشريعات القانونية؛ قامت دول عديدة تدريجياً بوضع نصوص قانونية ضابطة لمسؤولية المريض العقلي الجزائية، وكذلك لأهليته المدنية وقواعد الاستشفاء والمعالجة القسرية (من دون موافقة المريض)، كما سُنَّت قوانين ونظم ضابطة لصرف الأدوية المؤثرة عقلياً، وشروط معالجة مدمني المخدرات وأصول رعاية القاصرين المرضى والأحداث الجانحين؛ بما يتفق مع ثقافة المجتمع وقيمه وأخلاقياته.

ومع التقدم العلمي في النصف الثاني من القرن الماضي بدأ الطب النفسي يأخذ مكانة متصاعدة في آلية عمل كل المجتمعات؛ إذ لوحظ تزايد دعوة الأطباء النفسيين والباحثين النفسيين إلى مختلف المؤسسات الصحية، والإدارية، والتربوية والقضائية لشرح - وأحياناً المشاركة - في حل مشاكل من مختلف الأنواع في قضايا حيوية تتعلق بحقوق الإنسان وحريته من جهة، وحقوق المجتمع الذي يعيش فيه وسلامته العامة من جهة أخرى، وأضحى الطب النفسي- الشرعي اختصاصاً فرعياً من الطب النفسي قائماً بذاته في عدد من الدول، وغرضه تطبيق المعارف الطبية النفسية على مسائل قضائية وإدارية تطرحها سلوكيات بعض المرضى العقليين ودرجة تأثيرها في النظام العام ومخالفتها للقانون.

تُلزم العلاقة الوثيقة بين الطب النفسي والعلوم الإنسانية الطبيبَ النفسي الخروج من حدوده الطبية الخالصة؛ ليأخذ بالحسبان المصلحة العامة للمجتمع من دون التخلي عن معالجة منحرفيه ولمصلحتهم أيضاً، ويجعله هذا الموقع هدفاً للانتقاد حول أسس معارفه وشرعية أفعاله من زاوية أخلاقية؛ فلا عجب إذاً أن يجد الطبيب النفسي نفسه بتماس المحاكم والمحامين والمؤسسات الإدارية والقضائية. لقد تصاعدت القيمة الأخلاقية لفردية الإنسان، وتعاظمت أهمية استقلاليته الذاتية وحريته على نحو جوهري في العالم الحالي، وأصبحت تُعدّ عاملاً أكثر أهميةً بالنسبة إلى الطب النفسي من المسائل المطروحة بتقدم العلوم الطبية في مجالات أخرى مثل مواضيع الخلايا الجذعية ونقل الأعضاء وزرعها. ونظراً لوجود تباين في تطور التشريعات المعمول بها وتفسيراتها التطبيقية التي قد تختلف بحسب المكان والزمان؛ فإنه من المهم جداً للطبيب النفسي والممارس العام أن يكون على بيّنة ومعرفة بالقوانين والنظم المتعلقة بعمله وفي منطقة ممارسته لمهنته.

القضايا المطروحة عديدة ومتنوعة، لكن تجمعها كلها:

أولاً- مسألة المعالجة والاستشفاء القسري.

ثانياً- قضية تقييم الأهلية المدنية والحاجة إلى تعيين قيّم شرعي.

ثالثاً- مسألة تقييم المسؤولية الجزائية.

رابعاً- مشكلة قياس الخطورة.

وهي جميعها تمس حرية الشخص وسلامة المجتمع. ويمكن مقاربة دراسة أهم القضايا الأخلاقية ethical والشرعية forensic في الطب النفسي من ثلاث زوايا: الزاوية الشخصية والطبية الإدارية، وزاوية القضايا المدنية، وزاوية القضايا الجزائية.

أولاً- القضايا الأخلاقية والقانونية من الزاوية الشخصية والطبية الإدارية:

١- الثقة التي يوليها المريض للطبيب وسرّ المهنة:

العلاقة بين الطبيب والمريض من الأمور الجوهرية في اختصاصات الطب كافة، وتحتل هذه العلاقة وضعاً مميزاً وفريداً في الطب النفسي؛ فالمقابلة التي تتم بين المريض والطبيب النفسي هي أكثر من مجرد محادثة حوارية بهدف استقصاء معلومات ترشد إلى التشخيص؛ لأنها تزخر بشحنات عالية من المشاعر، وحين يشعر المريض أن لدى طبيبه رغبةً صادقة في تفهم مشكلته ومساعدته؛ فإن ذلك يزرع دعائم الثقة به مما يشجعه على أن يتحدث بصراحة ويبوح إليه حتى عن أدق تفاصيل مشكلاته الشخصية؛ أما إذا لم يشعر بالارتياح إلى طبيبه، وشعر بأن هذا الأخير غير متفهم لمعاناته أو أبدى موقفاً ناقداً له ولتصرفاته؛ فإن ذلك قد يجعله يُحجم عن الإفصاح عمّا في نفسه، ويهرب في حديثه إلى العموميات السطحية. هذا ما يفسر امتناع بعض المرضى عن التعبير عن بعض أمورهم الخاصة في المقابلة الأولى مع الطبيب، فلا يفصحون عنها إلا في الجلسات التالية بعد أن يكون المريض قد اختبر موقف الطبيب، وأودعه ثقته. ونتيجة لهذه الثقة التي بُنيت عليها العلاقة العلاجية يقع على عاتق الطبيب تبعات أدبية؛ فالمعلومات التي جناها الطبيب بوساطة العلاقة العلاجية ينبغي أن تبقى سراً وألا تستخدم إلا بغرض تحسين صحة المريض النفسية؛ والحفاظ على هذه السرية confidentiality هو أحد أهم واجبات الطبيب النفسي تجاه مرضاه، وتتعاظم قيمة هذه القضية بسبب ما يرتبط بالاضطراب النفسي من "وصمة stigma" تلتصق بالمريض بوصفه فرداً، وقد تتجاوزه في بعض المجتمعات؛ لتمس عائلته أيضاً، لذلك يجب على الطبيب أن يوضح للمريض أن كل المعلومات التي يدلي بها ستبقى سرية تامة. ومن الناحية المبدئية على الطبيب أن يطلب موافقة consent المريض إذا أراد أن يتحدث عن مشكلته إلى أي شخص آخر يكون موضع ثقته ، سواء أكان من أقاربه أم أصدقائه أم المهنيين الصحيين الذين يريد الطبيب أن يشاركهم في رعاية مريضه.

ويصعب أحياناً التوفيق بين سرّ المهنة وبين المصلحة العامة، ويجوز للطبيب النفسي أن يتخطى هذه السرية في الحالات التالية:

أ- في حالة الدفاع عن نفسه: للطبيب الحق بإفشاء السر المهني أمام المحاكم في قضية توجه إليه فيها اتهامات.

ب- إذا كان هناك **احتمال حدوث ضرر جسدي أو نفسي** للمريض أو لشخص ثالث؛ **إذا استمرت هذه السرية:** كأن يعلم الطبيب النفسي - في أثناء معالجته مريضاً ما - أن لدى هذا الأخير عدوانية تجاه شخص ثالث وأنه يترصد المناسبة؛ ليرتكب جريمة خطرة. في مثل هذا الموقف تقع على عاتق الطبيب مسؤولية قانونية تلزمه كسر السرية لحماية الطرف الثالث، وعليه في هذه الحالة أن يُقدم حق المجتمع في الحماية على الضرورات الأخرى؛ وهذا ما يعرف في التشريع القضائي في بعض الولايات المتحدة الأمريكية بقانون تاراسوف Tarasoff rule. وينص التشريع السوري على أنه يمكن للطبيب إفشاء معلومات "المقصود بها ارتكاب جناية أو جنحة" (المادة ٦٥ بينات)، كما نصت المادة /٢٦/ أصول جزائية على وجوب إخبار النيابة العامة بوجود اعتداء على حياة أحد الناس أو ماله. في الممارسة السريرية على الطبيب النفسي في مثل هذه الظروف أن ينصح المريض ويحاوره قدر الإمكان حول طبيعة الإجراء الذي سيقوم به، فإذا اعتقد الطبيب أن خطر ارتكاب الجريمة عند المريض خطر داهم؛ فأفضل ما يمكن إجراؤه السعي إلى قبول المريض في المستشفى، أما إذا كان العنف هو مجرد احتمال كامن، ولكنه ليس وشيك الوقوع؛ فإن أفضل إجراء هو تحذير الضحية المستهدفة بعد مناقشة الأمر مع المريض، أو إعلام جهة قانونية؛ لتتكفل بذلك. وإذا كان إفشاء السر المهني - من دون موافقة المريض - هو تصرفاً مربكاً اجتماعياً، ويُعدّ صدمة وقطيعة في صدقية العلاقة العلاجية التي قد تستغرق من الطبيب النفسي وقتاً طويلاً لترميمها؛ فإن بعض المرضى ربما يشعرون بالراحة وبالتأثير الرادع لهذا الإجراء، وينثنون عن تنفيذ تهديداتهم بعد علمهم أن الضحية المقصودة قد تم تحذيرها.

ج- **الشهادة أمام القضاء:** يحق للمريض صاحب السرّ أن يطلب من الطبيب أن يفشي سرّه أمام القضاء (المادة ٦٦ قانون البينات السّوري). كما يحق للمريض أن يطلب تقريراً يتضمن المعلومات التي أسرَّها للطبيب، وعلى هذا الأخير أن يوثّق أن التقرير أُعطي للمريض شخصياً وبناءً على

طلبه؛ إذا كان ذا إرادة حرّة وإدراك سليم، أما إذا كان ناقص الأهلية أو عديمها؛ فلا بدَّ من صدور الإذن بإفشاء السر من وليه.

د- إذا اقتضت ضرورات المعالجة والعمل الطبي ذلك:

(١)- يجوز إفشاء سر المهنة للوصي أو الولي فيما يتعلق بالمريض القاصر أو غير المدرك.

(٢)- لذوي المريض إذا كان في ذلك فائدة في المعالجة، وكانت حالة المريض النفسية لا تساعده على إدراك ذلك.

في حالة تقديم خبرة طبية قضائية بناءً على طلب خطي من قبل القضاء يسمح للطبيب أن يذكر السوابق المرضية للشخص المفحوص والتي تتعلق بغرض الخبرة.

(٣)- في حالات محددة تنظمها تشريعات خاصة يمكن تجاوز السر المهني بعد أن يتنازل المريض خطياً عن حق السرية:

(٤)- في بعض الحالات المرضية التي تستدعي العلاج النفسي الجماعي.

(٥)- إذا كان هناك طرف آخر يدفع الأجور العلاجية والأتعاب الطبية؛ مع توخّي الحذر في التعامل مع التطورات الحديثة وأتمتة الولوج إلى الملفات الطبية من قبل مؤسسات التأمين الصحي، والسعي لإبقاء المعلومات في دائرة الأطباء.

(٦)- في أغراض البحوث العلمية: المرضى النفسيون معرضون على نحو خاص ليكونوا موضوعاً للبحوث، وهو ما يوجب اتخاذ التدابير اللازمة لحماية تفردهم واستقلالهم وإنسانيتهم والتأكد من تعذر الاستدلال على هويتهم الشخصية. والبحث العلمي الذي لا يتم وفقاً للقواعد العلمية هو عمل غير أخلاقي، ولهذا السبب يجب أن يكون البحث العلمي معتمداً من لجنة مؤسساتية مناسبة ونزيهة تحكم على الأبعاد الأخلاقية للبحوث.

٢- إعلام المريض عن وضعه والحصول على رضاه وموافقته على المعالجات:

يتمثل أحد أهم أوجه التطور الحديث في الطب النفسي في جعل المريض شريكاً في العملية العلاجية، وتركه قدر المستطاع يتخذ قرارات حرّة بناءً على معلومات صحيحة. يُقدم الطبيب النفسي- من الناحية الشكلية، وفي لقائه مع المريض - خدمات بحسب قواعد أخلاقية ومعايير تقنية، لكنه - من الناحية الموضوعية - يقوم بعملية شرح الحالة المرضية، ويُحرِّض المريض على أن يفهم ذاته وأن تتضح لديه أبعاد الاضطراب الذي يعانيه. لذلك يجب على الطبيب النفسي أن يتابع على الدوام التطور العلمي ونقل المعلومات الحديثة، وأن يستخدم مختلف المستويات المعرفية في توجيه العلاقة العلاجية على أرض الواقع وفي الممارسة السريرية اليومية **للأسباب التالية:**

أ- إن لدى الرأي العام صورة سيئة عن الاضطراب النفسي، ويزيد في تغذية هذه الصورة الخوف من الاضطراب ومسألة تدخل الوراثة في إحداثه؛ ويفرض هذا على الطبيب حرصاً أخلاقياً تجاه المريض وعائلته، ويُلزمه التعامل بدقة وبحذر عند قيامه بإعلام المريض أو أهله عن دور العوامل الوراثية في إحداث المرض؛ مع إيضاح أن المعارف الوراثية لم تصل بعد إلى الموثوقية العلمية الصريحة في الطب النفسي.

قد يحمل إعلام المريض بمرضه أحياناً بعض الخطورة، وعندها يتوجه الطبيب إلى إعلام أحد أفراد أسرته، وفي جميع الأحوال يجب التحفظ ما أمكن في تسمية المرض بالعناوين الدامغة للتشخيصات - ولا يعني هذا أن تُخفى عن المريض إصابته - ذلك لأن التصنيفات التشخيصية للأمراض النفسية مسألة ما زالت إشكالية وموضع اختلاف من جهة؛ ولأن تسمية التشخيص بكلمة واحدة دامغة قد تصبح معوقة للعلاج أكثر منها مساعدة على اكتساب البصيرة insight من جهة أخرى.

ب- يجب عدم وصف علاجات ضد إرادة المريض؛ إلا إذا كان عدم التدخل العلاجي سيعرض حياة المريض أو المحيطين به أو جميعهم للخطر. وفي كل الأحوال، يجب تقديم أفضل علاج متاح وإعلام المريض أو ذويه أو إعلامهم معاً عن استطبابات العلاج الموصوف وتأثيراته الجانبية المحتملة، وخاصة حين استعمال الأدوية المضادة للذهان التي قد تُحدث أعراضاً خارج هرمية وعسر الحركة الآجل، كما يجب - من الناحية المبدئية- الحصول على رضا المريض وموافقته الخطية قبل تطبيق المعالجة بالتخليج الكهربائي.

إن موافقة المريض على المعالجة يتطلب أن يكون قادراً على فهم ما يُشرح له، و على إدراك موقعه وظروفه الشخصية، وعلى تذكر المعلومة المعطاة، و أن تكون لديه القدرة على اتخاذ القرار والثبات عليه مع الزمن. أما إذا كان المريض - وبسبب مرضه - يبدي اضطراباً في المحاكمة العقلية تجعله عاجزاً عن اتخاذ حكم أو قرار صحيح؛ فيجب على الطبيب الرجوع إلى ولي أمر المريض وطلب موافقته، أو أن يبحث موضوع المعالجة القسرية مع لجنة استشارية في المؤسسة الصحية التي يعمل فيها ومنوط بها حماية الكرامة الإنسانية والحقوق القانونية للمريض وبحسب التشريعات المعمول بها. وهناك عدة أمراض نفسية تضع المريض في حالة عدم

أهلية موضوعية لإعطاء موافقته على المعالجة مثل:

● المريض المصاب بالضلال الزوري، الذي يرى أن كل شيء وكل شخص يخفي ميلاً إلى إيذائه.

● المريض الفصامي في حالة التفكك والمراحل الفعّالة من مسيرة المرض لا يستطيع معها تفهم الإجراءات اللازمة لمعالجته ورعايته.

● الشخص المصاب بالخرف؛ إذ تتطور الاضطرابات، وتحدث تشوشاً عميقاً في الذاكرة وفقدان المحاكمة العقلية السليمة، وتؤثر بشدة في تصرفاته اليومية.

● المريض المصاب بالاكتئاب الجسيم، وهنا يبحث المصاب عن الموت، ويفكر بالانتحار، ويفقد كل قناعة بجدوى المعالجة.

● الشخص المصاب بالوسواس القهري الشديد، وفي حالة متقدمة تكون قدرته على اتخاذ قرار ما مسلوبة تماماً بسبب تردده اللامتناهي.

ج- إن من واجب الطبيب النفسي - حين يُطلب منه تقييم حالة المريض - إخبار هذا الأخير منذ البداية عن الغرض من هذا التقييم والاحتمالات لأثر هذا الفحص واستخدامات نتائجه.

د- على الطبيب أن يوضح للمريض أو لذويه - ما أمكن ذلك - الغرض العلمي أو العلاجي من الفحوص المخبرية التي يقترحها.

هناك إذاً في الممارسة السريرية للطب النفسي إشكالية كبيرة حين يرفض المريض المعالجة اللازمة والرعاية الضرورية لحالته الصحية، أو حين يكون غير قادر على الموافقة على الإجراءات الملائمة لوضعه الصحي؛ مما يضطر الطبيب إلى اللجوء إلى المعالجة القسرية التي تستدعي أحياناً الاستشفاء الإلزامي؛ أي من دون رضا المريض. ولكي يتجنب الطبيب ادعاء بعض المرضى أن المعلومات المعطاة لهم كانت منقوصة وأنهم لم يوافقوا على العلاج، يجب عليه الاحتفاظ بسجلات دقيقة حول كل معاينة أو مراجعة يذكر فيها الشرح المقدم للمريض، ولاسيما التأثيرات الجانبية المحتملة للأدوية، والبدائل الممكنة وموافقته على ذلك. وفي بعض الحالات تؤخذ من المريض موافقته الخطية لإعطاء معلومات إلى قريب له وتسجيل موافقة ولي أمر المريض على العلاج وتوثيق كل ذلك في ملف المريض.

٣- سوء ممارسة المهنة malpractice:

يتضمن سوء الممارسة كل إهمال أو جهل أو سوء تصرف يرتكبه الطبيب تجاه واجباته المهنية. يجب على الطبيب في القانون - وفي نظام ممارسة المهنة - أن يمارس عمله ضمن هامش من الإجراءات والاحتياطات التي يقوم بها أطباء آخرون من الاختصاص ذاته وفي ظروف مماثلة من العمل.

يأخذ القضاء بالحسبان سوء الممارسة حين يقوم دليل واضح على أن الطبيب قام بعمل محدد، أو أهمل عملاً لم يقم به، وأدى ذلك مباشرة إلى أذية أو خسارةٍ ما يشكوها المريض المدعي. ومن الملاحظ أن الملاحقات القضائية بسبب سوء الممارسة في الطب النفسي قليلة نسبياً إذا ما قورنت بالاختصاصات الأخرى؛ وسبب ذلك أن الاضطرابات النفسية المعالجة والأدوية الموصوفة قليلاً ما تسبب إيذاءً جسدياً للمريض (خلافاً لما في الجراحة مثلاً) من جهة؛ ولأن المرضى النفسيين - وفي غالب الأحيان - لا يحبذون التحدث وإعلان اضطراباتهم والعلاجات التي تلقوها، ويحجمون عن سرد قصصهم الطبية النفسية من جهة أخرى. مع ذلك، فإنه يندر ألاّ يتعرض الطبيب النفسي - ولو مرّة واحدة على الأقل في حياته المهنية - لملاحقة قضائية بسبب سوء الممارسة **لأحد الأسباب التالية:**

أ- الانتحار وإيذاء المريض لذاته هو السبب الأكثر شيوعاً للمساءلة القضائية للأطباء النفسيين، فالرأي العام والقضاء يلومون الطبيب على فشله في تجنب السلوك الانتحاري، ويتهمونه بالإهمال في اتخاذ الإجراءات التي تمنع المريض من أن يؤذي نفسه أو أن ينتحر، والقضاء لا يماثل بين الوفاة انتحاراً وبين الوفاة عند التداخل الجراحي.

إن رغبة الموت عند المريض تجعل الطبيب يجد نفسه في حالة صراعية على **ثلاثة مستويات:**

● **مستوى علمه:** لا يوجد دليل علمي حتمي يسمح له بالتنبؤ بالانتحار.

● **مستوى عمله:** الطبيب هو أمام شخص يطلب الموت، ولا يطلب العلاج للشفاء ولا الحياة.

● **مستوى قانوني:** فالطبيب محاصر أخلاقياً وقانونياً بين جرم عدم إغاثة إنسان في خطر من جهة؛ وبين اتخاذ إجراءات تؤدي إلى استشفاء إلزامي قد يكون تعسفياً؛ إذ ليس بالضرورة أن يكون هذا الإنسان مريضاً عقلياً.

في العمل السريري يبدو الاتهام بسوء الممارسة واضحاً إذا كانت واقعة الانتحار قد حدثت في أثناء وجود المريض في المستشفى؛ ولاسيما إذا كان السلوك الانتحاري هو السبب والمسوّغ المباشر لقبول المريض. ينظر القضاء إلى الواقعة على أنها قابلة للتجنب، ويُرجع الإهمال إلى عدم إحاطة كافية بسيرة المريض وسلوكه وسوابقه الانتحارية، أو تقصير في الاحتياطات اللازمة لحمايته (مثل ترك النوافذ غير

مغلقة بإحكام، أو عدم الانتباه لوجود أدوات حادة أو مواد حارقة أو مؤذية في متناول يد المريض)، أو عدم استمرار المراقبة النهارية والليلية ووضع ملاحظة وجود خطر الانتحار...إلخ.

ب- **خطأ التشخيص misdiagnosis**: المعرفة العلمية في الطب النفسي لم تصل بعد إلى المستوى السببي، والتصنيفات التشخيصية تقوم على وصف الأعراض وتجميعها في متلازمات؛ وهذا ما يسوّغ الاستعمال الواسع لعبارة اضطرابات نفسية؛ وليس أمراضاً نفسية، لذا فإن المساءلة القضائية لا تقوم على إشكاليات في التشخيص، وإنما على أخطاء إجرائية مثل تقصير الطبيب النفسي في فحص المقابلة وعدم اكتشافه مثلاً نيّة انتحار أو قتل عند المريض، أو عدم الانتباه لوجود مرض عضوي طبي عام قد يتظاهر بأعراض نفسية، ويستدعي تدخلاً إسعافياً مختلفاً مثل نقص سكر الدم الذي قد يحدث فيه تخليط ذهني، أو وجود مرض عضوي مشارك للاضطراب النفسي يتطلب المعالجة وتجنب التداخلات الدوائية كملاحظة هجمة هوسية عند مريض قيد المعالجة بالستيروئيدات من أجل آلام مفصلية.

ج- **إهمال في المعالجة negligent treatment**: قد يتظاهر الإهمال في المعالجة الدوائية بأشكال متنوعة مثل وصف دواء غير مستطب أو علاج غير مناسب، أو إعطاء جرعات مفرطة، أو تغيير العلاج على نحو غير ملائم، أو عدم الانتباه إلى مشاركات دوائية أدت إلى تداخلات مؤذية، أو حدوث متلازمة خارج هرمية؛ ولاسيما خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia أو أحياناً اعتلال الشبكية أو نقص تعداد الكريات البيض، أو إهمال محاذير استعمال بعض الأدوية عند المرأة الحامل، وأخيراً حدوث إدمان بعض الأدوية؛ ولاسيما المركنات ومضادات الباركنسونية. توجب هذه الأمور على الطبيب مراقبة المريض مراقبة دورية ومراقبة حالته العامة وتحري وظائف الكبد والكلية والصيغة الدموية والاتجاه نحو استعمال الأدوية الأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

نادراً ما يكون العلاج بالتخليج الكهربائي سبباً للادعاء الذي يدور غالباً حول عدم الحصول على الموافقة المسبّقة، أو أن يكون الاستطباب غير ملائم، أو حدوث تأثيرات جانبية مثل تشوش الذاكرة. ويمكن للطبيب أن يتجنب كل ذلك بوضع الاستطباب المناسب وتوثيق موافقة المريض أو ولي أمره الخطية على المعالجة، ومتابعة مراقبة المريض قبل جلسة التخليج وفي أثنائها وبعدها، وتطبيق المعايير التقنية الصحيحة والمرشدات العلاجية المسندة بالبراهين.

يتم الادعاء على الطبيب النفسي والمعالج النفسي في بعض الأحيان بسبب إيقاف المعالجة على نحو غير ملائم رغم استمرار الحاجة إلى متابعة العلاج، ومن الممكن أن يُعدّ ذلك إهمالاً إذا لم يكن هناك مسوّغ لإيقاف المعالجة مثل وجود تقصير في تعاون المريض على اتباع التعليمات العلاجية، أو تقصير في دفع أتعاب الطبيب، أو وجود سلوك عنف أو تهجم على المعالج.

د- **يجب على الطبيب النفسي** أن يحافظ دوماً على **حدود العلاقة مع المريض**، فهناك فرق بين التعاطف والاهتمام بالمريض من جهة؛ وبين التورط معه أو معها بعلاقة حميمة قد تصل إلى ممارسات جنسية من جهة أخرى. إن الاقتراب الجنسي من المرضى هو سبب آخر للمقاضاة، ولا يقبل هذا التصرف أي عذر ومهما كان السلوك الإغرائي والإغوائي للمرضى، وهذا السلوك يُعرض الطبيب لعقوبات قضائية إضافة إلى تطبيق عقوبات تأديبية تصل حتى تجريده من حقوقه المهنية.

من المفاهيم المهمة في العلاقة العلاجية بين الطبيب النفسي والمريض مفهوم الإنقال والإنقال المعاكس [ر. المعالجات في الطب النفسي]؛ فالإنقال transference هو العملية التي يُسقط بها المريض مشاعره وأفكاره التي يستمدها من شخصيات سابقة في حياته على معالجه، والتي يضفي بها المريض عليه مكانة ومعنى عاطفياً كانا لشخص سابق في حياته، لذا يجب على الطبيب ملاحظة اتجاه عواطف المريض نحوه بعناية خلال فترة العلاج والمحافظة على موقف موضوعي ومحايد؛ مع شرح تفسيرات الإنقال للمريض كلما ارتأى أن ذلك مفيد للعملية العلاجية. أما الإنقال المعاكس counter transference فهو عملية إسقاط عاطفي من الطبيب على المريض، ولكي يحمي المعالج نفسه منه ينبغي أن يظل في مواقفه على مسافة من اضطرابات المريض؛ متجنباً الاستغراق فيها. لذا ينبغي على الطبيب أن يتفحص مشاعره نحو المريض سلباً أو إيجاباً بطريقة مستمرة. إن تداخل عواطف الطبيب مع المريض يعوق الموضوعية الضرورية للعملية العلاجية، لذا من الضروري الحفاظ على الحدود التي تمليها عليه مهنته، وإذا شعر الطبيب أن علاقته مع أحد المرضى قد خرجت عن الحدود المناسبة؛ يُستحسن أن يحيله إلى طبيب آخر، وأن يراجع الأخطاء التي أدت إلى ذلك الخلل في تلك العلاقة حتى لا تتكرر هذه المشكلة في المستقبل. ومع كل ما سبق؛ لا بدّ من

التشديد على أن تعاطف الطبيب مع مرضاه وإخلاصه لقضاياهم له تأثيره الجيد في علاقته المهنية معهم ومع العملية العلاجية.

هـ- قد تجري المساءلة القضائية للطبيب النفسي حين إعطاء تقرير طبي غير دقيق، أدى إلى استشفاء غير مسوّغ لفرد ما في مستشفى اختصاصي بالأمراض العقلية وإلى إخضاعه لمعالجات غير مناسبة. إن تقييم الحالة النفسية لإنسان ما من قبل الطبيب النفسي يضع هذا الأخير في موقع يتميز بالقوة والسلطة على المريض، لذا يجب أن يكون الطبيب حريصاً على ألا يسيء استخدام هذه السلطة المخولة له والتي اؤتمن عليها.

ثانياً- القضايا الأخلاقية والقانونية من الزاوية المدنية:

١- الاستشفاء القسري:

إن إدخال مريض ما إلى المستشفى الاختصاصي من دون رضاه مسألة موضع جدل شائع في ممارسة الطب النفسي؛ إذ يجب على الطبيب مساعدة المريض ومعالجته وتوفير سلامته والحفاظ على حقوقه من جهة، ومسؤولية الاستجابة إلى ما يتطلبه النظام العام وسلامة المجتمع وحقوق الأفراد المحيطين بالمريض من جهة أخرى.

كان باستطاعة الطبيب النفسي في الماضي الحصول بسهولة على أمر للاستشفاء الإلزامي؛ إذا لاحظ لدى المريض أفكاراً أو تصرفات فيها خطر إيذاء ذاته أو الآخرين؛ أما حالياً - وجواباً لحراك شعبي وطبي وتشريعي - فقد وضع العديد من بلدان العالم قوانين للصحة النفسية والعقلية، في حين وضعت دول أخرى تشريعات ونظماً عامة لضبط إجراءات معالجة المصابين بالاضطرابات النفسية ومعاملتهم ورعايتهم على نحو عام، هناك ثلاث طرائق لقبول المريض في المستشفى الاختصاصي بالأمراض العقلية أو في القسم النفسي من المستشفى المعدّ لمعالجة أمراض أخرى:

أ- القبول الحر: حين يطلب المريض من تلقاء نفسه الاستشفاء ساعياً إلى العلاج، ويُعامل المريض في هذه الحالة معاملة أي مريض في أي مستشفى آخر، ويترك المستشفى متى شاء إلا إذا ارتأى طبيبه المعالج أن اضطرابه النفسي ما يزال يحمل خطورة؛ وعندها يجب على الطبيب عرض الموضوع على لجنة القبول في المستشفى ثم الاتصال بالجهات القانونية لاستصدار أمر بمتابعة الاستشفاء الذي يصبح تحت صيغة إلزامية.

ب- القبول الإلزامي: حين يتقدم شخص قريب أو صديق أو جار أو رجل حفظ النظام بعريضة خطية إلى النيابة العامة يشرح فيها وجود تصرفات غير طبيعية لدى شخص ما، وتُعدّ خطراً عليه أو على من هم حوله، ويطلب فحصه وإن لزم الأمر إدخاله المستشفى، ثم يُعرض الشخص على الطبابة الشرعية أو الطبيب الاختصاصي أو عليهما معاً لتوصيف حالته العقلية من جهة، ولتقييم درجة خطورة سلوكه من جهة ثانية، ووجود ضرورة أم لا لمعالجته داخل مستشفى اختصاصي من جهة ثالثة. وبعد أن تُصدر النيابة العامة أمراً بالاستشفاء الإلزامي؛ تقرر لجنة القبول المؤلفة من أطباء نفسيين مدى ضرورة متابعة المعالجات داخل المستشفى حتى زوال الخطورة في تصرفاته.

يتطلب الاستشفاء الإلزامي من الناحية الأخلاقية والقانونية توافر ثلاثة عناصر، هي وجود مرض عقلي، ووجود خطورة، ووجود درجة ما من فقدان الأهلية.

(١)- إذا كان الاضطراب العقلي واضحاً في المتلازمات المرضية الكبرى؛ فإن وجهات النظر ليست دائماً متطابقة تجاه اضطرابات الشخصية مثلاً لتسويغها للاستشفاء الإلزامي؛ فما العمل في حالة الاضطرابات النفسية غير القابلة للعلاج والتي ترافقها خطورة مستمرة؟

(٢)- يسوغ التشريع قسرية العلاج بسبب الخطورة، ويتم تقييم الخطورة بالنسبة إلى الشخص ذاته، وبالنسبة إلى الآخرين و بالنسبة إلى الممتلكات أو السلامة العامة، لكن الطبيب غير مؤهل للتنبؤ الدقيق بالخطورة إلا في المواقف الجلية والواضحة لاضطرابات نفسية محدودة وذات شحنة عدائية.

(٣)- وجود عدم الأهلية، أي عدم قدرة المريض على اتخاذ القرار المناسب بسبب مرضه العقلي. وفي بعض الحالات يكون المريض غير قادر على رعاية نفسه وتوفير حاجاته اليومية، أو أن يصل عجزه إلى درجة إهمال تغذيته ولباسه ونظافته؛ مما يفرض الاستشفاء الإلزامي من دون أن يكون هناك خطر داهم لإيذاء نفسه أو الآخرين.

تستجيب هذه الطريقة في الاستشفاء لضرورة توفير الرعاية والمعالجة الفورية للمريض ومراقبته على نحو مستمر، وفيها يجعل الاضطرابُ الشخصَ غير أهل لإعطاء موافقته، ويدوم الاستشفاء المدة اللازمة لتحسن حالته الصحية وتقبله للعلاج. هذا الإجراء يهدف في الوقت ذاته إلى حماية السلامة العامة دون إهمال مصلحة المريض وحقوقه.

يجوز أحياناً الاستشفاء الإسعافي لتدخل علاجي وجيز، ويمكن تحويله إلى استشفاء إلزامي فترة قد تطول

إذا استدعت حالة الشخص النفسية ذلك، ويتم هذا الإجراء بناءً على تقرير لجنة القبول في المستشفى والجهة القضائية ذات الصلة لحماية حقوق المريض.

وعلى نحو عام يلتزم الطبيب النفسي اللجوء إلى البديل العلاجي الأقل تضييقاً لحرية المريض، والأكثر احتراماً لكرامته الإنسانية، ويقوم بتطبيق التدخلات السريرية بحسب نجاعتها ومقارنة آثارها الإيجابية والسلبية ومخاطرها المحتملة؛ فلا يُستطب الاستشفاء إذا كانت معالجة المريض خارج المستشفى ممكنة، ولا يستطب العزل إذا كانت المعالجة في جناح مفتوح ممكنة.

ج- القبول القضائي: وفيه يُودع المرضى المتهمون أو المحكومون في قسم خاص من المستشفى يدعى "القسم الاحترازي"، فيه تفحص المرضى الاحترازيين لجنة من ثلاثة أطباء نفسيين تقدم تقريراً دورياً للسلطات القضائية، ولا يخلى سبيل المريض الاحترازي إلا بموجب قرار حكم صادر عن المحكمة التي أودعته.

٢- حقوق المريض داخل المستشفى الاختصاصي:

لا يُعدّ قبول المريض في المستشفى- طوعياً أو إلزامياً- سبباً آلياً لتقييد أهليته القانونية، وعلى الجهة التي تقرر علاجه في المستشفى أن تسهر على اتخاذ التدابير المناسبة للحفاظ على مصالحه المادية والاجتماعية والقانونية، فللمريض الحقوق التالية:

أ- حق المريض في احترام خصوصيته وإنسانيته، بتوفير فضاء كافٍ لكل شخص، وإن أمكن غرفة صغيرة مع لوازمها ومكان يضع فيه ثيابه وحاجياته.

ب- حق المريض في المشاركة - قدر المستطاع - في اتخاذ القرارات المتعلقة بالخطة العلاجية، وإذا كان المريض غير أهل لإعطاء موافقته على المعالجة؛ يجب العمل بحسب النظم المحلية صاحبة الاختصاص وتوصياتها (مجلس الصحة النفسية والعقلية في وزارة الصحة، لجنة الصحة النفسية والعقلية في مديرية الصحة، ولجنة القبول في المستشفى) أو الحصول على موافقة ولي أمر المريض أو كليهما معاً، ولهذا الأخير الحق في متابعة علاجه خارج المستشفى، بعد استقرار حالته الصحية. وعلى المؤسسات توفير البنى التحتية لرعاية المرضى المزمنين، وتوفير المعالجة النفسية والجسدية المناسبة لهم والعمل على توفير تدريب وتأهيل هادف يُمكّن الشخص من ممارسة عمله أو أي نشاط آخر بحسب إمكانياته، ويكفل حمايته من أي استغلال.

ج- حق الزيارة: للمريض الحق باستقبال أقاربه وزواره بحسب مواعيد معقولة وضمن النظام المعمول به في المؤسسة الصحية، ويمكن للطبيب أن يؤجل الزيارات أو يمنع بعضها بما يتفق مع مصلحة المريض والسهر على عدم تسليم المريض، - خلال الزيارات - مواد أو أدوات تعرضه للخطر.

د- حق الاتصال: يحق للمريض من الناحية المبدئية الاتصال بالعالم الخارجي بوساطة الهاتف أو البريد، وتقع على إدارة المستشفى مسؤولية تنظيم هذه الاتصالات بتيسيرها أو حجبها بحسب ما تستدعيه مصلحة المريض والسلامة العامة.

هـ- مسألة العزل والتقييد: قد يضطر الممارس السريري - في بعض أقسام المؤسسات الصحية وفي بعض الحالات الطارئة - إلى اللجوء إلى عزل المريض في غرفة خاصة مغلقة، أو تقييده لضبط حركاته الجسدية، لكن يجب أن يبقى هذا الإجراء مؤقتاً واستثنائياً وفي مصلحة المريض أولاً.

و- الحق في المثول أمام القضاء: يحق للمريض أن يمثله محام في كل الإجراءات الشرعية التي تخصه. وعلى نحو عام يميل القضاء إلى أن يكون قرار الاستشفاء الإلزامي مبنياً على دلائل واضحة ومقنعة.

ز- حقوق اقتصادية: في بعض المؤسسات الصحية، وضمن إطار التأهيل والعلاج بالعمل ، يحق للمريض أن يتقاضى أجراً مقابل عمله (أعمال في الحديقة أو الخزف أو تجليد الكتب...إلخ)، وقد خلق هذا الحق جدلاً بين ما يُدعى بإجراء علاجي بالعمل؛ وبين ما وصفه بعضهم على أنه استغلال لعمل المريض! لهذا السبب ونتيجة قصور التشريعات في حسم هذه المسألة؛ أقدمت بعض المؤسسات الصحية على حذف هذه البرامج من نشاطاتها.

٣- الأهلية العقلية في الأحوال المدنية:

قد يسأل القضاء الشرعي عن الحالة العقلية والنفسية لشخص ما، ويطلب تقريراً طبياً في ظروف متعددة تستدعي تقييم أهليته، ويتضمن ذلك الإجابة عن الأسئلة التالية:

- هل تؤهله حالته العقلية لإبرام عقد (عقد زواج، عقد بيع وتجارة، قرار طلاق...إلخ)؟
- هل يسمح له وضعه العقلي أن يفهم ويقوم بالتزاماته القانونية (تسديد الضرائب ، دفع فواتير الكهرباء والهاتف... إلخ)؟
- هل هو قادر على كتابة وصية أو إملائها؟
- هل يستطيع إدارة شؤونه المالية بنفسه أو أن حالته العقلية تستدعي تعيين قيِّم عليه؟

● هل هو أهل لحضانة قاصر؟

● هل تسمح له حالته العقلية بأداء شهادة أمام القضاء؟

● هل لديه الكفاية الذهنية اللازمة للقيام بعمل محدد أو مهنة محددة؟

يواجه الأطباء النفسيون صعوبة حين مطابقة جميع تسميات الاضطرابات النفسية مع أربعة تعابير قضائية فقط تستخدم في **التشريعات القانونية السوريّة لوصف الاضطراب العقلي**، وهي "الجنون" و"العته" و"السفه" و"الغُفْلة". ومن الواضح أن هذه المطابقة أساسية لاحترام الحقوق المدنية للمريض العقلي وللحفاظ في آن واحد على حقوق الآخرين والمجتمع.

● **يُعرِّف القضاء "الجنون" كما يلي:** اضطراب في الملكات الذهنية بحيث تغدو قدرتها على التمييز أو قدرتها على توجيه الإرادة دون المستوى الذي يتوافر لدى العاديين من الناس. والجنون **نوعان:** "الجنون الممتد" و"الجنون المتقطع". الجنون الممتد هو جنون متواصل، سواءً كان بدئياً منذ عهد الصغر (مثال التخلف العقلي)، أم ثانوياً بعد سن البلوغ والرشد (مثال الفصام المترقي وداء ألزهايمر)، وفي هذا الجنون الممتد (ويسمى أيضاً الجنون المطبق) يكون الاضطراب الذهني عاماً وشاملاً كل الملكات الذهنية أو أغلبها.

في "الجنون المتقطع" يكون الاضطراب الذهني عاماً؛ لكن مسيره يكون بنوبات تفصل بينها فترات هدأة (مثال مرحلة خصبة من الاضطراب الفصامي، أو حالة ذهانية تالية لولادة، أو النوبة الهوسية، أو هجمة الاكتئاب الجسيم...إلخ). وربما لا يكون الاضطراب الذهني عاماً وشاملاً، بل مقصوراً على ناحية محددة، فذهن المريض مضطرب؛ إذا تعلق الأمر بناحية منه، لكنه يتمتع بذهن سليم إذا كان الأمر متعلقاً بناحية أخرى (مثال الغيرة المرضية الضِّلالية، أو ضُلال صحة النسب، أو الضِّلال المراقي... إلخ).

● **و"المعتوه" في لغة القانون** هو الشخص الذي اختل شعوره بحيث يكون فهمه قليلاً وكلامه مختلطاً وتدبيره فاسداً.

● **و"السفيه"** هو فرد يُسرف في الإنفاق بما يخرج عن الحاجة وعن المعتاد، ويبذر في ماله خلاف ما يقتضيه المنطق والعقل والشرع.

● **أما المغفل أو المصاب بـ "الغُفْلة"**؛ فهو شخص لا يهتدي إلى التصرفات الملائمة، فيُغبن، ولا يعرف أن يحتاط في معاملاته لبلاهته (مثال بعض الأفراد المراقيين والهستريائيين ضحايا البحث عن الشفاء العجائبي عند المشعوذين... إلخ).

ومن المصطلحات القضائية التي يجب أن يعرفها الطبيب أيضاً:

أ- القوامة: كل إنسان ناقص الأهلية أو فاقد الأهلية تجب عليه القوامة الشرعية، ويكون فرض القوامة ورفعها بحكم القضاء الشرعي متى توافرت أسبابه، ويجب أن يكون تعيين القيم في قرار الحجر نفسه (الحجر= المنع). ويباشر القيم سائر التصرفات التي تعود إلى "المجنون"؛ لأن القوامة هي حجر على التصرفات القولية، أما التصرفات الفعلية فلا حجر فيها؛ لأنه لا يمكن رفع أثرها بعد وقوعها بعكس التصرفات القولية.

"المجنون" و"المعتوه" محجوران لذاتهما، ويقام على كل منهما قيم بوثيقة وتقرير طبي، أما "السفيه" و"المغفل" فيُحجران قضاءً، وتصرفاتهما قبل القضاء نافذة، والحجر هنا يقع في بعض الحالات، وللقاضي أن يأذن بتسليم المحجور عليه بسبب السفه أو الغُفْلة جانباً من أمواله لإدارتها.

ويجب التنبيه على أن صلاحيات القيم على المحجور عليهم تقتصر على المعاملات المالية؛ لأنها ولاية على المال، وأما الولاية على النفس فلا دخل للقيم بشؤونها، فلا يستطيع القيم أن يزوج "المجنون" أو "المعتوه"؛ لأن الولاية على النفس هي للأقارب، وتخضع لترتيب محدد بحكم الشرع. غير أنه قد تجتمع الولايتان معاً كما لو كان القيم الأب أو الجد، فهنا يُعدّ قيماً على السفيه مثلاً من جهة تعيينه القضائي وولياً على النفس من جهة ثانية بحكم الشرع.

ب- الأهلية العقلية في الزواج والطلاق: إن زواج "المجنون" من خلال الولي على النفس صحيح؛ مهما كانت درجة "الجنون"، وزواج المرأة ولو كانت فاقدة الأهلية صحيح متى أجرى العقد وليها. أما الطلاق فيجب أن يصدر عن إرادة صحيحة ووعي تام، ويجمع الفقهاء على أن المصاب بمرض عقلي أياً كان نوعه مما يؤدي إلى أن يتصف بـ"الجنون"؛ فإن ذلك الشخص غير مؤهل لإعطاء قرار بطلاق زوجته.

ج- أهلية أداء الشهادة أمام المحاكم: لا بدّ أن يكون الشاهد سليم الإدراك وواعياً لما يدور حوله وعارفاً بما ينجم عن أقواله. وللمحكمة أن ترفض شهادة شخص مصاب باضطراب عقلي يمكن وصفه بـ"الجنون المطبق" لعدم تمتعه بالإدراك الكافي، ولها أن تأخذ بشهادة شخص؛ إذا كانت درجة مرضه

العقلي لا تؤثر في دقة معلوماته وأجوبته. وقد يلجأ القاضي إلى الاستعانة بخبرة طبية نفسية لتحديد مدى تأثير مرض الشاهد في إدراكه؛ إذا ارتأى أن شهادته جوهرية في الدعوى المنظورة.

تجدر الإشارة إلى إمكانية الإدلاء بشهادات كاذبة أو خاطئة من قبل بعض المرضى كما يحدث في بعض الاضطرابات الهيستريائية والضلالات الذهانية المزمنة، وأحياناً اتهام الذات وتجريمها في بعض حالات الاكتئاب الجسيم.

د- أهلية الحضانة: يُشترط هنا البلوغ والعقل والقدرة على صيانة الولد صحةً و خلقاً، وكل قرار في هذا الخصوص يجب أن يحترم المصلحة العليا للطفل.

هـ- الأهلية لمهنة ما: عندما يُطلب من الطبيب تقرير حول أهلية شخص ما للقيام بالمهام المطلوبة في عمل ما؛ فإنه غير ملزم إفشاء السر المهني وتعليل السبب في تقريره، ويمكنه أن يكتفي بالتصريح أن هذا الشخص صالح أو غير صالح لهذا العمل.

و- أهلية التعويض: إذا أتلف المريض مالاً لغيره وجب الضمان من ماله فيما أتلفه؛ إذ إن كل فعل أقدم عليه شخص، وسبّب لآخر خسارة أو أذى؛ يوجب على من أقدم على الفعل دفع تعويض له، وإلزام التعويض هذا هو ثابت ومستقل عن أي احتمال بانعدام المسؤولية الجزائية للمريض.

ز- يمكن لبعض الاضطرابات النفسية أن تتفاقم بسبب **الكروب الناجمة عن بعض الأعمال؛** مما يسوّغ المطالبة بالتعويض، ويخضع المشتكي لخبرة طبية نفسية لتقييم مدى تفاقم حالته بسبب الواقعة.

ح- تُطلب **الخبرة الطبية النفسية** أيضاً لتقييم الحالة النفسية للضحية الذي عانى أذية انفعالية وكروباً نفسية تالية لرض جسدي أو لظروف خاصة؛ ودراستها (مثال: معسكرات الاعتقال والسجون... إلخ).

ط- يطرح الطب النفسي للأطفال أسئلة نوعية وخاصة؛ إذ يجب أن يؤخذ بالحسبان - قدر المستطاع - استقلالية الطفل وخصوصيته ضمن وحدته العائلية، وإن إساءة معاملة الأطفال - والتي تشمل كل مواقف التعنيف النفسي أو الجسدي أو كليهما وكذلك الإهمال والاستغلال الجنسي - هي ممارسات شائعة، وتقود بشدتها أو تكرارها إلى ظهور آثارها في الحالة العامة للطفل، وتضر بعمق تطوره الجسمي والنفسي، والإجراءات التي يجب اتخاذها يجب أن تصبَّ في المصلحة العليا للطفل. وتتطلب دراسة هذه المسائل مقاربة مشتركة لاختصاصات متعددة (طبية عامة، ونفسية، وجراحية، واجتماعية، وقضائية) بهدف الوقاية والتشخيص والمعالجة، وتشارك فيها المؤسسات المؤتمنة على استمرارية حماية الأطفال. ويمكن لدراسات الضحايا وبحوثهم تقديم إضاءات خاصة ومهمة في هذه المسائل.

ثالثاً- القضايا الأخلاقية والقانونية من الزاوية الجرمية الجزائية:

يستمد الطب النفسي حجته في التدخل في علم الجريمة والقضاء من القاعدة الشرعية القائلة: "إذا أخذ ما وهب أبطل ما أوجب " ومن فحوى التشريع الذي ينص على أنه يُعفى من العقاب من كان في حالة "جنون". هذا الجانب القانوني من مهنة الطب النفسي هو موضع جدل مستمر، سواء بالنسبة إلى ضرورة علاج بعض المرضى دون إرادتهم نظراً لخطورة سلوكهم؛ أم بالنسبة إلى تقييم توافر العنصر المعنوي من أركان الجريمة؛ وبالتالي درجة المسؤولية الجزائية. وكل ذلك يُلزم الطبيب النفسي العمل بأكبر قدر من الأمانة والموضوعية والتروي حين يطلب منه الإجابة عن الأسئلة التي يطرحها عليه القضاء:

- هل المتهم مصاب باضطراب عقلي في لحظة ارتكاب الجرم المنسوب إليه؟
- هل هناك صلة بين الاضطراب العقلي المصاب به والجريمة المتهم بها؟
- هل يُعدّ المتهم خطراً على السلامة العامة أو على ذاته أو عليهما معاً؟
- هل يدرك المتهم معنى العقاب أو يجب وضعه في المأوى الاحترازي؟

إذاً يجب البحث في قضيتين جوهريتين، هما تقييم المسؤولية الجزائية للمتهم، وقياس درجة الخطورة عنده:

١- مسألة تقييم المسؤولية الجزائية:

التشريعات الحالية في هذا الموضوع هي سلالات وتعديلات للمادة ٦٤ من قانون العقوبات الصادر عام ١٨١٠ في فرنسا، والتي تنص على أنه "لا يوجد جناية ولا جنحة عندما يكون المتهم بحالة عته في وقت ارتكاب الفعل، أو عندما يكون تحت تأثير قوة لم يستطع مقاومتها". وفي عام ١٩٠٥ أدخلت المادة ٤٦٣ من القانون السابق مفهوم الظروف المخففة لمصالح الأشخاص الذين يمكن القول بأن حالتهم العقلية من طبيعة تُنقص حرية الإرادة دون أن تسوّغ اللامسؤولية الكاملة، وقد أعيدت صياغة هذه المواد في قانون العقوبات الفرنسي الجديد عام ١٩٩٤ (المادة ١-١٢٢): "غير مسؤول جزائياً الشخص الذي كان مصاباً - في لحظة الفعل- باضطراب

نفسي أو عصبي - نفسي أدى إلى انعدام قدرته على التمييز أو ضبط أفعاله"، و"الشخص الذي كان مصاباً - في لحظة الفعل - باضطراب نفسي أو عصبي- نفسي أدى إلى تشوش قدرته على التمييز أو أعاق ضبط أفعاله يبقى قابلاً للعقاب، مع ذلك فالمحكمة تأخذ هذا الظرف بالحسبان حين تحدد العقوبة، وتصف طرائق تنفيذها".

وتطور التشريع في البلدان الأنجلوساكسونية - وفي بريطانيا خاصة - في هذه المواضيع تطوراً موازياً، مع بروز موضوع القصد الجرمي أي أن يكون الفعل الجرمي قد تم تنفيذه بقصد جرمي؛ كي يعاقب عليه. لكن التحول التاريخي حدث بمقتل إيدوارد دراموند (أمين سر حزب المحافظين في عام ١٨٤٣) من قِبل المدعو دانييل ماك نوتون Daniel M'Naghten (يلفظ اسمه McNaughton، وأحياناً يكتب كذلك أيضاً) الذي كان مصاباً بضُلال الملاحقة، وتثبتت فكرته الضُلالية على روبير بيل (رئيس حزب المحافظين في تلك الحقبة)، وحاول قتله، ولكنه أخطأ هدفه، وقتل أمين سر الحزب. وقد أعفته المحكمة التي نظرت في قضيته من المسؤولية بدعوى "الجنون"؛ مما أدى إلى الاستياء العام وغضب الملكة ومجلس اللوردات من القضاة، وإلى المطالبة بوضع معيار لتقييم المسؤولية الجرمية، وقاد ذلك إلى وصف اختبار ماك نوتون الذي يعتمد قياس الوظائف الاستعرافية، وينص على أنه "يجب أن يثبت - على نحو صريح وواضح - أن المتهم كان في لحظة ارتكاب الفعل الجرمي تحت تأثير مرض عقلي يحول بينه وبين معرفة الخطأ في ماهية الفعل". وسُميت هذه القاعدة "قانون ماك نوتون M'Naghten rule"، وتم تطبيقها لدى السلطات القضائية في البلدان الأنجلوساكسونية وفي العديد من الولايات المتحدة الأمريكية. لكن حدوث اضطراب في نتائج العديد من الدعاوى الجزائية دفع لجنة من القضاة في إنكلترا إلى معالجة مفهوم المسؤولية الجنائية لتشمل الحالات التي تقع تحت تأثير "دافع لا يقاوم" irresistible impulse بسبب مرض عقلي؛ فالمتهم بفعل جنائي هو غير مسؤول جزائياً؛ إذا ارتكب الفعل تحت تأثير دافع لا يستطيع مقاومته بسبب مرضه العقلي. وهذا المفهوم لم يلقَ استحساناً عند الكثير من الأطباء النفسيين؛ لأنه في الواقع لا يغطي سوى حالات محدودة من الاضطرابات العقلية. في عام ١٩٥٤ صدر قرار عن محكمة كولومبيا في الولايات المتحدة الأمريكية، عُرف بقانون دورهام Durham rule، وفيه طي للأسس الاستعرافية التي اعتمدها قانون ماك نوتون، وكذلك اختزال لمفهوم الدافع الذي لا يقاوم؛ وأبرز موضوع توجيه الإرادة وسيطرتها وضبطها الإرادة في تصرفات الفرد؛ مما أفسح المجال واسعاً أمام اجتهادات الأطباء النفسيين وخبراتهم، وأدى إلى التباس في تفسير القضاة لتعابير مثل المرض العقلي، والخلل العقلي، والتصرف الناجم عن اضطراب عقلي، مع تمايز في مواقف الأطباء بشأن ما قد يُحدثه المرض العقلي في صاحبه من خروقات للقانون. في عام ١٩٧٢ عُطّل قانون دورهام من قبل المحكمة التي وضعته ذاتها، وقررت القبول - بديلاً منه - بالمعايير المقترحة من قِبل معهد القانون الأمريكي (ALI) والموصى بها منذ عام ١٩٦٢ في صياغة القانون الجزائي؛ وهي حصيلة دمج بعض العناصر الاستعرافية من قانون ماك نوتون مع عناصر الدافع الذي لا يقاوم، فقد عدّ المعهد الأمريكي للقانون أن الشخص يكون غير مسؤول عن تصرف جنائي؛ إذا كان في وقت الفعل تحت تأثير مرض أو خلل عقلي أدى إلى نقص واضح في إمكانية إحاطته وإدراك جرمية تصرفه، أو أدى إلى تعطل في قدرته على مطابقة سلوكه بما يتفق مع القانون. إذاً يُلاحظ وجود خمسة مؤشرات إجرائية وعملياتية هي مرض عقلي، وخلل عقلي، وقصور جوهري في القدرة على الإدراك، ومدى الإحساس بالخطأ، ودرجة الاستطاعة على مطابقة التصرف بحسب ما يقتضيه القانون. لقد أخذ هذا القانون بالحسبان حالة المريض الذهاني الذي يعرف أن الجريمة خطيئة أخلاقية وقانونية؛ لكنه يُقدم مع ذلك على القتل تحت تأثير ضُلَالات زورانية وأهلاس آمرة. ولم يحاول هذا القانون تعريف المرض العقلي؛ لكنه شدّد على أن تعبير مرض عقلي أو خلل عقلي لا يشمل الحالات غير السوية التي تتظاهر فقط بسلوك متكرر إجرامي ومضاد للمجتمع؛ هذا التصور يمنع الأشخاص المعتلّين اجتماعياً sociopathsمن التخلص من المسؤولية الجنائية عن تصرفاتهم الجرمية بالادعاء أن سلوكهم كان تحت تأثير اضطراب نفسي أو عقلي ألمّ بهم.

أخيراً، ونتيجة الانفعال الذي أثارته قضية John Hinckley الذي حاول اغتيال الرئيس الأمريكي رونالد ريغان عام ١٩٨١ إذ قضت هيئة المحلَّفين بأنه غير مذنب؛ مما حرض حراكاً واسعاً ونقاشات في الكونغرس تطالب بالصرامة في تطبيق مفاهيم التشريعات في حين وُضع جون هنكلي تحت الإقامة الدائمة في مستشفى القديسة إليزابيت في واشنطن.

أما في التشريع الجزائي السوريّ فإن "الجنون" هو من الأسباب التي تنفي المسؤولية، وتمنع العقاب، وعلة امتناع

العقاب عند توافر "الجنون" ترجع إلى انعدام أحد عنصري الأهلية للمسؤولية الجزائية، وهما القدرة على التمييز وحرية الاختيار؛ أو كليهما. وقد نصت المادة /٢٣٠/ من قانون العقوبات السوريّ على أنه "يعفى من العقاب من كان في حالة جنون"، ويستدعي تطبيق هذه المادة توافر العناصر التالية:

أ- وجود فقد القدرة على التمييز أو حرية الاختيار أو كليهما معاً.

ب- ويجب أن يكون ذلك راجعاً للجنون.

ج- وأن يتحقق هذا في وقت ارتكاب الفعل المكون للجريمة.

إذاً لا يكفي ثبوت "الجنون" في إحدى الحالات، وإنما يجب البحث عن تأثيره في القدرة على التمييز وحرية الاختيار واعتبار المسؤولية رهناً بهذا التأثير. وإذا لم يكن فقد القدرة على التمييز أو حرية الاختيار معاصراً للفعل المكون للجريمة؛ فلا تنعدم المسؤولية الجزائية. وتنص المادة /٢٣٢/ من القانون على العذر المُخفِّف: "من كان حين اقتراف الفعل مصاباً بعاهة عقلية وراثية أو مكتسبة أنقصت قوة الوعي أو حرية الاختيار في أعماله يستفيد قانوناً من إبدال عقوبته أو تخفيفها وفقاً لأحكام المادة /٢٤١/". إذاً يمكن للمسؤولية الجزائية أن تكون تامة أو ناقصة أو لا مسؤولية.

بعد استيفاء شروط المادة /٢٣٠/ على المحكمة التي قضت بعدم المسؤولية الجزائية أن تحجز الشخص في مأوى احترازي بموجب المادة /٢٣١/ إلى أن يثبت شفاؤه بقرار تصدره ذات المحكمة، ويمكن أن تُفرض المراقبة على المحجور عليه عند إطلاق سراحه. والمادة /٢٣١/ تفرق بين حالتين:

أ- إذا كانت الجناية أو الجنحة مقصودة، واُقترفت في حالة جنون، وعقابها الحبس سنتين كحد أدنى؛ يصدر حكم بحجر الفاعل في مأوى احترازي حتى يثبت شفاؤه.

ب- أما إذا كانت الجناية أو الجنحة غير مقصودة، واقترفت في حالة جنون ،وعقابها الحبس أقل من سنتين؛ فلا يصدر حكم بحجز الفاعل في مأوى احترازي إلا إذا ثبت أنه خطر على السلامة العامة.

الجنون الطارئ بعد ارتكاب الجريمة:

إذا ظهرت الاضطرابات العقلية في أثناء إجراءات التحقيق والمحاكمة، يُؤجل اتخاذ الإجراءات التي لم تكن قد اتخذت قبل الإصابة بالجنون، وتستأنف هذه الإجراءات سيرها حالما يعود للمتهم من الرشد ما يكفي لقيامه بالدفاع عن نفسه، ولا يحول هذا الإيقاف دون اتخاذ الإجراءات التي لها صفة الاستعجال، وإنما من غير الجائز مثلاً استجواب المتهم أو إجراء مواجهة بالأدلة والشهود. أما في حال الجنون الطارئ بعد صدور الحكم، فيؤجل البدء بتنفيذ العقوبات التي تفترض اتخاذ إجراءات ضد الشخص المحكوم عليه، أما العقوبات التي لا يتطلب تنفيذها اتخاذ مثل هذه الإجراءات؛ فلا يمنع القانون من تنفيذها (مثل الغرامة والمصادرة... إلخ).

تقود محاولة المطابقة بين الاضطرابات العقلية وبين المفاهيم القضائية إلى اللامسؤولية الجزائية أو إلى إنقاصها:

المحاكمة العقلية هي أكثر ملكة ذهنية تعقيداً في وظائف الدماغ؛ لأنها تتطلب سلامة مختلف الوظائف العقلية وتضافرها، وخصوصاً الانتباه والتركيز والتعليل الفكري المنطقي والتساؤل والحس النقدي وكذلك ذاكرة حفظ المكتسبات القديمة والتجارب المُعاشة. والمحاكمة العقلية السليمة هي النشاط الذهني الذي يستطيع به الشخص ملاءمة تصرفه مع الموقف الحاضر، ويرسم الخطوط العريضة لتنظيم سلوكه وفقاً لرؤية مستقبلية يمكن أن يتوقعها ويتأقلم معها، وتتعرض المحاكمة العقلية للاضطراب في العديد من الحالات السريرية مثل:

أ- العتاهة (أو الخرف): تتظاهر باضطرابات تتغير بحسب طور المرض؛ فهي تصيب أولاً الذاكرة ثم بعد ذلك المحاكمة العقلية والسلوك الانفعالي. وكذلك تختلف الأفعال الجرمية بحسب مرحلة العتاهة. فيمكن لاضطراب الانتباه والذاكرة أن يؤدي إلى حدوث حريق بسبب النسيان أو إلى سلوك تعرٍّ لاشعوري، في حين قد تدفع ضُلَالات الحاجة والعوز المسن إلى السرقة من على (البسطات)، وقد تشتد سرعة الاستثارة الانفعالية أحياناً وتقود المصاب إلى انفجارات انفعالية غاضبة كأفعال عنف وضرب وجرح؛ وقد تنتهي الغيرة الضُلالية المرضية المتأخرة بين زوجين مسنين بالقتل. المخالفات الجنسية شائعة الحدوث، ولا سيما التحرش بالأولاد والقريبات، وتتعلق بالاندفاعات الغريزية وبالتدهور الفكري أكثر من تعلقها بتراجع الحس الأخلاقي؛ وقد يستغل بعض الشباب هذه المخالفات؛ ليصبح المسن المريض ضحية الاحتيال.

ب- التخلف العقلي: يجعل قصورُ النضج العقلي المصابَ سريع الانفعال وسهل الانقياد وقابليته للإيحاء كبيرة؛ مع صعوبات في القدرة على التأقلم واضطراب في الطباع. كل ما سبق يجعله عرضة لهجمات عنف غير مسوّغة وانحرافات جنسية، وقد يصبح المريض ضحية لاستغلال الآخرين له.

ج- الحالات الذهانية التالية لأذية دماغية: مثل التهاب

الدماغ أو الأورام الدماغية أو رضوض الجمجمة وغيرها؛ إذ قد يقود الهياج وفرط الاستثارة الانفعالية والضُّلالات المريض لارتكاب أفعال جرمية أو للتشرد.

د- **الاضطرابات الذهانية ما بعد الولادة:** ويرافقها احتمال إهمال الوليد حتى خطورة قتله.

هـ- **الصرع الصدغي:** وهو صرع غني بالتظاهرات النفسية؛ إذ تشاهد في بعض الحالات أفعال عنف اندفاعية (ضرب، أو جرح، أو قتل) تتصف بغياب الدافع والتعمد، وبالفجائية وبضراوة التنفيذ، وبغياب التمويه أو الهرب، وباللامبالاة بعد الفعل وبغياب الندم، والنسيان الكامل للفعل خاصة. وقد تكون الأفعال الجرمية المرتكبة خلال نوبة الصرع الصدغي سرقة أو حريقاً أو اعتداءً جنسياً، ومن المعروف أن الكحول يحرض العدوانية والصرع، ويجب أن تبقى في ذاكرة الطبيب الفاحص على الدوام الملاحظة التالية: ليس كل جنحة أو جناية يرتكبها شخص مصاب بالصرع هي فعلاً ناجماً عن الصرع، وليس كل صرعي هو مجرماً كامناً.

و- **الاضطرابات الفصامية:** من الناحية الطبية - القضائية؛ قد تشاهد أفعال جرمية وعنف غير مسوَّغة وفجائية في الطور البدئي للفصام، أو في أثناء هجمة تطورية وخصبة للمرض مع ما تحمله من ضُلّالات زورانية وهلوسة، أو اندفاع غير متوقع لعدوانية عنيفة لدى مريض يعاني اضطرابات فصامية جامودية بقي طويلاً في حالة انسحابية وسلبية.

تكتسب الأشكال السريرية لبداية الفصام - من وجهة نظر علم الجريمة - أهمية خاصة؛ لأنها قد تبدأ بفعل طبي-شرعي جرمي تتدرج خطورته من التشرد إلى القتل؛ وهناك جدل مدرسي حول ما يدعوه بعض الدارسين "البداية الطبية -الشرعية للفصام". تقود صعوبات التأقلم مع الحياة الدراسية والمهنية والاجتماعية الشخص المصاب بالفصام إلى ترك العمل أو الدراسة، وإلى الهرب من المنزل والفرار من الخدمة العسكرية، وإلى التشرد والتوهان في المدن والأرياف.

وجريمة السرقة ليست نادرة في مرضى الفصام، ولها طابع خاص؛ فغالباً ما تكون سرقة من على بسطات العرض، وقد تكون فجائية أو مدبرة، ويمكن أحياناً ملاحظة مهارة في التنفيذ يليها محاولة للتمويه. أما عند استجوابه؛ فيتميز المريض بالفصام إما بالصمت اللامبالي وإما بابتسامة ساخرة معبراً عن توحد autism حالم.

أما جريمة القتل عند الفصامي فتتصف بما يلي:

◆ فعل فردي لا يشارك فيه مساهم آخر.

◆ لا يجد المشاهد الخارجي أي دافع أو مسوّغ ظاهر.

◆ غياب التعمد أو الترصد، وقرار الجريمة فجائي يتبعه على الفور اندفاع لا يقاوم لتنفيذه مباشرة.

◆ تتسم طريقة التنفيذ بعنف وقسوة غير مفهومة.

◆ غالباً ما تكون الضحية من أقرباء المريض؛ ولاسيما الأب أو الأم أو كليهما.

◆ لا توجد أي محاولة للتمويه أو الإخفاء بعد ارتكاب الجرم.

يبقى المريض- عموماً، وبعد الفعل الجرمي- بارد الانفعال ولا مبالياً وغير نادم، وأحياناً يبدي بعض القلق.

◆ يعترف المريض بجريمته من دون أن يجهد نفسه بالدفاع عنها.

◆ وقد تكون جريمة القتل عرضاً افتتاحياً وبادرياً للفصام؛ ويزداد احتمال ارتكاب الجريمة؛ إذا توافرت العوامل التالية:

● وجود أعراض اضطراب تفكير عميق مع ضلالات ناشطة وأهلاس آمرة [ر. الفحص والتشخيص في الطب النفسي].

● مشاركة الكحولية أو إدمان المخدرات وبعض المؤثرات العقلية.

● توقف المعالجة وانقطاع المتابعة الصحيحة للأدوية الموصوفة.

● إذا كان الاضطراب الفصامي ذاته مُعنداً على العلاج.

● غياب الدعم العائلي والاجتماعي واتباع حياة مهمشة.

في جميع الأحوال، يتذكر المريض بالفصام مراحل الفعل الجرمي، وهذا ما يفرقه عن الجريمة في حالة الصرع الصدغي، ويرافق فعله أحياناً القلق وهبوط المزاج وغياب المتعة غياباً تاماً، وهذا ما يفرقه عن حالة الجريمة السادية.

ز- **اضطرابات المزاج ثنائية القطب:**

● **في الطور الاكتئابي:** محاولات الانتحار والانتحار ليست استثنائية في الاكتئاب؛ فقد ينتحر المريض المصاب بالاكتئاب الجسيم والمشبع بالقلق، وقد يقتل شخصاً آخر قبل أن يُقدم على الانتحار في إطار ما يُعرف بالانتحار الإيثاري (لكي يخلص القتيل من ألمه الوجودي حسب ضلالاته التشاؤمية)، ويحدث أحياناً قتل لاإرادي بسبب الطريقة المختارة للانتحار والمؤذية للآخرين (الغاز، النار، حادث سيارة... إلخ)، لذلك يجب إجراء تقييم سريري شامل حتى في حالة وفاة المنتحر. ولا يُعدّ الانتحار أو الشروع فيه جريمة في التشريع الجزائي السوري، وكذلك لا تُعدّ إصابة الشخص أو إيذاؤه نفسه جريمة، ولا يَرجع السبب في عدم المعاقبة على الانتحار أو

على إيذاء الشخص نفسه إلى اعتراف الشارع لكل شخص بسلطة التصرف في حياته أو سلامة جسمه، وإنما يرجع عدم المعاقبة إلى اعتراف الشرع بأن العقاب لا يجدي في هذه الحالة فتيلاً، ولا يفيد قط في الردع عن الإقدام على هذه الأفعال. ومن ناحية أخرى، فإن من يحاول الانتحار أو إصابة نفسه هو شخص يجتاز أزمة نفسية، فواجب المجتمع حياله هو أن يعالجه ويساعده على الخروج من المأزق الذي هو فيه، لا أن يلاحقه ويعاقبه. وفي المقابل؛ عدّ الشارع السوري أن المساعدة والتحريض على الانتحار جريمة خاصة ينبغي فرض العقاب على فاعليها.

● **في الطور الهوسي:** الجريمة ضد الممتلكات أكثر انتشاراً في هذا الطور من المرض من الجرائم ضدَ الأشخاص، فقد يقترف المريض جرائم انتحال الشخصية، أو الاختلاس أو السرقة، أو إبرام عقود دون وجود رصيد، أو الإسراف في الإنفاق والتبذير وأحياناً تحطيم الممتلكات العامة، كما أن المخالفات الجنسية شائعة (إخلال بالآداب العامة، أو تحرش، أو تعرٍّ، أو استمناء في الأماكن العامة، أو اغتصاب، أو انتهاك حرمة المنازل... إلخ).

أما مخالفات قانون السير فقد يغذيها في الطور الاكتئابي اضطراب الانتباه وبطء الفعالية النفسية وتأثير الدواء، ويأتي الخطر في الطور الهوسي من سائق مسرع ومتهور تغذيه أفكار ومشاعر عظمة. قد تجعل هذه الاضطرابات المزاجية المريض ضحية نموذجية في بعض الحالات نتيجة سهولة الانقياد في الطور الاكتئابي وغياب الكبت في هشاشة الطور الهوسي.

تطبق اللامسؤولية عادةً في الطور الحاد للاضطراب الذي تتوافر فيه عناصر فقد القدرة على التمييز أو ضبط الأفعال؛ وتطبق المسؤولية الناقصة في الأطوار غير الحادة للاضطراب التي يلاحظ فيها نقص القدرة على التمييز أو ضبط الأفعال؛ وليس فقدانها.

ح- الاضطرابات الضُلالية:

الاضطراب الضُلالي في شكله التأويلي هو خطر على أشخاص محددين، أما في شكله الأهلاسي فخطر على جميع الناس، وفي الواقع: يوجد عدد كبير من المرضى المصابين بضُلال الملاحقة المزمن الذين لا ينتقلون إلى تنفيذ الفعل الجرمي؛ ومنهم من يهدد ولا يعتدي؛ وبعضهم - على النقيض- لديه سلوك سلبي؛ فيهرب من الشتائم والتهديدات التي يسمعها بأهلاسه، وقد يدفعه هذا إلى ترك البيت والإقامة في الفندق، وفي بعض الحالات قد يتخفى أو يسافر خارج بلده على نحو نظامي أو غير نظامي.

ويصاب عدد من المرضى الذين يعانون ضلال الملاحقة بالاكتئاب، ويحاولون الانتحار؛ وآخرون قد يتوجهون إلى مراكز الأمن والشرطة طالبين الحماية، ومجموعة أخيرة قد تلجأ شخصياً إلى تنفيذ ما تعتقد أنه عدالة:

◆ إيذاء قد يصل لدرجة القتل في ضُلال الغيرة المرضية.

◆ تهجم وأفعال عنف ضد الأطباء والجراحين في الضُلالات المراقية.

◆ ضُلالات النسب تدفع المصابين بها إلى رفع دعاوى وإجراء فحوص مخبرية.

◆ مطالبة بالتعويض عن الحقوق في المصاب بضُلال الاختراع.

◆ وفي حالات نادرة يلجأ المريض إلى اتهام ضُلالي لذاته بأفعال جرمية لم يرتكبها، ولكنها كانت موضوع إثارة وضجة في وسائل الإعلام.

ط- الاضطرابات العصابية:

مثل الاندفاع الوسواسي القهري للسرقة (سرقة للسرقة؛ وليست لقيمة المسروقات) ،فمن العسير إقناع رجال القضاء بتأثيرها في المسؤولية الجزائية.

ي- اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع antisocial:

تتصف الشخصية هنا بالاستهانة بحقوق الآخرين وانتهاكها، وبالإخفاق في الامتثال للقواعد الاجتماعية والقيام بأفعال تكون سبباً للتوقيف، وبالاحتيال والكذب بهدف المنفعة الشخصية أو المتعة، مع الاندفاعية وفشل في التخطيط للمستقبل، واستثارة المشاجرات والتعديات المتكررة والاستهتار بسلامة الذات والآخرين، وعدم تحمل المسؤولية والوفاء بالالتزامات والافتقار إلى الشعور بالندم مع لامبالاة لأذى الآخرين أو تسويغه.

كل ما سبق يجعل من الشخص حامل هذا الاضطراب فرداً غير مرغوب فيه لا في السجن ولا في المستشفيات؛ إذ لا ينفع فيه العلاج العقابي ولا العلاج الطبي النفسي، وعموماً؛ يميل القضاء إلى الحكم بالمسؤولية الكاملة في هذه الحالة.

ك- الكحولية وإدمان المخدرات:

موضع جدل كبير يدور حول وجود اضطراب نفسي قابل للعلاج أو لا ؟ المشاركة الشائعة بين إدمان المواد الفعالة نفسياً وبين اضطراب الشخصية المعادية للمجتمع تجعل مشكلة الإدمان أكثر تعقيداً لدى تقييم المسؤولية الجزائية؛ إذ يتم التفريق بين الجرائم التي ترتبط بالبحث عن توفير المادة المخدرة (تزوير وصفات طبية، السطو على الصيدليات،

الدعارة.. إلخ)؛ والجرائم التي تتعلق بالاضطرابات السلوكية التالية لتعاطي المخدرات. وأخيراً هناك حالات كان فيها تعاطي الكحول والمخدرات تحضيراً واعياً للجريمة (هذا الموقف يدفع القضاة باتجاه تشديد العقوبات).

٢- مسألة درجة الخطورة وإشكالية تقييمها:

في الممارسة الطبية العامة أحياناً، وفي عمل الطبيب النفسي غالباً، وفي مجال الطب النفسي - الشرعي خصوصاً؛ يتم طرح موضوع تقييم درجة الخطورة عند شخص ما بهدف تسويغ المعالجة القسرية أو الاستشفاء الإلزامي، وفي إطار الخبرة الطبية القضائية بعد أن تم تقرير المسؤولية الجزائية.

الخطورة هي مفهوم اجتماعي وطبي نفسي وعدلي، تزداد أهميته حالياً وعالمياً بسبب اشتداد مشاكل العنف والجنوح والجريمة ومظاهر الإرهاب ووسائل الحفاظ على السلامة العامة، لذلك تعدّ الخطورة مسألة أساسية، تشغل بال كل من رجال التشريع وعلماء الجريمة، وعلماء الاجتماع والتربية، والأطباء النفسيين الشرعيين ورجال الأمن وضبط النظام العام.

تتجاوز الخطورة مفهوم المرض العقلي؛ فليس كل مريض عقلي خطراً، والكثير من حالات الخطورة تعود إلى أشخاص لا علاقة لهم بالطب العقلي. إن مفهوم الخطورة يصطبغ بشحنة انفعالية وعاطفية قوية تتصل بصورة "المجنون الخطر" مع ما تستدعيه من مشاعر الخوف التي تعيشها المجموعة الاجتماعية على نحو لا منطقي، وتتناقله وسائل الإعلام أحياناً على نحو تناقضي:

■ إذا كان الرأي العام يعدُّ شخصاً ما خطراً على المجتمع؛ فإن تحريره من السجن أو خروجه من المستشفى العقلي يدفع للاحتجاج على أنه فعل غير طبيعي أو حتى جرمي وفضائحي.

■ وعلى النقيض - حين عدم وضوح وجه الخطورة للرأي العام - يُصبح إيداع فرد ما في السجن أو في المستشفى العقلي موضع الحديث عن عقوبات عمياء أو عن حجر تعسفي.

ودراسة الخطورة معقدة بسبب:

● تداخل مستلزمات تقنية متنوعة ومتعددة في وصفها مثل السلامة العامة، وحقوق الأفراد وحرياتهم، واحترام القانون والنظام العام، وجدوى العقاب ومكان العلاج وشروطه (في المستشفى أو خارجه، في السجن).

● اعتمادها على علوم تحمل كثيراً من الفرضيات والتساؤلات كالتي تُلفى خصوصاً في علوم الطب النفسي وعلم الجرائم وعلم الجنايات السريري.

ما يزال مستوى المعرفة في الطب النفسي في مرحلة تجميع الأعراض في متلازمات وصفية، ولم يبلغ مرحلة معرفة السببيات الإمراضية. أما بالنسبة إلى علم الجريمة فإن المعرفة هي موضع جدل قد يمس حتى تعريف الجريمة. وإلى جانب علم الجريمة النقي ذي الروح القضائية؛ هناك علم الجريمة الاجتماعي وكذلك علم الجريمة العضوي - النفسي ذو الروح الطبية. لذلك توجد تعاريف متعددة لـ"حالة الخطورة" تتضمن معاني تختلف بحسب المؤلفين ومفاهيمهم (القضائية، الطبية النفسية، الاجتماعية، الجنائية)، وحدودها غير دقيقة، وتتمايز بحسب الحضارات والمستويات الثقافية - الاجتماعية وبحسب القانون الأخلاقي السائد في المجتمع؛ فيقصر بعضهم حالة الخطورة على أشكال الاعتداء الجسدي على الأشخاص (ضرب، إيذاء، قتل، اغتصاب، انتحار، ...إلخ)، وتشمل بالنسبة إلى آخرين كل خروقات القانون بما فيها السرقات رمز الاعتداء على الممتلكات الخاصة والعامة. إذاً هناك شيء من النسبية في مفهوم الخطورة، ويبدو أن كل مجتمع له "عتبة تحمل" ما. عَرَّفَ Debuyst حالة الخطورة كالتالي "هي حدث نفسي-اجتماعي يتصف بمؤشرات تُظهر ارتفاع احتمال ارتكاب شخص ما فعلاً مخالفاً ضد الأشخاص أو الممتلكات أو كليهما". ووصف M. Benezech في عام ١٩٩٧م الخطورة بما يلي: "هي حالة أو موقف أو فعل، يُعرِّض فيها شخصٌ ما أو مجموعةُ أشخاصٍ، الآخرين لخطر مهم من العنف أو الإيذاء أو التحطيم".

تقليدياً تُعرف حالة الخطورة من زوايا متعددة:

أ- من الزاوية القضائية: تُوصف حالة الخطورة بحسب المواصفات والدلائل الوضعية للفعل الجرمي (العنف، الفجائية ،الأدوات المستخدمة... إلخ).

ب- من الزاوية السببية:

(١)- في الطب النفسي: يُستدل على الخطورة بتشخيص المرض العقلي - إن كان موجوداً- وتحري عرض العدائية المرضي، مع ملاحظة عدم وجود أي علاقة بين خطورة المرض وخطورة المريض.

(٢)- في علم الضحية victimology: مواصفات الضحية وسلوكها قد يكون عاملاً محرضاً لارتكاب الجريمة.

(٣)- في علم الجرائم: حيث حالة الخطورة ما هي إلا "لقاء مرضي" بين فرد ببنيته النفسية - العضوية والمحيط الاجتماعي الذي يعيش فيه، وفي ظرف ما مع الضحية.

ويُعدّ العبور إلى الفعل العنصر الموضوعي الذي يجعل من الفرد مخالفاً أو جانحاً أو مجرماً، ويصوغ اللقاء بين هذا الفرد من المجتمع والمؤسسة القضائية.

الفرد + الموقف (المجتمع. المحيط. الظرف) ← عبور للفعل ← جريمة + عقوبة و/او علاج + ضحية

إذاً، سهولة العبور إلى الفعل هي المؤشر الأول للخطورة، لكن هذه السهولة واحتمالاتها ليست ذات بعد فردي، وإنما تتضمن دوماً بعداً ظرفياً واجتماعياً. ومن الناحية السريرية يعتمد تشخيص حالة الخطورة على تقييم درجة الإيذاء الكامن لدى فرد متهم بقدرته على ارتكاب أفعال مضادة للمجتمع، وهنا تبرز صعوبات لا يستهان بها أمام الطبيب النفسي تتعلق بنسبية "حالة الخطورة" من جهة، وقابليتها للتغير في الزمان من جهة أخرى.

يتفق اختصاصيو علم الجريمة على أن الأسباب المولدة للجريمة متعددة، والصعوبة أمام الطبيب النفسي هي تحريه الحالة بتقنياته الطبية النفسية فقط، وهذه لا تكفي للإحاطة بباقي عناصر التقييم المطلوبة. وكذلك لا يمكن تقييم الخطورة الناجمة عن اضطرابات نفسية بمعزل عن موقف محدد؛ لأن العوامل الخارجية التي يخلقها الموقف تتداخل على نحو ثانوي مع بنية الشخصية، وتسهم في تبدلاتها، وفي الواقع يمكن لخطورة متهم ما أن تتغير تغيراً كبيراً في أثناء مرحلة التوقيف التي قد تفصل بين الفعل الجرمي (تاريخ ارتكاب الجريمة) وبين زمن المحاكمة؛ وأن شخصاً ما لا شك في خطورته في مرحلة ما ليس بالضرورة خطراً بعد عدة أشهر أو عدة سنوات.

عملياً يستند تقييم حالة الخطورة إلى مؤشرات يمكن وصفها في ثلاث مجموعات:

(أ)- المؤشرات الطبية النفسية: وترتكز على تقصي عرض العدوانية المرضية في بعض الاضطرابات العقلية، وخاصة في المتلازمات العقلية الكبيرة حيث يشاهد تشوّش السلوك الواضح، كما في خرف الشيخوخة بما فيه داء عتاهة ألزهايمر، والتخلف العقلي الشديد، والفصام الزوراني في مراحله الخصبة بالأهلاس الآمرة، والفصام في أشكاله الجامودية، والاندفاع السلوكي العنيف، والضُلَالات الاضطهادية، والهوس الغاضب والاكتئاب الجسيم مع انشغالات فكرية انتحارية فردية أو موسعة. وهذه الاضطرابات على نحو عام سهلة التشخيص بسبب تراكم المشاهدات السريرية والمعرفة الطولانية للسيرة الذاتية للمريض، ويكون إنذار الخطورة في هذه الحالات سهل المتابعة والتقييم نسبياً، وخاصة في حالة مطاوعة المريض واستجابته للعلاج.

يجب تأكيد أن تشخيص اضطراب عقلي لا يعني تشخيص حالة خطورة؛ وأن الأذى الاجتماعي عند المرضى العقليين يبقى إحصائياً محدوداً مقارنة بالإجرامية عند أفراد يُعَدون "أسوياء".

وفضلاً عن ذلك قد يكون تشخيص الخطورة الطبية النفسية عند مريض ما، وفي وقت محدد أمراً سهلاً، وعلى النقيض قد يكون من الصعب تقييم الإنذار في حالات أو أطوار أخرى على المدى القريب وليس على المدى البعيد؛ وذلك لأن طول الفترة التي توجد فيها اضطرابات سلوكية تحمل خطورة كامنة ترتبط بعوامل عديدة أخرى (تقبل المريض للعلاج، عوامل محيطية اجتماعية وقضائية وأخرى تتعلق بالضحية).

قد يقوم العلاج ذاته في بعض الحالات بتحرير المريض من أوهامه أو من عطالته، ويعيده للواقع عن طريق العبور للفعل (مثال: محاولة الانتحار لدى مريض اكتئابي بعد معالجته بمضادات الاكتئاب، من دون الانتباه الكافي لحالة القلق وعندما يزول التكبيل والتثبيط النفسي- الحركي الذي كان الاكتئاب يمارسه عليه).

إن اشتداد الأعراض النفسية، وخاصة عرض العنف والعدوانية المرضية، وطبيعة الشحنة الانفعالية المرافقة، وعدم الاستبصار بالاضطراب ورفض العلاج، كلها عوامل ترفع درجة الخطورة الجرمية التي تتفاقم بوجود مشاركات إمراضية (ضُلَال ذهاني حاد أو مزمن + حالة اكتئابية؛ شخصية مضادة للمجتمع + حالة إدمان؛ شخصية نرجسية + حالة صراعية مع تهديد بالانفصال؛ الانحرافات الجنسية المرافقة لوجود غضب تجاه الضحية مثل الميل العنيف للاغتصاب / الغلمة nymphomania / الاعتداء على المحارم/ والسادية + الكحولية).

(ب)- المؤشرات الاجتماعية: يُجمع الباحثون على أهمية عوامل الوسط الاجتماعي (العمر، الجنس، الحالة العائلية، الروابط الاجتماعية، البطالة... إلخ)؛ لكن استثمار هذه العوامل في إطار تقييم حالة الخطورة يبدو حساساً وليس سهلاً:

● **من ناحية نظرية:** إن القدرة على تقييم هذه العوامل يخرج عن نطاق الكفاءة الرسمية المعترف بها للطبيب وتأهيله المهني.

● **من ناحية عملية:** إن هذه العوامل تتبدل باستمرار، كما

تتغير حالة الخطورة؛ لأن الظروف العاطفية والعائلية والمهنية والعلاقاتية تتفاعل مع الميول الشخصية وتتبلور معها.

(ج)- المؤشرات القضائية: تملك السوابق القضائية قيمة بارزة في تشخيص حالة الخطورة، وهي المرجعية المهمة في هذا الموضوع لدى رجال القضاء، ويمكن للفعل الجرمي وحده أحياناً أن يكون الدليل على وجود اضطراب نفسي (مثال التعري الاستعراضي والبصبصة)، أو أن يكون البداية البادرية للمرض (مثال جريمة القتل غير المسوغة بوصفها عرضاً بادرياً للفصام). مع ذلك يجب على الطبيب ألا يبني تشخيصه الطبي النفسي للخطورة على السوابق القضائية للفرد وأن يدرس بعمق البنية والسيرورة الإمراضية النفسية التي قد تكون الأحداث القضائية شاركت في إظهارها فقط.

إن التدبير الطبي في مقاربة فرد يحمل خطورة ظاهرة وحالية أو كامنة ومفترضة يتبع الخطوات التالية:

● **الخطوة الأولى:** تحديد وجود الخطورة: تكون الأمور نسبياً سهلة عندما تكون مظاهرها واضحة (عنف، أو عدائية، أو شتائم، أو صراخ، أو هيجان، أو تكسير وتحطيم... إلخ)، علماً أن وجود لهجة باردة في الحديث، أو تهكم لاذع، أو نظرة حادة، أو رفض عنيد لكل اقتراب وأحياناً استجابة بالتنهدات قد توحي أيضاً إلى اضطرابات تحمل خطورة كامنة.

● **الخطوة الثانية:** تحليل عناصر المحيط ومسرح العنف: تدهور حالة المحيط (وجود قطيعة عاطفية، أو مواقف الحداد والعزلة، أو حدوث صراعات اجتماعية أو مهنية، أو توافر أدوات الإيذاء أو مواده وسهولة الحصول عليها)، وتحديد الملابسات الزمانية والمكانية ودور الحضور والأحداث التي تداخلت في مسرح نوبة العنف.

● **الخطوة الثالثة:** تقييم المؤشرات التي تؤيد تفاقم احتمال الخطورة، وقد سبق ذكرها.

● **الخطوة الرابعة:** اتخاذ الإجراءات المناسبة والمتدرجة التي يقتضيها الموقف: محاولة إقامة تواصل كلامي مع الفرد بحسب ما يقوله أو يعلنه؛ إعلامه بشكل ما عن المساعدة والرعاية المقترحة، وفي بعض الحالات إعلام عائلته ولاسيما إذا كان الموقف يتطلب تدخلاً علاجياً قسريا، أو اللجوء حين الضرورة إلى إجراءات إدارية أو قضائية تؤسس لدخول المستشفى دخولاً إلزامياً وحماية حقوقه.

تقييم الخطورة في إطار الخبرة العقلية القضائية:

يُكلف الطبيب النفسي بمهمة البحث عن الخطورة الجرمية التي يبديها المتهم حالياً، وتقييم درجة احتمال الانتكاسة الجرمية في المستقبل، وعلى الرغم من أن القيمة العلمية التنبؤية في مسألة الخطورة ضعيفة، فإنه من الممكن الحصول على وصف مستوى للخطورة يُؤشر للإجراءات العلاجية والوقائية الهادفة إلى اختزال الخطر إلى أقصى درجة ممكنة. يوجب هذا على الطبيب الخبير القيام بمقاربة شاملة والبحث والتحري عن كل المؤشرات:

أ- المؤشرات الطبية النفسية: (المذكورة آنفاً)، مع التدقيق في أعراض العدائية المرضية والعنف في السلوك ؛ هشاشة البنية الشخصية وأحداث حياتية راضة وباكرة في مرحلة الطفولة... إلخ.

ب- المؤشرات القضائية: تعرف التحليل الجنائي للملف العدلي: ويستدعي هذا من الطبيب القراءة المتأنية لضبوط الشرطة، وتقرير الطبابة الشرعية العامة، وخطورة الفعل ذاته والأداة المستعملة، ودرجة العفوية والفجائية أو الترصد في تنفيذ الجريمة، ووجود هشاشة ما عند الضحية ونتائج الجريمة على الضحية و ذويها، وأخيراً سلوك المتهم في مكان توقيفه. كل ذلك يؤلف عناصر تساعد الخبير على تقدير أدق للخطورة الحالية والمستقبلية لدى المتهم، وعلى الطبيب تذكر القاعدة في علوم الجريمة التي تقول: في كل الحالات الصراعية تزداد خطورة العبور للفعل الجرمي طرداً مع ازدياد الاقتراب العاطفي والجغرافي من الشخص.

ج- المؤشرات الاجتماعية: يمكن للطبيب الخبير أن يتوصل إلى رأيٍ أفضل عن الخطورة الحالية والمستقبلية للمتهم المريض عندما يبحث عن العوامل الإيجابية التي تحمي الشخص وتساعده على العودة للاندماج في المجتمع بعد إخلاء سبيله، ومنها: التقدم في العمر، وغياب السوابق الطبية النفسية والجرمية، وسيرة حياتية متوازنة نسبياً، وندم وتوبة صادقة، ورغبة صريحة وواضحة بالتحسن تحت الرعاية الطبية - النفسية ومتابعة التأهيل التربوي الهادف إلى ملافاة المشاكل والحاجات التي أسهمت في العبور للفعل الجرمي، توفر دعم عائلي واجتماعي ملائم، وأخيراً تواصل إيجابي مع المحيط والآخرين، ووضع برنامج مشروع مستقبلي واقعي وموضوعي.

إذاً على الطبيب الخبير أن يتقيد بالأخلاقيات المهنية والمنهجية العلمية، وبالتالي عدم إطلاق عبارات تحتوي على حكم ذي طابع أخلاقي (الابتعاد عن توصيف الجريمة بأنها بشعة أو شنيعة... إلخ)، وألا يسمح لاعتباراته الشخصية أن تتداخل مع نظرته للمتهم، وأن يحتفظ لنفسه بكل معلومة قد يحصل عليها خلال قيامه بخبرته التي ليس لها علاقة

بموضوع الخبرة. وعليه أيضاً أن يلتزم بالانتساب إلى التصنيف الرسمي للاضطرابات النفسية ومعرفة مطابقتها مع التعابير القضائية المتداولة. وعلى الرغم من أن رأي الخبراء لا يُقيد المحكمة ولا يُلزمها ولها أن تحكم بخلافه، فالمحكمة لا تقضي إلاّ على أساس ما تطمئن إليه؛ لذا على الخبير معرفة حدود إمكاناته لكي لا تكون استنتاجاته ذاتها خطراً على المسار المتوازن والمفترض للعدالة.

في المحصلة:

إضافة إلى النصوص الواردة في لائحة نظام واجبات الطبيب وآداب المهنة - على نحو عام - التي تصدرها نقابة الأطباء، ونظراً للسمات المميزة للطب النفسي الذي يُركِّز على النفس - العقل أي النواة المركزية للشخص في فرادته واستقلاليته وحريته جاء إعلان مدريد بتوصيات أخلاقية إرشادية في ممارسة هذا الاختصاص، واعتمدت لجنة الأخلاقيات في الجمعية العالمية للطب النفسي عام ١٩٧٧م إعلان هاواي الذي أعيد تحديثه في ڤيينا عام ١٩٨٣م ووافق عليه المجلس العام في ١٩٩٦/٨/٢٥م في مدريد، وتم تأكيده في يوكوهاما عام ٢٠٠٢؛ وأهم ما جاء في هذا الإعلان: إن الطب النفسي هو علم وفن، يجتهد بتقديم أفضل العلاجات والرعاية والحماية المتاحة للمرضى النفسيين بما يتماشى مع أحدث المعطيات العلمية المتفق عليها والتي تتدخل بأقل قدر ممكن في حرية المريض؛ ويجب على الطبيب أن يتقبل هذا الأخير بوصفه شريكاً في العملية العلاجية مع سعيه المستمر إلى تحسين الصحة النفسية وتقليل المعاناة وحماية الحياة؛ فهو ضد ما يدعى "القتل الرحيم"، وعليه عدم المشاركة في تقييم الأهلية العقلية للمحكوم بالإعدام، وألا ينصب نفسه وكيلاً عن المريض في اتخاذ قرار نقل الأعضاء مثلاً.

الطب النفسي هو اختصاص أساسه الإصغاء للآخر؛ إذ أن دور الفحوص التكميلية المخبرية ما يزال محدوداً في الوقت الحاضر؛ لذا تكتسب العلاقة العلاجية أهمية قصوى، ويجب أن تتصف بالاحترام والثقة والسرية والخصوصية الفردية. وعلى الطبيب النفسي أن ينتبه إلى الألم النفسي لدى المريض، وأن يتحرى الأعراض بحسب التاريخ الشخصي والسيرة الذاتية للمريض، وألا يختزل الشخص إلى سلوك خطر أو إلى حالة مرضية أو اضطراب يحمل خطورة كامنة.

والطبيب النفسي يعي أن معظم الأفكار والنظريات العلمية في الطب النفسي لم تستقر بعد، والمعرفة ما تزال هنا في مستوى التلازمات الوصفية للأعراض ولم تبلغ بعد مستوى المعرفة السببية. وينجم عن اختلاف المدارس النظرية في مفاهيم التشخيص والتصنيف والعلاج اختلاف التطبيق للأولويات في الممارسة اليومية، وفي برامج التخطيط للصحة النفسية على نحو عام. وإذا كانت كلمة "الشك" سيدة العبارات في الطب الشرعي العام فإنها تحتفظ بموقعها عن جدارة في الطب النفسي الشرعي؛ لذلك على الطبيب التأكد من المعلومات التي تصله قبل أن يُفتي فيها برأي دامغ، فقد تصله معلومات ناقصة أو مغلوطة توجب عليه الحذر منها وعدم تبنيها وبناء رأيه عليها، لأن الاجراءات الناجمة عن ذلك قد تستدعي التضييق على حرية الفرد بالاستشفاء الإلزامي أو المعالجة القسرية، أو يكون لها انعكاسات على أهليته المدنية. أما الطبيب في موقف الخبير وإعطاء رأيه بما يخص المسؤولية الجزائية وتقييم درجة الخطورة الحالية والمستقبلية فيتحتم عليه أن يبقى في حقل الحيادية، وعلى أساس تقني، وألا يدلي برأي دامغ إذا لم يكن عنده من المعلومات المؤكدة ما يكفي لذلك، وأن يتذكر أن تقييم الخطورة الواقعية يتطلب دوماً إلى جانب تقييم خطورة الشخص المريض خطر الموقف الذي تتراكم فيه عوامل عديدة لها شأن في العبور للفعل الجرمي. وإذا كان من الممكن إحصائياً التنبؤ بالخطورة المستقبلية فإنها تبقى غير متوقعة في فردانيتها وتعقيداتها، وفي حراكها (ديناميكيتها) والعوامل المتدخلة فيها.

وبعد أن اتسم النصف الثاني من القرن العشرين باكتشافات مهمة في مجال الأدوية النفسية، وبتقدم العلوم العصبية فقد أدى ذلك إلى معرفة أفضل لعمل الدماغ، وبتعاظم الأهمية المعطاة للطب النفسي الاجتماعي مع انتقاد عمل المؤسسات العقلية المغلقة ودورها في إزمان المرض، وبتزايد مشاكل الإدمان والعنف، فقد جاء القرن الحالي ومعه تحول المريض العقلي من حالة "غرض للعلاج" إلى حالة "شخص عضو مشارك" ومساهم في إنضاج برنامج العلاج والرعاية والاندماج في المجتمع.

أصبح من غير الممكن التفكير بتقديم الرعاية الطبية النفسية لمحتاجيها خارج إطار المقاربة الشاملة ذات المستويات الثلاثة: بيولوجية- نفسية- اجتماعية؛ لقد انزاح الاهتمام من حقل المريض العقلي إلى حقل الصحة النفسية والألم النفسي والاجتماعي، مما يحمل خطورة كامنة ومتصاعدة إذا استمر التمادي بإعطاء صبغة طبية نفسية لمسائل اجتماعية. وبالمقابل هناك خطر تمييع مسائل الاضطرابات النفسية إذا استخدمت مقاربة اجتماعية بحتة. والاستنتاج

الذي يفرض نفسه هو أن الطب النفسي سيكون في المستقبل القريب ميداناً خصباً لحراك مستمر في المفاهيم الأخلاقية والتشريعات القانونية للحاق بتقدم المعرفة العلمية من جهة، واحترام حقوق الإنسان الشخصية من حرية واستقلالية وفرادة في المجتمع الذي يعيش فيه من جهة أخرى.

البحث	الصفحة